

Yüksek İhtisas Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Dergisi

Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences

Cilt/Volume 4 | Sayı/Issue 1 | Nisan/April 2023

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) Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı 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: Mayıs 2023

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

Prof. Dr. Rabet GÖZİL

Baş Editör / Editor-in-Chief

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

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Prof. Dr. Meltem REFİKER EGE, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara
E-posta: meltemege2516@gmail.com

Doç. Dr. Müjde ÇALIKUŞU İNCEKAR, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık
Bilimleri Fakültesi, Ankara
E-posta: mujdecalikusuincekar@yiu.edu.tr

Yazı İşleri Müdürü / Publishing Manager

Duygu TALAKACI, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ankara
E-posta: duygutalakaci@yiu.edu.tr

İstatistik Danışmanı / Consultant in Statistics

Prof. Dr. Selim Yavuz SANISOĞLU, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Ankara
E-posta: yavuzsanisoglu@ybu.edu.tr

Dil Editörü / Language Editor

Dr. Samad J. SHIRVAN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ankara
E-posta: samadjoshanishirvan@yiu.edu.tr

Redaksiyon / Reduction

Dr. Dilek ÇEVİK, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: dilekcevik@yiu.edu.tr

Dr. Ülker ÇUHACI, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: ulkerchuhaci@yiu.edu.tr

Dr. Aylin GÜÇLÜ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Ankara
E-posta: aylinguclu@yiu.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
web: <https://dergi.yuksekihtisasuniversitesi.edu.tr/>
E-posta: yiuidergi@yiu.edu.tr

Teknik Destek / Technical Support

Abdullah Zübeyir TIRAŞOĞLU

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: sukruoguzozdamar@yiu.edu.tr

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Prof. Dr. Meltem REFİKER EGE, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara
E-posta: meltemege2516@gmail.com

Doç. Dr. Müjde ÇALIKUŞU İNCEKAR, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara
E-posta: mujdecalikusuincekar@yiu.edu.tr

Yazı İşleri Müdürü / Publishing Manager

Duygu TALAKACI, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ankara
E-posta: duygutalakaci@yiu.edu.tr

İstatistik Danışmanı / Consultant in Statistics

Prof. Dr. Selim Yavuz SANISOĞLU, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: yavuzsanisoglu@ybu.edu.tr

Dil Editörü / Language Editor

Dr. Samad J. SHIRVAN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ankara
E-posta: samadjoshanishirvan@yiu.edu.tr

Redaksiyon / Reduction

Dr. Dilek ÇEVİK, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: dilekcevik@yiu.edu.tr

Dr. Ülker ÇUHACI, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: ulkerchuhaci@yiu.edu.tr

Dr. Aylin GÜÇLÜ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara
E-posta: aylinguclu@yiu.edu.tr

Danışma Kurulu / Advisory Board*

Prof. Dr. Ertuğrul AKŞAHİN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

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

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

Prof. Dr. Fatih AKBIYIK, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Murat AKIN, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Neriman AKYOLCU, İstinye Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. Sultan AYAZ ALKAYA, Gazi Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Naime ALTAY, Gazi Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Ankara

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

Prof. Dr. Enver ATALAR, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Ertan AYDIN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

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

Doç. Dr. Burcu AYKANAT GİRGIN, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. Aynur AYTEKİN ÖZDEMİR, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. Mehmet AYVAZ, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Erdal Birol BOSTANCI, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Levent BİRİNCİOĞLU, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Doç. Dr. Gönül BODUR, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

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

Prof. Dr. Ali BÜLBÜL, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul

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

Prof. Dr. Funda BÜYÜKYILMAZ, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

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

Prof. Dr. Deniz Nazire ÇAĞDAŞ AYVAZ, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Haşim ÇAKIRBAY, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Nurcan ÇALIŞKAN, Gazi Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Hicran ÇAVUŞOĞLU, Hacettepe Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Levent ÇELEBİ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Leyla DİNÇ, Hacettepe Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Bengül DURMAZ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Bahadır EGE, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Aydan ERCAN, Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Edirne

Doç. Dr. Şule ERGÖL, Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kırıkkale

Prof. Dr. Şükran ERTEEN, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Muazzez GARİPAĞAOĞLU DENİZHAN, Fenerbahçe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. Gökhan GEDİKOĞLU, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Duygu GÖZEN, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

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

Prof. Dr. Gülsen GÜNEŞ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. H. Canan HASANOĞLU, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Kıymet İKBAL BAKAL, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Alper İSKİT, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Mevlüde KARADAĞ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Ertuğrul KAYAÇETİN, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. İlke KESER, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Nezihe KIZILKAYA BEJİ, Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

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

Doç. Dr. Nevra KOÇ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Doç. Dr. Tuba KOÇ ÖZKAN, Adıyaman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Adıyaman

Prof. Dr. Bülent MERTOĞLU, Marmara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. Münevver MORAN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Osman Arıkan NACAR, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Aydın NADİR, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Fatma NİŞANCI KILINÇ, Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kırıkkale

Prof. Dr. Ayşe OKANLI, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. Fatma ÖZ, Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Doç. Dr. Selen ÖZAKAR AKÇA, Hitit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çorum

Prof. Dr. Ayfer ÖZBAŞ, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

Doç. Dr. Fatih ÖZBEY, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Dilara Fatoş ÖZER, İstanbul Bilgi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. Zekai ÖZTÜRK, Hacı Bayram Veli Üniversitesi, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Feyza Ayşenur PAÇ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Ülkü POLAT, Gazi Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir

Prof. Dr. Sevim SAVAŞER, Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. F. Nurhayat SAYDAM, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. F. Deniz SAYINER, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Eskişehir

Prof. Dr. Selda SEÇKİNLİ, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

Doç. Dr. Betül SÖNMEZ, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. Kadirhan SUNGURUĞLU, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Nevin ŞANLIER, Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Doç. Dr. Fatih TARLAK, İstanbul Gedik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. Meltem TAŞBAKAN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Prof. Dr. Mehmet Yavuz TAŞKIRAN, İstanbul Gedik Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, İstanbul

Doç. Dr. Ayşe Yasemin TEZER TEKÇE, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Muharrem TOLA, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

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

Prof. Dr. Ahmet Tuncay TURGUT, Ankara Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Doç. Dr. Oktay YANIK, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Doç. Dr. Gökhan YAZICI, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Suzan YILDIZ, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. Fatmagül YUR, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Muğla

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 Türkiye Atıf Dizini, Türk Medline tarafından indekslenmektedir.

Editör

Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-mail: sukruoguzozdamar@yiu.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) Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere dört ayda bir yayımlanan hakemli bir dergidir. 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 editoryal standartlara uyar.

Derginin editoryal ve yayın süreçleri 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 biçimlendirilmiştir. Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'nin (Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences) editoryal ve yayın süreçleri, Akademik Yayıncılıkta Şeffaflık ve En İyi Uygulama (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir. Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'nin (Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences) Editörleri WAME Yöneticiler Birliğinin onaylanmış olduğu editörler politikasını desteklemektedir. Dergi, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi'nin yayımlamış olduğu Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makaleler İçin Gerekli Standartlar ile tam bir uyum göstermektedir (Güncelleme Aralık 2019 - <http://www.icmje.org/icmjerecommendations>).

Makale Gönderme

Tüm yazarlar makalelerini <https://dergi.yuksekihtisasuniversitesi.edu.tr/> sitesindeki makale gönderme linki aracılığı ile gönderilmelidir. Makalelerin hakemler tarafından hızlı değerlendirilebilmesi ve basımlarındaki gecikmelerin önlenmesi için elektronik ortamda gönderilmesi gerekmektedir. Makaleler Word dokümanı (.doc) veya zengin metin biçimi (.rtf) olarak gönderilmelidir. Her makalenin başında yazı başlığı, özet ve "medline" kurallarına göre düzenlenmiş anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Makale için iletişim kuracak tüm yazarların gerekli iletişim bilgileri olmalıdır. Tüm şekil, tablo ve gerekli görülen ek dokümanlar da aynı adrese gönderilmelidir. Yazarlar aynı sistem üzerinden Telif Hakkı Devri ve Finansal Durum'u belirten ve yazının orijinalliğinin beyan edildiği, sorumlu yazarın imzaladığı formu da gönderilere eklemelidir.

Editoryal Politika

Tüm makaleler bilimsel katkıları, orijinallikleri ve içerikleri açısından bilimsel komite tarafından değerlendirilir. Yazarlar verilerin doğruluğundan sorumludurlar. 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 malı haline gelir ve yazıların telif hakkı Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences) adına alınır. Daha önce herhangi bir dilde basılmış olan yazılar dergide basılmak üzere değerlendirilmez. Yazarlar Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'ne (Yüksek İhtisas University Journal of 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 (updated in December 2019 - <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.

Makalelerin Hazırlanması

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'ne (Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences), 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 edecektir. Yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılaması gerekmektedir. 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 fikrinsel içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak.
3. Yazının yayından 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 "Giriş", "Materyal ve Metot", "Bulgular" ve "Sonuç" alt başlıklarını içermelidir. Araştırma makaleleri için sözcük sayısı sınırları Tablo 1'dedir.

Özet: Araştırma makalelerin özeti Giriş, Materyal ve Metot, Bulgular ve Sonuç bölümlerinden oluşmalı. 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: Özet bölümünün altında verilmeli ve en fazla altı adet olmalıdır. Anahtar sözcüklerin Türkiye Bilim Terimleri'nden seçilmesine özen gösterilmelidir (<http://www.bilimterimleri.com>).

Giriş : Giriş bölümünde niçin bu çalışmayı yapmaya ihtiyaç duyduğunuz ve amacınızı sadece önemli makalelere atıfta bulunarak belirtiniz.

Materyal ve Metot: Materyal ve Metot bölümünde planınızı, hastalarınızı, deney hayvanlarınızı, materyal ve kontrollerinizi, kullandığınız çalışma

Table 1. Makale türleri için kısıtlamalar

Makale türü	Sözcük sınırı	Özet sözcük sınırı	Kaynak sınırı	Tablo sınırı	Resim sınırı
Araştırma Makalesi	4000	250 (Alt başlıklı)	30	6	7 ya da toplamda 15 resim
Derleme	5000	250	50	6	10 ya da toplamda 20 resim
Olgu Sunumu	1500	150	15	Tablo yok	10 ya da toplamda 20 resim
Editöre Mektup	1000	Uygulanamaz	5	Tablo yok	Resim yok

yöntemlerinizi ve uyguladığınız istatistiksel yöntemi açıklayınız. Etik konularla ilgili izinleri yukarıda açıklandığı gibi belirtiniz, ilaçların jenerik isimleri ile birlikte üretici adı ve üretildiği ülkeyi belirtiniz.

Bulgular: Bulgularda istatistiksel metotlarla desteklenmiş bulgularınızı ayrıntılı olarak belirtiniz. Sadece en önemli bulgularınızı vurgulayınız; bu bölümde bulgularınızı diğer araştırmalarla karşılaştırmayınız. Bu tip karşılaştırmalar tartışma bölümüne saklanmalıdır. Şekil ve tablolar metin içinde verilen bulguları desteklemeli tekrar etmemelidir; verinin metin, tablo veya şekil şeklindeki sunumların sadece bir tanesinde gösterilmesi yeterlidir.

Tartışma /Sonuç : Bulgularınızın önemini ve farkını vurgulayın ancak sonuç bölümünde sunulan detayları tekrarlamayın. Görüşlerinizi sadece çalışmanızda bulduğunuz gerçeklerle desteklenecek şekilde sınırlayınız, araştırmadığınız ya da gösteremediğiniz varsayımları tartışmaya eklemeyiniz. Bulgularınızı başka araştırmalarla karşılaştırınız. Bu bölümde bulgular bölümünde belirtilmemiş yeni veri sunulmamalıdır.

Kaynaklar

- Kaynaklar arabik sayılarla, metin içerisindeki aynı sıralamayla referanslar listesinde yer almalıdır.
- Metin içinde kaynak atıfları cümle sonlarında ve parantez içinde verilmelidir.
- Kaynakları "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makaleler için Gerekli Standartlar"a uygun olarak hazırlayınız (updated in December 2019- <http://www.icmje.org/icmjerecommendations>).
- Dergi kaynak yazım stili NLM (National Library of Medicine) stildir. Kaynaklarda yazarların hepsi yazılmalı, yazar sayısı altıdan fazla ise sonrası "et al" şeklinde kısaltılmalıdır (https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/cit_format.html).
- Dergi kısaltmaları "MEDLINE"a uygun olarak yazılmalıdır.

Dergiler için;

Dilaveris P, Batcvarov V, Giafalos J, Michaelides AP, Liakos C, Antoniadis C, et al. Comparison of different methods for manual P wave duration measurement in 12" lead electrocardiograms. Pacing and Clin Electrophysiol 1999;22:1532-1538.

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]

Kitap bölümü için;

Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The Long QT Syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, editors. Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2000. p. 597-615.

Diğer referans örnekleri için bakınız: "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".

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 lütfen Tablo 1'e bakınız.

Olgu Sunumu

Çok nadir görülen, yeni bir bulgunun ya da yeni bir birlikteliğin tanımlandığı, tanı ve tedavide güçlük 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'dedir.

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.

Düzeltilmeler

Düzeltilme talepleri ve eleştiriler iletişim adresi belirtilen yazara gönderilir. Basımın gecikmemesi için istenen düzeltmeler en kısa zamanda cevaplandırılmalıdır. Revizyonların cevapları ile geri gönderilmesi en geç 15 gün içinde olmalıdır. Editörler kurulu 15 günden sonraya kalan revizyonlarda makaleyi reddetme hakkını saklı tutar. Tüm hakemlerin görüşlerine cevap yazılmalıdır ve yapılan düzeltmelerin sayfa numarası ile satır sırası belirtilmelidir. Yapılan tüm değişikliklerin metin üstünde koyu olarak belirtildiği bir kopya ile düzeltmeler yapıldıktan sonraki son halinin temiz bir kopyası birlikte gönderilmelidir. Sunulan kaynakların ve verilerin doğruluğundan yazarlar sorumludur. Hatalı, aldatıcı veya yanlış yönlendirici bilgilerin varlığı fark edildiğinde Baş-Editör makaleyi bilimsel literatürden çekme ve bunu duyurma hakkına sahiptir.

Editöryal İletişim

Prof. Dr. Şükrü Oguz ÖZDAMAR

E-mail: sukruoguzozdamar@yiu.edu.tr

Yayın Hizmetleri: BAYT

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

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

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

Aims and Scope

Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences (YIU Sağlık Bil Derg), 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 the Turkish Citation Index, Turkish Medline.

Editor-in-Chief

Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR

Yüksek İhtisas University, Medical Faculty, Ankara
E-mail: sukruoguzozdamar@yiu.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 a peer-reviewed journal 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. Yüksek İhtisas University Journal of 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 Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences comply with the principles of Transparency and Best Practice in Academic Publishing (doaj.org/bestpractice). The Editorial Board of the Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences endorses the editorial policy statements approved by the WAME Board of Directors. The journal is in compliance with the uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (updated in December 2019 - <http://www.icmje.org/icmjerecommendations>).

Submission of Manuscripts

All manuscripts should be sent to manuscript submission link in <https://dergi.yuksekihtisasuniversitesi.edu.tr/> web site by electronically. Only online submissions are accepted for rapid peer-review and to prevent delay in publication. Manuscripts should be prepared as word document (.doc) or rich text format (.rtf). The title, abstract, and key words (according to medical subject headings) should be provided in English and in Turkish at the beginning of each article. All manuscripts should be sent to electronically. Attach the manuscript, all figures, tables and additional documents. Please also attach the cover letter with "Assignment of Copyright and Financial Disclosure" forms, check-list of below mentioned guidelines according to the type of the manuscript.

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 Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences. Articles previously published in any language will not be considered for publication in the journal. Authors can not 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 (updated in December 2019 - <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.

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 Method", "Results" and "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 Method, 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.

Key Words

Key Words 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.

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	7 or total of 15 images
Review Article	5000	250	50	6	10 or total of 20 images
Case Report	1500	150	15	No tables	10 or total of 20 images
Letter to the Editor	1000	No abstract	5	No tables	No images

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

State the importance and significance of your findings but do not repeat the details given in 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.

References

- Number references in Arabic numerals alphabetically starting with number "(1)".
- The numbers should be written in parentheses at the end of sentences.
- Use the form of the "Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals" (updated in December 2019-<http://www.icmje.org/icmjerecommendations>).
- The journal reference writing style is NLM (National Library of Medicine) style. List all authors. If authors are more than six, use "et al" (https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/cit_format.html).
- Journal titles should conform to the abbreviations used in "MEDLINE".

For Journals

Dilaveris P, Batcvarov V, Giafalos J, Michaelides AP, Liakos C, Antoniadis C, et al. Comparison of different methods for manual P wave duration measurement in 12" lead electrocardiograms. *Pacing and Clin Electrophysiol* 1999;22:1532-1538.

For Book Chapter

Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The Long QT Syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2000. p. 597- 615.

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 Ekim 2020. <https://doi.org/10.29399/npa.27378>. [E-pub ahead of print]

For other reference types, please refer to "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".

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 Table 1 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 Table 1 below for word count 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 topics 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.

Revisions

Revisions will be sent to the corresponding author. Revisions must be returned as quick as possible in order not to delay publication. Deadline for the return of revisions is 15 days. The editorial board retains the right to decline manuscripts from review if authors' response delay beyond 15 days. All reviewers' comments should be addressed and revisions made should be started with page and line of the text. Send a highlighted copy indicating the revisions made and a clear copy of the revised manuscript. Authors are responsible for the truth of presented data and references. Editor-In-Chief has the right to withdraw or retract the paper from the scientific literature in case of proven allegations of misconduct.

Editorial Contact Person

Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR

E-mail: sukruoguzozdamar@yiu.edu.tr

Publishing Services: BAYT

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

Phone: +90 312 431 30 62 • **Fax:** +90 312 431 36 02

E-mail: info@bayt.com.tr • www.bayt.com.tr

İçindekiler / Contents

Cilt / Volume 4 | Sayı / Number 1 | Nisan / April 2023

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

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

- 1 **Çocuk Servislerinde Çalışan Hemşirelere Ağrı Değerlendirmesine Yönelik Verilen Eğitimin Etkisi: Yarı Deneysel Çalışma**
The Effect of Training on Pain Assessment to Nurses Working in Pediatric Services: A Semi-Experimental Study
Gülşah Yapıcı, Tülay Kuzlu Ayyıldız
- 7 **Effects of NO, H₂S and CO on Thiol/Disulfide Balance and Advanced Oxidation Protein Products in Hippocampus and Serum**
Hipokampus ve Serumda NO, H₂S ve CO'nun Tiyol/Disülfid Dengesi ve İleri Oksidasyon Protein Ürünleri Üzerindeki Etkileri
Cigdem Cicek, Veysel Baskin, Kevser Erol

DERLEME / REVIEW

- 13 **Alzheimer Hastalığında Antosiyaninlerin Önemi**
The Importance of Anthocyanins in Alzheimer's Disease
Yeliz Güçer Öz, Zeynep Göktaş

Çocuk Servislerinde Çalışan Hemşirelere Ağrı Değerlendirmesine Yönelik Verilen Eğitimin Etkisi: Yarı Deneysel Çalışma

The Effect of Training on Pain Assessment to Nurses Working in Pediatric Services: A Semi-Experimental Study

Gülşah Yapıcı¹, Tülay Kuzlu Ayyıldız²

^{1,2}Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu araştırma, çocuk servislerinde çalışan hemşirelere ağrı değerlendirmesine yönelik verilen eğitimin etkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Ön test-son test kontrol gruplu yarı deneysel nitelikteki bu araştırmanın örneklemini Zonguldak ilinde bulunan hastanelerin çocuk servislerinde çalışan 90 hemşire oluşturmuştur. Veriler; Kişisel Bilgi Formu ve Hemşirelerin Çocuklarda Ağrı Değerlendirmesine Yönelik Bilgi Düzeylerini Belirleme Formu ile toplanmıştır.

Bulgular: Çocuk servislerinde çalışan hemşirelere verilen eğitim programı öncesi (birinci ölçüm), girişim ve kontrol gruplarındaki hemşirelerin bilgi puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.265$; $p>0.05$). Ancak eğitim bitimindeki ikinci ölçümde ($p=0.009$; $p<0.01$) ve beş hafta sonraki üçüncü ölçümde ($p=0.001$; $p<0.01$) bilgi puan ortalamaları arasında girişim grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Girişim ve kontrol grubundaki hemşirelerin bilgi puan ortalamalarının zaman içindeki değişimleri incelendiğinde girişim grubunda yer alan hemşirelerin; ikinci ve üçüncü ölçüm bilgi puanlarının birinci ölçüm bilgi puanından yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0.007$; $p<0.01$).

Sonuç: Çocuk servislerinde çalışan hemşirelere çocuklarda ağrı değerlendirmesine yönelik verilen eğitimin etkili olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Ağrı değerlendirmesi, çocuk, hemşire

ABSTRACT

Objectives: This research was conducted to determine the effect of the training given to nurses working in pediatric services on pain assessment.

Methods: The sample of this semi-experimental study consisted of 90 nurses working in the pediatric clinics of the hospitals in Zonguldak Province. Data has been collected with The Personal Information Form through the Data Collection Form, which evaluates the impact of the training.

Results: There was no significant difference between the knowledge point averages of the nurses in the intervention and control groups before the training program given to the nurses working in pediatric clinics (first measurement) ($p=0.265$; $p>0.05$). However, a statistically significant difference was found between the mean scores of the intervention group in the second measurement ($p=0.009$; $p<0.01$) and the third measurement ($p=0.001$; $p<0.01$) after five weeks. When the changes in the mean scores of the nurses in the intervention and control groups over time are analyzed, the nurses in the intervention group; the first measurement information scores were lower than the second and third measurement information scores, and the difference was statistically significant ($p=0.007$; $p<0.01$).

Conclusion: It has been determined that the training given to nurses working in pediatric services on pain assessment in children is effective.

Keywords: Pain assessment, child, nurse

Cite this article as: Yapıcı G., Kuzlu Ayyıldız T. Çocuk Servislerinde Çalışan Hemşirelere Ağrı Değerlendirmesine Yönelik Verilen Eğitimin Etkisi: Yarı Deneysel Çalışma. YIU Sağlık Bil Derg 2023;4:1-6.

Giriş

Ağrı, vücutta bir bölgede oluşan, doğal nedenlerle ortaya çıkabilen, bireyin daha önceki tecrübeleri ile ilişkili, emosyonel ve duyuşsal, memnun olunmayan bir deneyimdir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği'ne (International Association for the Study of Pain (IASP)) göre ağrı, “vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan,

bireyin geçmiş deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyum” olarak tanımlanmıştır (1).

Ağrı evrensel bir olgu olmasına rağmen algılanması, yaş ve kültür gibi birçok kişisel özelliğe bağlı olarak her bireyde değişiklik gösterdiğinden son derece öznelidir. Bu nedenle, ağrının değerlendirilmesinin en güvenilir yolu ağrıyı yaşayan

*Bu araştırma makalesi Gülşah Yapıcı'nın yüksek lisans tez çalışmasından üretilmiştir.

Yazışma Adresi/Correspondence Address: Tülay Kuzlu Ayyıldız, Doç. Dr. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Zonguldak, Türkiye. E-posta: tayyildiz67@hotmail.com
G.Y.: 0000-0002-3417-2367; T.K.A.: 0000-0002-8924-5957

Geliş Tarihi/Received: 23.12.2022, Kabul Tarihi/Accepted: 28.04.2023, Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date: 18.05.2023



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

kişinin ifadesidir. Ancak, çocuklarda ağrı değerlendirilmesi kendilerini yeterince ifade edememeleri ve öz bildirim sağlayamamalarından dolayı oldukça zordur (2).

Ağrı, çocuklar tarafından oldukça stresli ve korkulan bir deneyim olmasından dolayı sağlık çalışanları tarafından en zor yönetilen süreçlerden biridir (3,4). Çocuklarda doğru ağrı yönetiminde birincil faktör ağrının doğru bir şekilde değerlendirilebilmesidir. Bu nedenle çocuk servislerinde çalışan hemşirelerin ağrıya neden olan faktörleri tanımaları ve ağrı değerlendirme yöntemlerini bilmeleri önemlidir (5-7). Özellikle küçük yaş grubu çocuklarda ağrı değerlendirmesinin güç olması ve hemşirelerin bu konuda yeterli eğitim almaması gibi sebeplerle ağrı değerlendirmesi yeterli olarak yapılamamaktadır (8,9).

Çocuklarda ağrı değerlendirilmesinde, özellikle hemşirelerin ağrı konusunda bilgi ve deneyim sahibi olması önemli bir faktördür (5,7,9,10). Uygun ve yeterli ağrı bakımının sağlanabilmesinde, çocuk servislerinde çalışan hemşirelerin eğitim ve çalışma hayatları süresince ağrı ve değerlendirilmesi konusunda eğitim verilmesi gerektiği ifade edilmektedir (9,10). Bu amaçla araştırma, çocuk sağlığı ve hastalıkları servislerinde çalışan hemşirelere ağrı değerlendirmesine yönelik verilen eğitimin etkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metot

Araştırmanın Tipi

Araştırma ön test-son test kontrol gruplu yarı deneysel tipte yapılmıştır.

Araştırmanın Hipotezi

H₁ Çocuk servislerinde çalışan girişim grubundaki hemşirelerin ağrıya yönelik bilgilenme puan ortalamaları kontrol grubundaki hemşirelerden yüksektir.

Araştırmanın Yeri ve Tarihi

Araştırma, Zonguldak ilinde bulunan kadın doğum ve çocuk hastalıkları hastanesi ile üniversite hastanesinin çocuk sağlığı ve hastalıkları servislerinde Kasım 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi

Araştırmanın evrenini; kadın doğum ve çocuk hastalıkları hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları servislerinde çalışan 48 hemşire ile üniversite hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları servislerinde çalışan 68 hemşire olmak üzere toplam 116 hemşire oluşturmuştur. Örneklem sayısı, araştırmanın başlangıcında yapılan güç analizine göre, 0.8 etki büyüklüğü ve 0.80 güç (power) ile grup başına alınması gereken minimum hemşire sayısı 30 olarak belirlenmiştir. Çalışmada girişim ve kontrol grubu arasında etkileşim olmaması ve bilgi puanlarını etkilemesi için kura yöntemi ile bir hastanede görev yapan hemşireler girişim diğer hastanede görev yapan hemşireler kontrol grubu

olarak belirlenmiştir. Üniversite hastanesi girişim grubu, devlet hastanesi kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Eğitimlerin başlangıcında girişim grubuna 59, kontrol grubuna 38 hemşire alınmıştır. Son ölçek uygulamasında kontrol grubundan yedi hemşirenin soru formu, tam olarak doldurmadıkları için analiz öncesi örneklemden çıkarılmıştır. Böylece araştırmanın tüm aşamaları, girişim grubunda 59 hemşire ile kontrol grubunda 31 hemşire ile tamamlanmıştır. Veri toplama aşamaları Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) 2010 (Şekil 1) akış semasında sunulmuştur (11).

Veri Toplama Araçları

Verilerin toplanmasında; Kişisel Bilgi Formu, Çocuklarda Ağrı Değerlendirmesine Yönelik Bilgi Düzeylerini Belirleme Formu, Çocuklarda Ağrı Değerlendirmesi Eğitim Kitapçığı kullanılmıştır.

Kişisel Bilgi Formu

Bu form iki bölümden oluşmaktadır. Formda birinci bölümde, hemşirelerin sosyo-demografik ve çalışma yaşamına yönelik 21 açık ve kapalı uçlu soru yer almaktadır. İkinci bölümde, ağrı değerlendirme ile ilgili kişisel deneyimlerinin belirlenmesine yönelik 19 açık uçlu ve kapalı uçlu olmak üzere toplamda 40 soru yer almaktadır (10,12-13).

Çocuklarda Ağrı Değerlendirmesine Yönelik Bilgi Düzeylerini Belirleme Formu

Bu form hemşirelerin çocuklarda ağrı ve ağrı değerlendirmesi konusunda bilgi düzeylerini değerlendirmek amacıyla Korkmaz ve Akgün Kostak (2015) tarafından hazırlanmıştır. Form 33 maddeden oluşmaktadır. Çocuklarda ağrı ile ilgili doğru ve yanlış önermeler şeklinde verilen “doğru ya da yanlış” olarak işaretlenmesi istenen ifadelerden oluşmaktadır (12).

Formun kullanımının uygunluğu için çocuk sağlığı ve hastalıkları alanında uzman kişilerden görüşler alınmıştır. Uzmanlardan gelen öneriler doğrultusunda soru formunu geliştiren kişilerinde onayı alınarak formun ismi “Çocuklarda Ağrı Değerlendirmesine Yönelik Bilgi Düzeylerini Belirleme Formu” olarak değiştirilmiş, doğru, yanlış sınıflamasının yanına fikrim yok ifadesi eklenmiştir. Maddelerden elde edilen puanlar, doğrular 1, yanlış ve fikrim yok şeklinde belirtilen cevaplar 0 (sıfır) şeklinde kodlanarak elde edilmektedir. Formdan alınacak puanlar 0 ile 33 arasında değişmektedir.

Soru formunun içerik geçerliliği için 15 uzman görüşüne başvurulmuş ve 14 uzmandan geri bildirim alınmıştır. Uzmanlardan alınan öneriler doğrultusunda forma son hali verilmiştir. Uzmanların soru formunun içeriği hakkındaki görüşlerine dayanarak hesaplanan Content Validity Index (CVI) değeri %94,6; minimum %85 idi (Kendall W = .082, p = .211).

Çocuklarda Ağrı Değerlendirmesi Eğitim Kitapçığı

Bu kitapçıkta, çocuklarda ağrı değerlendirmesinde önemli olduğu düşünülen; ağrının tanımı, fizyolojisi, çocukların

ağrıya davranışsal ve fizyolojik yanıtları, çocuklarda ağrı değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler konularına yer verilmiştir (2-10,12-17).

İçerik Geçerliliği

Hazırlanan kitapçık çocuk hastalıkları, çocuk immünoloji, çocuk onkoloji, çocuk gastroenteroloji, yenidoğan, çocuk sağlığı ve hastalıkları hemşireliği alanında uzman 13 öğretim üyesinin görüşüne sunulmuş olup dokuz öğretim üyesinden geri bildirim alınmıştır. Uzmanlardan eğitim kitapçığı içeriği için herhangi bir değişiklik önerisi gelmemiştir.

Bu uzman görüşleri doktoralarını tamamlayan ve alanlarında 10 yıllık deneyimi olan kişilerden alınmıştır. Uzmanların eğitim kitapçığının içeriği hakkındaki görüşlerine dayanarak hesaplanan CVI değerleri %84-100 arasında bulunmuştur (Kendall W = .080, p = .316).

Ön Uygulama

Veri toplama araçlarının ön uygulaması 01-04 Kasım 2019 tarihleri arasında çocuk hastalara bakım veren kulak burun boğaz ve ortopedi travmatoloji servislerinde görev yapan 20 hemşire ile gerçekleştirilmiştir. Ön uygulama sırasında eğitim kitapçığında Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmamış olan Ağrı Değerlendirme Ölçekleri’nin anlatımının yetersiz kaldığı, örneklerle daha anlaşılır olduğu fark edilmiştir. Bu ölçeklerle ilgili uluslararası literatür taraması yapılarak ilgili ölçeklere ait tablolar eğitim kitapçığına dil çevirmesi yapılmadan eklenmiştir.

Verilerin Toplanması

Araştırma verileri araştırmacılar tarafından toplanmıştır. Yapılan görüşmeler ile araştırmaya katılmayı kabul eden hemşirelerin uygun oldukları saatler belirlenerek “Kişisel Bilgi Formu” ve “Çocuklarda Ağrı Değerlendirmesine Yönelik Bilgi Düzeylerini Belirleme Formu” kendilerine verilmiştir (05-08 Kasım 2019 tarihleri arasında). Hemşirelerin anketleri kendileri tarafından doldurmaları sağlanmıştır. Anket ve ölçeklerin doldurulması sırasında soru sorma olasılığına karşı, serviste hemşire odasında beklenmiştir. Hemşirelerden gizlilik esasına uyulması amacıyla “Kişisel Bilgi Formu ve Hemşirelerin Çocuklarda Ağrı Değerlendirmesine Yönelik Bilgi Düzeylerini Belirleme Formu’na isim yazmamaları ancak 2. (16-20 Aralık 2020 tarihleri arasında) ve 3. (20-24 Ocak 2020 tarihleri arasında) ölçümde doldurulan Çocuklarda Ağrı Değerlendirmesini Yönelik Bilgi Düzeylerini Belirleme Formu’nun aynı kişiye ait olduğunu tespit etmek amacıyla rumuz kullanmaları istenmiştir. Bu formların doldurulması bir hemşire için ortalama 10-25 dakika sürmüştür.

Girişim ve Kontrol Grubuna Yönelik Uygulamalar

Girişim grubu hemşirelere eğitim programı başlamadan önce hemşirelerin bilgi düzeyini ölçmek için ilk uygulama yapılmıştır. İlk uygulama 05-08 Kasım 2019 tarihleri arasında

tamamlanmıştır. Girişim grubu hemşirelere çocuklarda ağrıya yönelik eğitim programı 11 Kasım 2019-06 Aralık 2019 tarihleri arasında dört hafta süreyle, haftada beş gün, 30 dakikalık oturumlar şeklinde uygulanmıştır. Eğitim her kliniğe ayrı olarak yapılmıştır. Hemşirelerin görev yaptıkları servislere göre beş grup (7-15 kişilik) oluşturulmuştur. Eğitimin uygulanacağı günler ve saatler girişim grubu servislerinde çalışan servis sorumlu hemşireleriyle planlanmıştır. Eğitim programına katılmayan hemşireler olduğunda eğitim tekrarlanmıştır. Eğitim programı uygulandığı tarihlerde düzenlenen oturumlara toplamda 11 hemşire katılmamıştır. Bu hemşireler için uygun zamanlarda eğitim tekrarlanmıştır. Eğitimlerde slayt gösterimi, soru-cevap, düz anlatım ve örnek olay tekniği kullanılmıştır. Her kliniğin bilgisayarına eğitim kitapçığı yüklenip hemşirelere istedikleri zaman buradan kitapçıklara tekrar ulaşabilecekleri bilgisi verilmiştir.

Eğitimin etkinliğini belirlemek için bilgi formu eğitimler tamamladıktan bir hafta sonra (16-20 Aralık 2020 tarihleri arasında) ikinci kez; eğitiminin kalıcılığını belirlemek için ise beş hafta sonra (20-24 Ocak 2020 tarihleri arasında) üçüncü kez uygulanmıştır.

Araştırma verileri tamamlandıktan sonra kontrol grubu hemşirelere 15-20’şer kişilik gruplar halinde ve dört oturum şeklinde konferans salonunda eğitim programı uygulanmıştır. Eğitimlerin bitiminde her kliniğe eğitim kitapçığı verilmiştir.

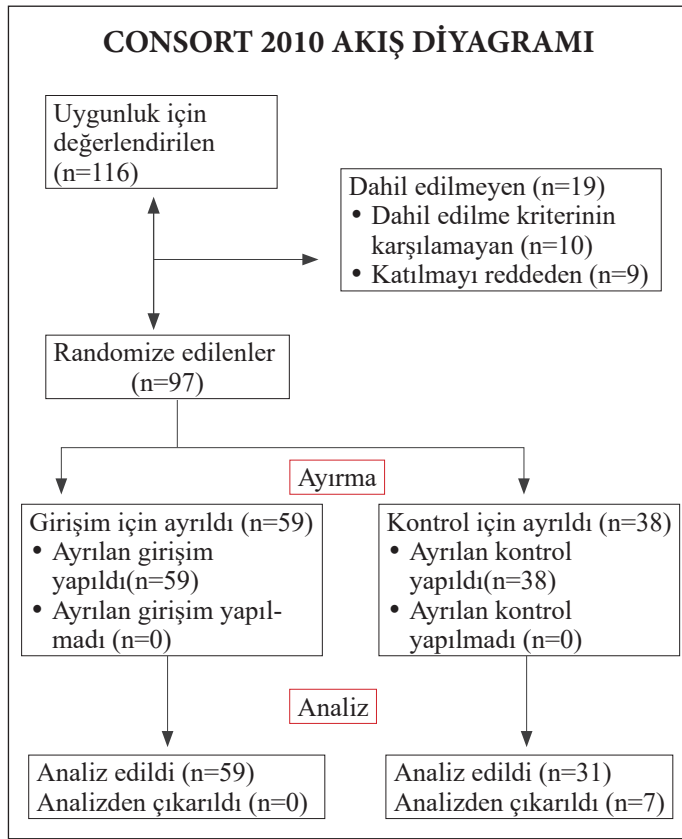
Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırma uygulaması öncesi Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu’ndan (07.11.2019 tarih ve 644 sayılı), ZBEÜ Rektörlüğü ve Zonguldak İl Sağlık Müdürlüğü’nden kurum izinleri alınmıştır. Araştırmaya katılmayı kabul eden hemşirelerden sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

Verilerin Analizi

İstatistiksel değerlendirme SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde, sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) değerleri; kategorik yapıdaki değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arası farklılıklar Ki kare testi ile incelenmiştir.

İkili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi (U), üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U test kullanılmış. Tekrarlı ölçümlerde zamana göre değişimler Friedman testi ile analiz edilmiştir. Friedman testinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Uzman görüşlerinin değerlendirilmesinde CVI analizleri yapılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında ve p>0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.



Şekil 1. CONSORT 2010 Akış diyagramı

Bulgular

Gruplara göre yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Girişim ve kontrol grubundaki hemşirelerin çalıştıkları servis, servisteki görevi, çocuk servisinde çalışmayı isteme, kongre ve seminere katılım, bilimsel dergiye üye olma yönünden aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 1).

Girişim ve kontrol grubundaki hemşirelerin çocuklarda ağrı ile ilgili eğitim alma, almış olduğu eğitimi alanda kullanma ve eğitimi yeterli bulma yönünden aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Çocuklarda ağrı değerlendirmeye ilgili girişim grubundaki hemşirelerin %57.6'sı eğitim almazken kontrol grubundaki hemşirelerin %54.8'inin eğitim aldığı tespit edilmiştir. Girişim grubundaki hemşirelerin %75.9'u aldığı eğitimi alanda kullanabildiğini, %59.3'ü alınan eğitimin yeterli olmadığını, kontrol grubundaki hemşirelerin %87.5'i bilgiyi alanda kullanabildiğini, %58.1'i alınan eğitimin yeterli olmadığını ifade etmiştir (Tablo 2).

Eğitim programı öncesi (birinci ölçüm), girişim ve kontrol gruplarındaki hemşirelerin bilgi puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.265$; $p>0.05$). Ancak eğitim bitimindeki ikinci ölçümde ($p=0.009$; $p<0.01$) ve beş hafta sonraki üçüncü ölçümde ($p=0.001$; $p<0.01$) bilgi puan ortalamaları arasında girişim grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 1. Hemşirelerin Çalışma Yaşamına İlişkin Özelliklerin Değerlendirilmesi

Özellikler		Girişim Grubu (n=59)		Kontrol Grubu (n=31)		Test Değeri x ² /U p
		n	%	n	%	
Çalışılan Servis	Acil	7	11.9	5	16.1	2.403 0.662 ^a
	Çocuk hastalıkları	18	30.5	12	38.7	
	Çocuk cerrahi	6	10.2	3	9.7	
	ÇYB	10	16.9	6	19.4	
	YDYB	18	30.5	5	16.1	
Servisteki Görev	Sorumlu hemşire	5	8.5	2	6.5	0.116 0.773 ^a
	Servis hemşiresi	54	91.5	29	93.5	
Çocuk servisinde çalışmayı isteme	Evet	41	69.5	19	61.3	0.615 0.433 ^a
	Hayır	18	30.5	12	38.7	
Toplam		59	100	31	100	
Toplam çalışma süresi (Yıl)	Min-Mak (Medyan)	1-40 (10)		1-31 (9)		1.438 0.123 ^b
Çocuk servisinde çalışma süresi (Yıl)	Min-Mak (Medyan)	1-24 (7)		1-31 (8)		2.112 0.121 ^b
Haftalık çalışma süresi (Saat)	Min-Mak (Medyan)	32-72 (48)		40-72 (48)		1.134 0.123 ^b

ÇYB: Çocuk yoğun bakım, YDYB: Yenidoğan yoğun bakım, a Pearson Chi-Square Test, b Mann Whitney U testi

Tablo 2. Hemşirelerin Ağrı ile İlgili Aldıkları Eğitimlere İlişkin Özelliklerin Dağılımı

Özellikler		Girişim Grubu (n=59)		Kontrol Grubu (n=31)		Test Değeri	
		n	%	n	%	x ²	p
Ağrı eğitimi	Evet	25	42.4	17	54.8	1.269	0.260 ^a
	Hayır	34	57.6	14	45.2		
Eğitimi alanda kullanım	Evet	22	75.9	14	87.5	0.873	0.350 ^a
	Hayır	7	24.1	2	12.5		
Eğitimin yeterliliği	Evet	24	40.7	13	41.9	0.013	0.908 ^a
	Hayır	35	59.3	18	58.1		
Toplam		59	100	31	100		

^aPearson Chi-Square Test

Girişim ve kontrol grubundaki hemşirelerin bilgi puan ortalamalarının zaman içindeki değişimleri incelendiğinde girişim grubundaki hemşirelerin bilgi puan ortalamalarının ikinci ve üçüncü ölçümlerde yükseldiği belirlenmiştir ($p=0.007$; $p<0.01$). Yapılan ileri analizde girişim grubunda yer alan hemşirelerin; birinci ölçüm bilgi puanlarının ikinci ve üçüncü ölçüm bilgi puanlarından düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($1<2=3$). Kontrol grubunda yer alan hemşirelerin; birinci, ikinci ve üçüncü ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.491$; $p>0.05$) (Tablo 3).

Tartışma

Bebek ve çocukların hastanede tedavi oldukları dönemde deneyimledikleri ağrıyı gelecek yaşamlarında hatırladıkları ve ağrı eşiklerinin düşük olduğu bilinmektedir. Bu nedenle çocukların yaşam standardını etkileyebilecek ağrı faktörünün hemşireler tarafından doğru değerlendirilmesi ve bebek/çocuğun ağrı yönetimi bakımından önemlidir (13,14).

Tablo 3. Hemşirelerin Ağrıya Yönelik Bilgilenme Puanlarının Ölçüm Zamanlarına Göre Karşılaştırılması

	Bilgi Puanları			Test Değeri;		Fark
	Birinci Ölçüm x ±SS (Min-Max)	İkinci Ölçüm x ±SS (Min-Max)	Üçüncü Ölçüm x ±SS (Min-Max)	F	p	
Girişim (n=59)	20.8±2.7 (8-27)	21.5±2.1 (16-27)	21.9±1.9 (15-26)	9.867 ^c	0.007	1<2=3
Kontrol(n=31)	20.6±2.3 (16-26)	20.3±2.2 (18-26)	20.5±2.5 (16-26)	1.422 ^c	0.491	
U p	785.5 0.265 ^b	609.5 0.009 ^b	529.5 0.001 ^b			

^bMann Whitney U testi^cFriedman testi

Araştırmaya katılan hemşirelerin tanımlayıcı ve çalışma yaşamlarına ilişkin özellikleri incelendiğinde girişim ve kontrol grubundaki hemşireler arasında istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmadığı ve grupların benzer olduğu saptanmıştır. Bu araştırmada hemşirelerin çocuklarda ağrı değerlendirmesi konusundaki bilgilerini etkileyebilecek özellikler yaş, çalışma süresi, eğitim durumu, çalışılan servis, serviste çalışmayı isteme durumu, ağrı ile ilgili eğitim alma gibi özellikler açısından dağılımlarının önemli olduğu düşünülmüş ve grupların homojen olmasına dikkat edilmiştir. Girişimsel araştırmalarda uygulanan girişimi etkileyebilecek özellikler açısından grupların benzer olması istenilen bir durumdur.

Çocuk servisleri bilgi, deneyim ve tecrübe gerektiren özellikli birimlerdir. Çocuk servislerinde çalışacak olan hemşirelerin bu servislerde çalışmayı kendilerinin tercih etmesi önemlidir. Girişim grubundaki hemşirelerin %69.5'inin, kontrol grubundaki hemşirelerin ise %61.3'ünün kendi isteği ile çocuk kliniğinde görev yaptığı belirlenmiştir. Bu çalışmanın aksine Artan'ın (2012) çocuk servislerinde çalışan hemşirelerin ağrı kontrolüne ilişkin bilgi durumlarını incelediği çalışmasında hemşirelerin büyük çoğunluğunun çocuk kliniğinde çalışmayı seçmedikleri (%74,6) halde çoğunun (%68,7) çalıştıkları servisten memnun olduğu bildirilmiştir. Bu durumun çocuk servislerinin çok özel birimler olması, hemşirelerin bu birimlerde çalışmadan önce bilgi ve becerilerinin bu ünitelerde çalışmakta yeterli olamayacaklarından endişe yaşamaları fakat bu ünitelerde çalışmaya başladıktan sonra bilgi ve tecrübelerinin oluşmasıyla özgüvenlerinin de artmış olabileceğinden kaynaklandığı bildirilmiştir (14).

Girişim ve kontrol grubundaki hemşirelerin çocuklarda ağrı ile ilgili eğitim alma, almış olduğu eğitimi alanda kullanma ve eğitimi yeterli yönünden aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Girişim ve kontrol grubundaki hemşirelerin ortalama olarak sadece yarısının çocuklarda ağrı değerlendirmesine yönelik eğitim aldığı, çoğunluğunun aldığı eğitimi alanda kullandığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda hemşirelerin ağrı, ağrı değerlendirmesi ve yönetimine yönelik yeterli oranda eğitim almadığı tespit edilmiştir (7,15-17). Suudi Arabistan'da beş hastanede görev yapan 303 çocuk hemşiresi ile KASRP (Ağrı Konusunda Bilgi ve Tutum Araştırması Anketi) kullanılarak yapılan çalışmada da hemşirelerin ağrı yönetimi konusunda bilgi eksikliği belirlenmiştir (16). Ülkemizde, Göl ve Onarıcı (2015) tarafından yapılan çalışmaya katılım sağlayan yarıdan fazlasının (%60) çocuklarda ağrı yönetimi hakkında kendilerini yeterli gördüklerini ifade ettikleri bildirilmiştir.

Hemşirelerin %90'ının çocuklarda ağrı/ağrı kontrolü konusunda eğitim almamış olmalarına ve daha önce konu hakkında kitap, makale okumamış olmalarına rağmen yarıdan fazlasının (%60) kendini bu konu hakkında yeterli görmesi dikkat çekici bir bulgu olarak yorumlandığı bildirilmiştir (15).

Çalışma grubundaki hemşirelerin eğitim öncesi bilgi puan ortalamalarının girişim grubunda birinci ölçüm puan ortalamasının 20.8±2.7, kontrol grubunun ise 20.6±2.3 olduğu görülmektedir. Bilgi testinden alınabilecek toplam puanın 33 olduğu düşünüldüğünde girişim grubundaki hemşirelerin orta düzeyde bilgiye sahip olduğu söylenebilir. Optimal ağrı yönetimini sağlamak için hemşireler ağrı ve ağrı yönetimi konusunda yeterli bilgi düzeyine sahip olmaları önemlidir. Ancak, araştırma bulgularına benzer şekilde dünya çapındaki hemşirelerin bilgi eksiklikleri ve ağrıya karşı zayıf tutumları olduğu ifade edilmektedir (18-20).

Hua ve ark (2019) Çin'de yaptıkları çalışmada çocuk hastanelerinde çalışan pediatri hemşirelerinin ağrı yönetimi konusunda yeterli bilgiye veya uygun tutuma sahip olmadığı görülmüştür (19). Khalil ve Mashaqbeh (2019) çalışmalarında, Ürdün'lü hemşirelerinin ağrı hakkında bilgi ve tutumlarının yetersiz olduğunu belirlemiştir. Aynı çalışmada bilgi eksikliği alanlarını tanımak ve bu eksikliklere dayalı eğitim müdahaleleri oluşturmak, hemşirelerin ağrı uygulamaları ile ilgili bilgi ve tutumlarını geliştirebileceği ifade edilmiştir (20).

Çalışmada birinci ölçümde, girişim ve kontrol gruplarındaki hemşirelerin bilgi puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık yokken ($p>0.05$); ikinci ($p<0.01$) ve üçüncü ölçümde ($p<0.01$) girişim grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir. Çalışma grubundaki hemşirelerin bilgi puan ortalamalarının zaman içindeki değişimleri incelendiğinde girişim grubundaki hemşirelerin bilgi puan ortalamalarının ikinci ve üçüncü ölçümlerde yükseldiği belirlenmiştir ($p<0.01$). Yapılan ileri analizde farkın birinci ölçüm bilgi puan ortalamasının ikinci ve üçüncü ölçümden düşük olmasından kaynaklandığı görülmüştür ($1<2=3$). Kontrol grubunda yer alan hemşirelerin; birinci, ikinci ve üçüncü ölçümleri arasında değişiklik olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). Bu bulgular araştırmanın "Çocuk servislerinde çalışan girişim grubundaki hemşirelerin ağrıya yönelik bilgilenme puan ortalamaları kontrol grubundaki hemşirelerden yüksektir" hipotezinin doğrulandığını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda da, benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çocuk servislerinde görev yapan hemşirelere ağrı ve ağrı değerlendirmesi hakkında verilen eğitimin hemşirelerin bilgi düzeyinin arttığı belirlenmiştir (12,21).

Çocuğun ağrısının kontrolünde hemşirenin bilgi düzeyi önemlidir. Hemşirenin çocuğun ağrısı varken bakım vermesi durumunda bilimsel bilgiyi kullanarak çocuğun bakımını yapması gerekmektedir. Bu nedenle ağrı değerlendirmesinin en az rutin yaşamsal bulguların değerlendirildiği sıklıkta ya da her ihtiyaç durumunda yapılması, hemşirelerin ağrı kontrolü konusunda eğitim alması, eğitimlerle bilgilerinin güncellenerek güçlendirilmesi gerekliliği bildirilmiştir (18).

Sonuçlar

- Eğitim programı öncesi (birinci ölçüm), girişim ve kontrol gruplarındaki hemşirelerin bilgi puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunmazken ($p=0.265$; $p>0.05$); eğitim bitimindeki ikinci ölçümde ($p=0.009$; $p<0.01$) ve beş hafta sonraki üçüncü ölçümde ($p=0.001$; $p<0.01$) bilgi puan ortalamaları arasında girişim grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.
- Girişim grubundaki hemşirelerin bilgi puan ortalamalarının ikinci ve üçüncü ölçümlerde yükseldiği belirlenirken; ($p=0.007$; $p<0.01$); Kontrol grubunda yer alan hemşirelerin; birinci, ikinci ve üçüncü ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.491$; $p>0.05$).

Öneriler

Çocuk servislerinde çalışan hemşirelere çocuk servislerinde göreve başlamadan önce oryantasyon eğitimi verilmesi ve oryantasyon eğitimine çocuklarda ağrı, ağrının fizyolojisi ve ağrı değerlendirme ölçeklerinin yer verilmesi,

Sağlık Merkezlerinde yer alan çocuk servislerinde ağrı yönetimi konusunda prosedürler oluşturulması,

Çocuk servislerinde çalışan hemşirelere çocuklarda ağrı değerlendirmesine yönelik düzenli eğitimlerin yapılması önerilmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi İnsan Araştırmaları etik kurulundan 07.11.2019 tarihinde 644 sayılı karar numarası ile etik kurul izni alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - GY; Tasarım - GY, TKA; Denetleme - TKA; Kaynaklar - GY, TKA; Malzemeler - GY; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - GY; Analiz ve/veya Yorum - GY, TKA; Literatür Taraması - GY, TKA; Yazıyı Yazan - GY, TKA; Eleştirel İnceleme - TKA

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was obtained for this study from the ethics committee of Zonguldak Bulent Ecevit University Human Research with the decision number 644 on 07.11.2019.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - GY; Design - GY, TKA; Supervision - TKA; Resource - GY, TKA; Materials - GY; Data Collection and/or Processing - GY; Analysis and/or Interpretation - GY, TKA; Literature Search - GY, TKA; Writing - GY, TKA; Critical Reviews - TKA

Conflict of Interest: The authors do not have any conflicts of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- International Association for the Study of Pain (IASP) (2010). Pain terminology. Erişim Adresi: <http://www.iasp-pain.org/>. Erişim Tarihi: 30.12.2019
- Bakır E. Çocuklarda ağrı değerlendirme ve ölçekleri: Kültür ve yaşın ağrı değerlendirmesine etkileri. Türkiye Klinikleri J Nurs Sci 2017;9(4):299-314.
- Franck LS, Greenberg CS, Stevens B. Pain assessment in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(3):487-512.
- Howard RF. Current status of pain management in children. *JAMA* 2003;290(18):2464-2469.
- Emir S, Cin Ş. Çocuklarda ağrı: Değerlendirme ve yaklaşım. *Ank Üniv Tıp Fak Mecm.* 2004;57(3):153-60.
- Eti- Aslan F. Ağrı değerlendirme yöntemleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2002;6(1):9-16.
- Beytut D, Karayağız Muslu G, Başbakkal Z, Bal Yılmaz H. Pediatri hemşirelerinin ağrıya ilişkin geleneksel inanç ve uygulamaları. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanat Dergisi* 2009;2(3):2-18.
- Srouji R, Ratnapalan S, Schneeweiss S. Pain in children: assesment and nonpharmacological management. *Int J Pediatr* 2010;1:1-11.
- Güdücü Tüfekçi F, Erci B. Ağrılı işlemler sırasında ebeveynlerin bulunmasının ve bazı faktörlerin ağrı toleransına etkisi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 10(2);30-40: 2007.
- Elçigil A. Çocuğun ağrısının yönetiminde pediatri hemşiresinin karar vermesini etkileyen faktörler. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu (Elektronik Dergi)* 2011;4(1):48-53.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Ann Intern Med* 2010;152:726-732.
- Korkmaz S. Çocuk servislerinde çalışan hemşirelerin çocuklarda ağrı değerlendirilmesi hakkında bilgilenme düzeylerinin değerlendirilmesi. *Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Edirne, 2015.*
- Düzgaya Sönmez D, Kuşuoğlu S. Assessment of pain during endotracheal suction in the pediatric intensive care unit. *Pain Management Nursing* 2015;6(1):11-19.
- Artan A. Kocaeli ilinde çocuk hastalıkları kliniklerinde çalışan hemşirelerin çocuklarda ağrı kontrolüne ilişkin bilgi durumları. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, 2012.*
- Göl İ, Onarıcı M. Hemşirelerin çocuklarda ağrı ve ağrı kontrolüne ilişkin bilgi ve uygulamaları. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2015;2:20-29.
- Albaqawi H, Maude P, Shawhan-Akl L. Saudi Arabian Nurses "Knowledge and Attitudes Regarding Pain Management: Survey Results Using the KASRP. *Int J Heal Sci Res.* 2016;6(12):150-64.
- Ekim A, Ocakçı AF. Knowledge and attitudes regarding pain management of pediatric nurses in Turkey. *Pain Management Nursing* 2013;14(4):262-7.
- Oakes LL, Anghelescu DL, Windsor KB, Barnhill PD. An Institutional Quality Improvement initiative for pain management for pediatric cancer inpatients. *Journal of Pain and Symptom Management* 2008;35(6):656-669.
- Hua Y, Zhang Q, Ting W, Qiu R, Yao WY, Chen XL. Pediatric nurse practitioners' knowledge and attitudes regarding pain management study in central China. *J Contin Educ Nurs* 2019;50:275-281.
- Khalil H, Mashaqbeh M. Areas of knowledge deficit and misconceptions regarding pain among Jordanian nurses. *Pain Manag Nurs* 2019;15:1524-1534.
- Ülgen H. Ağrı Yönetimi Eğitiminin Pediatri Hemşirelerinin Ağrıya Yönelik Bilgi ve Tutumlarına Etkisi. T.C. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı. Doktora tezi, Erzurum 2019.

Effects of NO, H₂S and CO on Thiol/Disulfide Balance and Advanced Oxidation Protein Products in Hippocampus and Serum

Hipokampus ve Serumda NO, H₂S ve CO'nun Tiyol/Disülfid Dengesi ve İleri Oksidasyon Protein Ürünleri Üzerindeki Etkileri

Cigdem Cicek¹, Veysel Baskin^{2,3}, Kevser Erol^{2,4}

¹Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Yüksek İhtisas University, Ankara, Turkey

²Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey

³Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Hitit University, Çorum, Turkey

⁴Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Bahçeşehir University, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Introduction: Nitric oxide (NO), hydrogen sulfide (H₂S), and carbon monoxide (CO) are known as gaseous autotoxins. It is not clear how the application of exogenous NO, H₂S and CO alters the thiol/disulfide balance and advanced oxidation protein products (AOPPs) in the hippocampus and serum.

Materials and Methods: In the study, rats were exogenously injected with L-arginine (100 mg/kg) as a NO donor, NaHS (10 mg/kg) as a H₂S donor, and CORM-2 (10 mg/kg) as a CO donor (II) (a tricarbonyldichlororuthenium dimer). Thiol/disulfide balance and advanced protein oxidation products were analyzed in hippocampus and serum samples.

Results: The native thiol level in the hippocampus of the L-arginine group was statistically decreased compared to the native thiol level of the control group (p≤0.0001). The disulfide level in the hippocampus of the L-arginine group was statistically increased compared to the control group (p=0.009). Hippocampal total thiol level of NaHS group and CORM-2 group increased statistically (p=0.008, p=0.0157, respectively), while serum disulfide level of CORM-2 group decreased (p=0.0005). Serum and hippocampus AOPPs levels of the NaHS group were statistically increased compared to the control group (**p=0.0006, **p=0.0047, respectively). Similarly, the hippocampal AOPP level in the CORM-2 group was found to be statistically increased compared to the AOPP level in the control group (p=0.0437).

Conclusion: As NaHS can improve thiol/disulfide balance, new studies are needed for CORM-2 and L-Arginine. This study is the first to report the effects of NO, H₂S and CO on thiol/disulfide balance and AOPPs in the hippocampus and serum.

Keywords: NO, H₂S, CO, AOPPs, Thiol/disulfide

ÖZ

Giriş: Nitrik oksit (NO), hidrojen sülfür (H₂S) ve karbon monoksit (CO) gaz otokoidler olarak bilinir. Eksojen NO, H₂S ve CO uygulamasının hipokampus ve serumda tiyol/disülfid dengesini ve ileri oksidasyon protein ürünlerini (AOPP'ler) nasıl değiştirdiği açık değildir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, sıçanlara NO donörü olarak L-arginin (100 mg/kg), H₂S donörü olarak NaHS (10 mg/kg) ve CO donörü olarak CORM-2 (10 mg/kg) (trikarbonyldiklororutenyum dimer) enjekte edildi. Hipokampus ve serum örneklerinde tiyol/disülfid dengesi ve ileri protein oksidasyon ürünleri (AOPPs) analiz edildi.

Bulgular: L-arginin grubunun hipokampusündeki serbest tiyol seviyesi, kontrol grubunun serbest tiyol seviyesine göre istatistiksel olarak azaldı (p≤0.0001). L-arginin grubunun hipokampusündeki disülfid düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (p=0,009). NaHS grubu ve CORM-2 grubunun hipokampal total tiyol düzeyi istatistiksel olarak artarken (sırasıyla p=0,008, *p=0,0157), CORM-2 grubunun serum disülfid düzeyi azaldı (p=0,0005). NaHS grubunun serum ve hipokampus AOPP'leri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yükseldi (sırasıyla p=0,0006, p=0,0047). Benzer şekilde CORM-2 grubunda hipokampal AOPPs düzeyi kontrol grubundaki AOPPs düzeyine göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (p=0,0437).

Sonuç: NaHS, tiyol/disülfid dengesini iyileştirebilirken, CORM-2 ve L-Arginin için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışma, NO, H₂S ve CO'nun hipokampus ve serumdaki tiyol/disülfid dengesi ve AOPPs'ler üzerindeki etkilerini bildiren ilk çalışmadır.

Anahtar Sözcükler: NO, H₂S, CO, AOPPs, Tiyol/Disülfid

Cite this article as: Cicek C., Baskin V., Erol K. Effects of NO, H₂S and CO on Thiol/Disulfide Balance and Advanced Oxidation Protein Products in Hippocampus and Serum. YIU Sağlık Bil Derg 2023;4:7-12.

Introduction

For many years, the notion that nitric oxide (NO), carbon monoxide (CO), and hydrogen sulfide (H₂S) were simply poisonous gases was prevalent. With the discovery that these gases are actively produced by all mammalian cells, many studies investigating the role of these molecules in cellular physiology and pathophysiology have been reported. The importance of NO on biological processes such as neurotransmission, innate immunity, and vasomotor tone was defined (1,2). CO then emerged as the second bioactive gas and was shown to modulate cell signaling events at physiological concentrations (3).

Similar to NO, CO is extremely important in regulating the immune response, modulating inflammation and tissue damage control in a manner appropriate to the needs of the tissue, while effectively eliminating potentially harmful pathogens (4,5). Similar to NO and CO, H₂S is an important gas molecule in bacteria, plants and mammals. In humans, H₂S functions as a signaling molecule as evidenced in the immune, endocrine, gastrointestinal, reproductive and central nervous systems (6-8).

This trio of gaseous mediators, collectively termed gasifiers, have very different pharmacological properties, including reactivity, diffusion, and molecular targeting. Although they do not have cognate receptors on their own, they interact with a wide variety of proteins and genes, including the related enzymes that make up their endogenous production. Moreover, NO, CO and H₂S have great potential as new therapeutics for various diseases. However, it has not been reported how these gaseous change the thiol disulfide balance and advanced protein oxidation products.

Cerebral ischemia, traumatic brain injury, and neurodegenerative diseases lead to disruption or death of neurons in the CNS (9). Many reports have now shown that exposure to CO and NO has neuroprotective effects depending on its concentration (10-12). The pathophysiological significance of endogenously produced H₂S in various neurological models was investigated. Emerging preclinical evidence has shown that low concentrations of H₂S shed light on the neuroprotective and neuromodulatory role during cognitive decline and brain injury (13, 14).

Oxidative stress occurs when the balance between antioxidant protection and oxidant production is disturbed. Various markers are used to evaluate the balance between oxidants and antioxidants. One of the most recent among them is the thiol/disulfide balance (15). Thiol balances oxidative stress by reducing the formation of reactive oxygen species or accelerating inactivation. Thiol/disulfide balance plays a critical role in antioxidant defense, detoxification, apoptosis, regulation of enzyme activities, and mechanisms of transcription and cellular signal transduction (16, 17). Many studies have been conducted on advanced oxidation protein products (AOPPs), a new marker of protein oxidation (18-21). AOPPs are a sensitive marker for determining the degree of protein oxidation (18, 20, 21). In the

study, AOPPs levels were reported to correlate with plasma dityrosine, an indicator of protein oxidation, and pentoside, an advanced glycation end product, but not with substances that react with thiobutyric acid, a marker of lipid peroxidation (20).

Recently, the physiological and pharmacological effects of some gaseous autoacids have been emphasized. It is thought that the lack or high levels of NO, CO and H₂S cause some pathological events and modulation of their production may open new treatment options (22). In our study, we investigated how NO, CO and H₂S, which are gaseous mediators, change the thiol/disulfide balance and AOPP levels in the hippocampus and serum.

Materials and Methods

Chemical material. For the current experiments, 28 adult male Sprague-Dawley rats (200-250 g, 6-8 weeks old) were used. They were kept in cages in a controlled environment with a 12/12-h light-dark cycle, a temperature of 20-22°C, and a relative humidity of 65-70%. According to the three Rs, (Replace, Reduce, and Refine), the study was conducted in accordance with the Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals approved by the Local Ethics Committee of Eskisehir Osmangazi University (approval number 30.12.2022/924). The rats were divided into 4 groups contained 7 animals in each group. In the experiments, Nitric Oxide (NO) donor L-Arginine (100 mg/kg), Hydrogen Sulfide (H₂S) donor NaHS (10 mg/kg), and Carbon Monoxide donor Tricarbonyldichlororuthenium (II) dimer CORM-2 (10 mg/kg) were used. All drugs were obtained from Sigma company (St. Louis, MO, USA) and dissolved in 0.9% saline and injected intraperitoneally (i.p). Control animals received saline. For anesthesia, ketamine (Alfamine 10%, Alfasan International B.V. Holland) and xylazine (Xylazinbio 2%, Bioveta PLC, Czech Republic) were intraperitoneally administered. 2 ml blood was taken by cardiac puncture and brain was dissected immediately. Then hippocampus was isolated and kept at -80°C until analyses.

Brain tissue homogenization. Each brain size were measured by weight. Tissues were homogenized in 10% (w/v) 50 mM Tris pH 7.4 buffer containing 2 mM EDTA, 0.5% Triton X-100, ultimately containing protease inhibitor cocktail, for 3 x 10 seconds by OMNI Tissue Master 125 (F12520377). All procedures were performed on ice to prevent protein degradation. All solutions used were also kept on ice. Then, homogenates were centrifuged for 10 minutes at 5000 and 10000g at +4°C. After centrifugation, the supernatant was removed and stored at -80°C until used to measure.

Measurement of Total Thiol and Native Thiol. The main principle of the measurement of total thiol: For the measurement of total thiol, 10 µl of R1 and 10 µl of the sample were mixed. Then 110 µl of R2 and 10 µl of R3 reaction medium were added. Principle of native thiol measurement: For the measurement of

native thiol, 10 µl of R1 and 10 µl of the sample were mixed. Then 110 µl of R2 and 10 µl of R3 were added with reaction medium. Then, the first absorbance measurement (A1) was performed spectrophotometrically at a wavelength of 415 nm. The second absorbance measurement (A2) was performed at the same wavelength at the 10th minute when the reaction stopped by determining the A2-A1 absorbance difference was obtained by completing the measurement.(15).

The molar extinction coefficient of 5-thio-2-nitrobenzoic acid (TNB) of 14.100 mol/L⁻¹ cm⁻¹ was used to calculate the total and native thiol content. The disulfide content was calculated using the formula (total disulfide-native disulfide)/2. All results were expressed in micromoles per liter (µmol/L) (23).

Reagent 1 (for total -SH)

Reagent 1 (R1) was prepared by dissolving 378 mg of sodium borohydrate in 1000 mL of water-methanol solution (50% v/v). The final concentration of sodium borohydrate was 10.0 mM. The reagent was freshly prepared and used daily. This reducing agent solution was used to determine the total thiol content.

Reagent 1 (for native -SH)

Reagent 1' was prepared by dissolving 585 mg of sodium chloride in 1000 mL of water-methanol solution (50% v/v). The final concentration of sodium chloride was 10.0 mM. This reagent is stable at 4°C for at least 6 months. The solution was used for the determination of native thiol content.

Reagent 2

R2 was prepared by dissolving 0.5 mL formaldehyde (final concentration: 6.715 mM) and 3.8 g EDTA (final concentration: 10.0 mM) in 1000 mL TRIS buffer, 100 mM and pH 8.2. This reagent is stable for at least 6 months at 4 °C. It was used for both tubes.

Reagent 3

R3 was prepared by dissolving 3.963 g DTNB in 1000 mL methanol. The final concentration of DTNB was 10.0 mM. The reagent was freshly prepared and used daily. It was used for both vessels.

Measurement of advanced oxidation protein products (AOPPs). The measurement of AOPPs was analyzed using minor modifications of the method developed by Hanasand et al (24)(25). Briefly, 20 µl of plasma and hippocampal homogenates (in three parallel layers) were added to the wells of a 96-well microplate (with transparent bottom) and 180 µl of 0.2 M citric acid was added. Different concentrations of chloramine-T (2-75 µmol/l) diluted in citric acid were used as calibration standards and potassium iodide (10 µl 1.19 M) was added for color development. After 10 min of shaking on a microplate shaker, the absorbance of AOPPs at 340 nm was read. The relative amount of turbidity in the samples was determined at

630 nm. The calibration curve was constructed with chloramine T concentration as one variable and absorbance (340-630 nm) subtracted as the other variable. The study was performed as 2 parallel readings. The results are expressed as mean±SEM.

Statistical analysis. First, the Kolmogorov-Smirnov test was used to examine whether the data were normally distributed in the experimental groups. A non-parametric test was employed for the variables outside the normal distribution. The comparison of the data between the groups was carried out through the independent-samples t test. Statistical significance was based on a value of p <0.05 with a 95% confidence interval. Statistical analyzes were performed using the Graphpad 9.0 program.

Results

L-arginine effects of Thiol/Disulfide Balance. There was no statistically significant difference between serum and hippocampus total thiol levels in the L-arginine group and serum total thiol level in the control group. While no statistically significant difference was found between the serum native thiol levels of the L-Arg group and control group, the hippocampal native thiol level of the L-arg group was statistically decreased as compared to the native thiol level of the control group (p≤0.0001). There was no statistically significant difference between the serum disulfide level of the L-Arg group and the serum disulfide level of the control group. However, the hippocampus disulfide level of the L-Arg group was statistically increased as compared to the control group (p=0.009) (Table 1 and Table 2).

NaHS effects of Thiol/Disulfide Balance. Serum total thiol levels in NaHS group decreased statistically as compared to control group (p=0.0195). The hippocampus total thiol levels in the NaHS group increased statistically as compared to the control group (p=0.008). While there was no statistically significant difference between serum native thiol level in the NaHS group and control group, the hippocampal native thiol level in the NaHS group increased statistically compared to the control group (p≤0.0001). There was no statistically significant difference between the serum and hippocampus disulfide levels of the NaHS group and control group (Table 1 and Table 2).

CORM-2 effects of Thiol/Disulfide Balance. When the serum total thiol level of the CORM-2 group was compared with the serum total thiol level of the control group, no statistically significant difference was found. Hippocampus total thiol level in CORM-2 group increased statistically as compared to the control group (p=0.0157). There was no statistically significant difference between serum and hippocampus native thiol levels of the CORM-2 group and the control group, the serum disulfide level of the CORM-2 group was statistically decreased as compared to control group (p=0.0005). However, there was no statistically significant difference of hippocampus disulfide levels between CORM-2 group and control group (Table 1 and Table 2).

Table 1. Serum total thiol, native thiol, disulfide and AOPPs level of exogenous administration of L-arginine, NaHS, CORM-2

Serum	Control (mean ±sem) p value	L-arginine (100 mg/kg,i.p) (mean ±sem) p value	NaHS (10 mg/kg,i.p) (mean ±sem) p value	CORM-2 (10 mg/kg,i.p) (mean ±sem) p value
Total thiol level	241.7 ±13.69	271.4 ± 24.17 p=0.1234	184.5 ± 20.86 p=0.0195	184.0 ± 15.98 p=0.0644
Native thiol level	156.9 ±25.26	176.0 ± 26.26 p=0.6665	180.2 ± 18.20 p=0.1750	142.0 ± 13.71 p=0.9461
Disulfide level	49.47± 5.872	47.70 ± 9.065 p>0.9999	42.67 ± 1.214 p=0.8182	9.541 ± 9.251 p=0.0005
AOPPs level	8.111 ± 1.885	24.46 ± 8.388 p=0.1014	23.00 ± 1.857 p=0.0006	17.14 ±4.398 p=0.0836

Table 2. Hippocampus total thiol, native thiol, disulfide and AOPPs level of exogenous administration of L-arginine, NaHS, CORM-2

Hippocampus	Control (mean ±sem) p value	L-arginine (100 mg/kg,i.p) (mean ±sem) p value	NaHS (10 mg/kg,i.p) (mean ±sem) p value	CORM-2 (10 mg/kg,i.p) (mean ±sem) p value
Total thiol level	421.9 ± 14.57	500.4 ± 72.76 p=0.5397	682.7 ± 66.95 p=0.0008	549.1 ± 44.28 p=0.0157
Native thiol level	341.3 ± 31.75	161.1 ± 15.15 p<0.0001	633.9 ± 23.67 p<0.0001	343.5 ± 25.79 p=0.8680
Disulfide level	71.73 ± 9.978	227.1 ± 32.73 p=0.0009	71.73 ± 8.136 p=0.8646	102.8 ± 20.48 p=0.4295
AOPPs level	68.02 ± 3.629	57.10 ± 6.355 p=0.2402	108.7 ± 8.237 p=0.0047	56.27 ± 3.383 p=0.0437

L-arginine, NaHS and CORM-2 effects of Advanced Oxidation Protein Products. L-arg group serum AOPPs level did not differ statistically as compared to control group. There was no statistically significant difference between the L-Arg group hippocampus AOPPs level and the control group.

The serum AOPPs level in the NaHS group was statistically increased compared to the serum AOPPs level in the control group (p=0.0006). Likewise, it was found that the hippocampus AOPPs level of the NaHS group was statistically increased as compared to the control group (p=0.0047).

There was no statistically significant difference between the serum AOPPs level of the CORM-2 group and the serum AOPPs level of the control group. It was found that the level of hippocampus AOPPs in the CORM-2 group was statistically decreased as compared to control group (p=0.0437) (Table 1 and Table 2).

Discussion

Recently, the physiological and pharmacological effects of some gaseous autacoids have been emphasized. It is predicted that the deficiency or high level of endogenously produced gaseous autacoids such as nitric oxide, hydrogen sulfide and carbon monoxide cause some pathological events and some new treatment horizons can be opened by modulation of their production (22). In this context, the role of hydrogen sulfide, which is defined as the third endogenous gaseous signaling molecule apart from nitric oxide and carbon monoxide, has received great attention in recent years due to its importance in different signaling pathways (26). Thiol/disulfide balance plays a critical role in antioxidant

defense. In the study we completed, nitric oxide donor NO, hydrogen sulfide donor NaHS and carbon monoxide donor Tricarbonyldichlororuthenium (27) dimer CORM-2 were used.

With the exogenous application of nitric oxide donor L-arginine, the hippocampus total native thiol level decreased, while the hippocampus disulfide level increased. Considering the thiol/disulfide balance of oxidative stress, the decrease in the thiol level while the increase in the disulfide level shows an unexpected result of L-arginine against oxidative stress. In a study, it was shown that methionine and arginine supplementation modifies inflammatory and oxidative stress responses by controlling the activity of NF- κ B (28). In a different study, it was reported that L-Arg reduced the inflammatory response and oxidative stress (29) but no previous study was reported on how L-Arg supplementation changed the thiol/disulfide balance. Although the reported ethylene studies suggest that L-arginine supplementation reduces oxidative stress, our results suggest that the thiol/disulfide balance increases rather than reduces oxidative stress. In other words, although we expected results for L-Arg to reduce oxidative stress, the results we obtained with the literature could not be confirmed due to the fact that the thiol/disulfide balance we obtained progressed in the direction of increasing oxidative stress. As it is known that Arginase enzyme is another important factor regulating the availability of L-Arg. Interestingly, Scalera et al. found that long-term treatment with L-Arg reduced NO synthesis associated with increased Arginase activity and reduced L-Arg availability (30). Arginases have regulatory effects on NO synthesis, modulate L-Arg availability, and are likely part of a mechanism to limit NO production (31). Moretto et al. showed that chronic treatment

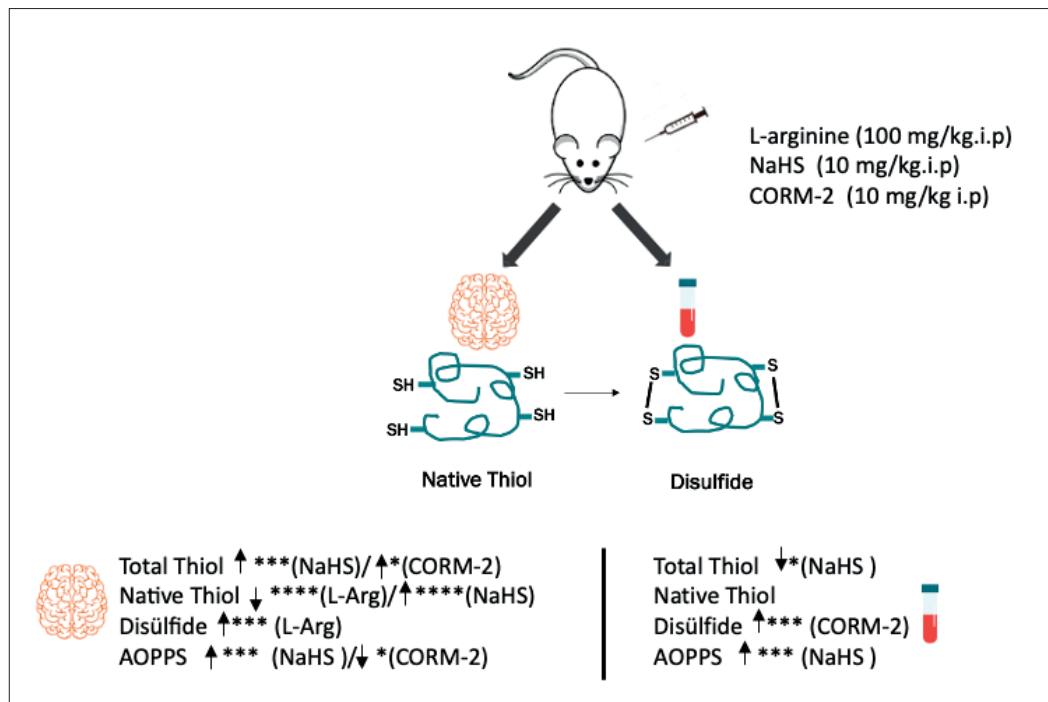


Figure 1. A schematic representation of the effects of NO, H₂S and CO on Thiol/Disulfide Balance and Advanced Oxidation Protein Products in Hippocampus and Serum

with L-Arg increased Arginase activity in rats. However, higher Arginase activity and unbound NOS were thought to lead to an increase in superoxide formation. There is also a recently reported study showing inconsistent oxidative stress response in cell lines treated with L-Arg. The study emphasized that high Arginase activity and unbound NOS can lead to an increase in superoxide formation (32). While the thiol/disulfide balance changed in L-Arg administration, AOPPs levels increased insignificantly in serum but the changes were not significant either in the serum or in the hippocampus.

Exogenous application of hydrogen sulfide donor NaHS increased the hippocampus total thiol level and native thiol level. The hippocampus disulfide level showed an increasing trend when compared with the control group. Considering the thiol/disulfide balance of oxidative stress, the increase in total thiol level and native thiol level indicates that H₂S can have a protective effect against oxidative stress. It is well known that oxidative stress and inflammation reduce the content of glutathione, an important intracellular antioxidant (33). Consistent with this, Silva-Adaya et al. showed that exposure to arsenic resulted in a time- and dose-dependent depletion of GSH and elevated H₂S concentrations in the cortex and cerebellum of mice. However, modulation of cellular redox response targets by S-sulfhydration, such as Nrf2, has been reported to cause overproduction of HS and increased GSH levels in the cortex and cerebellum at 24 hours (34). H₂S also increased the activity of γ -glutamyl-cysteine synthetase (γ GCS), the GSH rate-limiting enzyme that regulates glutathione synthesis (35, 36). H₂S protects neurons from glutamate-induced toxicity (35). It was reported that the thiol balance changed in the

fibromyalgia patient group in a study. It was found that the total thiol level decreased while the disulfide level increased in patients with fibromyalgia. This information has shown that oxidative stress in the fibromyalgia patient group is affected by thiol balance (37). In our study, we proved that hydrogen sulfide increased hippocampus total thiol level and hippocampus native thiol level. There has been no previous study on how H₂S changes the thiol/disulfide balance. In exogenous H₂S application, while the thiol/disulfide balance changed in a protective way against oxidative stress, an increase in serum AOPPs level was observed. It was concluded that H₂S does not have a lowering effect on AOPPs.

Hippocampal total native thiol level increased with exogenous CO administration. The serum disulfide level, on the other hand, showed a decrease when compared to the control group. Considering the thiol balance of oxidative stress, the increase in total thiol level indicates that CO has a protective effect against oxidative stress. In exogenous CO administration, while the thiol/disulfide balance changed to protect against oxidative stress, the serum AOPPs level decreased, supporting the thiol/disulfide balance.

As a result, the administrations of L-Arg, H₂S and CO show different findings in terms of thiol/disulfide balance. Treatment with L-Arg caused unexpected responses on the thiol/disulfide balance. Although it was found that L-Arg had an effect on the thiol/disulfide balance by increasing oxidative stress, it was found that the protective effect of H₂S and CO administration against oxidative stress was by supporting the thiol/disulfide balance. Likewise, it was found that L-Arg administration did not change AOPPs levels as expected, while CO administration

contributed to oxidative defense by reducing the AOPPs level in the hippocampus. It is thought that the inconsistencies of L-Arg administration are due to the differences that may occur in the coupling of NOS and Arginase activity. However, additional studies are still needed to clarify the processes involved in the L-Arg response that produced the unexpected effect.

Currently, the paucity of clinical data using CO, NO and H₂S donors suggests that further efforts are needed to better elucidate the molecular mechanisms underlying both exogenous and endogenous effects of these molecules in different disease conditions. The discovery and availability of new pharmacological donors of CO, NO, and H₂S that can regulate biological functions at physiological levels represent promising strategies as research tools as well as therapeutic enhancements for the treatment of many chronic diseases in humans. In summary, much more research is needed to fully understand the role and critical interaction and interrelationship of these three gases, CO, NO, and H₂S, in biology and medicine so that future human clinical trials can be fully informed. As far as we know, although there are studies in the literature on how these mediators affect oxidative parameters other than thiol/disulfide balance and advanced oxidation protein products, no study has been reported with the perspective of thiol/disulfide balance and advanced oxidation protein products. Our results are the first study to investigate the effects of NO, H₂S and CO on thiol/disulfide balance and AOPPs in hippocampus and serum.

Acknowledgments

We would like to thank our dear friends Ezgi Eroglu and Nusin Harmanci for their support in completing this study.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was obtained for this study from the Local ethics committee of Eskisehir Osmangazi University with the decision number 924 on 30.12.2022.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - ÇÇ, VB; Design - ÇÇ, VB, KE; Supervision - KE; Analysis and/or Interpretation - ÇÇ, VB, KE; Literature Search - ÇÇ, VB, KE; Writing - ÇÇ, VB, KE

Conflict of Interest: The authors do not have any conflicts of interest.

Financial Disclosure: Eskişehir Osmangazi University (Project number: 2018-2415), Yüksek İhtisas University (Project number: 2021/01.004).

References

- Wang, K., et al., A Review of the Synthesis of Nitric Oxide Donor and Donor Derivatives with Pharmacological Activities. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2022. 22(6): p. 873-883.
- Sahebnaasagh, A., et al., Nitric oxide and immune responses in cancer: Searching for new therapeutic strategies. *Current medicinal chemistry*, 2022. 29(9): p. 1561-1595.
- Yang, X., et al., "CO in a pill": Towards oral delivery of carbon monoxide for therapeutic applications. *Journal of Controlled Release*, 2021. 338: p. 593-609.
- Schairer, D.O., et al., The potential of nitric oxide releasing therapies as antimicrobial agents. *Virulence*, 2012. 3(3): p. 271-279.
- Di Pietro, C., et al., Targeting the heme oxygenase 1/carbon monoxide pathway to resolve lung hyper-inflammation and restore a regulated immune response in cystic fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, 2020. 11: p. 1059.
- Olson, K.R., Mitochondrial adaptations to utilize hydrogen sulfide for energy and signaling. *Journal of Comparative Physiology B*, 2012. 182(7): p. 881-897.
- Martin, G.R., et al., Hydrogen sulphide synthesis in the rat and mouse gastrointestinal tract. *Digestive and Liver Disease*, 2010. 42(2): p. 103-109.
- Blackstone, E. and M.B. Roth, Suspended animation-like state protects mice from lethal hypoxia. *Shock*, 2007. 27(4): p. 370-372.
- Dugue, R. and F.C. Barone, Ischemic, traumatic and neurodegenerative brain inflammatory changes. *Future Neurology*, 2016. 11(1): p. 77-96.
- Calabrese, V., et al., Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci*, 2007. 8(10): p. 766-75.
- Scatena, R., et al., Pharmacological modulation of nitric oxide release: new pharmacological perspectives, potential benefits and risks. *Current medicinal chemistry*, 2010. 17(1): p. 61-73.
- Wang, B., et al., Carbon monoxide-activated Nrf2 pathway leads to protection against permanent focal cerebral ischemia. *Stroke*, 2011. 42(9): p. 2605-2610.
- Ji, J., et al., NOSH-NBP, a novel nitric oxide and hydrogen sulfide-releasing hybrid, attenuates ischemic stroke-induced neuroinflammatory injury by modulating microglia polarization. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2017. 11: p. 154.
- Cao, X., et al., A new hope for a devastating disease: hydrogen sulfide in Parkinson's disease. *Molecular Neurobiology*, 2018. 55(5): p. 3789-3799.
- Erel, O. and S. Neselioglu, A novel and automated assay for thiol/disulfide homeostasis. *Clinical biochemistry*, 2014. 47(18): p. 326-332.
- Oliveira, P.V. and F.R. Laurindo, Implications of plasma thiol redox in disease. *Clinical Science*, 2018. 132(12): p. 1257-1280.
- Erenler, A.K. and T. Yordan, Clinical Utility of Thiol/Disulfide Homeostasis. *Clinical laboratory*, 2017. 63(5): p. 867-870.
- Zhao, Y., et al., Advanced oxidation protein products play critical roles in liver diseases. *European Journal of Clinical Investigation*, 2019. 49(6): p. e13098.
- Cristani, M., et al., Circulating advanced oxidation protein products as oxidative stress biomarkers and progression mediators in pathological conditions related to inflammation and immune dysregulation. *Current medicinal chemistry*, 2016. 23(34): p. 3862-3882.
- Witko-Sarsat, V., et al., Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *The Journal of immunology*, 1998. 161(5): p. 2524-2532.
- Conti, G., et al., Association of higher advanced oxidation protein products (AOPPs) levels in patients with diabetic and hypertensive nephropathy. *Medicina*, 2019. 55(10): p. 675.
- Kayaalp, S.O., *Rasyonel Tedavi Yöneründen Tıbbi Farmakoloji*. 13 ed. 2012, Ankara: Feryal matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. 1276-1280.
- Ellman, G. and H. Lysko, A precise method for the determination of whole blood and plasma sulfhydryl groups. *Analytical biochemistry*, 1979. 93: p. 98-102.
- Hanasand, M., et al., Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clinica chimica acta*, 2012. 413(9-10): p. 901-906.
- Skoie, I.M., et al., Malondialdehyde and advanced oxidation protein products are not increased in psoriasis: a controlled study. *Archives of Dermatological Research*, 2019. 311(4): p. 299-308.
- Pan, L.-L., et al., The role of hydrogen sulfide on cardiovascular homeostasis: an overview with update on immunomodulation. *Frontiers in pharmacology*, 2017. 8: p. 686.
- Al-thoubaity, F.K., Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*, 2020. 49: p. 44-48.
- Dai, H., et al., Methionine and arginine supplementation alter inflammatory and oxidative stress responses during lipopolysaccharide challenge in bovine mammary epithelial cells in vitro. *J Dairy Sci*, 2020. 103(1): p. 676-689.
- Qiu, Y., et al., L-Arginine Inhibited Inflammatory Response and Oxidative Stress Induced by Lipopolysaccharide via Arginase-1 Signaling in IPEC-J2 Cells. *Int J Mol Sci*, 2019. 20(7).
- Scalera, F., et al., Paradoxical effect of L-arginine: Acceleration of endothelial cell senescence. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009. 386(4): p. 650-655.
- Li, H., et al., Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline syntheses in endothelial cells. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2001. 280(1): p. E75-E82.
- Barros, C.D.S., et al., L-Arginine Reduces Nitro-Oxidative Stress in Cultured Cells with Mitochondrial Deficiency. *Nutrients*, 2021. 13(2): p. 534.
- Federico, A., et al., Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *International journal of cancer*, 2007. 121(11): p. 2381-2386.
- Siracusa, R., et al., NO, CO and H₂S: A trinacrium of bioactive gases in the brain. *Biochemical Pharmacology*, 2022. 202: p. 115122.
- Kimura, Y. and H. Kimura, Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. *The FASEB Journal*, 2004. 18(10): p. 1165-1167.
- Hydrogen Sulfide Increases Glutathione Production and Suppresses Oxidative Stress in Mitochondria. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2010. 12(1): p. 1-13.
- Tuzcu, A., et al., Alteration of Thiol-Disulfide Homeostasis in Fibromyalgia Syndrome. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2019. 62(1): p. 12-18.

Alzheimer Hastalığında Antosiyaninlerin Önemi *The Importance of Anthocyanins in Alzheimer's Disease*

Yeliz Güçer Öz¹, Zeynep Göktaş²

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZ

Alzheimer demansında ana patolojik belirteçler amiloid plaklar ve nörofibriller yumaklardır. Ayrıca ek olarak inflamasyon, oksidatif stres, apoptoz, mitokondri hasarı, bozulan kalsiyum homeostazisi de süreçte rol oynamaktadır. Günümüzde Alzheimer hastalığının kesin bir tedavisi henüz bulunmamıştır. Alzheimer hastalığının çok faktörlü patogenezini göz önüne alındığında, tek hedefli tedavi yaklaşımları yetersiz kalmaktadır. Etkin bir tedavi için hastalığın ilerlemesine katkıda bulunan birden fazla faktörü hedefleyen tedavi yaklaşımlarının benimsenmesi gerekmektedir. Nörodejenerasyonda yer alan süreçlerin zararlı etkilerinin çoğunun polifenollerin flavonoid grubu içerisinde yer alan antosiyaninler ile iyileştiğini gösteren çeşitli bulgular bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda antosiyaninlerin, oksidatif ve nitrosatif stres, eksitotoksikite, glial inflamasyon, protein agregasyonu ve apoptotik sinyal proteinlerinin indüksiyonu üzerine etkileri olduğu bildirilmektedir. Bu fonksiyonellikleri nedeni ile antosiyaninler hem diyetel bir müdahale hem de gelecekteki ilaç keşif çabalarının temeli olarak terapötik potansiyele sahip olmakla birlikte, nörodejenerasyon için tedaviler geliştirme bağlamında dikkate alınması gereken ilginç bir bileşik haline gelmiştir. Bu makalede de güncel veriler ışığında antosiyaninlerin Alzheimer hastalığı üzerindeki etkilerinin ve altta yatan mekanizmalarının incelenmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Demans, Alzheimer hastalığı, Polifenoller, Antosiyanin

ABSTRACT

The main pathological markers in Alzheimer's dementia are amyloid plaques and neurofibrillary tangles. In addition, inflammation, oxidative stress, apoptosis, mitochondrial damage, and impaired calcium homeostasis also play a role in the process. Currently, no definitive treatment for Alzheimer's disease has yet been found. Considering the multifactorial pathogenesis of Alzheimer's disease, single-targeted treatment approaches are insufficient. For an effective treatment, treatment approaches that target more than one factor contributing to the progression of the disease should be adopted. There are various findings showing that most of the harmful effects of the processes involved in neurodegeneration are ameliorated by anthocyanins, which are in the flavonoid group of polyphenols. Studies have reported that anthocyanins have effects on oxidative and nitrosative stress, excitotoxicity, glial inflammation, protein aggregation and induction of apoptotic signaling proteins. Because of these functionalities, anthocyanins have therapeutic potential both as a dietary intervention and as the basis for future drug discovery efforts, making them an interesting compound to consider in the context of developing treatments for neurodegeneration. In this article, it is aimed to examine the effects and underlying mechanisms of anthocyanins on Alzheimer's disease.

Keywords: Dementia, Alzheimer's disease, Polyphenols, Anthocyanin

Cite this article as: Güçer Öz Y, Göktaş Z. Alzheimer Hastalığında Antosiyaninlerin Önemi. YIU Sağlık Bil Derg 2023;4:13-16.

Giriş

Bilişsel sosyalfonksiyonlardaki kişinin günlük yaşamını etkileyecek derecede kaybın görüldüğü demans; nörodejenerasyonun neden olduğu bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer hastalığı ise demansın en yaygın görülen türüdür. Son dönemin en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelen Alzheimer demansının ana patolojik belirteçlerinin amiloid plaklar ve nörofibriller yumaklar olduğu belirtilmektedir. Beyinde belirgin atrofi görülmektedir (1). Ayrıca hastalığın patogenezinde inflamasyon, oksidatif stres, apoptoz, mitokondri hasarı, bozulan kalsiyum homeostazisi de yer almaktadır (2).

Alzheimer hastalığının tedavisi için asetilkolinesteraz inhibitörlerine (galantamin, donepezil, rivastigmin,) ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistlerine (memantin) onay verilmiştir. Ayrıca gerekli durumlarda antidepresanlar, antipsikotikler de reçete edilmektedir. Günümüzde Alzheimer hastalığının tam sağaltımını sağlayacak bir tedavi yöntemi henüz bulunmamıştır. Mevcut ilaçlar ile tedavide amaç; hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak, semptomları hafifletmek, hastanın bağımsızlığını mümkün olduğunca muhafaza ederek; yaşam kalitesini arttırmak ve bakıcının yükünü azaltmaktır (1). Ancak bu ilaçların hastalığa neden olan hücre hasarı durdurma gibi

etkileri bulunmamaktadır (3). Bununla birlikte asetilkolinesteraz inhibitörlerinin gastrointestinal sistemle ilgili yan etkileri de bildirilmiştir. Alzheimer hastalığının çok faktörlü patogenezi göz önüne alındığında, tek hedefli tedavi yaklaşımları yerine hastalığın ilerlemesine katkıda bulunan birden fazla faktörü hedefleyen tedavi yaklaşımlarının benimsenmesi gerekmektedir. Galantamin, Rivastigmin gibi kolinesteraz inhibitörü olarak etki gösteren lisanslı ilaçların çoğunun, fitokimyasallardan alkoloid bazı ilaçlar olması, bitkilerle ilgili araştırmalara emsal teşkil etmektedir. Ayrıca, kolinerjik yetersizliğinin düzeltilmesinin ötesinde oksidatif stres ve nöro inflamasyonun da kontrol altına alınması demans insidansını azaltmanın anahtarlarından biri olabileceği düşünülmektedir.

Bütün bitkiler kendilerini bazı zararlılara karşı korumak için, metabolizmalarında sekonder metabolit olarak adlandırılan fenolik maddeler oluşturmaktadır. Bu metabolitlerin antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Polifenoller bu metabolitlerden biridir (4) ve son zamanlarda yapılan çalışmalarda polifenollerin bir alt sınıfı olan flavonoidlerin öne çıktığı görülmektedir (5).

İnsan diyetinde bol miktarda bulunan bitki kaynaklı fitokimyasallardan olan flavonoidler 6 alt gruba ayrılmaktadır. Fenil halkalarının propan zincirine farklı konumlardan bağlanması ve bunun sonucunda propan zincirinin farklı şekillerde halkalaşması gruplar arasında farklılıklara neden olmaktadır. Alt gruplar; flavanoller, antosiyaninler, flavonlar, izoflavonlar ve flavonollerdir (6).

Polifenollerden flavonoidlerin alt grubu olan antosiyaninlerin nöroprotektif etkilerinden dolayı dikkat çektiği görülmektedir. Antosiyaninlerin, nörodejenerasyon üzerine etkisini oksidatif stres, protein agregasyonu, apoptotik sinyal proteinlerinin indüksiyonu, glial inflamasyon ve eksitotoksiste üzerinden gösterdiği ile ilgili bulgular bulunmaktadır (7).

Bu makalede de antosiyaninlerin Alzheimer hastalığı üzerindeki etkilerinden ve altta yatan mekanizmalardan bahsedilecektir.

Antosiyaninler

Antosiyaninler; kırmızı, mavi ya da mor renkte meyve ve sebzelere renklerini veren pigmentlerdendir (11). Antosiyanin pigmenti; frenk üzümünde, kırmızı lahanada, kirazda, yaban mersininde, siyah soya fasulyesinde, böğürtlende, siyah ve kırmızı ahudududa, kızılıçıkta, çilekte, karadutta ve siyah mürverde bol bulunmaktadır (7).

Antosiyaninler siyanidin, delfinidin, malvidin (morun farklı tonları), peonidin (kırmızı), pelargonidin (kırmızı-turuncu) ve petunidin olarak adlandırılan 6 ana bileşiğe ayrılmaktadır (7). Siyanidin bunlar arasında en yaygın olanıdır (12). Antosiyaninlerin, indikatör özellik gösteren flavilyum kationları oluşturabilmesi, onları diğer flavonoidlerden ayırt edilebilir yapmaktadır (12).

Antosiyaninler ve Antioksidan Etkileri

Antioksidan aktivite; polifenollerin en belirgin şekilde tartışılan etkilerindedir. Fenolik bileşiklerin hidroksil grubu sayısı arttıkça antioksidan aktivite de artmaktadır (8). Normal hücresel metabolizmada oluşan serbest radikaller antioksidanlar tarafından detoksifiye edilemiyorsa yani endojen savunma sistemi yeterli değilse oksidatif denge bozulur oksidatif ve nitrosatif stres meydana gelmektedir (11). Bu durum protein, DNA, lipid membranları gibi hayati öneme sahip moleküllerin oksidatif hasarına yol açarak nöronlarda hücre ölümünün başlamasına neden olmaktadır (13). Özellikle mitokondrial DNA'da meydana gelen oksidatif hasar ve mutasyonlar; enerji metabolizmasında bozulmalara, daha fazla serbest radikal üretilmesine ve hücre ölümüne yol açmaktadır. Mitokondri kontrollü apoptoz; hücre içinde meydana gelen DNA hasarı sonucu gerçekleşmektedir. Normalde elektron taşıma zincirinin son elektron alıcısı olarak görev yapan sitokrom C mitokondride membranlar arası boşlukta yer almaktadır. Mitokondride spesifik bir fosfolipit olan kardiyolipinde meydana gelen oksidatif hasar sonucu, sitokrom C; mitokondriden sitoplazmaya salınmakta ve kaspaz bağımlı apoptoz aktive olmaktadır (13). Bu durum nöron ölümünü başlatmaktadır. Yüksek oksijen radikal emme kapasitesi (ORAC) değerine sahip antosiyaninler (12), Nrf2 aktivitesini artırarak ve mitokondrial fonksiyonları iyileştirerek, reaktif oksijen türleri (ROS) ile reaktif azot türlerinin (RNS) neden olduğu hasarı doğrudan modüle edebilmekte, apoptozu önleyebilmektedir. Birçok antioksidan genin ana düzenleyicisi olarak işlev gören ve oksidatif strese yanıtları düzenlemede önemli rol oynayan ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda azaldığı bilinen Nrf₂'nin artmış ekspresyonunun, amiloid beta ile indüklenen nörodejenerasyonu ve oksidatif stresi azalttığı in vitro çalışmada da gösterilmiştir (8). Antosiyaninden zengin dut ve frenk üzümü ile beslenen farelerde Nrf₂ düzeyi ile birlikte antioksidan enzimlerin salınımının anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur (14).

Ayrıca beyindeki antioksidan enzimlerin görevini yapabilmesi ve miyelinizasyon, nörotransmitter sentezi gibi metabolik süreçler için demir, bakır, çinko gibi metaller, önemlidir (15). Ancak demir, bakır ve çinko gibi metallerin beyinde birikimi ve bu metallerin homeostazının bozulması Alzheimer hastalığı patolojisi açısından risk oluşturmaktadır. Yapılan otopsielerde Alzheimer hastalarının beyinlerinde, Aβ plaklar içerisinde bu metallerin yüksek oranda yer aldığı görülmüştür. Bu durum oksidatif stresi de tetiklemektedir (9). Antosiyaninlerin metal şelatörü olarak fonksiyon gösterebildiği belirtilmektedir (10). Bu durum Fenton reaksiyonu gelişme oranını azaltarak oksidasyonu önleyebilmektedir. Polifenollerin moleküler yapıları içinde metal iyonları için bağlantı bölgeleri bulunmaktadır. Bu özelliğinden dolayı, E veya C vitamininden daha verimli antioksidan etki gösterebildikleri bildirilmiştir (8).

Alzheimer hastalarının beyin omurilik sıvılarında ve beyin dokusunda akroleyn, malondialdehit gibi oksidatif stres

belirteçleri tespit edilmiştir (11). Ayrıca yapılan bir hücre kültürü çalışmasında antosiyanin tedavisinin, ileri glikasyon son ürünlerin (AGE'ler) reseptör salınımını ve böylece AGE üretimini azaltabildiği gösterilmiştir (18). AGE yaşla birlikte artmakta ve beyinde önemli disfonksiyona sebep olmaktadır (18).

Antosiyaninler ve Protein Homeostazisinin Regülasyonu

Protein agregasyonu nöron ölümüne neden olduğundan, proteinlerin toksik plak oluşumunu engelleyen terapötik ajanlara ihtiyaç vardır (13).

Proteinlerin yanlış katlanması sonucu Endoplazmik Retikulum (ER) stresi oluşur ve ER stresi de katlanmamış protein cevabını (UPR) indükler. Eğer bu yanlış katlanma UPR ile çözülemezse hücreler apoptoze gider. ER stresi birçok metabolik ve nörodejeneratif hastalıklarda rol oynamaktadır. Antosiyaninlerin ER stresini azaltarak, nöron içinde otofaji süreçlerini uyararak toksik protein agregatlarının oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (13).

Ayrıca in vitro çalışmada siyah soya fasulyesi ve siyah goji meyvelerinden elde edilen antosiyanin ekstresi verilen denek hayvanlarında toksik amiloid beta oluşumundan sorumlu beta-sekretaz salınımının azaldığı gösterilmiştir (11). Yapılan başka bir çalışmada antosiyaninlerin beyinde hiperfosforile formunda olan Tau'ya bağlanan FK506 bağlayıcı protein 52'nin (FKBP52) ekspresyonunu değiştirebileceği bulunmuştur. FKBP52 ekspresyonunun Tau protein agregasyonunu inhibe etmesi Alzheimer hastalığının tedavisi için temel oluşturabilmektedir (12).

Kalsiyum Homeostazisi ve Eksitotoksisite Üzerinde Antosiyaninlerin Rolü

Glutamat merkezi sinir sisteminin en önemli nörotransmitter maddelerinden biridir. Amiloid plakların birikimi nöronları glutamat toksisitesine yatkın hale getirmektedir. Glutamatın gereğinden çok salınımı ise eksitotoksisiteye yol açmaktadır. Glutamat reseptörlerinin uzun süreli aktivasyonunun neden olduğu eksitotoksisite; kalsiyum akışının bozulmasına, serbest radikal oluşumuna, mitokondrial disfonksiyona, nöron hasarına neden olmakta ve hücre ölümüne sebep olan mekanizmaların oluşumunu hızlandırmaktadır (13). Bu nöronal ölüm büyük ölçüde glutamat reseptörlerinden biri olan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör kompleksi aracılığı ile olmaktadır (10). Bu nedenle NMDA yolunu bloke etmek kognitif bozukluklarda tedavi edici bir yaklaşım olacaktır. Antosiyaninlerin, glutamat sinyalleşmesinin neden olduğu hücre içinde kalsiyum artışlarını önleyici ve böylelikle nöronları eksitotoksisiteden koruyucu etkileri olduğuna dair kanıtlar vardır. Antosiyaninlerle ilgili yapılan bir çalışmada hücre içinde kalsiyum konsantrasyonunun azalarak, glutamat kaynaklı mitokondriyal depolarizasyonun ve serbest radikal üretiminin baskılandığı gösterilmiştir (6).

Antosiyaninlerin Antiapoptik Etkileri

Antosiyaninlerin nörodejenerasyonda rol oynayan hücre ölümü ile ilgili sinyal yollarının modülasyonunda da etkili olduğu bildirilmiştir (7). Apoptozis regülasyonunda önemli rol oynayan Bcl-2 protein gen ailesi gruplarından biri apoptozu tetikleyici (örneğin; bax, bid, bcl-Xs, bad, bim, bak, bok, PUMA, NOXA), diğeri ise apoptozu baskılayıcı (örneğin; bcl-2, bcl-X1, Mcl-1) etkiye sahiptir. Antosiyaninlerin bu proapoptik üyeleri aktifleştiren c-Jun-N-terminal kinaz (JNK) ve p53 salınımını inhibe ettiği aynı şekilde proapoptik üyelerin aktivasyonunu inhibe eden fosfoinositid-3-kinaz (PI3K) / Akt antiapoptik sinyal yollarının aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (7). İn vivo bir çalışmada antosiyaninden zengin mor tatlı patates ekstraktının; (PI3K) salınımını arttırdığı, JNK gibi proapoptotik proteinlerin aktivasyonunu da baskıladığı bulunmuştur. Ayrıca sitokrom C'nin sitoplazmaya geçişini engelleyerek proapoptik sinyal yollarının aktivasyonunu önlediği belirtilmiştir (13).

Antosiyaninlerin Nöroinflamasyondaki Roller

Alzheimer hastalığında inflamatuvar sürecin merkezinde Aβ bulunmaktadır. İnflamasyon arttıkça ROS üretimi de artmaktadır. Amiloid beta birikimi ile mikroglia ve astrositlerde nükleer faktör kappa B (NF-κB) aktivitesi artmaktadır. Sonrasında NF-κB çekirdeğe taşınarak, proinflamatuvar genlerin transkripsiyonunu başlatmaktadır(7). Antosiyaninlerin de inflamasyon sırasında sinyalizasyon süreçlerinin modülasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir.

In vivo koşullarda yapılan bir çalışmada antosiyanin takviyesi ile lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı artan nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) gibi proinflamatuvar enzimlerin salınımının azaldığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada da antosiyaninden zengin ekstratlarla beslenme sonucu nitrik oksit, interlökin-1 beta (IL-1β) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) salınımının azaldığı bulunmuştur (14,15).

Nöroinflamasyon çalışmalarında merkezi sinir sisteminde meydana gelen inflamasyonda genellikle mikrogliaya odaklanılmaktadır fakat astrositler de mikroglialarla aynı inflamatuvar faktörleri salgılamaktadır. Bir çalışmada antosiyaninden zengin ekstratlarla tedavinin sonucunda astrositlerde LPS kaynaklı inflamatuvar yanıtın önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (15).

Yapılan bir çalışmada NFκB yolunun inhibe edilmesinde asetilkolinin rol aldığı ve bu sayede nöroinflamasyonda bir azalma meydana geldiği gösterilmiştir (16). Yine başka bir çalışmada da İsveç kirazı özütü ile tedavi sonucu, NFκB yolunun inhibe edilmesinde rolü olan asetilkolini inaktivite eden asetilkolinesteraz enziminin etkisi azalarak, kolinerjik fonksiyonlar güçlenmiştir(17).

Antosiyaninler ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Yapılan Klinik Çalışmalar

Antosiyaninlerin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili klinik çalışmalar bulunmaktadır. Alzheimer hastalarıyla yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, vişne suyu verilerek antosiyanin açısından desteklenen müdahale grubunda sözel akıcılık, kısa süreli ve uzun süreli bellekte anlamlı iyileşmeler bulunmuştur (18). Yaşa bağlı olarak hafif kognitif bozukluğu olan bireylere üzüm suyu verilen başka bir randomize plasebo kontrollü bir çalışmada da sözel öğrenmede anlamlı bir iyileşme, sözel ve mekânsal hatırlamada anlamlı olmayan bir gelişme görülürken, beynin anterior ve posterior bölgelerinde aktivasyonun arttığı bulunmuştur(19). Yine başka bir çalışmada da 12 haftalık antosiyaninden zengin yabamersini suyu takviyesinin, hafif kognitif bozukluğu olan yaşlı yetişkinlerde hafıza fonksiyonunu geliştirdiğini gösterilmiştir (20).

Sonuç

Henüz kesin bir tedavisi bulunamayan Alzheimer hastalığında kullanılan mevcut ilaçların birçok yan etkisi bulunmaktadır. Doğal ve az yan etkileri nedeniyle, flavonoidler son yıllarda pek çok çalışmanın ilgi noktası olmaktadır. Antosiyaninler flavonoid ailesine ait renkli pigmentlerdir. Antosiyaninlerin antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptik, protein agregasyonunu inhibe edici, eksitotoksisiteyi engelleyici gibi etkileriyle nörodejenerasyon üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Antosiyanin gibi bileşiklerin, özellikle çok yönlü etiyolojisi olan Alzheimer hastalığının birçok yönünü modüle edebileceği ile ilgili umut verici kanıtlar bulunmakla birlikte uygun dozu bulmak amacıyla ve uzun süreli kullanımı üzerine daha fazla klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Antosiyaninler gelecekteki ilaç araştırmalarının da temel olarak tedavi edici potansiyele sahip olabilecek ve bu da antosiyaninleri, nörodejenerasyonda tedaviler geliştirme bağlamında dikkate alınması gereken bir bileşik haline getirecektir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - YG; Tasarım - ZG; Denetleme - ZG; Analiz ve/veya Yorum - YG, ZG; Literatür Taraması - YG; Yazıyı Yazan - YG, ZG; Eleştirel İnceleme -ZG

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - YG; Design - ZG; Supervision - ZG; Analysis and/or Interpretation - YG, ZG; Literature Search - YG; Writing - YG, ZG; Critical Reviews - ZG

Conflict of Interest: The authors do not have any conflicts of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:231-255.
- Small DH, Mok SS, Bornstein JC. Alzheimer's disease and Abeta toxicity: from top to bottom. *Nat Rev Neurosci.* 2001 Aug;2(8):595-8.
- Small G, Bullock R. Defining optimal treatment with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 Mar;7(2):177-84.
- Kalt W, Cassidy A, Howard LR, et al. Recent Research on the Health Benefits of Blueberries and Their Anthocyanins. *Adv Nutr.* 2020 Mar 1;11(2):224-236.
- Libro R, Giacoppo S, Soundara Rajan T, et al. Natural Phytochemicals in the Treatment and Prevention of Dementia: An Overview. *Molecules.* 2016 Apr 21;21(4):518.
- Zhang J, Wu J, Liu F, et al. Neuroprotective effects of anthocyanins and its major component cyanidin-3-O-glucoside (C3G) in the central nervous system: An outlined review. *Eur J Pharmacol.* 2019 Sep 5;858:172500.
- Winter AN, Bickford PC. Anthocyanins and Their Metabolites as Therapeutic Agents for Neurodegenerative Disease. *Antioxidants (Basel).* 2019 Aug 22;8(9).
- Ali T, Kim T, Rehman SU, et al. Natural Dietary Supplementation of Anthocyanins via PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 Pathways Mitigate Oxidative Stress, Neurodegeneration, and Memory Impairment in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2018 Jul;55(7):6076-6093.
- Dedeoglu A, Cormier K, Payton S, et al. Preliminary studies of a novel bifunctional metal chelator targeting Alzheimer's amyloidogenesis. *Exp Gerontol.* 2004 Nov-Dec;39(11-12):1641-9.
- Afzal M, Redha A, AlHasan R. Anthocyanins Potentially Contribute to Defense against Alzheimer's Disease. *Molecules.* 2019 Nov 22;24(23).
- Rehman SU, Shah SA, Ali T, et al. Anthocyanins Reversed D-Galactose-Induced Oxidative Stress and Neuroinflammation Mediated Cognitive Impairment in Adult Rats. *Mol Neurobiol.* 2017 Jan;54(1):255-271.
- Hung TC, Chang TT, Fan MJ, et al. In Silico Insight into Potent of Anthocyanin Regulation of FKBP52 to Prevent Alzheimer's Disease. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:450592.
- Lu J, Wu DM, Zheng YL, et al. Purple sweet potato color alleviates D-galactose-induced brain aging in old mice by promoting survival of neurons via PI3K pathway and inhibiting cytochrome C-mediated apoptosis. *Brain Pathol.* 2010 May;20(3):598-612.
- Ma H, Johnson SL, Liu W, et al. Evaluation of Polyphenol Anthocyanin-Enriched Extracts of Blackberry, Black Raspberry, Blueberry, Cranberry, Red Raspberry, and Strawberry for Free Radical Scavenging, Reactive Carbonyl Species Trapping, Anti-Glycation, Anti-β-Amyloid Aggregation, and Microglial Neuroprotective Effects. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb 3;19(2).
- Khan MS, Ali T, Kim MW, et al. Anthocyanins Improve Hippocampus-Dependent Memory Function and Prevent Neurodegeneration via JNK/Akt/GSK3β Signaling in LPS-Treated Adult Mice. *Mol Neurobiol.* 2019 Jan;56(1):671-687.
- Patel H, McIntire J, Ryan S, et al. Anti-inflammatory effects of astroglial α7 nicotinic acetylcholine receptors are mediated by inhibition of the NF-κB pathway and activation of the Nrf2 pathway. *J Neuroinflammation.* 2017 Sep 26;14(1):192.
- Pacheco SM, Azambuja JH, de Carvalho TR, et al. Glioprotective Effects of Lingonberry Extract Against Altered Cellular Viability, Acetylcholinesterase Activity, and Oxidative Stress in Lipopolysaccharide-Treated Astrocytes. *Cell Mol Neurobiol.* 2018 Jul;38(5):1107-1121.
- Kent K, Charlton K, Roodenrys S, et al. Consumption of anthocyanin-rich cherry juice for 12 weeks improves memory and cognition in older adults with mild-to-moderate dementia. *Eur J Nutr.* 2017 Feb;56(1):333-341.
- Krikorian R, Nash TA, Shidler MD, et al. Concord grape juice supplementation improves memory function in older adults with mild cognitive impairment. *Br J Nutr.* 2010 Mar;103(5):730-4.
- Caldwell K, Charlton KE, Roodenrys S, et al. Anthocyanin-rich cherry juice does not improve acute cognitive performance on RAVLT. *Nutr Neurosci.* 2016 Nov;19(9):423-424.

