



Black Sea Journal of Health Science

Volume 8 | Issue 2



ISSN: 2619 - 9041


BS Journals



**BLACK SEA JOURNAL OF HEALTH SCIENCE
(BSJ HEALTH SCI)**


BS Journals

The Black Sea Journal of Health Science (BSJ Health Sci) is a double-blind, peer-reviewed, open-access international journal published electronically 6 times (January, March, May, July, September, and November) in a year since January 2018. BSJ Health Sci publishes, in English and Turkish, full-length original research articles, innovative papers, reviews, mini-reviews, conference papers, case reports, rapid communications, or technical notes by scientists on technical and clinical studies related to all health sciences.

ISSN: 2619-9041

Phone: +90 362 408 25 15

Fax: +90 362 408 25 15

Email: bsjhealthsci@blackseapublishers.com

Web site: <http://dergipark.gov.tr/bshealthscience>

Sort of Publication: Periodically 6 times in a year (January, March, May, July, September, and November)

Publication Date and Place: March 15, 2025 - Samsun, TÜRKİYE

Publishing Kind: Electronically

EDITOR BOARDS

EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Ergin KARİPTAŞ, Samsun University, TÜRKİYE

SECTION EDITORS

Prof. Dr. Davut GÜVEN, Editor of Gynecology and Obstetrics, Ondokuz Mayıs University, TÜRKİYE

Prof. Dr. Diler AYDIN YILMAZ, Editor of Pediatric Diseases, Bandirma Onyedi Eylül University, TÜRKİYE

Prof. Dr. Diler YILMAZ, Editor of Child Health and Diseases, Bandirma Onyedi Eylül University, TÜRKİYE

Prof. Dr. Harun ÇİFTÇİ, Editor of Medical Biochemistry, Çankırı Karatekin University, TÜRKİYE

Prof. Dr. Jørgen S. AGERHOLM, Editor of Veterinary Science, University of Copenhagen, DENMARK

Prof. Dr. Kaya MEMİŞOĞLU, Editor of Orthopedics and Traumatology, Kocaeli University, TÜRKİYE

Prof. Dr. Soner ÇANKAYA, Editor of Sports Science, Ondokuz Mayıs University, TÜRKİYE

Prof. Dr. Sultan ALAN, Editor of Midwifery, Çukurova University, TÜRKİYE

Assoc. Prof. Dr. Akın TEKCAN, Editor of Medical Biology, Amasya University, TÜRKİYE

Assoc. Prof. Dr. Alev AKSOY, Editor of Dentistry, Süleyman Demirel University, TÜRKİYE

Assoc. Prof. Dr. Alperen AKSAKAL, Editor of Chest Diseases, Atatürk University, TÜRKİYE

Assoc. Prof. Dr. Fatih ÇANKAL, Editor of Radiology, Medipol University, TÜRKİYE

Assoc. Prof. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ, Editor of Biostatistics and Medical Informatics, Adiyaman University, TÜRKİYE

Assoc. Prof. Dr. Fikret GEVREK, Editor of Histology and Embryology, Tokat Gaziosmanpasa University, TÜRKİYE

Assoc. Prof. Dr. Funda KURT, Editor of Emergency Medicine, Ankara Government Hospital, TÜRKİYE

Assoc. Prof. Dr. Gökçe DEMİR, Editor of Nursing, Kirsehir Ahi Evran University, TÜRKİYE

Assoc. Prof. Dr. Onur ÖZTÜRK, Editor of Family Medicine, Samsun Education and Research Hospital, TÜRKİYE

Assoc. Prof. Dr. Roswanira Binti AB WAHAB, Editor of Microbiology, University of Technology, MALAYSIA

Assoc. Prof. Dr. Serbülen YİĞİT, Editor of Medical Biology, Ondokuz Mayıs University, TÜRKİYE

Assoc. Prof. Dr. Sevilay ÖZMEN, Editor of Medical Pathology, Atatürk University, TÜRKİYE

Assoc. Prof. Dr. Yakup BOSTANCI, Editor of Urology, Ondokuz Mayıs University, TÜRKİYE

Assoc. Prof. Dr. Zuhale GÜNDOĞDU, Editor of Medical Oncology, Kocaeli University, TÜRKİYE

Asst. Prof. Dr. Bora BİLAL, Editor of Anesthesiology and Reanimation, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, TÜRKİYE

Asst. Prof. Dr. Ercan TURAL, Editor of Physiotherapy and Rehabilitation, Ondokuz Mayıs University, TÜRKİYE

Asst. Prof. Dr. Esm  Nur OKATAN, Editor of Biophysics, İstinye University, TÜRKİYE

Asst. Prof. Dr. Güneş BOLATLI, Editor of Anatomy, Siirt University, TÜRKİYE

Asst. Prof. Dr. İbrahim G REN, Editor of Internal Medicine, Ondokuz Mayıs University, TÜRKİYE

Asst. Prof. Dr. Kaęan KARABULUT, Editor of General Surgery, Ondokuz Mayıs University, TÜRKİYE

Asst. Prof. Dr. Nagihan B LAL, Editor of Otolaryngology, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, TÜRKİYE

Asst. Prof. Dr. Soner ÇAKMAK, Editor of Psychiatry, Cukurova University, TÜRKİYE

Dr. Fatima K. SEREBRYANAYA, Editor of Pharmacy, Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, RUSSIA

* The ranking is arranged alphabetically within the academic title

STATISTIC EDITOR

Prof. Dr. Adnan  NALAN, Nięde  mer Halisdemir University, TÜRKİYE

ENGLISH EDITOR

Asst. Prof. Dr. Bet l ÖZCAN DOST, Ondokuz Mayıs University, TÜRKİYE

TURKISH EDITOR

Prof. Dr. Serkan ŞEN, Ondokuz Mayıs University, TÜRKİYE

REVIEWERS OF THE ISSUE*

Prof. Dr. Mehmet Nurullah KURUTKAN, Düzce University, Department of Health Management, Health Management, TÜRKİYE

Prof. Dr. Selda ŞEN, Adnan Menderes University, Department of Anesthesiology and Reanimation, Health Sciences, TÜRKİYE

Assoc. Prof. Dr. Bülent Devrim AKÇAY, University of Health Sciences, Gülhane School of Medicine, Department of Mental Health and Disease, Health Sciences, TÜRKİYE

Assoc. Prof. Dr. Emine KAPLAN SERİN, Mersin University, Department of Internal Diseases Nursing, Internal Diseases Nursing, TÜRKİYE

Assist. Prof. Dr. Ali ERGÜÇ, İzmir Kâtip Çelebi University, Department of Pharmaceutical Toxicology, Pharmaceutical Sciences, TÜRKİYE

Assist. Prof. Dr. Emel YILDIZ, University of Health Sciences, Department of Anesthesiology and Reanimation, Anaesthesiology, TÜRKİYE

Assist. Prof. Dr. Halime TOZAK YILDIZ, Kırşehir Ahi Evran University, Department of Histology and Embryology, Histology and Embryology, TÜRKİYE

Assist. Prof. Dr. Zeynep YILDIRIM, Iğdır University, Department of Nursing, Public Health Nursing, TÜRKİYE

Dr. Serkan ZİNCİR, Ankara Etlik City Hospital, Psychiatry Clinic, Health Sciences, TÜRKİYE

* The ranking is arranged alphabetically within the academic title

Table of Contents

Research Articles

1. KLİNİK HİPNOZA FARKLI YAKLAŞIMLARIN, UYGULAMALARIN VE DENEYİMLERİN ARAŞTIRILMASI, ANKET-KESİTSEL ARAŞTIRMA
Şeyda Efsun ÖZGÜNAY, Sinan GÜZEL, Şermin EMİNOĞLU.....48-57
2. EXPLORING THE COMPLEMENTARY INFLUENCE OF AN OLEUROPEIN-ENRICHED PHYTOCHEMICAL EXTRACT ON NEURO-BIOCHEMISTRY, BEHAVIOR, AND HISTOPATHOLOGY IN AGING AND DEPRESSED MALE RATS
Shirin TARBIAT, Kübra ERGÜN, Refika AYDOĞDU, Estelle Larissa NDENGOM DJOMALEU, Kürşat FİLİKÇİ.....58-69
3. ONLINE SAĞLIK BİLGİSİ ARAMA DAVRANIŞININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERE GÖRE İNCELENMESİNE YÖNELİK BİR ARAŞTIRMA
Ömer ÖZİŞLİ.....70-74

Case Reports

4. SPTBN1 HETEROZYGOUS MUTATION AND AUTISM SPECTRUM DISORDER: IS PATERNAL INHERITANCE POSSIBLE? A CASE REPORT FROM TÜRKİYE
Dilan AYDIN AYVA, Selma TURAL HESAPÇIOĞLU, Mehmet Fatih CEYLAN.....75-78

Review Articles

5. RADYOTERAPİYE BAĞLI ORAL MUKOZİT VE YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI UYGULAMALAR
Ülkü SAYGILI DÜZOVA.....79-90



Open Access Journal
e-ISSN: 2619 – 9041

Araştırma Makalesi (Research Article)

Cilt 8 - Sayı 2: 48-57 / Mart 2025
(Volume 8 - Issue 2: 48-57 / March 2025)

KLİNİK HİPNOZA FARKLI YAKLAŞIMLARIN, UYGULAMALARIN VE DENEYİMLERİN ARAŞTIRILMASI, ANKET-KESİTSEL ARAŞTIRMA

Şeyda Efsun ÖZGÜNAY^{1*}, Sinan GÜZEL², Şermin EMİNOĞLU¹

¹University of Health Sciences, Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Bursa, Türkiye

²Klinik Hipnoz Akademisi Eğitim ve Danışmanlık, 35800, İzmir, Türkiye

Özet: Bu çalışmada amaç, Türkiye'deki sertifikalı hipnoterapistlerin, hipnoz uygulamalarına bakışı, kullandıkları yöntemler, kişisel deneyim, mesleki uygulama alanları, yaşadıkları zorlukları ve akademik eğitimlerini belirlemektir. Katılımcılara WhatsApp ve SMS aracılığı ile anket formu gönderildi. Araştırmaya Sağlık Bakanlığı onaylı sertifika sahibi 195 katılımcı dahil oldu. Katılımcıların %56,9'u kadındı. Son 10 yıldır hipnoz uygulayanların sayısı oldukça artmıştır, Tüm uygulayıcıların 2/3'ünden fazlası son 10 yılda uygularken bunların yarısı da 4 yıl içinde uygulamaya başlamıştır. Sertifika sahibi hipnoterapistlerin sadece %4,6'sı hipnoz uygulamamaktadır. %41'i özel muayenede çalışmaktadır. Katılımcıların neredeyse yarısı, ayda 10 hastadan daha az uygulama yaparken, ¼'ü 10-50 hastaya hipnoz uygulamaktadır. Karşılaşılan olumsuz etki çok azdı, bu etkilerden de en fazla olan baş ağrısı idi (%50), Yaşanan zorluklar sorulduğunda en fazla rapport ve ön yargı sorunu belirtilmiştir. Katılımcıların %14,9'u seans öncesi kendine self hipnoz uyguluyordu. Kamuda çalışan hekim sayısı diğer meslek gruplarına göre daha yüksekti (P=0,015). Diğer meslek gruplarına göre, psikologlar daha fazla online hipnoz uyguluyor idi (P=0,043). Türkiye'de hipnotistlerin çoğunluğu hekimlerden oluşmaktadır ve online hipnoz uygulaması azımsanmayacak kadar çoktur. Sertifika sahibi katılımcıların çoğu hipnoz uygulamaktadırlar. En çok anksiyete amacı ile kullanılmaktadır. Geleneksel klasik hipnoz ve Ericksonian yaklaşım yaygındır. Kadın doğum hastalıkları ve doğum ile diş kliniklerinde hala kullanım çok az görülmektedir. Hipnoz eğitimi ile birlikte klinik uygun ortam sağlandığında hipnoz uygulamalarının artacağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Klinik hipnoz, Uygulama, Davranış, Komplikasyon

Investigation of Different Approaches, Practices, and Experiences in Clinical Hypnosis: A Survey, Cross-Sectional Study

Abstract: The aim of this study is to determine the perspectives of certified hypnotherapists in Turkey regarding hypnosis practices, the methods they use, their personal experiences, fields of professional practice, challenges they encounter, and their academic training. A survey form was sent via WhatsApp and SMS to accessible hypnosis practitioners. A total of 195 participants with Turkish Ministry of Health-approved certificates were included in the study. Of the participants, 56.9% were women. The number of people practicing hypnosis has significantly increased in the past 10 years, with more than two-thirds of all practitioners beginning within this period, and half of them starting in the last four years. Only 4.6% of certified hypnotherapists are not practicing hypnosis. Additionally, 41% work in private practice. Almost half of the participants perform hypnosis on fewer than 10 patients per month, while one-quarter of them treat 10 to 50 patients monthly. Negative side effects were reported to be rare, with headaches being the most common adverse effect (50%). The most frequently mentioned challenges were difficulties in establishing rapport and overcoming prejudices. A total of 14.9% of participants reported practicing self-hypnosis before sessions. The number of public sector physicians was higher than other Professional groups (P=0.015). Psychologists were more likely to practice online hypnosis compared to other professions (P=0.043). The majority of hypnotherapists in Türkiye are physicians, and online hypnosis is practiced at a significant rate. Most certified participants actively practice hypnosis, primarily for anxiety management. Traditional classical hypnosis and Ericksonian approaches are common. The use of hypnosis remains low in gynecology, obstetrics, and dental clinics. We believe that with appropriate clinical environments and training, the practice of hypnosis will increase.

Keywords: Clinical hypnosis, Practice, Behavior, Complication

*Sorumlu yazar (Corresponding author): University of Health Sciences, Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Bursa, Türkiye

E mail: seyda-efsun@hotmail.com (Ş. E. ÖZGÜNAY)

Şeyda Efsun ÖZGÜNAY  <https://orcid.org/0000-0003-1501-9292>

Sinan GÜZEL  <https://orcid.org/0000-0002-9103-9511>

Şermin EMİNOĞLU  <https://orcid.org/0000-0001-5741-2960>

Gönderi: 25 Eylül 2024

Kabul: 15 Ocak 2025

Yayınlanma: 15 Mart 2025

Received: September 25, 2024

Accepted: January 15, 2025

Published: March 15, 2025

Cite as: Özgünay ŞE, Güzel S, Eminoglu Ş. 2025. Investigation of different approaches, practices, and experiences in clinical hypnosis: A survey, cross-sectional study. BSJ Health Sci, 8(2): 48-57.



1. Giriş

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) uygulamaları genel olarak hastalıkların tedavisi, semptomların hafifletilmesi, yan etkilerin azaltılması, refahın sürdürülmesi veya hastalığın önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır (Montgomery vd., 2002; Tangkiatkumjai vd., 2020). Hipnoz Sağlık Bakanlığı tarafından 27.10.2014 tarihli ve 29158 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan 'Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'ne göre sertifikalı eğitimlerden biridir (URL1). Giderek daha fazla uygulama alanı bulan bir yöntemdir.

Odaklanmış dikkat ve azaltılmış farkındalık, telkine yanıt verme kapasitesinin artmasıyla karakterize edilen bir bilinç durumu olarak tanımlanmaktadır (Elkins vd., 2015). Kanıta dayalı sağlık hizmetleri arasında değerlendirilen Hipnoz, zihinsel ve somatik tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir (Häuser vd., 2016; Rosendahl vd., 2024). İletişim kurulabilen her yaştan hastada, bireysel veya grup olarak çeşitli klinik uygulamalarda kullanılabilmektedir (Slater vd., 2024). Tıbbi hipnoz, klinisyen ve hasta arasında birlikte yaratılan terapötik bir ilişkiyi temsil eder (Slater vd., 2024). Rapport sağlanan hasta ile iletişim Hipnotist için ve hasta için sağlam bir platformda güven ile yürütülebilir. Kimi zaman tek başına, kimi zaman hastanın mevcut tedavisine eklenerek, adjuvan olarak tedaviye katkı sağlayabilir (Linden vd., 2024). Son dönemde klasik geleneksel uygulamalara ek olarak özellikle Bilişsel Davranışçı Hipnoterapi (BDH), HYT (Hipnomeditatif Yeniden İşleme Terapisi), İBT (İçsel Bilge Terapi), Gestalt, PartsTerapi vb. yöntemler de hipnoz altında uygulanabilen hipnoterapi yöntemleri arasındadır. Hipnotistler hastanın algılama durumu, iletişim dili ve klinik durumuna göre hipnoz bazlı; imgeleme ve imajinasyon teknikleri, metaforlar, direkt ve indirekt telkinler gibi çeşitli teknikler kullanılmaktadırlar (Kekecs vd., 2022).

Hipnoz; özellikle hekim, diş hekimi, psikologlar tarafından tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılır. Tıbbın hemen hemen tüm alanında klinik uygulamalarda hipnoz kanıta dayalı araştırmalar ışığında yerini almaya başlamıştır. Klinik hipnozun etkinliğine ilişkin mevcut kanıtların kalitesinin değerlendirilmesine yönelik kılavuzlar oluşturulmaktadır. Bu çalışmalarla, araştırmacılar için uygulama önerileri ve klinisyenlerin mevcut uygulama ve tutumları da araştırılarak; hipnoz uygulanmasına metodolojik yaklaşım sağlanabilir (Kekecs vd., 2022). Anksiyete, sedasyon, stres azaltma, iyilik hali oluşturma, bağımlılıklar, ağrısız doğum, jinekolojik ve obstetrik, psikolojik ve psikiyatrik semptomlar ve daha birçok alanda hipnoz kullanımı her geçen gün artmaktadır (Ozgunay vd, 2019; Slater vd., 2024). Hipnoterapi akut analjezi amacıyla yaygın olarak kullanılırken, kronik ağrıda kanıtlanmış analjezik etki yanında uykusuzluk sorununu azaltma, ilaç doz ve yan etki azaltma gibi olumlu yan etkilere de sahiptir (Gardner vd., 2024; Jensen, 2024).

Hastalar veya danışanlar doktora nadiren hipnoz hakkında soru sormaktadır. Hipnoz ile ilgili toplumda halen çeşitli ön yargılar, mitler veya yanlış anlamalar vardır; hipnotistlerin bu bakışı farkedip değiştirmesi gerekebilmektedir (Meyerson, 2014). Çalışmalarda hastaların hipnoz istemi ile ilgili ilginin büyüklüğü de çelişkilidir (Stein ve McCann, 2022).

Akademik çalışmalarda güvenliği, etkinliği, ağrı üzerindeki etkileri, duygusal sıkıntılardaki etkinliği, girişim süresine etkisi, ilaç ihtiyacını azaltması gibi pek çok etkisi araştırılmaktadır (Häuser vd., 2016). Hipnozla ilgili bilgi, deneyim ve davranışla ilgili ender çalışmalar (Molina-Peral vd., 2020) olmasına rağmen bu alanda çalışan profesyonellerin durumları çok çalışılmamıştır (Palsson vd., 2023). Literatürde yaptığımız araştırmamız neticesinde ülkemizde hipnoterapistlerin bakış açıları, uyguladıkları teknikler ve çalışma sırasında karşılaştıkları zorluklar ile ilgili bir araştırmaya rastlamadık (Ozgunay vd., 2019).

Bu çalışmada; hipnotistlerin, uygulama yöntemlerini, hastaya yaklaşımlarını, hipnozu efektif kullanıp kullanmadıklarını, yaşanan zorlukları ve akademik alanda davranışlarını belirlemeyi amaçladık.

2. Materyal ve Yöntem

Yerel etik kurul onayı (2024-TBEK 2024/05-13) alındıktan sonra Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak; Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Hipnoz Uygulama Sertifikasına sahip; hekim, diş hekimi, klinik psikolog ve psikolojinin tıbbi uygulamaları sertifikasına sahip olan (PTUS) hipnoz uygulayıcıları çalışmaya dahil edildi. Çalışmada 35 sorudan oluşan form, katılımcıların demografik özelliklerini, klinik hipnoza yaklaşımlarını, hipnoz uygulamalarını, çalışma şekillerini, deneyimlerini ve bilimsel faaliyetlerini araştırmayı amaçladık. Anket formu WhatsApp ve SMS aracılığı ile gönderildi. Haftalık hatırlatmalar yapıldı. Ülkemizde hipnoterapistlerin çalışma durumları, bakış ve davranışı ile ilgili spesifik bir çalışma bulunamamış ve genel literatürlerden yararlanılarak standardize olmayan sorular hazırlanmıştır. Araştırmada yaş, cinsiyet, meslek yılı gibi demografik özelliklere ek olarak varsa uzmanlık alanları, unvanları ve hipnoterapist olarak hipnoz uygulayıcılığı, sertifikasının kaç yıldır olduğu, çalıştığı yer, hipnoz uygulama sıklığı, tedavi verdiği hasta sayısı ve online hipnoterapi uygulayıp uygulamadığı, yaşadığı sorunlar, online uygulama yapıyorsa kullandığı yöntemler ile ilgili zorluklar, kullanılan hipnoz yaklaşımları, hasta grubu, grup hipnoterapisi uygulaması, klinik hasta uygulamaları, karşılaşılan olumsuz etkiler, kendinden regrese olan hasta olup olmadığı, tahmini seans sayısı bilgilendirmesi, seans tamamlanma oranı, kullanılan yöntemler, karşılaştıkları zorluklar, hipnozla ilgili akademik çalışmalar ve eğitimle ilgili faaliyetleri soruldu.

İstatistiksel analiz verilerin istatistiksel değerlendirmesi, SPSS 21.0 kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapmada ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Pearson Ki-

kare ve Fisher's exact testi kategorik değişkenler grupları arasındaki farkları tespit etmek için kullanıldı ve $P<0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Sağlık Bakanlığı onaylı sertifika sahibi 330 katılımcıya SMS ve WhatsApp uygulaması üzerinden anket formu gönderildi. Katılımı kabul eden 195 katılımcı çalışmaya dahil oldu. Katılımcıların 111 (%56,9)'u kadındı. Katılımcıların yaş ortalaması ($50,83 \pm 7,95$, 30-70) bulundu. Katılımcıların yaş, cinsiyet, meslek, hipnoz uygulama yılı, sertifika yılı ve çalıştığı yer Tablo 1'de verilmiştir.

Uzman doktorların yarısından fazlası anesteziyologdu,

onu uzman psikolog, kadın doğum uzmanı ve aile hekimi (sırasıyla, 13 (%55,6) 11(%5,6), 10 (% 5,1) ve 9 (%4,6)) izledi. Son 10 yıldır hipnoz uygulayanların sayısının arttığı görülürken, tüm uygulayıcıların 2/3'ünden fazlası son 10 yılda, bunların yarısının da 4 yıl içinde uygulamaya başladığı belirlenmiştir. Son 4 yılda katılımcıların %44,1'i Sağlık Bakanlığı onaylı hipnoz uygulama sertifikası almıştır.

Sertifika sahibi hipnoterapistlerin sadece 9 (%4,6)'sı hipnoz uygulamamaktadır. Hipnotistlerin %41'i özel muayenede çalışırken, %22,1'i aile toplum sağlığı merkezi, %12,3'ü devlet hastanesinde çalışan katılımcılar idi (Tablo 1).

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

(N=195)	n (%)
Yaş, yıl	
30-39	20 (10,3)
40-49	57 (29,2)
50-59	95 (48,7)
≥ 60	23 (11,8)
Cinsiyet, Kadın/ Erkek	111 (56,9)/ 84 (43,1)
Hekim [Uzman / Öğretim üyesi]	151 (77,4) [59 (30,3)/ 13 (6,7)]
Diş Hekimi	23 (11,8)
Psikolog	13 (6,7)
PTUS	8 (4,1)
Kaç yıldır hipnoz yapıyorsunuz?	
Uygulamayan	6 (3,1)
<4 yıl	72 (36,9)
5-9 yıl	73 (37,4)
10-19 yıl	32 (16,4)
>20 yıl	12 (6,2)
Sertifika süresi	
<4 yıl	86 (44,1)
5-9 yıl	106 (54,4)
>10yıl	3 (1,5)
Çalışılan yer Kamu/özel	94 (48,2)/101 (51,8)
Çalışılan yer	
Üniversite/ Eğitim Araştırma hastanesi	22 (11,3)
Devlet Hastanesi	24 (12,3)
Aile - Toplum Sağlığı Merkezi	43 (22,1)
Özel Muayenehane	80 (41,0)
Özel Hastane	11 (5,6)
İş Yeri	5 (2,6)
Home Office	5 (2,6)
Emekli	5 (2,6)

PTUS: psikolojinin tıbbi uygulamaları sertifikası olan.

Tablo 2. Hipnoz uygulama sıklık, hasta sayısı, uygulama yöntem ve yaklaşım

Katılımcılar (N=195)	n (%)
Hipnoz uygulama sıklığı	
Hemen her gün	35 (17,9)
Haftada 2-4 gün	29 (14,9)
Haftada 1-2 gün	29 (14,9)
Ayda birkaç defa	57 (29,2)
Yılda birkaç defa	36 (18,5)
Uygulamıyor	9 (4,6)
Ayda hipnoz uygulanan hasta sayısı	
<10	95 (48,7)
10-49	50 (25,6)
>50	13 (6,7)
Düzensiz	28 (14,4)
Hiç uygulamayan	9 (4,6)
Online hipnoterapi uygulayan	84 (43,1)
Total Sorun yaşayan	17 (8,7)
Sorun yaşamayan	67 (34,4)
Online hipnoterapide sorunlar	
Online bağlantı sorunu	8 (4,7)
Hipnoz tekniği sorunu	4 (2,3)
Rapport	3 (1,6)
Ortam	2 (1,1)
Online regresyon uygulayan	40 (20,5)
	49 (25,1)
Kullanılan yöntem	
Kökene yönelik hipnoterapi	45 (23,1)
Semptoma yönelik hipnoterapi	41 (21)
Her ikisi de	109 (55,9)
Uygulanan hipnoz yaklaşımları	
Geleneksel-Klasik Hipnoz	153 (78,5)
Ericksonian Teknikler	101 (51,8)
Gevşeme Terapisi	102 (52,3)
Sohbetsel Hipnoz	92 (47,2)
BDH (Bilişsel Davranışçı Hipnoterapi)	61 (31,3)
Kullanılan yöntemler	
Direkt Telkin	147 (75,4)
Regresyon	126 (64,6)
HYT	109 (55,9)
PARTS Terapi	93 (47,7)
Non-Analitik Desensitizasyonel Regresyon	84 (43,1)
İBT	62 (31,8)
Gestalt	24 (12,3)
Diğer	36 (18,5)
En çok uyguladığınız hasta grubu	
Kadın	187 (95,9)
Erkek	85 (43,6)
Çocuk	40 (20,5)
Ergen	68 (34,9)
Grup hipnoterapisi uygulayan	12 (6,2)
Adjuvan hipnoz kullanan	163 (83,6)
Hipnoza ek yöntem ekleyen	
Kullanmayan	70 (35,9)
BDT, psikoterapi	42 (21,5)
NLP, EMDR, nefes vb.	40 (20,5)
Başka GETAT yöntemi	35 (17,9)
Medikal tedavi	8 (4,1)

HYT= hipnomeditatif yeniden işleme terapisi, İBT= içsel bilgi terapi, BDH= bilişsel davranışçı hipnoterapi.

Hipnotistlerin 1/3'üne yakını ayda birkaç defa hipnoz uygularken, hemen her gün %17,9, hiç uygulamayan ise %4,6 idi. Uygulamayan 9 katılımcının 7'si hekim, 2'si diş hekimi idi. Katılımcıların neredeyse yarısı, ayda 10 hastadan daha az uygulama yaparken, ¼'ü 10-50 hasta arasında uygulama yapıyorlardı. %14,4'ü ise düzensiz hasta sayısına sahipti (Tablo 2).

Online hipnoterapi uygulayan hipnotistler 84 (%43,1) idi. Bunların 17 (8,7)'si sorun yaşamıştı. Online yaşanan en büyük sorun %47 ile internet bağlantı sorunu idi, ardından, hipnoz tekniği %23,5, rapport 17,6 ve ortam sorunu %11,8 onu takip etti (Tablo 2). Online uygulayanların yaklaşık 1/5'i regresyon uyguluyordu (Tablo 2).

Hem kökene hem de semptoma yönelik hipnoterapi uygulamaları sorulduğunda; her ikisini de uyguladığını söyleyen 109 kişi (%55,9) idi. 153 (%78,5) katılımcı en çok geleneksel klasik hipnoz kullanıyor idi. Takiben Ericksonian (%51,8), gevşeme terapisi (%52,3), %47,2 Sohbetsel Hipnoz, BDH (%31) takip etti (Tablo 2). En çok kullanılan yöntem direkt telkin, ardından regresyon ve HYT idi. Ayrıca en çok kadın popülasyona hipnoz uyguluyorlardı (Tablo 2). Grup hipnoterapisi uygulayan ise sadece 12 kişi (%6,2) idi. Katılımcıların 70 (%35,9)'u hipnoz uygulamasına ek bir yöntem eklemiyorken, BDT, nefes, meditasyon, NLP EMDR gibi yöntemler, diğer GETAT yöntemleri ve medikal tedavi eklenmesi kullanılan yöntemler arasında idi (Tablo 2).

Hipnoterapistlerin müdahale ettiği klinik hasta grubuna baktığımızda en çok psikiyatrik/ psikolojik problemi olan hastalar (%63,1) ve ardından ağrı hastaları 88 (%45,1), sedasyon ihtiyacı (%27,2) olanlar olduğu görüldü (Şekil 1).

Hipnozla ilgili karşılaşılan olumsuz etki en fazla baş ağrısı, onu takiben konfüzyon, halsizlik ve baş dönmesi idi (sırası ile, %50, %38,6, %34,6 ve %26,9). Hastası kendiliğinden regrese olan katılımcı ise %65 idi. Hipnoterapi uygulanan hastaların 80 (%41)'i seanslarını tamamlıyordu (Tablo 3).

Hipnotistlere seansta yaşanan zorluklar sorulduğunda en fazla rapport ve ön yargı sorunu, ardından derinleştirme problem olarak belirtildi (Tablo 3). Katılımcıların çoğu kendilerini koruma ihtiyacı duymazken, %14,9'u seans öncesi self-hipnoz, %6,2'si vaka sayısını değiştirmeyi tercih ediyor idi. Yine çoğunluğu mesleğini uygularken hipnotist olmanın olumlu etkisini belirtti. Etik ve ahlaki kararları alırken zorlayıcı durumla karşılaşan %14,9 idi (Tablo 3). Hipnoz ile ilgili akademik çalışma durumu ve hipnoz eğitimi ile ilgili duruma verilen yanıtlar Tablo 3'de verilmiştir. Katılımcıların %10,8'i Sağlık Bakanlığı eğitmeni iken, %15'i ise kendi alanında özel başlıklar altında eğitimler veriyor idi.

Kamuda çalışan hekim sayısı diğer meslek gruplarına göre daha yüksek idi Psikologlar ve PTUS online hipnoz uygulaması hekim ve diş hekimlerine göre daha fazla idi (Tablo 4). Müdahale edilen klinik hasta grupları Şekil 1'de, katılımcıların hipnoz kullandıkları alanlar ise Şekil 2'de gösterilmiştir.

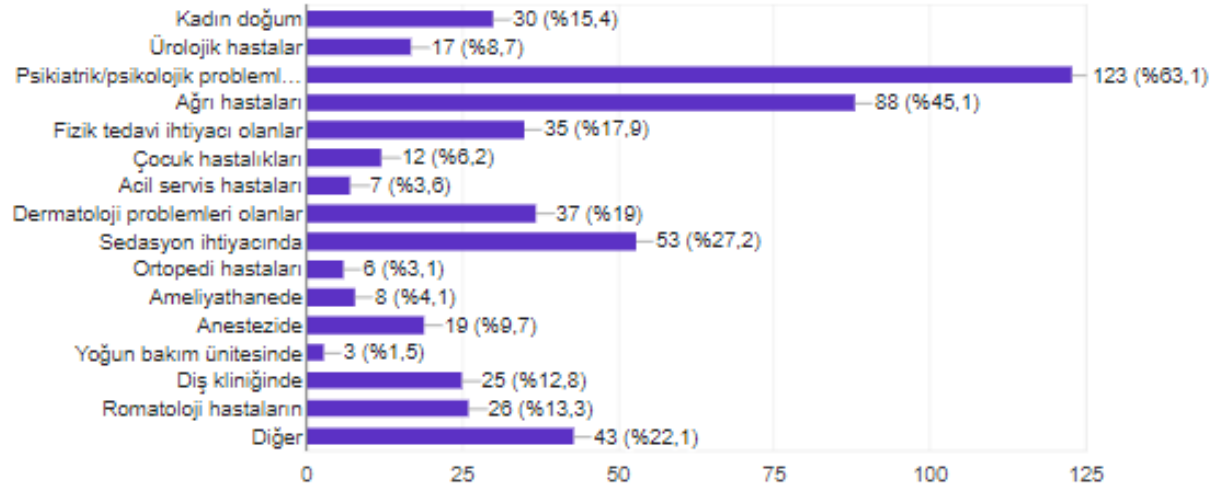
Tablo 3. Hipnoterapist deneyim, karşılaşılan zorluklar, başa çıkma yöntemleri ve eğitime bakışı

(N=195)	n(%)
Hipnozla ilgili olumsuz etki ile karşılaşan	24 (12,3)
Karşılaşılan olumsuz etkiler	
Baş ağrısı	13 (50)
Konfüzyon	10 (38,6)
Halsizlik	9 (34,6)
Baş dönmesi	7 (26,9)
Algıda değişiklik	6 (23,1)
Bulantı kusma	3 (11,5)
Baygınlık hissi	2 (7,7)
Kendiliğinden regrese olan hasta	127 (65,1)
Tahmini seans sayısı söyleyen	120 (61,5)
Seans tamamlayan	
%75-100	80 (41)
%50-75	68 (34,9)
%25-50	35 (17,9)
%0-25	12 (6,2)
Hipnoz yaparken zorluklar	
Sorun yaşamayan	98 (50,3)
Rapport	27 (13,8)
Ön yargı	27 (13,8)
Derinleştirme problemi	17 (8,7)
Ortam sorunu	11 (5,6)
Zaman kısıtlılığı	9 (4,6)
Yasal zorluklar	6 (3,1)
Kendini Korumak İçin Yöntem Kullanımı	
Uygulamıyorum	126 (64,6)
Self-Hipnoz	29 (14,9)
Vaka sayı değişikliği	12 (6,2)
Empati	8 (4,1)
Meditasyon	7 (3,6)
Fizik aktivite	6 (3,1)
Profesyonel destek	4 (2,1)
Başka GETAT yöntemi	3 (1,5)
Hipnoterapist olmanız nasıl karşılanıyor	
Olumlu	117 (60)
Olumsuz	23 (11,8)
Fark etmiyor	55 (28,2)
Hipnoz uygularken etik ve ahlaki kararları zorlayan durumlarla karşılaşan	29 (14,9)
Hipnoz ile ilgili akademik çalışmalar	
Kitap editörlüğü	8 (4,1)
Kitap yazarlığı	9 (4,6)
Kitap bölüm yazarlığı	23 (11,8)
Uluslararası dergi yazarlığı	7 (3,6)
Ulusal dergi yazarlığı	9 (4,6)
Kongre sözlü bildiri	19 (9,7)
Kongre konuşmacısı	27 (13,8)
Hiçbiri	150 (76,9)
Hipnoz eğitimi ile ilgili durumu	
Sağlık Bakanlığı eğitmeni	21 (10,8)
Kendi alanında özel başlıklarda eğitim veren	30 (15,4)
Eğitim vermiyorum	104 (53,3)
Eğitim verme yetim var ama vermiyorum	56 (28,7)
Eğitim verebileceğimi düşünmüyorum	25 (12,8)
Diğer	8 (4,1)

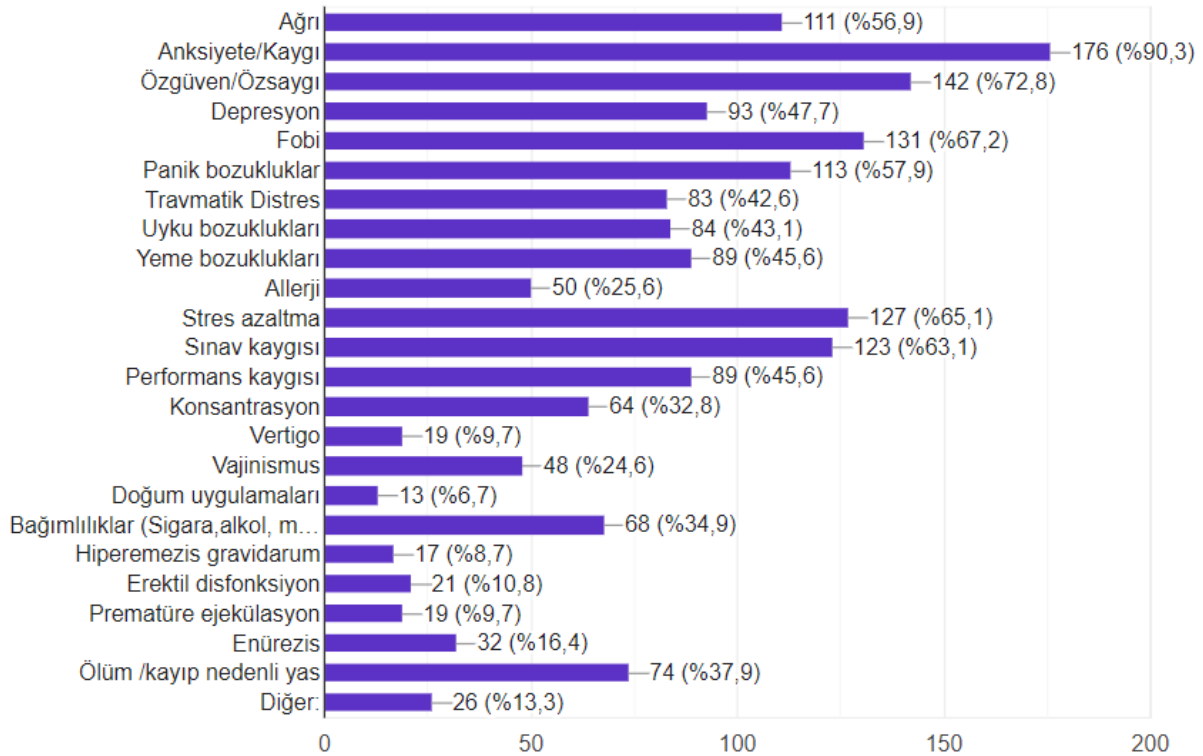
Tablo 4. Mesleğe göre kamuda çalışma ve online uygulama

(N=195)	Hekim	Diş hekimi	Psikolog	PTU
Kamuda, n (%)				
Çalışan	80 (53)	10 (43,5)	1 (7,7)	3 (37,5)
Çalışmayan	71 (47)	13 (56,5)	12 (92,3)	5 (62,5)
Online, n (%)				
Uygulayan (n=84/%43.1)	60 (39,7)	9 (39,1)	10 (76,9)	5 (62,5)
Uygulamayan (111/%56.9)	91 (60,3)	14 (60,9)	3 (23,1)	3 (37,5)

195 yanıt



Şekil 1. Müdahale edilen klinik hasta grupları (Birden fazla seçenek işaretlenmiştir).



Şekil 2. Hipnoz kullanılan alanlar (Birden fazla seçenek işaretlenmiştir).

4. Tartışma

Çalışmamızda Türkiye’de Sağlık Bakanlığı onaylı hipnoz uygulama yetkisi olan katılımcıların çoğunun hekim olduğunu ve daha çok anksiyete ve kaygı sorunu olan hastalarla çalışıldığını belirledik. Uygulayıcıların çoğu muayenehane hekimi idi. GETAT merkezlerinde çalışanlar sadece 4 (%2,1) kişi gibi düşük bir oranı kapsıyordu. Sertifika sahibi olmalarına rağmen uygulamayan %4,9 gibi düşük bir katılımcı vardı. Katılımcıların çoğunluğu hipnoza yardımcı, başka yöntemlerde ekliyordu. Online kullanımı sıkı, özellikle psikolog ve PUTS’larda daha fazla idi. Seans tamamlanamayan oran katılımcıların yarısından fazla bulundu. Katılımcıların yaklaşık ¼’ü bilimsel faaliyetlere katılmıştı.

Hipnoz gerek tek başına gerekse yardımcı yöntem olarak birçok alanda; semptomların hafifletilmesi, yan etkilerin azaltılması, refahın sürdürülmesi amacıyla kullanılabilir (Tangkiatcumjai vd., 2020). Literatürde hipnoz uygulayıcılarına yönelik çalışma çok azdır. Palsson vd. (2023)’nın çalışmasında, kadın uygulayıcılar %53,4 ve yaş ortalaması 59,7 idi. Bizim çalışmamızda çok benzer olarak %56,9’u kadın ve en çok 50-59 yaş aralığı (%49,7) idi. Yine aynı çalışmada %42,7 uygulayıcı klinik psikolog iken sadece %19,1’i hekim oluşturyordu, bizde ise bu rakam %77,4 hekim, psikolog sadece %6,7 idi. Palsson vd. (2023)’nın bu çalışmasında 31 ülkede hipnoz uygulayan 691 klinisyenle çevrimiçi ankette, klinik kullanım arasında stres azaltma, refah ve öz saygıyı artırma, ameliyat hazırlıkları, kaygı müdahaleleri, farkındalığı kolaylaştırma ve doğum en yüksek derecede etkili bulunmuş (her biri değerlendiricilerin $\geq$ %70’i tarafından). Ayrıca en yaygın olarak klinik psikologlar %42,7’si tarafından kullanıldığı ve katılımcıların %60,5’inin özel muayenehane ortamında hipnoz tedavisi uyguluyorlarmış. Bizim çalışmamızda ise hipnoterapistler en çok anksiyete, özgüven artırma, stres azaltma, sınav kaygısı, fobi, ağrı ve panik bozuklukların tedavisi için hipnoz kullanmakta idi. Türkiye’de hipnoz sertifikalıların %77,4’ ü hekimdir. Bu çalışma ile benzer olarak özel muayenehane en çok hipnoz uygulanan yer olmasına rağmen bu oran %41’idi. Katılımcıların hemen hemen yarısı kamuda çalışıyor idi.

Yaptığımız literatür araştırmasında hipnotistlerin, uygulama sıklığı ve hasta sayıları ile ilgili bilgiye ulaşamadık. Bizim çalışmamızda hemen her gün uygulayan %17,9 bulunur iken hiç uygulamayan %4,6 idi. 1/3’ünden fazlası ise düzenli bir uygulamaya sahip değildi. Bu rakamlar aslında hipnoz sertifikası alınmasına rağmen katılımcıların içinde hipnozu meslek hayatına tamda yerleştiremeyen azımsanmayacak bir grubun varlığına işaret edebilir. Belki ileri çalışmalar ile bu konuya ışık tutulabilir.

Online hipnoz uygulaması ile ilgili çalışmalar artmaya başlamıştır (Flynn, 2019; Palfi vd., 2020). Öyleki hipnoza yatkınlık ölçümlerinin online yapılabilmesi, semptom azaltma ve tedaviye katkısı ile ilgili faydalı olduğunu gösteren araştırmalar vardır (Palfi vd., 2020). Flynn vd.

(2019)’nın migren hastalarında online olarak hipnoz uyguladığı çalışmalarında baş ağrısı rahatsızlığı, migren sıklığı, süresi, şiddeti ve ilaç kullanımında hipnozu etkili bulmuşlar. Bizim çalışmamızda Online terapi uygulayanlar %43 idi. Online hipnoz uygularken yaşanan sorunlar ile ilgili literatür taramamızda veri bulamadık. Online uygulamada çoğunluk sorun yaşamıyordu ancak %8,7’lik bir grup sorun yaşıyordu. Online bağlantı sorunu en fazla görülürken bunu uygulama tekniği ile ilgili sorunlar izledi. Belki bu konuda derin araştırma yapılarak en sık uygulama nedenleri ve gerekebilecek teknik yardım ile ilgili eğitimler planlanabilir.

Hipnoterapide birkaç hipnoz stili bir arada uygulanabilir. Bir çalışmada en yaygın olanı, klinisyenlerin 2/3’ünden fazlası tarafından kullanılan Ericksonian tekniklerdi ve bunu hipnotik rahatlatma terapisi ve geleneksel yöntem takip ediyordu (Stein, 2022). Palsson vd. (2023) çalışmasında çoğunluk ABD’den katılan çeşitli ülkelerden katılımcılara, uyguladıkları yöntem sorulduğunda en çok kullanılan hipnoz yaklaşımı; Ericksonian %70,6, hipnotik relaksasyon terapisi %55,3 imiş. Teknik olarak ise direkt telkin %77,9’u, regresyonu %48,9’u kullanıyormuş. Hipnozun yanı sıra ek tedavi katılımcıların %40’ından fazlası tarafından kullanılıyormuş, %3,8 katılımcı tek başına hipnoterapi kullanıyormuş. Bu ek tedaviler yaygın olanlar psikoterapi, bilişsel terapi, gevşeme terapisi, davranışsal müdahale ve farkındalık meditasyonu imiş. Bizim çalışmamızda ise katılımcıların çoğunluğu tarafından geleneksel hipnoz %78,5 kullanılıyorken; katılımcıların %51,8’i Ericksonian, %52,3’ü gevşeme terapisi kullanıyor idi. Bizde de direkt telkin benzerdi; %75,4. Regresyon daha fazla idi; %64,6. Bizim çalışmamızda oldukça büyük bir çoğunluk ek tedavilerden faydalanırken, %35,9’u ek bir yöntem kullanmıyordu. Kullananlar ise en çok BDT, psikoterapi yöntemleri, NLP, EMDR, nefes, meditasyon nadiren medikal tedavi ekliyor idi.

Hipnoz; klinik tedavide geniş bir alanda yardımcı yöntem olarak eklenebilir. Analjezi elde etmenin yanı sıra aslında hipnotist iletişim becerilerini kullanarak acil servislerde veya invaziv girişimsel işlemlerde hastanın anksiyete, stres ve analjezik dozunun azaltılmasında da faydalıdır (Ozgunay vd., 2019; Slater vd., 2024; Gardner vd., 2024). Kendi kendine hipnoz ile kanser, ameliyat, yanıklar ve tıbbi/diş prosedürlerinde, anksiyete ve stresle ilişkili bozuklukların tedavisinde özellikle kaygı azaltılıp analjezi sağlanabilir (Hammond, 2010). Anestezistler ameliyathane gibi birçok alanda hipnoz kullanabilmektedirler. Hastaların düşündüklerinden ve anestezistin düşündüklerinden daha fazlasını yapabileceklerine inanarak pozitif beklenti yaratmak, hastalara seçim ve kontrol duygusu sağlayarak, anestezist ve hasta arasında terapötik etkileri artırma olasılığına sahiptir. Palsson vd. (2023) çalışmasında klinik diş hekimi %2,7, psikologlar %42,7 oranında hipnoz uygulayan katılımcı varken, bizim çalışmamızda farklı olarak diş hekimi %11,8, psikolog ise %6,7 gibi kökene yönelik ve semptoma yönelik tedaviler

kullanılabilmektedir.

Hipnoz; bilgilendirme ve çeşitli yöntemlerle indüksiyon, nefese odaklama, gevşeme-rahatlama telkinleri, "derinleştirme" telkinleri ve posthipnotik telkinler ile davranışsal veya zihinsel değişiklik uyandıran etkiler sağlar (Lynn ve Green, 2023). Bizim çalışmamızda hem kökene hem de semptomla yönelik hipnoz uygulayan katılımcıların oranı %55,9'u idi. Yöntem bazında direkt telkin en çok katılımcının uyguladığı yöntemdi. Bunu regresyon izledi. Birçok alanda kullanılan bir yöntem olarak (Ayaslı vd., 2020) Hipnomeditatif Yeniden İşleme Terapisi %55,9 gibi azımsanmayacak bir grup tarafından uygulanıyor idi. Literatürde grup hipnozu uygulanan çalışmalar vardır ancak, hipnotistlerin grup hipnoz uygulama sıklığı ile ilgili bilgiye rastlamadık. Bizim çalışmamızda grup hipnoterapisi yapan %6,2 gibi az bir katılımcı idi. Palsson vd. (2023) anketinde Mental sağlık ve psikoloji grup çalışması yapan %13,9 katılımcı varken biz de %6,2 gibi düşük sayıda katılımcı hipnotist yer aldı. GETAT yöntemlerinde memnuniyetsizlik sebepleri arasında en fazla karşılaşılanlar etkisiz olması ve yan etkileridir (Tangkiatkumjai vd., 2020). Tıbbi hipnoz, tıbbi prosedürlerde ve irritabl bağırsak sendromunun tedavisinde kullanım için güvenli ve etkili bir tamamlayıcı tekniktir (Häuser vd., 2016). Güvenli bir müdahaledir ciddi bir olumsuz olay bildirimi yoktur (Bollinger, 2018). Son yıllarda, klinik hipnoz kullanımı, güvenli ve etkin şekilde giderek artmaktadır. Hipnozun ağrı, duygusal sıkıntı, girişim süresi ve ilaç kullanımını azaltıcı etkisi, randomize kontrollü bilimsel araştırmalar ve meta-analizlerde belirtilmektedir (Häuser vd., 2016). Palsson vd. (2023)'nın da çalışmalarında klinisyenlerin % 55'i hipnozla ilişkili olumsuz etkilerle karşılaşmıştı, genellikle kısa süreli ve çok nadiren ciddi değerlendirilmiş. Bizim çalışmamızda ciddi yan etki ile karşılaşma yok idi. Olumsuz etki yaşayan sadece %12,3 gibi bir yüzde idi. Bunların da çoğu %50 baş ağrısı idi. Literatürde spontan regresyon yaşayan hipnotist ile ilgili bir veriye ulaşamadık ancak bizim çalışmamızda %65,1 hipnotist bunu yaşamıştı. Bu bilgi regresyonla karşılaşan hipnotistin, yaklaşımı bilmesi, eğitimde regresyon terapisinin ne kadar önemli olduğunu gösterebilir.

Hipnozun en büyük etkileri; ağrı yaşayan hastalarda, tıbbi prosedürlerden geçen hastalarda ve çocuk/ergen popülasyonlarında bulunmuştur (Rosendahl vd., 2024). Bizim çalışmamızda en sık anksiyete ve kaygı semptomlarına (%90,3) müdahale edilirken, ağrı olgularına katılımcıların %56,9'u tedavi uyguluyordu. En çok hipnoz uygulanan hastalar, kadın popülasyon idi. Ergenlere katılımcıların 1/3'ünden fazlası hipnoz uygulamakta idi. Hipnozun hiperemnezik yani hafıza performansını iyileştirmek kullanımı ile ilgili araştırmalar sınırlıdır (Schmidt vd., 2024). Schmidt vd. (2024) çalışmasında 24 denek ile yapılan bellek ile ilgili çalışmalarda hem posthipnotik hatırlama daha kolay olmuş hem de bir hafta gibi bir süre sonunda da bu hatırlama devam etmiş. Bu durumun hipnotizabilitesi yüksek hastalarda oluyor olması bir kısıtlılık olabilir ve

bu konu oldukça çalışmaya açık bir alandır. Bizim çalışmamızda da %32,8 gibi oldukça çok sayıda hipnoterapist konsantrasyon artırmak için hipnozu kullanıyor ancak bunu bilimsel alana taşıma kısmı literatürde hala çok yetersiz ve çalışma ihtiyacı var.

Molina-Peral vd. (2020), Portekizli 977 öğrencinin hipnoza ilişkin tutum ve inançlarını araştırmışlar. Sonuçlar, katılımcıların hipnoz hakkında daha önceden bilgileri yoksa veya bilgilerini üniversite ile ilgisi olmayan kaynaklardan edinmişlerse hipnoza karşı daha olumsuz inançlara sahip olduklarını göstermiş. Hipnoza yönelik tutum ve inançlar, hipnozun etkisini tahmin etmede önemlidir. Hipnozla ilgili bilginin kaynağına bağlı olarak anlamlı farklılıklar bulmuşlar. Daha önce hipnoz hakkında bilgisi olmadığını bildiren veya bilgilerini bilimsel olmayan kaynaklardan edinen katılımcılar, negatif faktörlerden daha fazla etkilenmişler. Uygulayanın bir psikolog olması olumlu etki oluşturmuş. Bu çalışma aslında hasta bilgilendirmesinin önemini de göstermektedir. Hipnoz, GETAT yöntemleri arasında hasta ile özel bir bağ kurulan ender alanlardan biridir. Hipnoza olan hasta inançları, genel yanlış anlaşılmalardan sebep olduğu ön yargılar ve mitler gerek hasta gerekse diğer meslektaşlarının, hipnoz uygulayıcısına olan bakış açılarını da etkileyebilir. Bizim çalışmamızda meslek camiasında %60'ı olumlu karşılanmış ancak %11,8 gibi küçük bir katılımcı olumsuz karşılanmış idi.

Hipnoz uygulamayan klinisyenlerde hipnoza olan bakış ve davranışların değerlendirildiği bir çalışmada, hipnoz için başvuran hasta sayısının çok az olduğu ve hipnozla ilgili yaygın ön yargıların (mit), yanlış anlaşılmalardan olduğu gerçeği ve sağlık hizmetleri ortamlarında kullanımının yararlı olabileceği belirtilmiştir (Stein ve McCann, 2022). Bizim çalışmamızda da hipnoz yaparken zorluklar çok olmasa da en fazla rapport ve ön yargı hipnotistleri zorlayan konuların başında geliyor idi. Hipnozun başarısı için hasta ile uyum olarak nitelendirebileceğimiz rapport; çok önemli bir parametredir. Hastanın hem hipnotiste hem de kendisine olan inancını arttırması nedeni ile etkili bir terapi elde edilmesini sağlar. Bir çalışmada hipnoz tekniklerinin hastalar ve uygulayıcılar arasında güven oluşturmaya yardımcı olduğu belirlenmiş ve aslında bu tekniklerin çoğunun etkili olmak için klasik bir hipnotik indüksiyon gerektirmediği belirtilmiştir (Rosendahl vd., 2024). Uyum kurmak için hasta iyi tanınmalı ve algısal dili belirlenmelidir. Birçok hasta, kinestetik, görsel veya işitsel farklı özelliklere sahiptir. Bu dilin belirlenmesi hasta beklentisini sağlayarak, telkinler, metaforlarla etkisinin yerini bulması daha kolay olabilir (Slater vd., 2024). Hastaların self-hipnoz tekniklerini öğrenerek kullanmaları da, tedaviye daha fazla katılmalarını sağlayarak özerkliklerini artırabilmektedir (Häuser vd., 2016).

Hipnoz araştırmalarında 2021 yılında Amerikan Ulusal Tamamlayıcı ve Bütünleştirici Sağlık Merkezi (NCCIH, 2021) hipnoterapiyle tedavi için zihin-beden çalışmalarına hastalık önleme ve semptom yönetimi

üzerine araştırmalarına teşvik fonu sağlanmıştır (URL2). Bu tür programlar akademik çalışmaları teşvik ederek hızlandırmaya katkı sağlamaktadır.

5. Sonuç

Hipnozu en çok hekimler uyguluyor. En çok muayenehanede çalışanlar ve aile toplum merkezinde çalışanlar uygularken; her gün olmasa da çoğu katılımcı hipnoz uygulamaya devam etmektedir. En çok geleneksel hipnoz ve Ericksonian yaklaşım benimseniyor. Ayrıca semptomla yönelik tedavi yanında %80'e yakın kökene yönelik tedavi uygulanıyor. Türkiye'de hipnoterapistler en çok anksiyete, özgüven sorunu, stres azaltma, sınav kaygısı, fobi, ağrı ve panik bozuklukların tedavisi için hipnoz kullanmaktadırlar. Online kullanım oldukça yaygın ve daha çok psikologlar tarafından tercih edilmektedir. Hipnotistlerin ¾'ü herhangi bir akademik oluşumda bulunmamıştır. Hipnoz yapılan GETAT merkezi halen çok azdır. Bu çalışma ile hipnoz uygulayıcılarının özellikleri ve uygulama yöntemleri, sıkıntı ve bilimsel faaliyetlerinin ilk defa fark edileceğini düşünüyoruz. Daha ileri çalışmalar ile çözüme odaklı yaklaşımlar sağlanabilir.

Çalışmanın Sınırlayıcılıkları

Grup hipnoterapisi uygulama alanlarının belirlenmemiş olması, hipnoz yaparkenki yasal zorlukların ayrıntılanmaması limitasyonlarımız arasında olabilir.

Katkı Oranı Beyanı

Yazarların katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Tüm yazarlar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	Ş.E.Ö.	S.G.	Ş.E.
K	34	33	33
T	34	33	33
Y	34	33	33
VTI	34	33	33
VAY	34	33	33
KT	34	33	33
YZ	34	33	33
KI	34	33	33
GR	34	33	33
PY	34	33	33
FA	34	33	33

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, VTI= veri toplama ve/veya işleme, VAY= veri analizi ve/veya yorumlama, KT= kaynak tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon, PY= proje yönetimi, FA= fon alımı.

Çalışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Etik Onay/Hasta Onamı

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay tarihi: 13 Mayıs 2024, onay numarası: 2024-TBEK). Araştırma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun şekilde yapılmıştır.

Kaynaklar

- Ayaslı A, Ay T, Alan H. 2020. Olumsuz yaşam deneyimlerine bağlı anksiyetede hipnotik yeniden işleme terapisinin etkinliği: Olgu sunumu. *Gelen Tam Anadolu Tıbbi Derg*, 2(2): 36-41.
- Bollinger JW. 2018. The rate of adverse event s related to hypnosis during clinical trials. *Amer J Clin Hypn*, 60(4): 357-366.
- Elkins GR, Barabasz AF, Council JR, Spiegel, D. 2015. Advancing research and practice: there vised APA division 30 definition of hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn*, 63: 1-9.
- Flynn N. 2019. Effect of an Online hypnosis intervention in reducing migraines ymptoms: A randomized controlled trial. *Int J Clin Exp Hypn*, 67(3): 313-335.
- Gardner T, O'Hagan E, Gilanyi YL, McAuley JH, Jensen MP. Rizzo RR. 2024. Using hypnosis in clinical practice for the management of chronic pain: A qualitative study. *Patient Educ Couns*, 119: 108097.
- Hammond DC. 2010. Hypnosis in the treatment of anxiety- and stress-related disorders. *Expert Rev Neurother*, 10(2): 263-273.
- Häuser W, Hagl M, Schmierer A, Hansen E. 2016. The efficacy, safety and applications of medical hypnosis. *Dtsch Arzteblnt*, 113(17): 289-296.
- Jensen MP. 2024. Hypnosis and chronic pain management. *Routledge Int Handb Clin Hypn*, 2024: 628-639.
- Kekecs Z, Moss D, Elkins G, De Benedittis G, Palsson OS, Shenefelt PD, Terhune BD, Varga K, Whorwell PJ. 2022. Guidelines for the assessment of efficacy of clinical hypnosis applications. *Int J Clin Exp Hypn*, 70(2): 104-122.
- Linden JH, De Benedittis G, Sugarman LI, Varga K. 2024. Hypnosis and society. *Routledge Int Handb Clin Hypn*, 2024: 739-788.
- Lynn SJ, Green JP. 2023. . An introduction to the practice of clinical hypnosis. In Milling LS (Ed.), *Evidence-based practice in clinical hypnosis*, American Psychological Association, Washington, US, pp: 3-27.
- Meyerson J. 2014. The myth of hypnosis: the need for remythification. *Int J Clin Exp Hypn*, 62(3): 378-393.
- Molina-Peral JA, Rodríguez JS, Capafons A, Mendoza ME. 2020. Attitudes toward hypnosis based on source of information and experience with hypnosis. *Am J Clin Hypn*, 62(3): 282-297.
- Montgomery, GH, David D, Winkel G, Silverstein JH, Bovbjerg DH. 2002. The effectiveness of adjunctive hypnosis with surgical patients: a meta-analysis. *Anesth Analg*, 94(6): 1639-1645.
- NCCIH. 2021. National Center for Complementary and Integrative Health: Feasibilit yclinical trials of mind and body interventions for NCCIH high priority research topics. URL: <https://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PAR-21-240.html> (erişim tarihi: 15 Haziran, 2024).
- Ozgunay SE, Ozmen S, Karasu D, Yilmaz C, Taymur I. 2019. The effect of hypnosis on intraoperative hemorrhage and postoperative pain in rhinoplasty. *Int J Clin Exp Hypn*, 67(3): 262-277.
- Palfi B, Moga G, Lush P, Scott RB, Dienes Z. 2020. Can hypnotic suggestibility be measured online? *Psychol Res*, 84(5): 1460-1471.
- Palsson OS, Kekecs Z, De Benedittis G, Moss D, Elkins GR, Terhune DB, Varga K. 2023. Current practices, experiences, and views in clinical hypnosis: Findings of an international survey. *Int J Clin Exp Hypn*, 71(2): 92-114.
- Rosendahl J, Alldredge CT, Haddenhorst A. 2024. Meta-analytic evidence on the efficacy of hypnosis for mental and somatic health issues: a 20-year perspective. *Front Psychol*, 14: 1330238.
- Schmidt B, Böhmer J, Schnuerch M, Koch T, Michelmann S. 2024.

- Post-hypnotic suggestion improves confidence and speed of memory Access with long-lasting effects. *Acta Psychol*, 245: 104240.
- Slater P, Van-Manen A, Cyna AM. 2024. Clinical hypnosis and the anaesthetist: a practical approach. *BJA Educ*, 24(4): 121-128.
- Stein MV, McCann BS. 2022. A pilot survey of clinicians' experiences, attitudes, and interests in hypnosis. *Am J Clin Hypn*, 64(3): 239-247.
- Tangkiatkumjai M, Boardman H, Walker DM. 2020. Potential factors that influence usage of complementary and alternative medicine world wide: a systematic review. *BMC Compl Medic Ther*, 20: 1-15.
- URL1: T.C. Sağlık Bakanlığı, geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları daire başkanlığı, yönetmelikler. http://www.getatportal.saglik.gov.tr/tr_8460/yonetmelikler.html (erişim tarihi: 10 Şubat 2024).
- URL2: <https://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PAR-21-240.html> (erişim tarihi: 15 Haziran, 2024).



EXPLORING THE COMPLEMENTARY INFLUENCE OF AN OLEUROPEIN-ENRICHED PHYTOCHEMICAL EXTRACT ON NEURO-BIOCHEMISTRY, BEHAVIOR, AND HISTOPATHOLOGY IN AGING AND DEPRESSED MALE RATS

Shirin TARBIAT^{1*}, Kübra ERGÜN², Refika AYDOĞDU¹, Estelle Larissa NDENGOM DJOMALEU¹, Kürşat FİLİKÇİ³

¹Üsküdar University, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Department of Molecular Biology and Genetics, 34662, Istanbul, Türkiye

²Yıldız Technical University, Graduate School of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, 34220, Istanbul, Türkiye

³Harran University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology, 63510, Şanlıurfa, Türkiye

Abstract: Aging correlates with neurodegenerative diseases such as depression, marked by neuro-biochemical changes triggering neuronal loss. Nutraceuticals exhibit antioxidant and neuroprotective properties and offer potential intervention. Our study examines the preventive effects of an olive leaf extract consisting of 20% pure oleuropein in an animal model of aging and depression. Aging in Wistar rats was induced by intraperitoneal injections of 150 mg of D-galactose/kg body weight for 6 weeks. The depression was caused by forced swimming. We examined Monoamine oxidase and acetylcholinesterase activities, histopathology of the brain, and the serum plasminogen activator inhibitor-1, superoxide dismutase, and monoaldehyde levels of all animal groups. Depressed and aged rats showed increased Monoamine oxidase, acetylcholinesterase, and plasminogen activator inhibitor-1 levels, and a decrease in superoxide dismutase levels. The administration of 200 mg of extract before depression or aging inductions significantly reduced the Monoamine oxidase and acetylcholinesterase activities. Degeneration/necrosis was observed in neurons of all experimental animal groups. We demonstrate that the olive leaf extract with 20% pure oleuropein markedly maintained the neurotransmitter levels in the brain and enhanced the antioxidant defense system in depressed and aged animal models but was unable to yield behavioral benefits.

Keywords: Oleuropein, Depression, Aging, Monoaminoxidase, Acetylcholinesterase

*Corresponding author: Üsküdar University, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Department of Molecular Biology and Genetics, 34662, Istanbul, Türkiye

E mail: shirin.tarbiat@uskudar.edu.tr (S. TARBIAT)

Shirin TARBIAT



<https://orcid.org/0000-0001-7931-1546>

Kübra ERGÜN



<https://orcid.org/0000-0002-8479-8317>

Refika AYDOĞDU



<https://orcid.org/0009-0005-3006-1642>

Estelle Larissa NDENGOM DJOMALEU



<https://orcid.org/0000-0001-6884-390X>

Kürşat FİLİKÇİ



<https://orcid.org/0000-0001-9710-9480>

Received: November 04, 2024

Accepted: January 15, 2025

Published: March 15, 2025

Cite as: Tarbiat S, Ergün K, Aydoğdu R, Ndengom Djomaleu EL, Filikci K. 2025. Exploring the complementary influence of an oleuropein-enriched phytochemical extract on neuro-biochemistry, behavior, and histopathology in aging and depressed male rats. BSJ Health Sci, 8(2): 58-69.

1. Introduction

Aging involves a gradual deterioration of body functions. As time passes, physiological function is altered and pathophysiological conditions progress more rapidly. The aging brain becomes increasingly vulnerable to neurodegenerative diseases. Moreover, aging is linked to substantial reduction in adult neurogenesis, which can contribute to the development of neurodegenerative conditions like depression, Alzheimer's, and Parkinson's diseases (Campos Costa et al., 2013; Frangos et al., 2023). Neuro-biochemical changes in normal aged brain trigger the loss of neurons especially in subcortical nuclei because of reductions in the brain protein level including enzymes involved in the synthesis of neurotransmitters such as dopamine, norepinephrine, serotonin and acetylcholine. Several classes of antidepressant drugs are used in the treatment of depression. The mechanism of action of most of these drugs is based on targeting

particular enzymes such as monoaminoxidase (MAO) and acetylcholinesterase (AChE) (Nimgampalle et al., 2023). MAO is an enzyme that catalyzes the degradation of various neurotransmitters such as serotonin, dopamine and norepinephrine in the central nervous system. MAO inhibitors suppress the breakdown of these neurotransmitters, thereby augmenting their concentrations and enhancing cellular function in instances of depression-associated impairment, consequently playing an important role in the pathophysiology of depression in elderly. According to existing research, compounds known to elevate the concentration of monoamines have been associated with the elicitation of antidepressant effects. Furthermore, a substantial body of evidence suggest that numerous currently available antidepressants operate primarily through the modulation of biogenic amines, particularly serotonin in the brain. Aselegiline, isocarboxazid,



phenelzine, and tranylcypromine are the most commonly prescribed drugs. Way of functioning of these drugs is based on MAO inhibition leading to enhancement of monoamine neurotransmitters and thereby increasing their availability (Van den Eynde et al., 2022).

A wealth of in vivo and in vitro research has consistently demonstrated that the synthesis, release, and choline uptake associated with acetylcholine are notably diminished during the aging process, resulting in reduced levels within the brains of elderly. Studies have specifically revealed an increase in overall brain AChE activity in the context of natural brain aging in rodent models (Lista et al., 2023). Consequently, the maintenance of neurotransmitter levels through the inhibition of cholinesterases and MAOs serves as a crucial mechanism for neuroprotection against conditions such as depression, cognitive decline, and dementia during advanced age.

Recent evidence has demonstrated the significant role of oxidative stress in the progression of aging and related disorders. The deleterious effects of oxidative damage are attributed to the releases of reactive oxygen and reactive nitrogen species, thereby exacerbating the imbalance between endogenous antioxidant compounds (glutathione vitamin E, superoxide dismutase (SOD), catalases) and oxidation processes within the body. The brain, owing to its high oxygen consumption and its rich content of polyunsaturated fatty acids contrasted with a comparatively low concentration of antioxidant enzymes, is particularly susceptible to the pernicious impacts of oxidative stress. Notably, the dopaminergic neurons in the substantia nigra face heightened vulnerability to oxidative damage, as the production of free radicals within these neurons significantly compromise their integrity. Given that the impairment or loss of dopaminergic neurons constitutes a primary factor in the onset of depression, recent investigations underscore the association between heightened levels of oxidative stress and the severity of depression in the elderly (Hajam et al., 2022; Chrzastek et al., 2023).

The growing recognition of the health-promoting attributes of nutraceuticals and bioactive compounds, particularly those derived from plant sources, such as polyphenols, transcends the fundamental nutritional advantages of dietary constituents, as they exhibit the capacity to bolster the body's antioxidant defense mechanism. Empirical evidence links adherence to a Mediterranean diet, reach in plant-based foods, fish, and olive oil, to a reduced susceptibility to a broad spectrum of age-related ailments. Notably Oleuropein, a prominent polyphenolic compound found in olive leaves, stands as the pivotal bioactive constituent of the olive tree. In-depth investigation through a series of in vitro and in vivo studies have elucidated the multifaceted potential of olive leaf extracts, unveiling their antidiabetic, anticancer, antioxidant, anti-inflammatory, cardioprotective, blood pressure-lowering, and neuroprotective properties. In an endeavor to uncover

novel biological characteristics and delineate the neuroprotective attributes of olive leaf extract, with a specific focus on its role as a beneficial supplement in combating age-associated disease, we conducted an animal study employing a comprehensive methodology. We employed biochemical, behavioral, and histopathological approaches to assess the preventive effects of olive leaf sourced from cultivar's of Kazdaglari/Istanbul/Turkey, containing a 20% oleuropein content (Riolo et al., 2022; Rishmawi et al., 2022; Micheli et al., 2023; Reyes-Goya et al., 2024).

2. Materials and Methods

2.1. Chemicals, Reagents, and Test Materials

Olive leaves hydro alcoholic extract was collected from Sankara Brain and Biotechnology Research Center (Istanbul University) and identified by Professor. Dr. Ihsan Kara. According to the supplier, the extracts were 20% pure oleuropein and the other 80% consisted of various other phytochemicals of olive leaf extracts. All other chemicals and kits were purchased from Sigma-Aldrich (USA).

2.2. Animals, Design and Experimental Procedure

Forty male Wistar albino rats (220-250 g) were provided by animal Lab of Uskudar University, Istanbul, Türkiye, was used for the study. The rats were housed in regulated conditions at 22 °C following a 12-hour light and 12-hour dark cycle, within standard cages, ensuring unrestricted availability of both water and food.

The animals were divided into five groups (n = 8) at random to ensure unbiased allocation: (I) control group that received only saline (5 ml/kg) by subcutaneous injection; (II) depressed group that subjected to a depression-like behavior model using the forced swimming test; (III) aged group that received D-galactose (150 mg/kg/five days a week) for 6 weeks; (IV) oleuropein + depressed group that received oleuropein (200 mg/kg/day intraperitoneal, this dose was selected based on the findings from the study by (Bakir et al., 2018) as supplement for one month and underwent depression; (V) oleuropein + aged group that received oleuropein (200 mg/kg/day intraperitoneal) as supplement for one month and underwent aging by receiving D-galactose (150 mg/kg/five days a week) for duration of 6 weeks.

Depression was induced by forced swimming test. The aging was induced by administration of D-galactose (150 mg/kg/five days a week) for 6 weeks, which is based on oxidative stress. The effective doses were selected in accordance to Ruan et al. (2013). The tail suspension test is applied to detect the general behavior of the experimental animal groups at the end of trial.

Oleuropein and D-galactose were dissolved in water prior to administration. D-galactose was given at 150 mg/kg, five days per week, with a total volume of 0.5 mL containing 3.3 mg of D-galactose per rat. Oleuropein was administered at 200 mg/kg/day in a total volume of 0.5 mL, containing 4.4 mg of oleuropein per rat.

After the completion of the timetable, clusters of rats were terminated via decapitation under the influence of chloroform anesthesia. Subsequently, their brains were extracted and preserved at -80°C until the biochemical analyses was performed. Blood samples were collected from animals using a perfusion technique. The brains were treated with a fixative solution (4% paraformaldehyde in 0.1 phosphate buffer, pH 7.4) allowing them to undergo histopathological examination. Ethical committee guidelines limited the total number of animals to 40 male rats. To meet statistical requirements, each group required eight animals, leaving no capacity for additional positive control groups.

2.3. Biochemical Analysis

2.3.1. Homogenization of rat brains

The animals were sacrificed by decapitation and their entire brain was blended in ice-cold solution consisting of 50 mM Tris-HCl, pH 7.4-, and 300-mM sucrose, using a glass homogenizing vessel at 900 rpm placed on ice. Afterward, the mixture was centrifuged at $1,000\times g$ for 10 min. to eliminate nuclei and leftover fragments. The protein content in the resulting supernatant was estimated using Lowry method.

2.3.2. Determination of MAO activity

The MAO assay was conducted using the spectrophotometric approach as outlined by Zhi et al. (2016) with some minor adjustments. Briefly, brain homogenates from the animals were diluted to the desired concentrations in 100 mM ice-cold potassium phosphate buffer (pH 7.6). A 0.2 ml reaction mixture included 0.01 mg/ml protein and 0.25 mM 4-(Trifluoromethyl) benzylamine, vallinic acid (1mM), 4-aminoantipyrine (500 μM) and peroxidase 4 U/ml) in 0.2 M potassium phosphate (pH 7.6). The method operates on the principle that MAO transforms 4-(Trifluoromethyl) benzylamine into aldehyde, ammonia and hydrogen peroxide. With the presence of peroxidase, the hydrogen peroxide then converts 4-aminoantipyrine into oxidized 4-aminoantipyrine which subsequently reacts with vanillic acid to producing a red quinoneimine dye. This dye was detected at wavelength of 490 nm.

2.3.3. Determination of AChE activity

AChE activity was determined by following the hydrolysis of acetylthiocholine according to the method of Ellman et al. as described in detail by Tarbiat et al. (2020). The Acetylcholinesterase (AChE) Inhibition Assay was conducted using Ellman's method, which quantifies AChE activity by measuring the production of a yellow-colored product detectable at 405 nm. In this assay, AChE hydrolyzes acetylthiocholine iodide to produce thiocholine, which subsequently reacts with 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid) (DTNB), yielding 2-nitro-5-thiobenzoate (TNB). The rate of TNB formation, indicated by the increase in absorbance at 405 nm, reflects the enzyme's activity. For the assay, a 200 μL protein solution (2 mg/mL in 0.1 M phosphate buffer, pH 8.0) serving as the enzyme source was combined with 100 μL of DTNB solution (3.3 mM in 0.1 M phosphate

buffer, pH 7.0) containing 6 mM NaHCO_3 , and 500 μL of phosphate buffer (pH 8.0). After a 3-minute incubation at 25°C , the change in absorbance at 405 nm was measured using a 96-well microplate reader to determine AChE activity.

2.3.4. Determination of plasma monoaldehyde (MDA) and SOD activity

Plasma MDA level which is the sign of lipid peroxidation in blood was determined as described by Ohkawa et al. (1979). The reaction of lipid peroxides in animal tissues with thiobarbituric acid (TBA) is pH-dependent, with optimal reactivity observed at pH 3.5. Based on this finding, a standardized procedure for assessing lipid peroxide levels in animal tissues was developed as follows: Sample Preparation: Mix 10% tissue homogenate with sodium dodecyl sulfate, acetate buffer (pH 3.5), and an aqueous solution of TBA. Incubation: Heat the mixture at 95°C for 60 minutes. Extraction: After cooling, extract the red pigment produced using a mixture of n-butanol and pyridine. Measurement: Measure the absorbance of the organic layer at 532 nm. Quantification: Use tetramethoxypropane as an external standard to express lipid peroxide levels in terms of nanomoles of malondialdehyde.

Plasma SOD activity was measured using the method described by Sun et al. (2019). Superoxide dismutase (SOD) activity was assessed using the method developed by Kakkar et al. (1984). Briefly, the reaction mixture comprised 0.1 mL of hippocampal supernatant, 1.2 mL of 52 mM sodium pyrophosphate buffer (pH 8.3), 0.1 mL of 186 μM phenazine methosulfate, and 0.3 mL of 300 μM nitroblue tetrazolium. The reaction was initiated by adding 0.2 mL of 750 μM NADH solution. After a 90-second incubation at 30°C , the reaction was terminated by introducing 0.1 mL of glacial acetic acid. The mixture was then vigorously stirred, combined with 2.0 mL of n-butanol, and centrifuged at $4,000 g$ for 10 minutes. The absorbance of the organic layer was measured spectrophotometrically at 560 nm. SOD activity is expressed in units per milligram of protein.

2.3.5. Determination of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-I)

To evaluate the antiaging and anti-depressant effect of olive leaf extract serum PAI-1 activity was determined by a chromogenic plasminogen-coupled assay described by de Vries et al. (1994) using Elisa kit.

2.4. Animal Behavior Experiments

2.4.1. Tail suspension test (TST)

The (TST) experiment was performed based on the method described by Cryan et al. (2005). Animals were suspended 50 cm above the table using adhesive tape affixed approximately 1 cm from the tip of their tails. The duration of immobility was recorded during a 6-minute test period. Mice were considered immobile when they hung passively and remained completely motionless.

2.4.2. Forced swimming test (FST)

The (FST) experiment used according to the method described by Sallinen et al. (1999) with slight

modification. This test was also performed to induce depressed behavior in rats. This test was used to evaluate despair-like behavior in mice.

On the 20th day of the experiment, a pretest session was conducted where mice were forced to swim for 15 minutes in transparent glass cylinders (25 cm in height, 10 cm in diameter) containing 10 cm of water maintained at 24 ± 1 °C. At this depth, mice could not touch the bottom of the cylinders with their tails or hind limbs. After the pretest, mice were removed, dried, and returned to their cages.

Twenty-four hours later, the test session was conducted. Mice were returned to the same cylinders for a 5-minute session during which immobility time was recorded for each mouse. Two blinded observers quantified immobility time, and video recordings were made to confirm scoring manually. Mice were considered immobile when they floated motionless in the water, with only occasional minimal movements of the paws or tail to keep their heads above water.

2.5. Histopathological Studies

Histopathological analysis was performed at the pathology department of Ankara University. Brain samples which have been fixed in formaldehyde trimmed and then placed in cassettes. Subsequently, the samples underwent to a 12-hour wash in running water. The tissues were later processed using a routine tissue tracking device (Leica TP1020) and embedded in paraffin (Thermos Electron Corp. Shandon Histocentre 3). Thin sections 5 μ m in thickness (Leica RM2255), were produced from each block; after deparaffinization and dehydration steps in an automatic staining apparatus (Leica Autostainer XL), the sections were stained according the Harris's Hematoxylin-Eosin (HE) method. Additionally, Congo Red staining was employed. Post-

staining, the preparations were covered with a coverslip using an automated sealing machine (Leica CV5030). The findings were analyzed under a light microscope (Olympus BX51), leading to a diagnosis and subsequent grading. Moreover, relevant areas were photographed (Olympus DP71). The findings were semi-quantitatively graded by two Pathologists in 10 different fields based on their intensities under 4x, 10x and 40x lenses. This evaluation system categorized the results as (-) negative, (+) mild, (++) moderate and (+++) severe.

2.6. Statistical Analysis

Data analyses were performed using graph-pad one-way analysis of variance (ANOVA). Data are expressed as the mean $\pm$ SD. $P < 0.05$ was considered significant.

3. Results

3.1. Biochemical Analysis

3.1.1. Effect of oleuropein on MAO and AChE activity from rats' brain homogenates

In the present study we found that the brain MAO activity was significantly increased in the depressed and aged groups compared to the control group. Pretreatment with oleuropein significantly reduced MAO activity in groups (IV) and (V) compared to the depressed and aged groups. No significant difference in MAO activity was observed between oleuropein pretreated groups (Figure 1a).

The results presented in Figure 1b depicts AChE activity in brain homogenates of groups. In the aged and depressed groups, AChE activity increased significantly compared to the control group. Pretreatment with oleuropein significantly decreased the AChE activity in both pretreated groups compared to the depressed group but there was no significant difference between untreated and pretreated aged groups.

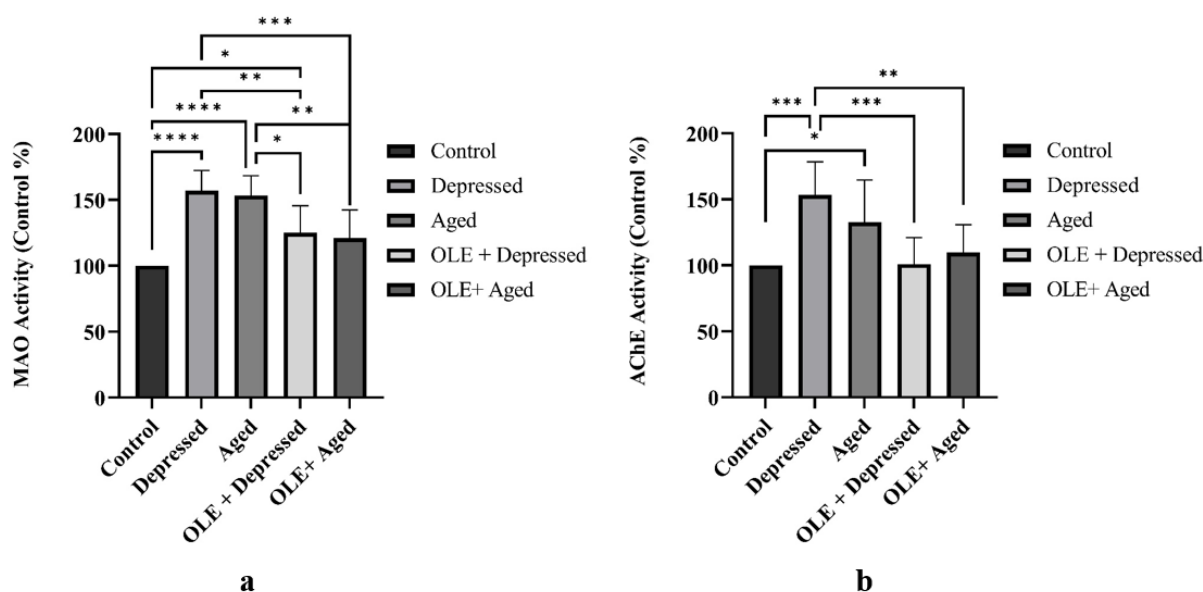


Figure 1. The MAO activity (a) and AChE activity (b) of all animal groups. Supplemented animal groups received (200 mg/kg/day) (20 %) Oleuropein (OLE). Each bar represents mean $\pm$ SD (n=8). Difference between pairs marked with * ($P < 0.05$), ** ($P < 0.01$) and *** ($P < 0.001$) were significant.

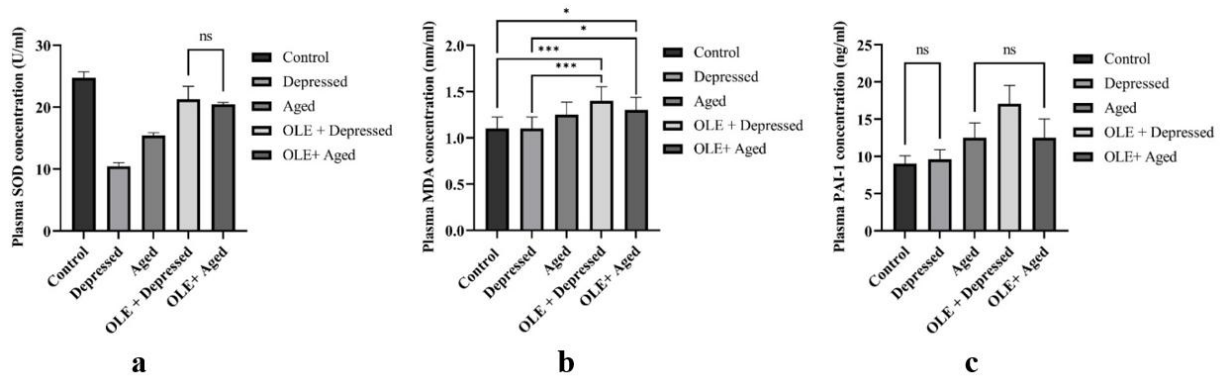


Figure 2. Plasma SOD (a), MDA (b) and PAI-1 (c) results of all groups. Each bar represents mean $\pm$ SD (n=8). Bar pairs marked with (ns) were not significantly different at $p < 0.05$ in Figure 2a and 2c whereas in Figure 2b bar pairs marked with * ($P < 0.05$) and *** ($P < 0.001$) were significantly different.

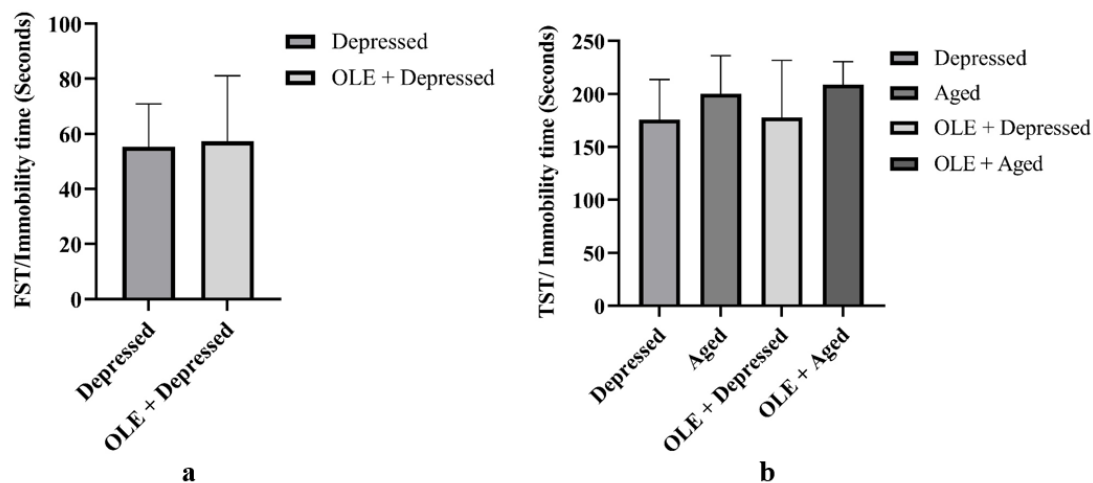


Figure 3. Behavior test results using FST method (a) performed on depressed and oleuropein (OLE) pretreated depressed groups and TST method (b) performed on all groups. Each bar represents mean $\pm$ SD (n=8). Difference between bar pairs in each graph were not significant at $P < 0.05$.

3.1.2. Effect of oleuropein on plasma SOD, MDA, and PAI-I levels

The results presented in Figure 2a show plasma SOD activity levels in plasma of all animal groups. The decrease in enzyme activities was significant in depressed and aged groups compared to the control group. Both pretreated groups exhibited higher SOD enzyme activity in comparison with the aged and depressed groups but no significant difference among themselves.

Based on results depicted in Figure 2b, MDA levels were elevated in depressed and aged groups compared to the control group. We obtained conflicting results regarding the level of MDA in oleuropein pretreated animal groups. Difference between MDA levels in oleuropein pretreated groups was not significant.

Studies have indicated that PAI-1, is an inhibitor of fibrinolysis and an important marker of cardiovascular disease, plays an important role in hemostasis. That is also an indicator of the progress of many other disorders such as diabetics, obesity and cancer. PAI-1 is implicated in neurodegenerative disease due to its role in promoting

neuroinflammation and contributing to the accumulation of abnormal protein aggregates, such as beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. Elevated levels of PAI-1 are associated with impaired fibrinolysis and increased neurotoxicity, potentially exacerbating the progression of neurodegenerative conditions [Godinez et al., 2022; Sharma et al., 2022; Gumede and Khathi, 2023; Jiang et al., 2023].

Herein, we analyzed PAI-1 protein levels in plasma of all under study animal groups. The results indicated the increase in plasma PAI-1 level in the depressed group was not significant compared to the control group. The pretreated aged group exhibited no significant reduction compared to the untreated aged group. On the other hand, the pretreated depressed group presented conflicting results with a significant increase in PAI-1 level compared to all groups (Figure 2c).

3.2. Behavioral Assessments

3.2.1. FST Test; assessments of oleuropein effect on immobility time

FST was applied as a model of depressive-like behavior in this study. We induced depression-like behavior for

the depressed and pretreated depressed groups observed depression in their behaviors (supplementary videos). The difference in immobility times between these two groups was not significant (Figure 3a).

3.2.2. TST test; assessment of oleuropein effect on immobility time

Depression induced by FST in the depressed group caused rats to become motionless in this group. When we scored the motion times in Oleuropein pretreated group of animals there was no significant change in the immobility time of rats in compared with the Depressed group (Figure 3b). In the TST behavioral assessment test which was performed for all experimental animal groups there was also no significant difference in immobility time among any of the groups. Oleuropein pretreating was ineffective on animals' immobility times.

3.3. Histopathological Results

In the histopathological examination of the control group, it was observed that the cerebrum and cerebellum tissues generally preserved their normal histological structures (Figure 4; Table 1). In the depressed group, moderate degree of neuronal degeneration was observed in the cerebrums, characterized by a reduction of Nissl bodies, resulting in more eosinophilic, occasionally oval/round-shaped neurons, along with instances of necrosis (eosinophilic neurons without nuclei and Nissl bodies) was observed (n=6). Additionally, two animals exhibited gliosis. The cerebellum of depressed animals displayed moderate necrosis and degeneration in Purkinje cells, akin to the observations in cerebral neurons (Figure 4). In the aged group, three of the eight

specimens revealed severe neuronal degeneration, two displayed mild degeneration and one displayed moderate degeneration and mild gliosis in the cerebrum. In the Purkinje cells of the cerebellums, 4 cases of moderate degeneration/necrosis, one mild and two severe cases of degeneration/necrosis was observed.

Two cases of moderate to severe cases and one mild case of degeneration/necrosis were observed in the cerebrums, and 4 mild cases of degeneration/necrosis were observed in Purkinje cells of the cerebellums of the pretreated depressed group. In the pretreated aged group, five severe and one mild degree of degeneration/necrosis was observed in neurons of the cerebrums and one moderate and two mild degree degeneration/necrosis was observed in Purkinje cells of the cerebellums. Amyloid deposits were not found with Congo Red staining in any of the groups.

In our study, D-galactose was used as a functional and reliable agent to establish an aging model due to its well-documented ability to induce oxidative stress and mimic aging-related biochemical and physiological changes. The administration of 150 mg/kg body weight of D-galactose intraperitoneally for 6 weeks led to significant alterations in key biomarkers, including increased monoamine oxidase (MAO) and acetylcholinesterase (AChE) activities, elevated plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels, and reduced superoxide dismutase (SOD) activity. These findings are consistent with the literature and confirm the functionality of D-galactose as a robust marker of aging.

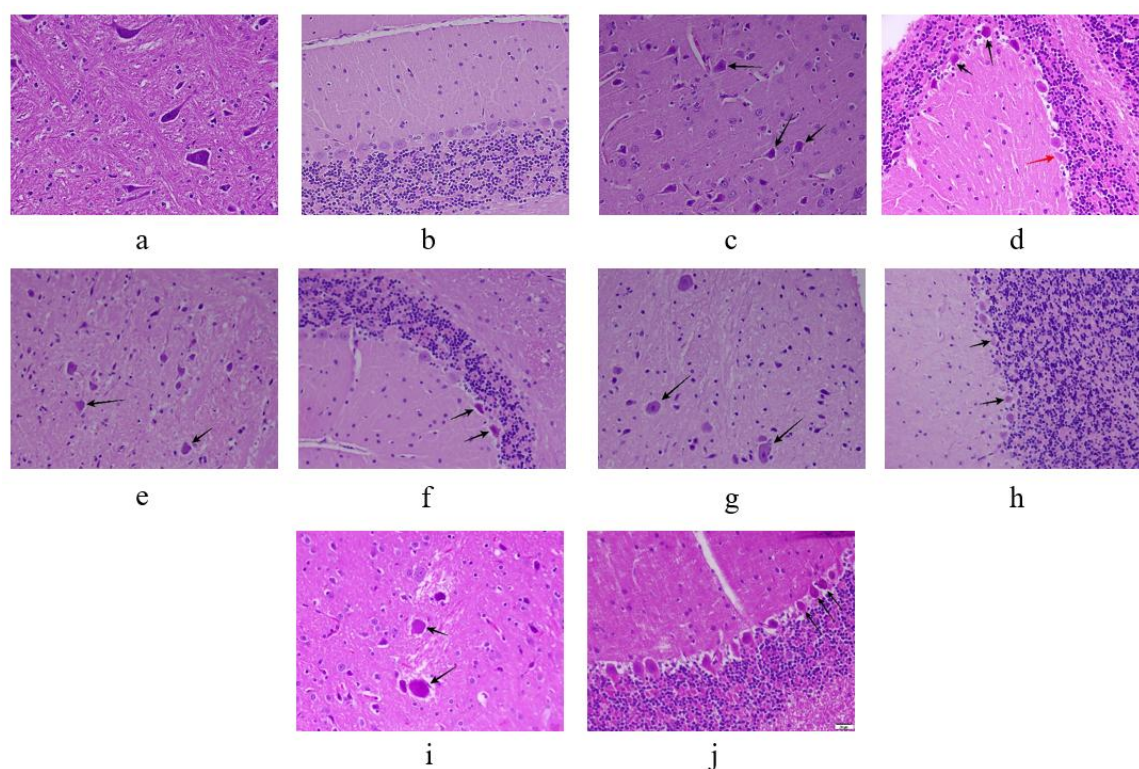


Figure 4. Histopathological study and microscopic sections of cerebrum and cerebellum in control rats (a: cerebrum, b: cerebellum), depressed rats (c: cerebrum, d: cerebellum), aged rats (e: cerebrum, f: cerebellum), oleuropein +

depressed rats (g: cerebrum, h: cerebellum), and oleuropein + aged rats (i: cerebrum, j: cerebellum), HandE staining, 40X. Black and red arrows represent degeneration and necrosis respectively.

Table 1. Lesions observed in the cerebrum and cerebellum of animals

Groups	Animal No.	Cerebrum	Cerebellum		
		Bleeding	Neuronal Degeneration	Gliosis	Necrosis in Purkinje Cells
Control	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
	3	-	-	-	-
	4	++	-	-	-
	5	-	-	-	-
	6	-	-	-	-
	7	-	-	-	-
	8	-	-	-	-
Depressed rats	1	-	+	-	-
	2	-	+	-	-
	3	-	+	-	-
	4	-	++	-	-
	5	++	+	-	-
	6	+	+	-	-
	7	-	++	-	-
	8	-	+	-	-
Aged rats	1	++	++	-	-
	2	+	+	-	-
	3	-	+	-	-
	4	+	-	-	-
	5	++	+	-	-
	6	-	-	-	-
	7	-	-	-	-
	8	-	-	-	-
Oleuropein + aged rats	1	-	+++	-	+
	2	-	-	-	-
	3	-	-	-	-
	4	-	-	-	-
	5	+++	-	-	-
	6	+++	-	-	-
	7	-	-	-	-
	8	-	-	-	-
Oleuropein + Depressed rats	1	-	-	-	+
	2	-	-	-	-
	3	-	-	-	-
	4	-	-	-	-
	5	+	-	-	-
	6	+++	-	-	-

"-"= no observation, "+"= mild, "++"= moderate, "+++"= severe.

Additionally, histopathological analyses of the brain demonstrated neuronal degeneration and necrosis, further substantiating the aging phenotype induced by D-galactose. These results reinforce the methodological foundation of the study and validate the use of D-galactose as an effective tool for replicating aging-related biochemical and behavioral changes in experimental models.

4. Discussion

The role of neurotransmitters as regulators of mood have

been discussed in many animal and human models. It is evident that these compounds are involved in brain biochemical and physiological functions (Rodríguez-Landa and Contreras, 2003). During cognitive decline associated with aging and in the depression state, the levels of neurotransmitters, including serotonin, dopamine, norepinephrine, tyramine, tryptamine, and acetylcholine, are depleted in the brain. Phytonutrients as dietary supplements play a role in the prevention of some neurodegenerative disorders including depression, dementia and Alzheimer's disease. Their direct role

based on the antioxidant ability of phytochemical constituents have been discussed (Barua et al., 2023). Inhibition of AChE and MAO through *Syzygium cumini* leaves extract studied by Borba et al. (2022) revealed that the phytochemical composition of the ethanolic extract of *S. cumini* leaves inhibited the in vitro AChE and MAO activities with IC50 values of 44.54 and 432.7 µg/mL, respectively. They found that extract inhibited AChE activity in vitro but not ex vivo in mice's frontal cortex.

In our study, we assessed the potential of dietary supplementation with olive leaf extract containing 20% oleuropein in maintaining the neurotransmitters levels in the brains of aged and depressed animal models. The enzyme MAO metabolizes neurotransmitters such as serotonin, dopamine, norepinephrine, tyramine, tryptamine, while the enzyme AChE metabolizes acetylcholine. These enzymatic processes play a pivotal role in both the central nervous system and peripheral organs, particularly during the aging process (Mathew et al., 2019). MAO plays a role in the breakdown of neurotransmitters, and its activity has been associated with increased production of reactive oxygen species (ROS), contributing to oxidative stress. Elevated oxidative stress is implicated in the aging process. As the body ages, there is often an increase in MAO activity, leading to higher levels of ROS. Oxidative stress can damage cellular components, contributing to age-related decline and the development of various age-related disease such as depression. According to our literature review, no prior in vitro and in vivo studies are reported regarding assessing MAO enzyme activity with oleuropein treatment as an inhibitor whereas Miceli et al. (2018) explored the effect of oleuropein aglycone as a nutraceutical on MAO-A (the isomeric form particularly significant in the context of depression)-induced autophagy impairment and cardiomyocyte death. They induced overexpressed MAO, resulting in elevated serotonin degradation and increased hydrogen peroxide production, leading to oxidative damage and cellular necrosis. Treatment with oleuropein aglycone countered the cytotoxic effects of MAO-A by activating autophagy and demonstrated potential for cardioprotection through nuclear translocation and the activation of the transcriptional factor EB.

Inhibition of AChE, the key enzyme in the breakdown of acetylcholine, is considered one of the treatment strategies against several neurological disorders such as Alzheimer's, dementia, aging, anxiety, and depression. Omar et al. (2018) evidenced the AChE inhibitory effect of olive bio-phenols with IC50 value of 55.44 µM in vitro. They suggested that olive bio-phenols could be promising natural inhibitors, which may reduce the toxicity associated with the oxidative stress involved in the progression of Alzheimer's disease which is consistent with our findings.

Gouvinhas et al. (2022) evaluated the anti-neurodegenerative potential of olive seed extracts from

three cultivars in vitro (Cobrançosa Galega Vulgar and Picual). They illustrated that ultrasound-assisted extracts from olive seeds have potent antioxidant capacity and also the ability to inhibit AChE with IC50 values of different cultivars against AChE as; 105.82 ± 17.84 , 30.68 ± 12.20 , 186.37 ± 18.61 µg/ml and compared their results with the IC50 value of Galantamine as a reference compound (25.03 ± 3.01 µg/ml). In our current study we observed elevation in AChE activity in brain homogenates of the depressed and aged groups, potentially associated with changes in AChE synthesis, release, and choline uptake in these rat models. Notably, the groups receiving 20% oleuropein pretreatment exhibited a significant decrease in AChE activity. This effect of oleuropein could be attributed to its possible direct enzyme activity modulation as well as its neuroprotective effects which could involve preserving neuronal integrity (for example through its antioxidant effects) and influencing the turnover of AChE (Gouvinhas et al., 2022; Romero-Márquez et al., 2023). These encouraging results obtained from both MAO and AChE enzyme studies clearly demonstrate the potency of in vivo intraperitoneal application of the 20% oleuropein extract in inhibiting the increase of both enzyme levels in both aged and depressed settings.

Neuronal defense mechanisms against oxidative stress are exerted via antioxidant systems (Olufunmilayo et al., 2023). Therefore, we assessed plasma antioxidant systems using two methods: the determination of plasma SOD and MDA levels. Our results revealed a significant decrease in SOD activity in aged and depressed animal groups, indicative of heightened oxidative stress compared to the control group. Pretreatment with 20% oleuropein extract increased the SOD activity in both pretreated groups compared to the depressed and aged groups, implying a reduction in oxidative stress commonly associated with depression and aging. In our study, pretreatment with a 20% oleuropein extract not only did not result in decreased MDA levels but also yielded a conflicting increase in the pretreated depressed group compared to its untreated counterpart. A similar trend was observed with PAI-I activity. These findings suggest that the percentage of oleuropein in the assessed supplementary extract together with the other phytochemical constituents might be sufficient in exerting positive SOD effects but inadequate to exhibit desired MDA levels in plasma and furthermore, the conflicting increase in MDA levels could also be linked to the possible undesirable effects of other components of the extract in the lipid oxidation pathway. Moreover, this could also suggest that oleuropein favors the pathway involving SOD rather than lipid peroxidation (MDA) pathway since antioxidants often have specific targets in the oxidative stress pathways. A similar argument can also be made regarding PAI-1 results in which no desirable effects were observed.

Sarbishegi et al. (2014) explored the impact of oleuropein, on substantia nigra protection in elderly rats.

Their findings demonstrated that oleuropein effectively mitigated the oxidative damage in substantia nigra by enhancing key antioxidant enzyme activities. The animals were administered a daily oral dose of 50 mg/kg for a duration of 6 months, resulting in increased antioxidant enzyme levels (SOD, catalase and glutathione peroxidase) and reduced lipid peroxidation within the midbrain compared to the control group ($P < 0.05$). Shibani et al (2019) delved into the impacts of oleuropein in counteracting the neurotoxic effects on the hippocampus and memory caused by morphine in rats. Their research focused on the molecular underpinnings involving the suppression of neuronal apoptosis and oxidative stress within the hippocampus region of rats subjected to morphine treatment. Through their investigation of MDA levels, as well as SOD and glutathione peroxidase, they demonstrated that oleuropein administration effectively enhances spatial learning and memory deficits.

Substantial evidence suggests that the biochemical alterations linked to the aging process can significantly elevate the likelihood of an individual developing depression. In the present study while most of the biochemical assessments demonstrate significant anti-depressant and anti-aging effects, the lack of significant effect in behavioral tests could be due to various factors. Possible reasons might include the specific mechanisms involved in the behavioral tests, which may not fully capture the nuanced effects of the olive leaf extract. Additionally, individual variations in the animals' response to the extract, the dosage use, and the duration of the study could have influenced the outcomes. Badr et al. (2020) investigated the effects of various oleuropein concentrations on corticosterone-induced depression in mice over a 21-day period. The study assessed oleuropein's impact through various biochemical analyses, including lipid peroxidation, reduced Glutathione, and the analysis of biogenic amines (serotonin, dopamine, and nor-epinephrine levels in brain homogenates). Additionally, three different behavioral tests (TST, open-field test, and FST) were conducted through which they demonstrated that oleuropein administration mitigated the adverse effects of corticosterone on both biochemical and behavioral parameters. While our biochemical analyses align with the mentioned study, our observations in the TST and FST tests did not indicate a noticeable effect of the 20% oleuropein pretreatment on animal behavior. This observation might again be linked to the concentration of oleuropein utilized in our study or perhaps even the difference in the induction method employed by both studies.

Ayoub et al. (2016), in their study on Swiss albino mice, stated that neurons in animals with chronic unpredictable mild depression were small and with narrow cytoplasm and dark dense nuclei, and based on this, they suggested that depression may be associated with accelerated aging. In the article published by Sibille (2013), it is stated that depression affects the brain

through methods such as changes in monoaminergic neurotransmitter substances, disruption of stress hormone balance, metabolic deterioration, immune reaction, increase in inflammation, oxidative stress and mitochondrial dysfunction, and that aging also affects the brain with similar mechanisms. This suggests that major depression may be related to accelerated aging.

Our findings observed in the brains of the depressed group, although not exactly the same but similar with the results, reported by Ayoub et al. (2016), is similar to chronic unpredictable mild stress findings. This can be considered as evidence that depression and stress can produce similar lesions in the brain. In addition, considering that animals with gliosis are also animals with degenerative/necrotic changes, this suggests that glial cells are there to remove necrotic neuron residues from the area. When the lesions in the cerebellum were examined, generally similar and severe changes were detected in the Purkinje cells in the brain and cerebellum. This finding indicates that depression may have similar negative effects on the brain and cerebellum.

When the histopathological changes in the aging group are examined, the data obtained are the same as the control depression group. This can be interpreted as depression may have effects similar to aging on the brain or may lead to premature aging in the brain. This situation is consistent with the information put forward by Sibille (2013). When the lesions in the cerebellum are examined, lesions of similar shape and severity as in the control depression group are noted. Aging, as with depression, can have negative effects on the cerebellum similar to those on the brain.

It is noteworthy that the pretreated depression group yielded a relative decrease in the number of animals with lesions in the cerebrum compared to the control depression group, while no significant change was observed in cerebellar lesions. This suggests that while oleuropein can partially prevent cerebrum lesions, it does not have a serious effect on the cerebellum. Lesions in the brain in the pretreated aged group were compared to the untreated aged group. While there is no decrease in the number of animals with lesions, there is a relative increase in their severity. This situation occurred similarly in the cerebellum, and a significant increase was observed in both the number of animals with lesions and the severity of the lesions. This suggests that oleuropein is insufficient to stop the symptoms caused by aging and may even increase them relatively. This situation is not compatible with the data in the literature (Özcan and Matthäus, 2017; Lee et al., 2018; Talhaoui et al., 2018; Romero-Márquez et al., 2023).

The loss of Nissl bodies is often associated with reduced protein synthesis capacity and increased metabolic stress. This phenomenon is linked to processes such as oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and excitotoxicity. In neurodegenerative conditions like aging and depression, the loss of Nissl bodies serves as a hallmark feature. Studies suggest that this loss is related

to mitochondrial stress, leading to decreased neurotransmitter levels, which in turn impact cognitive and motor functions (Sibille, 2013). Notably, the loss of Nissl bodies is more pronounced in regions with high oxidative stress, such as the hippocampus and frontal cortex (Miceli et al., 2018).

Gliosis, characterized by the activation of astrocytes and microglia in response to neuronal damage, plays a critical role in repairing damaged tissue and clearing dead cells. However, chronic gliosis can exacerbate neuroinflammation and accelerate neurodegeneration. Conditions such as aging and depression are marked by increased microglial activation, especially in the hippocampus, which has been associated with depressive behaviors (Jiang et al., 2023). Furthermore, gliosis has been shown to reduce serotonin and dopamine levels in the brain, contributing to behavioral outcomes (Shibani et al., 2019).

Microhemorrhages in brain tissue are another histological change observed in neurodegenerative conditions like aging and depression. These hemorrhages are triggered by endothelial dysfunction caused by oxidative stress and inflammation. Resulting local hypoxia adversely impacts neuronal metabolism (Godinez et al., 2022). Additionally, microhemorrhages disrupt energy metabolism in the brain and, when combined with gliosis, lead to more extensive neuronal damage (Reyes-Goya et al., 2024).

Neuronal degeneration, particularly in the frontal cortex and hippocampus, is closely linked to cognitive and emotional dysfunction in conditions such as depression and aging. The loss of Nissl bodies and neuronal necrosis in these regions results in neurotransmitter deficiencies, leading to motor dysfunction and emotional instability (Ayuob et al., 2016). Several studies have demonstrated a direct relationship between these histological changes and reduced motor activity, as well as depressive behaviors (Miceli et al., 2018).

Gliosis and the associated neuroinflammation have significant behavioral implications. Increased gliosis, especially in the hippocampus, has been shown to intensify depressive behaviors (Sibille, 2013). Neuroinflammation disrupts serotonergic and dopaminergic signaling, leading to emotional and motor impairments (Shibani et al., 2019).

Similarly, microhemorrhages impair oxygen delivery and energy metabolism in the brain, resulting in behavioral changes. The effects of hemorrhages in the frontal cortex and hippocampus have been linked to depression-like behaviors (Jiang et al., 2023). These changes manifest as reduced motor function and impaired emotional regulation (Reyes-Goya et al., 2024).

5. Conclusion

This investigation into the neuroprotective effects of a 20% oleuropein-containing olive leaf extract in our animals yielded noteworthy outcomes. The inhibition of MAO and AChE enzymes demonstrated significant

promise, indicative of a potential therapeutic impact on neurotransmitter homeostasis. Concurrently, divergent results emerged from the MDA antioxidant assay and PAI-1 levels, presenting conflicting data. These intricate findings suggest an exact relationship between the olive leaf extract and neurobiological processes. While the positive results from MAO, AChE and SOD activities align with neuroprotective potential, the discordant results in other parameters underscore the complexity of the supplement's impact. It is imperative to recognize the multifactorial nature of these outcomes, acknowledging the possibility of dualistic effects on oxidative stress and pathological markers.

Considering these intricacies, our study advocates for a comprehensive and cautious interpretation of data. Further investigations are indispensable to unravelling the underlying molecular mechanisms governing the observed effects and to delineate the precise dynamics of the olive leaf extracts' influence on neurobiological processes. This research provides a foundation for future inquiries, considering a spectrum of parameters in assessing the holistic impact of neuroprotective interventions.

Author Contributions

The percentages of the authors' contributions are presented below. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

	S.T.	K.E.	R.A.	E.L.N.D.	K.F.
C	30	30	20	10	10
D	70	30			
S	100				
DCP		30	30	20	20
DAI	50	30			20
L	20	20	20	20	20
W	50	20	10	10	10
CR	20	20	20	20	20
SR	50	20	10	10	10
PM	20	20	20	20	20
FA	20	20	20	20	20

C= concept, D= design, S= supervision, DCP= data collection and/or processing, DAI= data analysis and/or interpretation, L= literature search, W= writing, CR= critical review, SR= submission and revision, PM= project management, FA= funding acquisition.

Conflict of Interest

The authors declared that there is no conflict of interest.

Ethical Consideration

The Animal laboratory Ethic Committee of Üsküdar University, İstanbul, Türkiye (UU-HADYEK), approved all the experimental procedures (approval date: 12 June 2020, protocol code: 2020-06).

Acknowledgments

We would also like to acknowledge Üsküdar University and Yıldız Technical University for providing the

necessary facilities and study environment that enabled us to conduct this study. No financial grant was received for this research.

References

- Ayuob NN, Ali SS, Suliaman M, El Wahab MGA, Ahmed SM. 2016. The antidepressant effect of musk in an animal model of depression: a histopathological study. *Cell Tissue Res*, 366: 271-284. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2468-9>
- Badr AM, Attia HA, Al-Rasheed N. 2020. Oleuropein reverses repeated corticosterone-induced depressive-like behavior in mice: Evidence of modulating effect on biogenic amines. *Sci Rep*, 10(1): 3336. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60026-1>
- Bakir M, Geyikoglu F, Koc K, Cerig S. 2018. Therapeutic effects of oleuropein on cisplatin-induced pancreas injury in rats. *J Cancer Res Ther*, 14(3): 671-678. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_1040_16
- Barua CC, Sharma D, Devi PV, Islam J, Bora B, Duarah R. 2023. Nutraceuticals and bioactive components of herbal extract in the treatment and prevention of neurological disorders. In: Martin CR, Patel CB, Preedy VR (editors), *Treatments, Nutraceuticals, Supplements, and Herbal Medicine in Neurological Disorders*. Academic Press, New York, Us, pp: 577-600.
- Borba LA, Wiltenburg VD, Negri G, Ibe MB, Santos LD, Mendes FR. 2022. In vitro inhibition of acetylcholinesterase and monoamine oxidase by *Syzygium cumini* leaves extract and preliminary assessment in animal models. *S Afr J Bot*, 146: 553-563. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.11.041>
- Campos Costa I, Nogueira Carvalho H, Fernandes L. 2013. Aging, circadian rhythms and depressive disorders: a review. *Am J Neurodegener Dis*, 2(4): 228-246.
- Chrzastek Z, Guligowska A, Sobczuk P, Kostka T. 2023. Dietary factors, risk of developing depression, and severity of its symptoms in older adults-A narrative review of current knowledge. *Nutrition*, 106: 111892. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111892>
- Cryan JF, Mombereau C, Vassout A. 2005. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev*, 29(4-5): 571-625. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.009>
- de Vries TJ, Quax PH, Denijn M, Verrijp KN, Verheijen JH, Verspaget HW, Weidle UH, Ruiter DJ, van Muijen GN. 1994. Plasminogen activators, their inhibitors, and urokinase receptor emerge in late stages of melanocytic tumor progression. *Am J Pathol Res*, 144(1): 70-81.
- Frangos E, Graf C, Samaras N. 2023. Functional aging: Integrating Functionality to a multidimensional assessment of healthy aging. *Curr Gerontol Geriatr Res*, 2023: 9409918. <https://doi.org/10.1155/2023/9409918>
- Godinez A, Rajput R, Chitranshi N, Gupta V, Basavarajappa D, Sharma S, You Y, Pushpitha K, Dhiman K, Mirzaei M. 2022. Neuroserpin, a crucial regulator for axogenesis, synaptic modelling and cell-cell interactions in the pathophysiology of neurological disease. *Cell Mol Life Sci*, 79(3): 172. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04185-6>
- Gouvinhas I, Garcia J, Granato D, Barros A. 2022. Seed phytochemical profiling of three olive cultivars, antioxidant capacity, enzymatic inhibition, and effects on human neuroblastoma cells (SH-SY5Y). *Molecules*, 27(16): 5057. <https://doi.org/10.3390/molecules27165057>
- Gumede N, Khathi A. 2023. The role of fibrinolysis in the development of prediabetes-associated coronary heart disease: a focus on the plasminogen activator inhibitor -1 and its potential use as a predictive marker in diet-induced prediabetes. *Front Nutr*, 10: 1256427. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1256427>
- Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javadi D, Qadri SS, Pramodh S, Alsulimani A, Alkhanani MF, Harakeh S, Hussain A, Haque S, Reshi MS. 2022. Oxidative stress in human pathology and aging: Molecular mechanisms and perspectives. *Cells*, 11(3): 552. <https://doi.org/10.3390/cells11030552>
- Jiang CS, Rana T, Jin LW, Farr SA, Morley JE, Qin H, Liu G, Liu RM. 2023. Aging, plasminogen activator inhibitor 1, brain cell senescence, and Alzheimer's disease. *Aging Dis*, 14(2): 515-528. <https://doi.org/10.14336/ad.2022.1220>
- Kakkar P, Das B, Viswanathan PN. 1984. A modified spectrophotometric assay of superoxide dismutase. *Indian J Biochem Biophys*, 21: 130-132.
- Lee B, Shim I, Lee H, Hahm DH. 2018. Effect of oleuropein on cognitive deficits and changes in hippocampal brain-derived neurotrophic factor and cytokine expression in a rat model of post-traumatic stress disorder. *J Nat Med*, 72(1): 44-56. <https://doi.org/10.1007/s11418-017-1103-8>
- Lista S, Vergallo A, Teipel SJ, Lemercier P, Giorgi FS, Gabelle A, Garaci F, Mercuri NB, Babiloni C, Gaire BP, Koronyo Y, Koronyo-Hamaoui M, Hampel H, Nisticò R. 2023. Determinants of approved acetylcholinesterase inhibitor response outcomes in Alzheimer's disease: relevance for precision medicine in neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*, 84: 101819. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101819>
- Mathew B, Parambi DGT, Mathew GE, Uddin MS, Inasu ST, Kim H, Marathakam A, Unnikrishnan MK, Carradori S. 2019. Emerging therapeutic potentials of dual-acting MAO and AChE inhibitors in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Pharm*, 352(11): 1900177. <https://doi.org/10.1002/ardp.201900177>
- Miceli C, Santin Y, Manzella N, Coppini R, Berti A, Stefani M, Parini A, Mialet-Perez J, Nediani C. 2018. Oleuropein aglycone protects against MAO-A-induced autophagy impairment and cardiomyocyte death through activation of TFEB. *Oxid Med Cell Longev*, 2018: 8067592. <https://doi.org/10.1155/2018/8067592>
- Micheli L, Bertini L, Bonato A, Villanova N, Caruso C, Caruso M, Bernini R, Tirone F. 2023. Role of hydroxytyrosol and oleuropein in the prevention of aging and related disorders: Focus on neurodegeneration, skeletal muscle dysfunction and gut microbiota. *Nutrients*, 15(7): 1767. <https://doi.org/10.3390/nu15071767>
- Nimgampalle M, Chakravarthy H, Sharma S, Shree S, Bhat AR, Pradeepkiran JA, Devanathan V. 2023. Neurotransmitter systems in the etiology of major neurological disorders: Emerging insights and therapeutic implications. *Ageing Res Rev*, 89: 101994. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101994>
- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, 95(2): 351-358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
- Olufunmilayo EO, Gerke-Duncan MB, Holsinger RMD. 2023. Oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative disorders. *Antioxidants*, 12(2): 517.
- Omar SH, Scott CJ, Hamlin AS, Obied HK. 2018. Biophenols: enzymes (β -secretase, Cholinesterases, histone deacetylase and tyrosinase) inhibitors from olive (*Olea europaea* L.). *Fitoterapia*, 128: 118-129.

- <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.05.011>
- Özcan MM, Matthäus B. 2017. A review: benefit and bioactive properties of olive (*Olea europaea* L.) leaves. *Eur Food Res Technol*, 243(1): 89-99. <https://doi.org/10.1007/s00217-016-2726-9>
- Reyes-Goya C, Santana-Garrido Á, Espinosa-Martín P, Vázquez CM, Mate A. 2024. Wild and cultivated olive trees: Nutraceutical insights of extra virgin olive oils in cardiovascular and ocular diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1870(1): 166904.
- Riolo R, De Rosa R, Simonetta I, Tuttolomondo A. 2022. Olive oil in the Mediterranean diet and its biochemical and molecular effects on cardiovascular health through an analysis of genetics and epigenetics. *Int J Mol Sci*, 23(24): 16002. <https://doi.org/10.3390/ijms232416002>
- Rishmawi S, Haddad F, Dokmak G, Karaman R. 2022. A comprehensive review on the anti-cancer effects of oleuropein. *Life*, 12(8): 1140. <https://doi.org/10.3390/life12081140>
- Rodríguez-Landa JF, Contreras CA. 2003. A review of clinical and experimental observations about antidepressant actions and side effects produced by *Hypericum perforatum* extracts. *Phytomedicine*, 10(8): 688-699.
- Romero-Márquez JM, Navarro-Hortal MD, Forbes-Hernández TY, Varela-López A, Puentes JG, Pino-García RD, Sánchez-González C, Elio I, Battino M, García R, Sánchez S, Quiles JL. 2023. Exploring the antioxidant, neuroprotective, and anti-inflammatory potential of olive leaf extracts from Spain, Portugal, Greece, and Italy. *Antioxidants*, 12(8): 1538.
- Ruan Q, Liu F, Gao Z, Kong D, Hu X, Shi D, Bao Z, Yu Z. 2013. The anti-inflamm-aging and hepatoprotective effects of huperzine A in d-galactose-treated rats. *Mech Ageing Dev*, 134(3): 89-97. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2012.12.005>
- Sallinen J, Haapalinna A, MacDonald E, Viitamaa T, Lähdesmäki J, Rybnikova E, Pelto-Huikko M, Kobilka BK, Scheinin M. 1999. Genetic alteration of the $\alpha 2$ -adrenoceptor subtype c in mice affects the development of behavioral despair and stress-induced increases in plasma corticosterone levels. *Mol Psychiatry*, 4(5): 443-452. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000543>
- Sarbishegi M, Mehraein F, Soleimani M. 2014. Antioxidant role of oleuropein on midbrain and dopaminergic neurons of substantia nigra in aged rats. *Iran Biomed J*, 18(1): 16-22. <https://doi.org/10.6091/ibj.1274.2013>
- Sharma L, Sharma A, Kumar D, Asthana MK, Lahlhenmawia H, Kumar A, Bhattacharyya S, Kumar D. 2022. Promising protein biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis*, 37(6): 1727-1744. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00847-9>
- Shibani F, Sahamsizadeh A, Fatemi I, Allahtavakoli M, Hasanshahi J, Rahmani M, Azin M, Hassanipour M, Mozafari N, Kaeidi A. 2019. Effect of oleuropein on morphine-induced hippocampus neurotoxicity and memory impairments in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 392(11): 1383-1391. <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01678-3>
- Shibani F, Sahamsizadeh A, Fatemi I, Allahtavakoli M, Hasanshahi J, Rahmani M, Azin M, Hassanipour M, Mozafari N, Kaeidi A. 2019. Effect of oleuropein on morphine-induced hippocampus neurotoxicity and memory impairments in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 392: 1383-1391.
- Sibille E. 2013. Molecular aging of the brain, neuroplasticity, and vulnerability to depression and other brain-related disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, 15(1): 53-65. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.1/esibille>
- Sun Q, Wang C, Yan B, Shi X, Shi Y, Qu L, Liang X. 2019. Jinmaitong ameliorates diabetic peripheral neuropathy through suppressing TXNIP/NLRP3 inflammasome activation in the streptozotocin-induced diabetic rat model. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 12: 2145-2155. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S223842>
- Talhaoui N, Trabelsi N, Taamalli A, Verardo V, Gómez-Caravaca AM, Fernández-Gutiérrez A, Arraez-Roman D. 2018. *Olea europaea* as potential source of bioactive compounds for diseases prevention. *Stud Nat Prod Chem*, 57: 389-411.
- Tarbiat S, Türütoglu AS, Ekingen M. 2020. Acetylcholinesterase inhibitory potential and antioxidant activities of five cultivars of *Rosa damascena* mill. from Isparta, Turkey. *Curr Top Nutraceutical Res*, 18(4): 354-359.
- Van den Eynde V, Abdelmoemin WR, Abraham MM, Amsterdam JD, Anderson IM, Andrade C, Baker GB, Beekman ATF, Berk M, Birkenhäger TK, Blackwell BB, Blier P, Blom MJB, Bodkin AJ, Cattaneo CI, Dantz B, Davidson J, Dunlop BW, Estévez RF, Feinberg SS, Finberg JPM, Fochtmann LJ, Gotlib D, Holt A, Insel TR, Larsen JK, Mago R, Menkes DB, Meyer JM, Nutt DJ, Parker G, Rego MD, Richelson E, Ruhé HG, Sáiz-Ruiz J, Stahl SM, Steele T, Thase ME, Ulrich S, van Balkom A, Vieta E, Whyte I, Young AH, Gillman PK. 2022. The prescriber's guide to classic MAO inhibitors (phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid) for treatment-resistant depression. *CNS Spectrums*, 28(4): 427-440. <https://doi.org/10.1017/s1092852922000906>
- Zhi K, Yang Z, Sheng J, Shu Z, Shi Y. 2016. A peroxidase-linked spectrophotometric assay for the detection of monoamine oxidase inhibitors. *Iran J Pharm Res*, 15(1): 131-139. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2016.1782>



ONLİNE SAĞLIK BİLGİSİ ARAMA DAVRANIŞININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERE GÖRE İNCELENMESİNE YÖNELİK BİR ARAŞTIRMA

Ömer ÖZİŞLİ^{1*}

¹Sakarya University, Vocational School of Health Services, 54050, Sakarya, Türkiye

Özet: Bu çalışma, bireylerin online sağlık bilgisi arama davranışları ile demografik özellikleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçlamaktadır. Sakarya ilinde yaşayan 18 yaş ve üzerindeki 407 bireyden kolayda örnekleme yöntemiyle veri toplanmıştır. Katılımcıların online sağlık bilgisi arama davranışları orta düzeyde bulunmuş; yaş ve eğitim düzeyinin bu davranış üzerinde anlamlı etkileri tespit edilmiştir. Genç bireylerin ve yüksek eğitim düzeyine sahip katılımcıların daha aktif bilgi arama davranışı sergiledikleri gözlemlenmiştir. Cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu ve kronik hastalık varlığı gibi diğer demografik özellikler anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Ayrıca, bireylerin güvenilir kaynaklardan bilgi arama davranışlarının teşvik edilmesi ve bu konuda farkındalık yaratılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu bulgular, online sağlık bilgi arama davranışlarının yaş ve eğitim düzeyi gibi değişkenlere göre farklılaştığını ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Online sağlık bilgisi, Davranış, Sağlık

A Study on the Examination of Online Health Information Seeking Behaviour According to Demographic Characteristics

Abstract: This study aims to determine the relationship between individuals' online health information seeking behaviour and their demographic characteristics. Data were collected from 407 individual aged 18 years and older living in Sakarya province using convenience sampling. The participants' online health information seeking behaviour was found to be at a moderate level, and significant effects of age and education level on this behaviour were found. It was observed that young individuals and participants with higher levels of education showed more active information seeking behaviour. Other demographic characteristics such as gender, marital status, employment status and presence of chronic diseases did not show any significant difference. It was also concluded that individuals should be encouraged to seek information from reliable sources and that awareness should be raised. These findings show that online health information seeking behaviour differs according to variables such as age and education level.

Keywords: Online health information, Behavior, Health

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Sakarya University, Vocational School of Health Services, 54050, Sakarya, Türkiye

E mail: omerozisli@sakarya.edu.tr (Ö. ÖZİŞLİ)

Ömer ÖZİŞLİ  <https://orcid.org/0000-0003-0001-2776>

Gönderi: 01 Aralık 2024

Kabul: 23 Ocak 2025

Yayınlanma: 15 Mart 2025

Received: December 01, 2024

Accepted: January 23, 2025

Published: March 15, 2025

Cite as: Özışli Ö. 2025. A study on the examination of online health information seeking behaviour according to demographic characteristics. BSJ Health Sci, 8(2): 70-74.

1. Giriş

Online sağlık bilgisi arama kişilerin sağlıklarıyla ilgili karar almalarında önemli bir role sahip bir bilgi arama yöntemidir. Teknoloji yardımıyla güncel ve doğru bilgiye ulaşmak karar verme niteliğini etkilemektedir. İnternet, bireysel ve kurumsal olarak ağların etkileşimini sağlayan elektronik bir ağıdır. Bu etkileşimin her geçen gün artış göstermesi insanların sağlıklarıyla ilgili merak ettiklerini bilgi edinmek maksadıyla kullanmalarını da yaygınlaştırmaktadır. Sağlık konularıyla alakalı olarak ilgili web sitelerinde hastalıkların tanısı, tedavi usulleri ve tedavi yöntemleri gibi bilgileri içeren açıklamalar bulunmaktadır (TÜİK, 2023). Sağlık bilgisi arama davranışı, kişilerin sağlıklarıyla ilgili bilinçli olarak ulaşmak istedikleri bilgileri yani koruyucu sağlık hizmetlerini, kendi özel sağlık sorunlarını, kullanılan

ilaçlar ve tedavi protokollerini içeren bilgileri kapsamaktadır (Lambert ve Loiselle, 2007; Medlock vd., 2015).

Günümüz dünyasında sağlık alanında yaşanan hızlı değişimler yeni ve etkin farklı yöntemlerin gelişmesini sağlamıştır. İnsanların yaşam ömürlerinin uzaması görülen kronik hastalıkların takibini de gerekli kılmıştır. İnsan yaşam ömrünün uzaması ile kronik hastalıkların artması sağlığa duyulan bilgi ihtiyacını da artırmıştır. Sağlık hizmetlerine duyulan talebin artması kişilerin yaşam alışkanlıklarını da değiştirmektedir. Sosyal medya ve birçok farklı iletişim teknolojilerinin gelişmesi sağlık bilgisine ulaşan kişi sayısını da artırmıştır. Bundan dolayı hastalıkların önlenmesi ve tedavi yolları için sağlıklı bir davranış biçiminin tercih edilmesi ancak bilgi kaynaklarına ulaşmadaki usulün doğruluğuna bağlıdır.



Ulaşılan bu bilgilerin doğru yorumlanarak olması gerektiği gibi uygulanmasını da gerekli kılmaktadır (Bilir, 2014).

Kişilerin internet ortamında online sağlık bilgisi arama davranışı göstermesi sağlık iletişimi üzerinde de rol oynar. Bireylerin kendi sağlık bakımlarını üstlenmeleri, streslerini yönetmeleri konusunda bilinçlenmeleri ile kendi tedavilerini devam ettirme konusundaki arzularını içererek onlar üstünde motivasyon sağlamaktadır (Yılma vd., 2016). Online sağlık bilgisi arama davranışı aynı zamanda bir karar verme eylemidir. Online sağlık bilgisi arama davranışı e- sağlık kavramı ile de ilişkili bir konudur. E- sağlık, elektronik sağlık kayıtları ile sağlık bilişimi alanında internetin kullanılmasıdır. Bu doğrultuda değerlendirildiğinde kişilerin online sağlık bilgisi arama davranışı teknoloji ve halk sağlığı ile ilişkilidir. İnternet teknolojilerinin sağlık alanında kullanılması sağlığın gelişimini destekler ve hastaların sağlık bilgi birikimlerini doğru bir şekilde kullanmalarını da güçlendirir (Daşlı vd., 2019).

Sağlıklarıyla ilgili olarak farklı sıkıntılar yaşayan insanlar kendi durumlarına uygun çözüm arayışı içerindedir. Bu durum onları online sağlık bilgisi arama davranışına yönlendirmektedir. Bu arama metotları kişiden kişiye ve toplumdan topluma farklılaşmaktadır. Bazı insanlar hekime başvururken bazıları da kendi kendine ilaç kullanmayı tercih etmektedirler. Farklı bir grupta insan ise yakın çevresinde güvendiği insanların tavsiyelerine uyma davranışı sergilemektedir. İnsanlar içinde bulundukları kültür, inanç ve değerlerine göre de bazen şifacı bazen de doğaüstü güçlerden tedavisiyle ilgili bir çare arama davranışı sergilemektedirler. Bu davranış şekli, insanların sağlık arama davranışlarındaki tutumlarını, onların hastalıklar ve sağlık alanında edindikleri alışkanlıkları, eğitimleri, değer yargıları ve pek çok faktörden etkilenmektedir (Karan ve Satman, 2021).

Sağlık hizmeti sunan doktorlar, hemşireler, diyetisyenler, ilgili sigorta şirketleri ile iç ve dış paydaşlar sağlık sistemi içerisinde sarmal bir ilişki organizasyonu içerisinde bulunduklarıdır. Burada önemli olan hastanın yararına olan bilginin güvenliği ve bir bütünlük içerisinde olayı değerlendirmeyi gerektirmektedir. Sağlık bilgi sistemlerinde hasta ve sağlık sistemleri arasında güvenli bilgi ve iletişim temelinde ölçütler bulunmaktadır. Online sağlık bilgisi arama davranışı gösteren bireylerin hem güven hem de güvensizlik arasındaki yaklaşım tarzları onların tedavi süreçleri üzerinde direkt etkiye sahiptir. Bu doğrultuda insanların sağlık bilgilerine kolay ulaşmaları yanında edindikleri bilgilerin onların sağlıkları üzerinde olumlu yansımaları da istenen bir durumdur (Ozawa ve Sripad, 2013).

Online sağlık bilgisi arama davranışı toplumdaki bireylerin demografik özellikleri olan yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve gelir seviyesi gibi demografik özelliklere göre farklılık gösterebilir. Bu durum kişilerin sağlık meselelerinde bilgiye erişim ve karar verme süreçlerini etkileyerek, sağlık hizmetlerine ulaşım noktasında

önemlidir. Bu bağlamda online sağlık bilgisi arama davranışı ile demografik özellikler arasındaki ilişki çalışma açısından önem arz etmektedir.

2. Materyal ve Yöntem

Araştırma, 20 Eylül 2024 – 20 Ekim 2024 tarihleri arasında Sakarya ilinde gerçekleştirilmiştir. Araştırma verilerinin toplanmasında yüz yüze anket uygulanmıştır.

2.1. Evren ve Örneklem

Araştırma evrenini Sakarya ilinde ikamet eden ve 18 yaşını doldurmuş bireyler oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklem büyüklüğü %95 güven aralığında 384 kişi olarak belirlenmiştir. Belirli bir popülasyonu temsil etmek için örneklem büyüklüğünün 384 olarak belirlenmesi istatistiksel olarak yeterli olmaktadır (Sekaran, 1992). Araştırmada kolayda örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Veriler toplanırken Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulunda okuyan öğrencilerden Sakarya’ da yaşayanlardan ailelerine ve yakınlarına anketi doldurtmaları için destek alınmıştır. İlave sosyal network kanalları da kullanılarak belediye çalışanları ve ailelerinin de anket sorularını cevaplamaları yönünde bir uygulama gerçekleştirilmiştir. Veriler araştırmaya katılmayı kabul eden gönüllü bireylerden elde edilmiştir. Araştırma kapsamında 407 anket formu toplanmıştır. Bu sonuç anket sonuçlarının güvenilirliğini artırmaktadır.

2.2. Veri Toplama Araçları

Araştırmada iki bölümden oluşan anket formu kullanılmıştır. Anket formunun birinci bölümünde katılımcıların demografik özelliklerini belirlemeye yönelik altı soru yer almaktadır. İkinci kısımda ise Ünal ve Deniz (2024) tarafından geliştirilmiş olan “Online Sağlık Bilgisi Arama Davranışı” ölçeğinden yer alan online sağlık bilgisi arama davranışı ile ilgili ifadeler kullanılmıştır. Araştırma için ölçeği geliştiren yazarlardan izin alınmıştır. Online sağlık bilgisi arama davranışı 5 soru’dan oluşmaktadır. Ölçekteki maddeler, 5’li Likert tipi ölçek seçenekleriyle (1= Hiçbir zaman, 5= Her zaman) şeklindedir. Ölçeğin güvenirlik düzeyini belirlemek için hesaplanan Cronbach’s Alpha katsayısı 0,73 bulunmuştur. Bu sonuca göre ölçeğin güvenilir olduğu belirlenmiştir.

2.3. Veri Analizi

Veri analizlerinde SPSS istatistik programı kullanılmıştır. Veri analizleri kapsamında tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Online sağlık bilgisi arama davranışı yönelik karşılaştırmalarda, iki bağımsız grubu karşılaştırılmak için bağımsız örneklem için t-testi, ikiden fazla bağımsız grubu karşılaştırılmak için tek yönlü varyans analizleri (ANOVA) yapılmıştır. Tek yönlü varyans analizine göre ortaya çıkan farklılıkları belirlemek için LSD testi kullanılmıştır. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında ve %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir (Genç ve Soysal, 2018).

3. Bulgular

Araştırmaya katılanların %57,5'i (n=234) kadın, %39,3'ü (n=160) 25 veya altı yaş aralığındadır. Katılımcıların %41,5'i (n=169) ön lisans mezunudur. Katılımcıların %63,6'sı (n=259) bekar, %62,2'si (n=253) bir işte çalışmamaktadır. Ayrıca katılımcıların %61,4'ü (n=250) herhangi bir kronik hastalığa sahip değildir (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1. Demografik özellikler (n=407)

Değişkenler		n	%
Cinsiyet	Erkek	173	42,5
	Kadın	234	57,5
Yaş	25 ve altı	160	39,3
	26-40	73	17,9
	41-55	112	27,5
	55 ve üstü	62	15,2
Eğitim durumu	Lise ve altı	105	25,8
	Önlisans	169	41,5
	Lisans	73	17,9
	Lisansüstü	60	14,7
Medeni durum	Evli	148	36,4
	Bekar	259	63,6
Çalışma durumu	Çalışıyor	154	37,8
	Çalışmıyor	253	62,2
Kronik hastalık varlığı	Evet	157	38,6
	Hayır	250	61,4

Tablo 2. Tanımlayıcı istatistikler

Boyutlar	Online Sağlık Bilgisi Arama Davranışı
Ortalama	3,164
Standart	0,888
Çarpıklık	-0,003
Basıklık	-0,188

Araştırmaya katılanların online sağlık bilgisi arama davranışı ortalaması 3,164±0,888 bulunmuştur. Bu

sonuca göre katılımcıların online sağlık bilgisi arama davranışı orta düzeydedir.

Bireylerin online sağlık bilgisi arama davranışları, cinsiyete, medeni duruma, çalışma durumuna ve kronik hastalığa sahip olma durumuna göre istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir ($P>0,05$). Ancak yaşa ve eğitim durumuna göre istatistiksel olarak farklılık göstermiştir ($P<0,05$) (Tablo 3).

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada Sakarya ilinde yaşayan kişilerin demografik özellikleri ile online sağlık bilgisi arama davranışları arasındaki ilişkinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Çalışma neticesinde elde edilen sonuçlara göre katılımcıların online sağlık bilgisi arama davranışı orta düzeydedir.

Bilgi teknolojilerinde görülen baş döndürücü değişim ve dönüşüm neticesinde farklı bir şekilde iletişim devride yaşanmaktadır. Kişiler daha önce ulaşamadıkları bilgilere hızlı ve eşit imkanlarla internet ortamında kolayca ulaşabilmektedirler. Dünya genelinde internet kullanımının artması aynı doğrultuda sağlıkla ilgili bilgilere ulaşma noktasında artış sağlamıştır. Bu bağlamda elektronik yaşam tarzı, hastaların sağlıklarıyla ilgili kendi yönetim tarzlarını da değiştirmiştir. Bu değişiklik kişilerin demografik özelliklerine göre de farklılık taşımaktadır. İnsanların bulundukları mekanlarda zaman kısıtı olmadan sağlık bilgisine sistematik olarak ulaşma imkanları da zenginleşmiştir. Kronik hastalıkların yanında gelişen acil durumlarda da internet ve online sağlık bilgisi arama davranışı günümüzde çok sık başvurulanan bilgi arama davranışı olarak karşımıza çıkmaktadır (Yılmaz ve Demir, 2022). İlgili literatür incelendiğinde (Jackson vd., 2013) çalışmalarında cinsiyet faktörünün sağlık bilgisi arama davranışı üzerinde etkisinin olduğu sonucunu tespit etmişlerdir.

Tablo 3. Online sağlık bilgisi arama davranışının karşılaştırılması

Değişkenler		n	Ort.	S.S.	Test istatistiği	Fark
Cinsiyet	Erkek	173	3,07	0,88	t= 1,78	
	Kadın	234	3,23	0,89	P= 0,08	
Yaş	25 ve altı (1)	160	3,41	0,93		1>2
	26-40 (2)	73	3,10	0,64	F= 8,54	1>3
	41-55 (3)	112	3,04	0,89	P= 0,00	1>4
	55 ve üstü (4)	62	2,82	0,88		
Eğitim Durumu	Lise ve altı (1)	105	2,74	0,87		1<2
	Önlisans (2)	169	3,38	0,88	F= 12,24	1<3
	Lisans (3)	73	3,22	0,79	P= 0,00	1<4
	Lisansüstü (4)	60	3,23	0,83		
Medeni Durum	Evli	148	3,06	0,93	t= -1,70	
	Bekar	259	3,22	0,86	P= 0,09	
Çalışma Durumu	Çalışıyor	154	3,10	0,97	t= -1,06	
	Çalışmıyor	253	3,20	0,84	P= 0,29	
Kronik Hastalık Varlığı	Evet	157	3,11	0,89	t= -0,90	
	Hayır	250	3,20	0,89	P= 0,37	

İlave olarak Ahmed vd. (2000) çalışmalarında cinsiyet olarak kadınların erkeklere oranla daha sık internetten online sağlık bilgisi arama davranışı gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca çalışma neticesinde kadınların online sağlık bilgisi arama davranışını sağlıkla ilgili televizyon programları, sağlıkla ilgili kitaplar, internet ve mobil uygulamalardan faydalanarak geliştirdikleri görülmüştür. Bu çalışmada ise cinsiyet ile online sağlık bilgisi arama davranışı arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamıştır.

Yaş ile online sağlık bilgisi arama davranışı arasında Ayers ve Kronenfeld (2007) çalışmalarında genç bireylerin ileri yaşta olanlara istinaden daha fazla online sağlık bilgisi arama davranışı gösterdikleri görülmüştür. Bu çalışmada ise genç yaş gurubunda olanlar interneti online sağlık bilgisi arama davranışı şeklinde kullandıkları tespit edilmiştir. Yaş gurubu 55 yaş ve üzeri olanlarda ise bu oran düşük çıkmıştır. Bu sonuç yukarıdaki çalışma sonuçları ile örtüşmektedir.

Online sağlık bilgisi arama davranışı sergilenmesi sağlık eğitimi açısından da değerlidir. Genel bir değerlendirme ile eğitim seviyesi yükseldikçe kişilerin karşılaştıkları sağlık bilgilerine daha fazla eleştirel bakabilmektedir. Sorensen vd. (2012) yapmış oldukları çalışmalarında eğitim seviyesi düşük olan kişilerin sağlık okuryazarlıkları da aynı oran da düşük olmakta ve elde ettikleri online sağlık bilgisini hatalı olarak değerlendirdikleri sonucunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada eğitim seviyesi yüksek olanların online sağlık bilgisi arama davranışı istatistiksel olarak eğitim seviyesi daha düşük olanlara göre daha yüksektir. Bu sonuç yukarıdaki araştırma sonucu ile benzerlik göstermektedir.

Çoğunlukla evli olanlar kendi sağlık sorunlarını aile içinde paylaşarak birbirlerine destek olmaktadır. Bu durum evli aile bireylerin sosyal açıdan da sağlık bilgisi arama davranışı gösterdikleri sonucunu göstermektedir. Evli bireyler online sağlık bilgisi arama davranışını bekarlara nazaran daha az kullanmaktadır (Yıldırım, 2021). Bekar olanlar ise internette daha çok vakit geçirmekte ve dijital sağlık kaynaklarını evli olanlara göre daha fazla kullanmaktadır (Aydın, 2022). Bu çalışmada ise evli ve bekarlar arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamıştır.

Çalışma hayatında aktif olarak rol alan bireyler iş ve aile sorumlulukların daha fazla olmasından dolayı sınırlı diliminde online sağlık bilgisi arama davranışı göstermektedirler (Yılmaz, 2022). Çalışma hayatında olmayanların daha fazla stres faktörlerine maruz kalmaları onların sağlık bilgisi arama davranışlarını da etkilemektedir. Gelecekleri ile ilgili olarak belirsizlik yaşamaları onların daha fazla online sağlık bilgisi arama davranışı sergilemelerine sebep olabilmektedir (Demir, 2021). Bu çalışma da ise çalışan kişiler ile çalışmayanlar arasında bir farklılık tespit edilmemiştir.

Başka bir çalışmada ise internet kullanıcılarının online sağlık bilgisi arama davranışlarının yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi gibi demografik özelliklere göre farklılaştığı

bulgulanmıştır. Özellikle genç ve eğitilmiş bireylerin online sağlık bilgisine daha fazla erişim sağladığı görülmektedir (Fox ve Duggan, 2013). Diğer bir çalışmada ise internetin online sağlık bilgisi arama davranışını önemli ölçüde etkilediği görülmüştür. Bu etkinin bireylerin yaş, etnik köken ve ekonomik durumuna bağlı olarak farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (Hesse vd., 2005).

Gelecek çalışmalar bireylerin online sağlık bilgisi arama davranışlarının demografik özelliklerinin yanında hangi kanallar yolu ile bu bilgiye ulaştıkları ve ulaşılan bilgilerin doğruluklarının teyit etme metotları ile ilgili olabilir. Bu durum literatüre ayrı bir zenginlik kazandırabilir. Ayrıca bu araştırmanın sadece Sakarya ili ile ilgili olarak gerçekleştirilmiş olması bir kısıtlılığa sebep olmaktadır. Daha geniş bir kitle ile araştırmanın zenginleştirilmesi sonuçların daha da genellenebilirliği açısından önem arz etmektedir.

İnsanların sağlıkları onların en değerli hazineleridir. Bu bağlamda hem kendileri hem de sevdikleri insanlar için ulaştıkları online sağlık bilgilerinin güvenilirliği son derece önemlidir. Ulaşılan bilgilerin doğruluğu noktasında gerek yasa koyucuların sıkı takibi gerekse profesyonel sağlık yöneticilerinin ve politika uygulayıcılarının fikirleri ve katkıları da oldukça değerlidir.

Katkı Oranı Beyanı

Yazarın katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Yazar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	S.C.Y.
K	100
T	100
Y	100
VTI	100
VAY	100
KT	100
YZ	100
KI	100
GR	100

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, VTI= veri toplama ve/veya işleme, VAY= veri analizi ve/veya yorumlama, KT= kaynak tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon.

Çalışma Beyanı

Yazar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedir.

Etik Onay/Hasta Onamı

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Sosyal ve Beşerî Bilimler Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay tarihi: 08 Eylül 2024, onay numarası: 74/07). Araştırma Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun şekilde yapılmıştır.

Destek ve Teşekkür Beyanı

Çalışmada herhangi bir kurum ya da kuruluştan destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Ahmed SM, Adams AM, Chowdhury M, Bhuiya A. 2000. Gender, socioeconomic development and health-seeking behaviour in Bangladesh. *Soc Sci Med*, 51(3): 361-371.
- Aydın M. 2022. Bekar bireylerin sağlık bilgi arama davranışları: Dijital kaynakların etkisi. *J Health Commun*, 15(2): 123-135.
- Ayers S, Kronenfeld J. 2007. Chronic illness and health seeking information on the internet. *Health*, 11(3): 327-347.
- Bilir N. 2014. Sağlık okur-yazarlığı. *Türk Halk Sağlığı Derg*, 12(1): 61-68.
- Daşlı Y, Gencer TZ, Biçer EB. 2019. Sağlık iletişimde yeni yaklaşımlar: Dijital medya kullanımı. *Selçuk Univ Soc Sci Voc Sch J*, 22(1): 42-52.
- Demir A. 2021. İşsiz bireylerin sağlık bilgi arama davranışları: Psikolojik etkiler. *J Health Psychol*, 18(3): 150-165.
- Fox S, Duggan M. 2013. Health online. URL: <https://www.pewresearch.org/internet/2013/01/15/health-online-2013/> (erişim tarihi: 15 Ekim 2024).
- Genç S, Soysal Mİ. 2018. Parametric and nonparametric post hoc tests. *BSJ Eng Sci*, 1(1): 18-27.
- Hesse BW, Nelson DE, Kreps GL, Arora NK. 2005. Trust and sources of health information: The impact of the Internet and its implications for health care in the 21st century. *Health Educ Behav*, 32(5): 646-656.
- Jackson C, Botelho E, Joseph J, Tennstedt S. 2013. Accessing and evaluating urologic health information: Differences by race/ethnicity and gender. *Urol Nurs*, 33(6): 282-287.
- Karan MA, Satman İ. 2021. Türkiye yaşlı sağlığı raporu: güncel durum, sorunlar ve kısa-orta vadeli çözümler. *Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı*, Ankara, Türkiye, ss: 546.
- Lambert DS, Loiselle CG. 2007. Health information-seeking behaviour. *Qual Health Res*, 17(8): 1006-1019.
- Medlock S, Eslami S, Askari M, Arts DL, Sent D, Rooijij Sİ, Abu-Hanna A. 2015. Health information seeking behaviour of seniors who use the internet: A survey. *J Med Internet Res*, 17(1): 1-11.
- Ozawa S, Sripad P. 2013. How do you measure trust in the health system? A systematic review of the literature. *Soc Sci Medic*, 91: 10-14.
- Sekaran U. 1992. Research methods for business: A skill-building approach. John Wiley & Sons, New York, US.
- Sorensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, Brand H, (HLS-EU) Consortium Health Literacy Project European. 2012. Health literacy and public health: A systematic review and integration of definitions and models. *BMC Pub Health*, 12: 80.
- TÜİK. 2023. Türkiye İstatistik Kurumu: İstatistiklerle yaşlılar, 2022. URL: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerleYaşlılar-2022-49667>. (Erişim tarihi: 11 Kasım 2024).
- Ünal Ö, Deniz S. 2024. Online health information-seeking behavior scale development and validation. *J Cons Health Internet*, 28(3): 224-232. <https://doi.org/10.1080/15398285.2024.2382615>
- Yıldırım E. 2021. Evli bireylerin sağlık bilgi paylaşımında sosyal etkileşim. *Fam Health J*, 12(4): 201-215.
- Yılmaz A, Demir S. 2022. Dijital çağda sağlık bilgisi arama davranışları: kronik hastalıklar ve acil durumlar üzerine bir inceleme. *Sağlık İlet Derg*, 15(3): 45-60.
- Yılmaz S. 2022. Çalışan bireylerin sağlık bilgi paylaşımında karşılaştıkları zorluklar. *J Occup Health*, 29(4): 215-229.
- Yilma T, Inthiran A, Reidpath D. 2016. College students from developing countries: Where do they get health information. 2nd SIGIR Workshop on Medical Information Retrieval (MedIR).



SPTBN1 HETEROZYGOUS MUTATION AND AUTISM SPECTRUM DISORDER: IS PATERNAL INHERITANCE POSSIBLE? A CASE REPORT FROM TÜRKİYE

Dilan AYDIN AYVA^{1*}, Selma TURAL HESAPÇIOĞLU¹, Mehmet Fatih CEYLAN¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry, 06010, Ankara, Türkiye

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder defined by impairments in social communication and interaction, restricted and repetitive behaviors, and ritualized behavioral patterns. It was reported 70-90% hereditary transmission in ASD. Single gene variants on chromosomes 1, 2, 3, 5, 7, 15, 16 and 22 have been reported to be associated with ASD. SPTBN1 encodes a β II-spectrin, which plays a critical role in the organization of the neuronal cytoskeleton. Variants in the SPTBN1 gene can therefore lead to various neurological diseases. Until now, the SPTBN1 gene located at the 2p16.2 locus has been shown to be associated with both maternal inheritance and de novo mutations. However, to the best of our knowledge, paternal inheritance has not yet been reported. In this study, we present a female autism case with a paternally inherited heterozygous missense mutation in the SPTBN1 gene. Additionally, this case represents the first autism case carrying an SPTBN1 mutation reported from Türkiye.

Keywords: Paternal inheritance, Autism spectrum disorder, SPTBN1, Heterozygous mutation, Neurodevelopmental delay, Whole exome sequencing

*Corresponding author: Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry, 06010, Ankara, Türkiye

E mail: dilanaydinhttp@gmail.com (D. AYDIN AYVA)

Dilan AYDIN AYVA



<https://orcid.org/0000-0002-6058-7857>

Selma TURAL HESAPÇIOĞLU



<https://orcid.org/0000-0002-4816-0228>

Mehmet Fatih CEYLAN



<https://orcid.org/0000-0002-8391-8508>

Received: December 26, 2024

Accepted: January 30, 2025

Published: March 15, 2025

Cite as: Aydın Ayva D, Tural Hesapçioğlu S, Ceylan MF. 2025. SPTBN1 heterozygous mutation and autism spectrum disorder: is paternal inheritance possible? A case report from Türkiye. BSJ Health Sci, 8(2): 75-78.

1. Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by challenges in social communication and interaction, as well as repetitive behaviors and restricted, ritualized patterns of behavior (Hirota and King, 2023). ASD, affecting around 2% of children with a male-to-female ratio of 4:1, is believed to have a strong genetic basis, with a hereditary transmission rate of 70-90% and associations with single-gene variants on chromosomes 1, 2, 3, 5, 7, 15, 16, and 22 (Genovese and Butler, 2023).

It has been reported that genetic testing in those diagnosed with ASD may be useful to provide information about screening for future diagnostic evaluations or to determine which type of intervention is more likely to respond (Wray et al., 2021). Through whole exome sequencing (WES), hundreds of chromosomal loci and genes susceptible to ASD have been identified in 6-37% of cases (Yin and Schaaf, 2017).

Variants in the spectrin genes SPTAN1, SPTBN1, SPTBN2, SPTBN4, and SPTBN5 have been associated with neurological disorders (Khan et al., 2022). The SPTBN1 gene (OMIM: 182790), has a cytogenetic localization of 2p16.2, is associated with various neurological disorders (Cousin et al., 2021).

A de novo nonsense variant and two de novo missense

variants in the SPTBN1 gene have been detected in ASD probands from the Simons Simplex Collection (Iossifov et al., 2014). Additionally, rare inherited missense variants in SPTBN1 were identified in two Chinese ASD probands by Li et al. (2017). Rosenfeld et al. (2021) described seven unrelated individuals with heterozygous SPTBN1 variants, all of whom exhibited developmental delay and/or intellectual disability; three of these individuals were diagnosed with autism spectrum disorder, while a fourth showed autistic traits.

Zhou et al. (2022) reported the identification of further de novo loss-of-function and missense variants in SPTBN1 in ASD probands from both the MSSNG and SPARK cohorts. Furthermore, a two-stage analysis of 42,607 ASD cases, including 35,130 newly reported cases from the SPARK cohort, revealed SPTBN1 as a gene of exome-wide significance ($P < 2.5E-06$). The association between SPTBN1 and ASD risk in this study was primarily driven by rare inherited loss-of-function variants passed from unaffected parents to affected children.

This study reports a female patient with autism spectrum disorder (ASD) who carries a paternally inherited heterozygous missense mutation in the SPTBN1 gene. To the best of our knowledge, this is the first documented case of paternal inheritance of an SPTBN1 mutation in an ASD patient, as previous reports have predominantly



focused on maternal inheritance and de novo mutations. Additionally, this case represents the first instance of an SPTBN1 mutation in an ASD patient in Türkiye. Considering the gender differences in ASD prevalence, the fact that this case involves a female patient further enhances its contribution to the field.

2. Case Presentation

A 4-year-6-month-old girl was admitted to child and adolescent outpatient clinic with speech delay, difficulty in transitioning to solid foods, self-injurious behaviors. She was exhibiting limited social interaction, displaying little interest in peers or play with toys. She was not using her index finger. Frustration and agitation ensue when her needs were not met, was leading to episodes of harmful behavior to herself and her mother. She had difficulty eating solid foods and therefore she usually fed by

formula. She was diagnosed with epilepsy and was using sodium valproate 200 mg/day for epilepsy and risperidone 1 mg/day for behavioral problems.

In physical examination, tapered finger, pes planus, suspiciously short 4th and 5th metatarsals are inspected (Figure 1).

The patient had significant social and communicative impairments in mental status examination. Absences of eye contact, social smiles or joint attention, stereotypical behaviors (jumping), idiosyncratic behaviors such as laughter and vocalizations were notable features. She did not talk during examination.

Her mom gave a normal pregnancy and birth history. Hypotonia or hypertonia was not described. Because she did not hold breast and not sucked, she was not fed with breast milk.

She started walking when she was 19 months old. She does not speak and has not received toilet training.



Figure 1. The patient's hands and feet.

Her general development was consistent with 12 months, language cognitive skills with 8 months, fine motor skills with 8 months, gross motor skills with 15 months and social skills and self-care skills with 12 months in her psychometric evaluation with Ankara Developmental Test Inventory.

The Childhood Autism Rating Scale was evaluated as 52 points.

Her EEG showed spike wave discharges originating from the left frontotemporal region 7-8 times. The magnetic resonance imaging (MRI) was within normal limits.

In WES analysis the presence of a (heterozygous) missense mutation in the SPTBN1 gene c.2044G>T (p.A682S) (NM_003128.2) (rs767613378) was determined. Sanger DNA sequence analysis was performed for "SPTBN1 gene c.2044G>T (p.A682S)" from the maternal and paternal DNA samples (no example was taken from his brother). While the mutation for the mother was determined to be normal, the father was considered heterozygous for the change mentioned. No microdeletion or microduplication was detected in the microarray analysis performed on the patient's DNA sample.

The patient's mother has diagnosed attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and bipolar disorder, and her father had mood disorder. Her brother had diagnosed of ASD and ADHD.

3. Results and Discussion

SPTBN1 encodes a β II-spectrin, which plays a critical role in the organization of the neuronal cytoskeleton. Variants in the SPTBN1 gene can therefore lead to various neurological diseases. Cousin et al. (2021), reported heterozygous mutations in the SPTBN1 gene were identified in 29 patients and six of them were exhibiting autistic features or had a diagnosis of ASD. In one patient, the mutation was inherited from the unaffected mother, while the others were reported to be de novo mutations.

In another study, seven cases with SPTBN1 mutation were identified and four of these cases were reported to have autistic symptoms. Among these cases, four had de novo mutation and one had maternal inheritance (Rosenfeld et al., 2021). Behavioral, neuromuscular, craniofacial and musculoskeletal changes have been described in the presented case series.

In a recent study involving whole-genome sequencing (WGS) of a cohort of 68 individuals from 22 families with ASD, potential pathogenic variants were identified in several known ASD genes, including SPTBN1. The study found that the identified variants in SPTBN1 were consistent with de novo mutations, meaning they occurred spontaneously in affected individuals and were not inherited from the parents (Tuncay et al., 2022).

Mutations in the SPTBN1 gene have been associated with a variety of neurological and developmental disorders, and their effects on the musculoskeletal system are also under investigation. SPTBN1 plays a crucial role in bone metabolism, specifically by regulating osteoblast

proliferation, differentiation, and apoptosis (Jung and Wu, 2024). Although the direct link between pes planus (flatfoot) and SPTBN1 mutations has not been definitively established, this connection may be inferred due to the gene's role in the regulation of cytoskeletal and connective tissue proteins. Such a finding suggests a potential relationship that warrants further exploration. Other musculoskeletal anomalies, such as tapered finger and suspiciously short 4th and 5th metatarsals, may also be observed in individuals with SPTBN1 mutations (Rosenfeld et al., 2021). These conditions could point to a broader involvement of SPTBN1 in the development of structural abnormalities in the limbs. Clarifying these associations will require extensive genetic and phenotypic studies in the future.

Children diagnosed with ASD at the age of 4-5 may continue to have strict attitudes towards food variety and textures, and may still prefer smooth or textured foods (Al-Beltagi, 2024). In the case we presented, it was thought that feeding formula instead of solid food was related to the ASD diagnosis.

A 2019 meta-analysis and multidisciplinary consensus statement reported that exome sequencing is a first-line clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders (Srivastava et al., 2019). Genetic assessments can provide prognostic information by identifying an underlying genetic etiology. They can clarify the risk of recurrence of the condition and inform clinical management. They can also direct patients and families to condition-specific resources and supports (Savatt and Myers, 2021). In addition, genetic testing can provide patients and their caregivers with the ability to identify, treat, and/or prevent medical comorbidities at the time of diagnosis and conditions that may develop later in life (Sun et al., 2015). It can also help families understand the risk of recurrence in subsequent children and generations, allowing families and healthcare providers to identify neurodevelopmental disorders and initiate behavioral treatments at earlier ages (Narcisa et al., 2013)

Although maternal inheritance of SPTBN1 mutations has been previously reported, we present the first documented case in the literature of a female with ASD who carries a paternally inherited SPTBN1 mutation, representing the first such case reported from Türkiye. The clinical features observed in this patient were consistent with those reported in most previous studies; this revealed that there was no difference between maternal and paternal inheritance of the SPTBN1 gene. This study underscores the necessity for more in-depth studies on genetic variations within specific geographical and ethnic contexts, as further research is crucial to clarify the relationship between SPTBN1 and ASD.

Author Contributions

The percentages of the authors' contributions are presented below. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

	D.A.A.	S.T.H.	M.F.C.
C	40	30	30
D	50	50	
S	100		
DCP	50	30	20
DAI	20	50	30
L	80	10	10
W	70	20	10
CR	60	30	10
SR	50	30	20
PM	50	40	10

C= concept, D= design, S= supervision, DCP= data collection and/or processing, DAI= data analysis and/or interpretation, L= literature search, W= writing, CR= critical review, SR= submission and revision, PM= project management.

Conflict of Interest

The authors declared that there is no conflict of interest.

Ethical Consideration

Written informed consent was obtained from the patient for the case presentation, and necessary information was given to the patient. The research was conducted in accordance with the Principles of the Declaration of Helsinki.

References

- Al-Beltagi M. 2024. Nutritional management and autism spectrum disorder: A systematic review. *World J Clin Pediatr*, 13(4): 99649.
- Cousin MA, Creighton BA, Breau K A, Spillmann RC, Torti E, Dontu S, Tripathi S, Ajit D, Edwards RJ, Afriyie S. 2021. Pathogenic SPTBN1 variants cause an autosomal dominant neurodevelopmental syndrome. *Nature Genet*, 53(7): 1006-1021.
- Genovese A, Butler MG. 2023. The autism spectrum: behavioral, psychiatric and genetic associations. *Genes*, 14(3): 677.
- Hirota T, King BH. 2023. Autism spectrum disorder: a review. *Jama*, 329(2): 157-168.
- Iossifov I, O'roak B, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, Stessman HA, Witherspoon KT, Vives L, Patterson KE. 2014. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*, 515(7526): 216-221.

- Jung J, Wu Q. 2024. Identification of bone mineral density associated genes with shared genetic architectures across multiple tissues: Functional insights for EPDR1, PKDCC, and SPTBN1. *PLoS ONE*, 19(4): e0300535.
- Khan A, Bruno L P, Alomar F, Umair M, Pinto AM, Khan AA, Khan A, Saima, Fabbiani A, Zguro K. 2022. SPTBN5, Encoding the β -spectrin protein, leads to a syndrome of intellectual disability, developmental delay, and seizures. *Front Molec Neurosci*, 15: 877258.
- Li J, Wang L, Guo H, Shi L, Zhang K, Tang M, Hu S, Dong S, Liu Y, Wang, T. 2017. Targeted sequencing and functional analysis reveal brain-size-related genes and their networks in autism spectrum disorders. *Molec Psychiatry*, 22(9): 1282-1290.
- Narcisa V, Disenza M, Vaccari E, Rosen-Sheidley B, Hardan AY, Couchon E. 2013. Parental interest in a genetic risk assessment test for autism spectrum disorders. *Clin Pediatr*, 52(2): 139-146.
- Rosenfeld JA, Xiao R, Bekheirnia MR, Kanani F, Parker M J, Koenig MK, van Haeringen A, Ruivenkamp C, Rosmaninho-Salgado J, Almeida PM. 2021. Heterozygous variants in SPTBN1 cause intellectual disability and autism. *Amer J Med Genet Part A*, 185(7): 2037-2045.
- Savatt JM, Myers SM. 2021. Genetic testing in neurodevelopmental disorders. *Front Pediatr*, 9: 526779.
- Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK, Firth HV, Frazier T, Hansen RL, Prock L. 2019. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*, 21(11): 2413-2421.
- Sun F, Oristaglio J, Levy SE, Hakonarson H, Sullivan N, Fontanarosa J, Schoelles KM. 2015. Genetic testing for developmental disabilities, intellectual disability, and autism spectrum disorder. Agency for Healthcare Research and Quality, Washington, US, pp: 23.
- Tuncay IO, Parmalee NL, Khalil R, Kaur K, Kumar A, Jimale M, Howe JL, Goodspeed K, Evans P, Alzghoul L. 2022. Analysis of recent shared ancestry in a familial cohort identifies coding and noncoding autism spectrum disorder variants. *NPJ Genom Med*, 7(1): 13.
- Wray NR, Lin T, Austin J, McGrath JJ, Hickie IB, Murray GK, Visscher PM. 2021. From basic science to clinical application of polygenic risk scores: a primer. *JAMA Psychiatry*, 78(1): 101-109.
- Yin J, Schaaf CP. 2017. Autism genetics—an overview. *Prenatal Diag*, 37(1): 14-30.
- Zhou X, Feliciano P, Shu C, Wang T, Astrovskaya I, Hall JB, Obiajulu J U, Wright JR, Murali SC, Xu SX. 2022. Integrating de novo and inherited variants in 42,607 autism cases identifies mutations in new moderate-risk genes. *Nature Genet*, 54(9): 1305-1319.



RADYOTERAPİYE BAĞLI ORAL MUKOZİT VE YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI UYGULAMALAR

Ülkü SAYGILI DÜZOVA^{1*}

¹Selçuk University, Faculty of Nursing, Department of Nursing, 42000, Konya, Türkiye

Özet: Radyoterapiye bağlı oral mukozit (RBOM), baş ve boyun kanseri tedavisi sırasında sıklıkla karşılaşılan ve yaşam kalitesini ciddi şekilde olumsuz etkileyen bir yan etki olarak dikkat çekmektedir. Oral mukozada ağrılı inflamasyon ve ülserasyon şeklinde kendini gösteren bu komplikasyon, hastaların yemek yeme, konuşma ve ağız hijyenini sürdürme gibi temel günlük aktivitelerini önemli ölçüde zorlaştırmaktadır. RBOM, yalnızca hastaların fiziksel semptomlarını ağırlaştırmakla kalmayıp, aynı zamanda tedavi süreçlerini kesintiye uğratarak tedavi başarısını ve hasta memnuniyetini olumsuz etkilemektedir. Radyoterapi hemşireleri, erken tanı, bireyselleştirilmiş bakım planlarının oluşturulması, ağız hijyen protokollerinin takibi ve hasta eğitimi gibi görevlerle kanıta dayalı önleme stratejilerinin uygulanmasında önemli bir rol üstlenmektedir. RBOM yönetiminde kanıta dayalı uygulamaların klinik rehberler doğrultusunda entegre edilmesi, tedavi sürecinin optimizasyonuna, hasta sonuçlarının iyileştirilmesine ve yaşam kalitesinin artırılmasına olanak tanımaktadır. Bu bütüncül yaklaşım, RBOM yükünü hafifletirken kanser tedavisinin sürekliliğine ve etkinliğine de önemli katkılar sunmaktadır. Bu derlemenin amacı, RBOM ile ilgili mevcut bilgi ve kanıt temelli uygulamaları inceleyerek, hemşireler ve diğer sağlık profesyonelleri için önleme, yönetim ve tedaviye yönelik rehberlik sağlamaktır. Bu derleme, RBOM ile ilgili mevcut literatür taramasıyla oluşturulmuş ve PubMed, Scopus gibi uluslararası veri tabanlarında 2000–2025 yılları arasında yayımlanan çalışmalar esas alınarak hazırlanmıştır. Anahtar kelimeler arasında “Oral Mukozit,” “Radyoterapi,” “Kanıta Dayalı Uygulamalar,” ve “Baş Boyun Kanser” yer almıştır. Çalışmalar, içerik analizi yöntemiyle değerlendirilmiş, önleme, yönetim ve tedaviye yönelik stratejilere dair en güncel bilgiler derlenmiştir. RBOM’un yönetiminde kanıta dayalı yaklaşımlar, semptomların etkili bir şekilde azaltılmasını ve tedavi sürecinin kesintisiz devam etmesini sağlamaktadır. Fiziksel ve farmakolojik müdahalelerle birlikte multidisipliner iş birliği, komplikasyonların önlenmesinde ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Kanıta dayalı uygulamaların bireyselleştirilmiş bakım planları ve hasta eğitimi ile entegrasyonu, RBOM yükünü azaltarak hasta yaşam kalitesini ve tedavi etkinliğini artırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kanıta dayalı uygulamalar, Radyoterapi, Oral mukozit

Radiotherapy-Induced Oral Mucositis and Evidence-Based Practices in Its Management

Abstract: Radiotherapy-induced oral mucositis (RIOM) is a common side effect encountered during head and neck cancer treatment, significantly impairing patients' quality of life. Manifesting as painful inflammation and ulceration in the oral mucosa, this complication greatly hinders fundamental daily activities such as eating, speaking, and maintaining oral hygiene. RIOM not only aggravates patients' physical symptoms but also disrupts treatment processes, negatively impacting treatment success and patient satisfaction. Radiotherapy nurses play a crucial role in the application of evidence-based prevention strategies, including early diagnosis, developing individualized care plans, monitoring oral hygiene protocols, and educating patients. Integrating evidence-based practices into RIOM management in accordance with clinical guidelines enhances treatment processes, improves patient outcomes, and boosts quality of life. This holistic approach not only alleviates the burden of RIOM but also significantly contributes to the continuity and effectiveness of cancer treatment. The aim of this review is to provide guidance for nurses and other healthcare professionals by examining the current knowledge and evidence-based practices related to RIOM, focusing on its prevention, management, and treatment. This review was conducted based on a literature review of studies on RIOM, utilizing international databases such as PubMed and Scopus, covering the period between 2000 and 2025. Keywords included “Oral Mucositis,” “Radiotherapy,” “Evidence-Based Practices,” and “Head and Neck Cancer.” Studies were evaluated using content analysis methodology, compiling the most up-to-date information on strategies for prevention, management, and treatment. Evidence-based approaches in RIOM management effectively alleviate symptoms and ensure uninterrupted treatment processes. Along with physical and pharmacological interventions, multidisciplinary collaboration plays a vital role in preventing complications and improving patient outcomes. The integration of evidence-based practices with individualized care plans and patient education reduces the burden of RIOM while enhancing patient quality of life and treatment effectiveness.

Keywords: Evidence-based practices, Radiotherapy, Oral mucositis

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Selçuk University, Faculty of Nursing, Department of Nursing, 42000, Konya, Türkiye

E mail: ulkusaygili@selcuk.edu.tr (Ü. SAYGILI DÜZOVA)

Ülkü SAYGILI DÜZOVA



<https://orcid.org/0000-0001-8402-0022>

Gönderi: 14 Kasım 2024

Kabul: 10 Ocak 2025

Yayınlanma: 15 Mart 2025

Received: November 18, 2024

Accepted: January 10, 2025

Published: March 15, 2025

Cite as: Saygılı Düzova Ü. 2025. Radiotherapy-induced oral mucositis and evidence-based practices in its management. BSJ Health Sci, 8(2): 79-90.



1. Giriş

Oral mukozit, baş boyun kanserleri hastalarına uygulanan kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapi'nin (RT) bir sonucu olarak oral mukoz membranda ortaya çıkan ülserasyon ve inflamasyonel değişiklikler ile karakterizedir (Wong vd., 2006; Lalla vd., 2014; Çakmak ve Nural, 2020). Baş boyun kanserleri; oral kavite, orafarenks, nazofarenks, larenks, hipofarenks, tükürük bezi, sinonazal, tiroid, dil, dudak bölgesini içeren ve en sık görülen yedinci kanser türü olarak bilinmektedir. Baş boyun tümörlerinin tedavisinde; cerrahi, RT ve kemoterapi KT gibi farklı yaklaşımlar ayrı ayrı veya kombine şekilde uygulanmakta ve standart tedavi belirlenirken; tümörün lokalizasyonu, evresi, operabilitesi göz önünde bulundurulmaktadır. Tedavide seçkin bir yere sahip olan RT primer (definitif), adjuvan (cerrahi sonrası), neoadjuvan (cerrahi öncesi) ve palyatif amaçlı kemoterapi ile eş zamanlı veya yalnız başına uygulanabilmektedir (Trotti vd., 2003; Bray vd., 2018; Alterio vd., 2019; Vesty vd., 2020; Düzova ve Turkan, 2021).

Radyoterapiye bağlı oral mukozit (RBOM); özellikle baş ve boyun radyoterapisi alan hastalarda önemli bir doz sınırlayıcı toksisite olup, hastaların neredeyse hepsini etkileyebilen yaygın ve korkulan bir komplikasyondur. Sıklıkla kendi kendini sınırlayan, görünüşte komplike olmayan mukozit bile, hastanın yaşam kalitesi ve kanser tedavisinin devamlılığı üzerinde belirgin olumsuz bir etki oluşturmaktadır. Şiddetli mukozit, kontrol edilemeyen ağrı, süperenfeksiyon veya sistemik enfeksiyon, kanama ve dehidratasyon ile komplike hale gelerek ve tedavide kesintilere yol açarak olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir (Trotti vd., 2003; Wong vd., 2006; Bray vd., 2018; Alterio vd., 2019; Düzova ve Turkan, 2021; Wei vd., 2024).

Kanıt dayalı uygulamalar, RBOM'un oluşumunu önlemek, semptomları hafifletmek ve tedavi sürecini kesintisiz devam ettirmek için etkili stratejiler sunmaktadır. Bu yaklaşımlar, klinik rehberler ve güncel araştırma bulgularına dayanarak geliştirilmekte ve hastalara bireyselleştirilmiş bakım sunulmasını sağlamaktadır (Zhang vd., 2024a). Kanıt dayalı yönetim yaklaşımlarının bir diğer önemli boyutu, hasta eğitimi ve destekleyici bakım uygulamalarını kapsamaktadır. Bu uygulamaların temelinde, tedavi planının bütüncül bir yaklaşımla hastanın bireysel ihtiyaçlarına uygun şekilde yapılandırılması yer almaktadır. Bu kapsamda RBOM yönetiminde hemşireler, önleme, değerlendirme ve tedavi süreçlerinin etkin bir şekilde uygulanmasında merkezi bir rol oynamaktadır (Can, 2015, Zhang vd., 2024b). Hemşireler, RBOM'un erken dönemde tanınması, bireyselleştirilmiş bakım planlarının oluşturulması ve kanıt dayalı önleme stratejilerinin uygulanmasında kritik bir konumdadır. Bu bağlamda, hastaların oral hijyen protokollerine uyumunun sağlanması, kanıt dayalı girişimlerin uygulanması ve farmakolojik ajanların etkili bir şekilde kullanımı hemşirelik uygulamalarının temel bileşenlerini oluşturmaktadır. RBOM'un potansiyel

komplikasyonlarının, özellikle enfeksiyon, beslenme sorunları, ağrı kanama ve dehidratasyon gibi durumların, erken tespiti ve yönetimi için hemşireler düzenli hasta değerlendirmeleri gerçekleştirir ve multidisipliner ekiplerle yakın iş birliği içinde çalışır. Hemşirelerin eğitici rolleri de önem arz etmektedir; bu kapsamda, hastalara ve yakınlarına mukozitin gelişim mekanizmaları, önleme yöntemleri ve semptom yönetimi konusunda bilgi aktarımı sağlanarak tedaviye uyum ve hasta güvenliği artırılmaktadır (Zhang vd., 2024a). Bu tedaviye bağlı kesintilerin azaltılmasına, hasta memnuniyetinin artırılmasına ve klinik sonuçların iyileştirilmesine önemli ölçüde katkı sunmaktadır (Duzova ve Can, 2021). RBOM'un yönetiminde kanıt dayalı yaklaşımlar, semptomların kontrol altına alınmasından tedavi kesintilerinin önlenmesine kadar geniş bir yelpazede etkili sonuçlar sağlamaktadır. Bu bağlamda, fiziksel yöntemler, farmakolojik müdahaleler, destekleyici bakım uygulamaları ve hasta eğitimi gibi stratejiler, literatürde en etkili uygulamalar arasında gösterilmektedir (Wei vd., 2024; Zhang vd., 2024b). Bu derlemenin amacı, RBOM ile ilgili mevcut literatürdeki bilgi birikimi ve kanıt temelli uygulamaları analiz ederek, hemşireler ve diğer sağlık profesyonellerine önleme, yönetim ve tedaviye yönelik kapsamlı bir rehber sunmaktır.

2. Literatür Taraması

Bu derleme, radyoterapiye bağlı oral mukozitin (RBOM) önlenmesi, yönetimi ve tedavisinde kanıt dayalı uygulamaları değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında, 2000-2025 yılları arasında yayımlanan literatür sistematik bir şekilde taranmıştır. Veri kaynakları olarak PubMed, Scholar, Scopus ve Cochrane Library gibi uluslararası indekslenmiş veri tabanlarından yararlanılmıştır. Belirtilen veri tabanlarından "Oral Mukozit," "Radyoterapi," "Kanıt Dayalı Uygulamalar" ve "Baş Boyun Kanseri" gibi anahtar kelimeler kullanılarak, geniş kapsamlı bir arama yapılmıştır.

2.1. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Dahil edilen çalışmalar, RBOM ve kanser tedavisi sırasında kanıt dayalı yönetim stratejilerini ele alan, klinik rehberler, farmakolojik ve nonfarmakolojik müdahaleler ya da hasta odaklı bakım stratejilerini tartışan çalışmalardan seçilmiştir. Bu çalışmaların İngilizce veya Türkçe dillerinde yayımlanmış ve tam metin erişimine sahip olması bir diğer seçim kriteri olarak belirlenmiştir. Öte yandan, onkolojik tedavi dışı oral mukoziti ele alan ya da farklı durumlara odaklanan çalışmalar, yeterli metodolojik detay içermeyen görüş yazıları, editöryal makaleler ya da özetler ve klinik veri veya kanıt dayalı analiz içermeyen çalışmalar derlemenin kapsamı dışında bırakılmıştır.

2.2. Veri Toplama

İlk arama sonucunda toplam 225 çalışma belirlenmiştir. Başlık ve özet değerlendirmesi sonrasında, yinelenen çalışmalar çıkarılmış ve dahil etme kriterlerine uymayan makaleler elenmiştir. Tam metin incelemesi için 47

çalışma seçilmiştir. Bu çalışmalar içerik analizi yöntemiyle incelenmiş ve önleme stratejileri, semptom yönetimi, farmakolojik müdahaleler ve hasta eğitimi gibi tematik başlıklar altında kategorize edilmiştir.

3. Radyoterapiye Bağlı Oral Mukozit

Radyoterapiden kaynaklanan başlıca iyonlaştırıcı radyasyon toksisitelerinden ve normal doku yaralanmalarından biri olan RBOM (Muanza vd., 2005), ilk kez 1980 yılında kanser hastalarında radyoterapinin yan etkisi olarak adlandırılmıştır (Köstler vd., 2001; Maria vd., 2017). RBOM, radyasyon maruziyeti sonrası oral mukoza, dil ve farenksin akut inflamasyonu olarak başlayan, 7 ile 98 gün arasında süren normal bir doku hasarıdır (Al-Ansari vd., 2015; Maria vd., 2017; Duzova ve Can, 2021). RBOM kümülatif doku dozunun bir fonksiyonu olarak ortaya çıkar. Tipik olarak, standart fraksiyone (fraksiyon başına 1.8-2 Gy) radyoterapinin yaklaşık 15 ila 20 Gy dozlarında başlar. Ülseratif mukozit çoğunlukla 30 Gy dozlarında ortaya çıkar. Bu, radyoterapinin başlangıcından yaklaşık 2 ila 3 haftalık bir süreye karşılık gelir. Bu dönemde mukozit asemptomatik hiperemi ve ödemden semptomatik deskuamasyona dönüşmektedir. Çalışmalarda RBOM görülme sıklığının ortalama %80-96 arasında olduğu, hastaların %56'sında 3. ve 4. derecede görüldüğü, kemoradyoterapide (KRT) ise bu oranın % 100'e ulaştığı bildirilmektedir (Trotti vd., 2003; Muanza vd., 2005; Elting vd., 2007; Maria vd., 2017) RBOM'in şiddeti arttıkça eritemli alanın büyüklüğü artmakta bunun beraberinde yaygın beyaz görünümlü kabuksu alan, ağrılı ülserasyon ve kanama odağı gelişmektedir. Bu tabloda klinik ve ekonomik sonuçlar çoğunlukla RBOM'in ileri evrelerinde görülmektedir. İleri

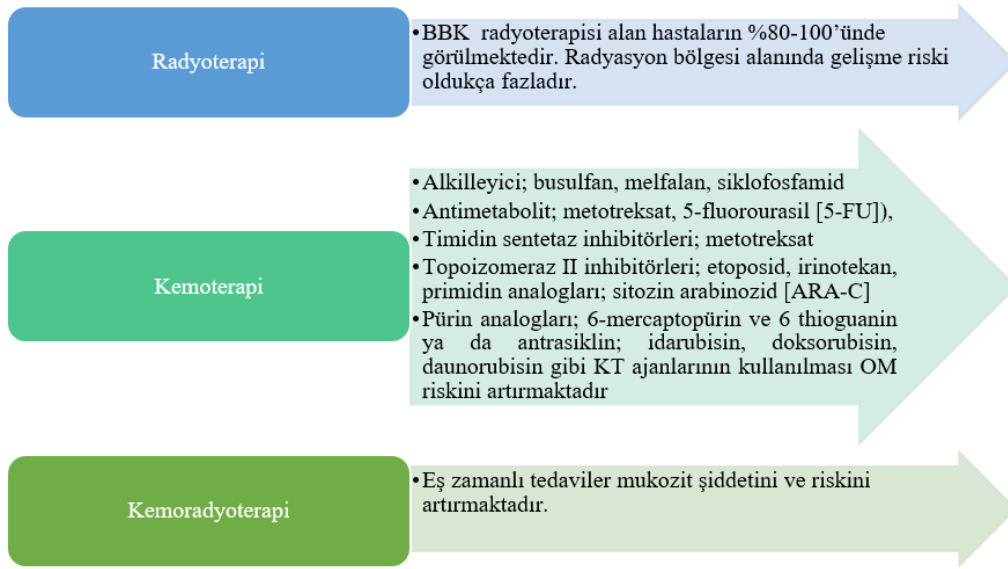
evre mukozitten muzdarip hastalarda şiddetli oral ağrı nedeniyle opioid analjezik kullanımı son derece yaygındır. Ağrı, hastaların günlük yaşam aktivitelerini bozmakla beraber çiğneme, yutma dolayısıyla beslenme ve konuşma gibi hayati fonksiyonlarını da etkileyerek yetersiz besin alımına ve iletişimsel sorunlarına sebep olmaktadır. Yetersiz beslenen hastalarda kilo kaybı, sıvı elktrolit dengesizliği, dehidratasyon bulguları gözlenmekte ve total parenteral beslenme desteği gerekebilmektedir. Sonuç olarak hospitalasyonla birlikte tedavi maliyetleri yükselmekte ve yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Tabloda ülserasyon görülmesi ile birlikte bakteriyel, fungal ve viral mikroorganizmalar için giriş kapısı meydana getirerek enfeksiyon riskini artırmaktadır (Duzova ve Can, 2021). Enfeksiyon sadece oral mukozada sınırlı kalmayıp, sistemik enfeksiyonlara ve sepsismeye sebep olabilmektedir. Bu durumun gelişmesiyle hastalarda içe kapanma, uyku problemleri, anksiyete, depresyon durum ve sosyal izolasyon gibi psikososyal sorunlar daha belirgin hale gelmektedir (Wong vd., 2006; Çakmak ve Nural, 2020; Vesty vd., 2020; Duzova ve Can, 2021).

3.1. Risk Faktörleri ve Etiyoloji

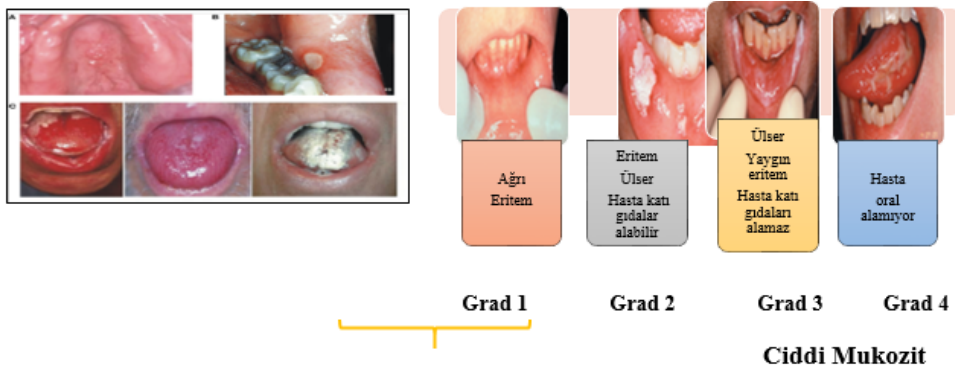
RBOM gelişimi ve şiddeti bireye ve uygulanan tedaviye göre değişiklik göstermektedir (Duzova ve Can, 2021). Bu risk faktörlerinden hasta ile ilişkili olanlar; kötü ağız hijyeni, kötü beslenme, yaş, cinsiyet, düşük beden kitle indeksi, tütün ürünleri kullanımı, mukozitin erken döneminde antibiyotik kullanımının olmaması ve sigara kullanımı olarak bilinmektedir. Tedaviye bağlı risk faktörleri ise baş boyun kanser radyoterapisi, bazı KT protokolleri, eş zamanlı KRT'dir (Tablo 1) (Eilers ve Million, 2007; Maria vd., 2017).

Tablo 1. Oral mukozit risk artışına yol açan hastaya bağlı faktörler

Ağız sağlığı ve hijyeni	Akut ya da kronik periodontal hastalıklar riski artırırken, iyi ağız hijyeni ve ağız sağlığını korumak, radyasyona bağlı oral mukozit (RBOM) riskini azaltır.
Tükürük salgılama işlevi	Azalan tükürük, RBOM riskinin artmasına neden olur.
Genetik faktörler	Bazı bireylerde yüksek RBOM riski potansiyeli hala tanımlanamamıştır.
Vücut kitle indeksi	Yetersiz beslenen hastalarda iyileşme gecikmektedir.
Böbrek fonksiyonu	Yüksek serum kreatinin düzeyi ile bağlantılı artan mukotoksisite (zayıf böbrek fonksiyonu)
Yaş	Çok genç yaş (yüksek hücre yenilenme hızı) ve yaşlılık (daha yavaş iyileşme hızı) riski artırmaktadır.
Cinsiyet	Kadınlarda risk artışı fazladır.
Sigara içmek	İyileşmeyi geciktirir.
Önceki kanser tedavisi	Önceki kanser tedavisine bağlı mukozit öyküsü riski artırır.



Şekil 1. Oral mukozit risk artışına yol açan tedaviye bağlı faktörler.



Şekil 2. Oral toksisite ölçeği om şiddet değerlendirilmesi.

3.2. Patafizyoloji

RBOM doğrudan ve dolaylı yollardan hücre hasarına neden olmaktadır. Son çalışmalarda, KT'nin indüklediği OM hasarının beş aşamadan gerçekleştiği bildirilmektedir I: Başlangıç, II-III: Sinyalleşme, amplifikasyon, IV: Ülserasyon V: İyileşme. Şekil 1'de her fazın patogenezi gösterilmektedir (Köstler vd., 2001; Sonis, 2007; Maria vd., 2017).

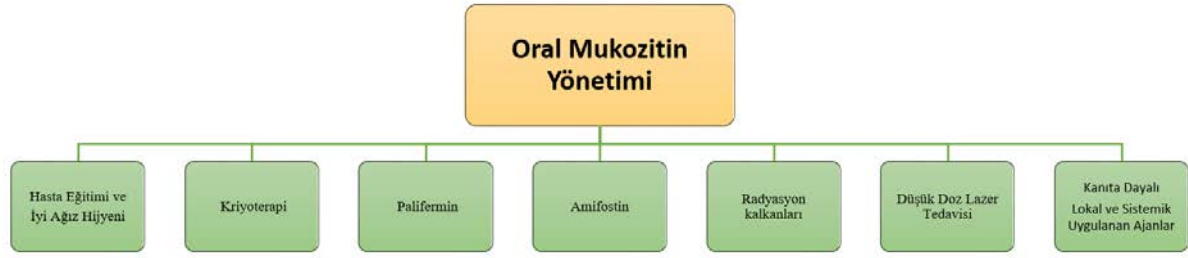
4. Oral Mukozitin Değerlendirilmesi

Kliniklerde RBOM'nin takibinde birimin seçimine bağlı olarak farklı değerlendirme araçları kullanılabilir. Toksikite değerlendirmesinde farklı ölçeklerin kullanımı, ağız içi değerlendirilmesinde klinisyenler arasındaki farklılıklar gibi nedenlerden dolayı RBOM gelişimi, sıklığı ve şiddetini etkileyen faktörlerin belirlenmesini güçleştirmektedir. Konu ile ilgili yapılan literatür taramasında ölçeklerden en çok tercih edilenleri; Ağız Değerlendirme Rehberi (OAG - Oral Assesment Guide), Dünya Sağlık Örgütü Oral Toksikite, Ulusal Kansere Enstitüsü Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri (Common Terminology Criteria for Adverse Event version5.03), Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG - Radiation Therapy Oncology Group) Evreleme Sistemi, Kansere Hemşireliği Araştırma Batı Konsorsiyumu

(WCCNR-Western Consortium for Cancer Nursing Research) mukozit skorlama sistemidir. Ağız içerisi ve OM şiddetinin belirlenmesi amacıyla geliştirilen bu ölçekler ağız içerisindeki fiziksel değişim ve genel görünümü likert tipinde skorlamalar ile puanlandırmaktadır. Günlük klinik kullanımda basit, kullanım kolaylığı olması, subjektif ve objektif ölçütleri birleştirmesi nedeniyle DSÖ Oral Toksikite Ölçeği OM şiddetinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (Maria vd., 2017; Yalcan, 2019; Çakmak ve Nural, 2020) (Şekil 2).

5. RBOM Önlenmesi ve Kanıta Dayalı Uygulamalar

RBOM önlenmesi ve bakımının yapılabilmesi için ağız içerisinde hemşire tarafından sistematik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (Yalcan, 2019). İyi ağız bakımının sürdürülmesi, özellikle RT ve radyoterapi, KRT rejimleri veya artan mukozit şiddeti nedeniyle hedeflenen bir ajanla kombine RT'de kandidiyazis veya sekonder bakteriyel enfeksiyon riskini en aza indirmek için RBOM için ana önleyici tedbirdir. RBOM'u önlemek için girişimler aşağıda sunulmuştur (Köstler vd., 2001; Maria vd., 2017) (Şekil 3).



Şekil 3. Oral mukozitin yönetimi.

Tablo 2. RBOM hastaları için önerilen diyet

Tipik diyet önerileri	Kaçınılması gereken yiccekler	Kaçınılması gereken alışkanlıklar
Sıvılar	Katı yiyecekler (patates cipsi, cips,	Alkol
Püreler	tost)	Sigara
Buz	Asidik meyveler (greyfurt, limon,	
Muhallebi	portakal)	
Yumuşak peynirler	Tuz	
Yumurta	Baharat	
Asidik olmayan meyveler (muz, mango, kavun, şeftali)		

5.1. Hasta Eğitimi ve İyi Ağız Hijyeni

İyi ağız hijyeni, RBOM riskini azaltmanın ve ilerlemesini en aza indirmenin en etkili yollarından biri olarak bulunmuştur ve önerilen diyet Tablo 2’de vermiştir. Önceden var olan oral patoloji, örneğin diş çürükleri, periodontal lezyonlar ve oral kserostomi, artan bakteri kolonizasyonu ve şiddetli RBOM ile ilişkilendirilmiştir. Kanser hastaları için herhangi bir mukozal toksik tedaviye başlamadan önce erken ağız muayenesi yapılması önerilir. Antineoplastik tedavinin oral yan etkilerini en aza indirmeye yardımcı olmak için, RT başlamadan önce herhangi bir oral patolojinin ortadan kaldırılması önerilir. Bu, erken histolojik, sitolojik, mikrobiyolojik ve serolojik incelemeler yapılarak gerçekleştirilebilir (Köstler vd., 2001) önemlidir. Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde kanıt dayalı klinik uygulama rehberleri bulunmaktadır. Bunlardan biri, Çok Uluslu Kanser Destek Bakım Birliği/Uluslararası Oral Onkoloji Birliği; MASCC/ISOO (The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology) tarafından geliştirilmiştir. Kanseri tedavisi alan hastalarda OM’yi önlemede temel ağız bakımının önemini vurgulayan MASCC/ISOO, OM için temel ağız bakımı stratejileri hakkında üç set klinik uygulama rehberi yayınlamıştır. 2004 ve 2007 senesinde yayınlanan ilk 2 rehberde, kanser tedavisinin neden olduğu OM’yi azaltmak için ağız bakımı protokollerinin kullanılması tavsiye edilmiştir. 2007 MASCC/ISOO rehberinde, literatürde kanıtlara dayanarak kanser tedavisinden önce diş hekimi muayenesi, klinik muayene için onaylanmış araçların kullanımı, hastanın kendi kendine raporu, ağız bakımına disiplinler arası bir yaklaşım, düzenli ve sistematik ağız bakım rejiminin uygulanması onaylanmıştır. Ağız bakım rejimi, yumuşak bir diş fırçası ile diş fırçalamayı, düzenli diş fırçasını değiştirmeyi, diş

ipi kullanımını, yumuşak çözeltiler ile gargaray ve nemlendiricilerin kullanımını içermektedir (Lalla ve Ashbury, 2013; Lalla vd., 2014). MASCC / ISOO kılavuzu ve literatür taraması yapılarak hazırlanan ağız bakımına yönelik hasta eğitimi içeriği aşağıda sunulmuştur (Lalla vd., 2014; Karadakovan, 2015; Maria vd., 2017; Çakmak ve Nural, 2020; Duzova ve Can, 2021). Aynı zamanda hastaların bu süre zarfında alması ve kaçınması gereken ürünler tabla ile sunulmuştur (Maria vd., 2017). Radyoterapi gören hastanın günlük ağız bakımı /hasta eğitimi:

1. Ağız Muayenesi ve Kayıt Tutma
 - a. Ağız mukozası her gün düzenli olarak değerlendirilip kaydedilmelidir.
2. Ağız Bakım Sıklığı
 - a. Ağız değerlendirme rehberine göre:
 - i. Puan 8’in altındaysa günde 3 kez,
 - ii. Puan 8-14 arasındaysa 4 saatte bir,
 - iii. Puan 14 ve üzerindeyse 2 saatte bir ağız bakımı yapılmalıdır.
3. Diş Protezi Kullanımı
 - a. Yemeklerden sonra ve uyumadan önce diş protezleri çıkarılarak yıkanmalıdır.
 - b. Kullanılmadığı durumlarda protez antiseptik solüsyona konulmalıdır.
 - c. Ağıza tam oturmayan veya ağrıya sebep olan protezlerin kullanılmaması önerilir.
4. Diş Fırçalama Alışkanlıkları
 - a. Yumuşak diş fırçası kullanılmalı ve fırça düzenli olarak değiştirilmelidir.
 - b. Yemeklerden sonra ve uyumadan önce dişler en az 90 saniye fırçalanmalıdır.
 - c. Fırçalama sırasında fırça kılları sertleşirse, ılık suyla yumuşatılmalıdır.
 - d. Fırçalama işlemine ağızın bir tarafından, üst arka dişlerden başlanmalıdır.

- e. Fırça, diş ve diş etine 45 derecelik bir açıyla yerleştirilmelidir.
- f. Dişlerin keskin yüzeyleri ileri geri kısa darbelerle temizlenmelidir.
5. Dil Temizliği
 - a. Besin artıklarını temizlemek için dil temizleyici fırçalar kullanılmalıdır.
6. Diş İpi Kullanımı
 - a. Daha önce diş ipi kullanılıyorsa, günlük olarak kullanılmaya devam edilebilir.
 - b. Ancak, trombosit sayısı 50.000'in altında ise diş ipi kullanılmamalıdır.
7. Beslenme Önerileri
 - a. Sigara, baharatlı yiyecekler, limon, alkol, gliserin içeren besinlerden kaçınılmalıdır.
 - b. Kafein içeren (kahve, çay, çikolata vb.) besinler hiç tüketilmemeli veya sınırlı düzeyde tüketilmelidir.
8. Dudak Kuruluğu ve Çatlaklar İçin
 - a. Dudaklarda kuruma ve çatlamayı önlemek amacıyla yumuşak parafin içeren yağlı kremler veya su bazlı yağlı kremler kullanılmalıdır.
9. Mukozit Önleme ve Tedavi Önerileri
 - a. NaHCO_3 ve %0,9'luk salin (NaCl) solüsyonu mukoziti önlemede etkilidir (Kanıt seviyesi I).
 - b. Sucralfat ve hidrojen peroksit içeren ağız gargaraları, stomatit şiddetlendiğinde önerilmemektedir, çünkü yeni doku oluşumunu engelleyebilir.
10. Ağız Kuruluğu Yönetimi
 - a. Ortamın nemlendirilmesi, yapay tükürük preparatlarının kullanılması, şekersiz sakız çiğnenmesi ve soğuk içeceklerin tüketilmesi önerilir.
 - b. Günlük en az 8-10 bardak sıvı tüketimi teşvik edilmelidir.
11. Diş Çürüklerine Karşı Korunma
 - a. Baş-boyun hastalarında ağız kuruluğu olan kişilerde diş çürüklerini önlemek için diş temizliği ve topikal florid uygulaması, diş hekimi iş birliği ile yapılmalıdır.

5.2. Kriyoterapi

Kriyoterapi, oral mukozitin önlenmesi için buz parçalarının veya buz gibi soğuk suyun kullanılmasını içerir. Hastalar kısa yarı ömürlü mukotoksik ajanların hızlı infüzyonlarından önce, sırasında ve sonrasında buzu emer veya buz gibi soğuk suyu ağızlarında tutarlar. Kriyoterapi, vazokonstriksiyonun oral kavite müköz membranlarının mukotoksik ajanlara maruz kalmasını azalttığı teorisine dayanmaktadır (Harris vd., 2008). Böylece mukozadaki epitelyal ve bazal hücrelerin metabolik fonksiyonları en aza inerek OM gelişimi önlenmektedir (Çakmak ve Nural, 2020).

Kriyoterapi ile ilgili kanıta dayalı uygulamalar:

- Bolus 5-florourasil (5-FU) için kriyoterapi kullanımı, MASCC (2005) kılavuzlarında ve oral mukozitin önlenmesine yönelik müdahalelerin yer aldığı bir incelemede desteklenmektedir (Worthington vd.,

2004).

- Hematopoetik Kök Hücre Nakli yapılan ve KT alan hastalarla yapılan bir metaanalizde, oral kriyoterapinin KT alan hastalarda OM insidansını ve şiddetini anlamlı derecede azalttığı belirlenmiştir (Park ve Han, 2018).
- Etkinlik, yarı ömrü kısa olan kemoterapi ajanlarıyla sınırlıdır ve bugüne kadarki kanıtların çoğu 5-FU ve yüksek doz melfalan içindir. Araştırılan ancak kriyoterapi ile ilgili bir öneride bulunmak için yeterli kanıt olmayan diğer ajanlar arasında etoposid, platinol, mitomisin, edatreksat ve vinblastin yer alır (Harris vd., 2008; Çakır vd., 2022).
- Kriyoterapinin optimum süresi ve yoğunluğu daha fazla sistematik araştırma gerektirir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, hastaya kriyoterapi uygulama protokolüne bağlılığına ilişkin belgelerde tutarsızlık söz konusudur (Harris vd., 2008; Çakır vd., 2022).
- Mevcut bilgilere göre, hastalar infüzyondan en az beş dakika önce, infüzyon sırasında ve infüzyon tamamlandıktan sonra 30 dakika boyunca buzlu veya buz gibi soğuk suyu ağızlarında tutmalıdır. Ağız boşluğunda soğuğu tolere edemeyen kişiler kriyoterapiyi iyi tolere edemezler (Harris vd., 2008).
- Ek olarak, soğuğa maruz kalma ile ilgili potansiyel sorunlara yol açtığı bilinen oksaliptatin gibi kemoterapi ajanları ile kriyoterapi endike değildir. Oksaliptatin, genellikle soğuğa maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan çene sıkışması ve laringofaringeal dizestezi dahil olmak üzere akut nörolojik semptomlarla ilişkilidir (Harris vd., 2008).
- MASCC/ISOO kılavuzları; bolus 5-Fluorourasil alan hastalarda oral mukoziti önlemek için 30 dakikalık oral kriyoterapi uygulanmasını önermektedir (Lalla vd., 2014). Sonuç olarak; KRT ile indüklenen OM için kriyoterapi için önerilmiştir, ancak yetersiz kanıt nedeniyle RBOM için kanıtlanmış bir uygulama değildir (Lalla ve Ashbury, 2013).

5.3. Palifermin

Palifermin, epitel hücrelerinin büyümesini uyararak bir rekombinant insan keratinosit büyüme faktörüdür (Spielberger ve ark., 2004). Palifermin (IV rekombinant insan KGF-1), miyelotoksik tedaviler alan ve hematopoietik hücre desteğine ihtiyaç duyan hematolojik malignite hastalarında OM'yi en aza indirmek için ABD-FDA tarafından bu hastalarda WHO derece 3 ve 4 OM'yi hafifletmedeki güvenilir sonuçlarından sonra onaylanmıştır (Lalla vd., 2014; Maria vd., 2017).

Palifermin ile ilgili kanıta dayalı uygulamalar:

- Palifermin, oral mukozitin önlenmesi için kondisyonlama rejiminin başlangıcından önce üç gün ve transplantasyondan sonra üç gün boyunca IV yoluyla günde 60 ug/kg'lık bir dozda uygulanır.
- Palifermin, CT/RT'den 3 gün önce ve CT'den 3 gün sonra IV olarak verilir. CT/RT'nin aynı gününde

palifermin kullanımından kaçınılmalıdır (Lalla vd., 2014; Maria vd., 2017).

- Bu ajanın yüksek maliyeti nedeniyle, şiddetli mukozit geliştirme olasılığı en yüksek olan hastalarda kullanılmalıdır. En yaygın yan etkiler arasında hafif kızarıklık ve tat değişiklikleri yer alır. Diğer yan etkiler arasında kaşıntı, eritem, öksürük, ödem, ağız veya dilde beyaz kaplama, rinit, artralji, uyuşukluk, ve parestezidir Bu etkiler hafif ila orta düzeydedir, yaklaşık üç gün sürer ve çalışmalarda ilacın kesilmesine neden olmadığı bildirilmiştir. (Spielberger vd., 2004; Harris vd., 2008).
- Ototolog kök hücre transplantasyonu ile yüksek doz kemoterapi ve tüm vücut ışınlaması alan hematolojik maligniteleri olan hastalarda mukozit şiddetini ve süresini azalttığı gösterilmiştir (Spielberger vd., 2004).
- Hematopoietik kök hücre nakli gerçekleştirilen hasta grubunda paliferminin OM etkinliğini değerlendirdikleri bir metaanalizde palifermin tedavisinin mukozit insidansında ve ciddiyetinde önemli bir düşüş yaptığı, fakat randomize kontrollü araştırmalarda OM derecelerinde anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (Adil vd., 2019).
- MASCC/ISOO kılavuzları; hematolojik bir malignite için yüksek doz kemoterapi ve vücut radyasyonunu takiben otolog kök hücre transplantasyonu olan hastalarda oral mukozitten korunmak için bakım tedavisinden önce 3 gün boyunca ve transplantasyon sonrası 3 gün boyunca 60 µg/kg dozunda) rekombinant Rekombinant İnsan Keratinosit Büyüme Faktörü-1 (KGF-1/palifermin) kullanımını önermektedir (Lalla vd., 2014) (Kanıt Düzeyi II).

5.4. Amifostin

Amifostin, serbest radikal süpürücü, antioksidan ve sitoprotektif ajandır olarak işlev görür (Maria vd., 2017).

Amifostin ile ilgili kanıta dayalı uygulamalar:

- Amifostin'in radyoterapi ile tedavi edilen baş ve boyun kanserli hastalarla (n=1167) yapılan bir metaanaliz sonucuna göre amifostin kullanımının grade 3-4 mukozit gelişme riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Gu vd., 2014).
- RBOM için birçok klinik çalışmada subkutan (SC) ve IV olarak uygulanmakta, geleneksel olarak RT veya KT'den önce IV verilir (Bardet vd., 2011).
- İlerlemiş yumurtalık kanseri olan hastalarda tekrarlayan sispalin uygulamasıyla ilişkili kümülatif böbrek toksisitesini azaltmak için ABD-FDA tarafından onaylanmıştır. Ek olarak, radyasyon portunun parotis bezlerinin önemli bir bölümünü içerdiği baş ve boyun kanseri için postoperatif RT uygulanan hastalarda orta ila şiddetli kserostomi insidansını azaltmak için ABD-FDA tarafından onaylanmıştır (Maria vd., 2017).
- Baş ve boyun kanseri hastalarla yapılan çalışmalarda orta ve şiddetli RT ile indüklenen

kserostomi için önerilen amifostin dozu, standart fraksiyon RT'den (1.8-2.0 Gy) 15-30 dakika önce başlayarak, 3 dakika IV boyunca günde bir kez 200 mg/m²'dir. IV infüzyon öncesinde, sırasında ve sonrasında kan basıncı izlenmelidir. Amifostin tedavisinden önce diğer antiemetiklerle birlikte/olmayan oral 5-HT₃ reseptör antagonistleri önerilir (Gu vd., 2014).

5.5. Radyasyon Kalkanları (Intraoral Cihazlar)

Orta hat mukozit koruyucu bloklar, 3 boyutlu ve RT alan tasarımı, yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (IMRT) ve ayrılabilir protezlerin çıkarılması, radyasyon saçılımını ve RBOM'u azaltmak için klinik öncesi çalışmalarda gösterilmiştir (Maria vd., 2017).

5.6. Düşük Doz Lazer Tedavisi

Baş ve boyun kanserli hastalarda RT öncesi uygulanan düşük enerjili helyum-neon lazer RBOM'un süresi ve şiddetinde anlamlı azalma göstermiştir (Bensadoun vd., 1999). MASCC/ISOO kılavuzları, gerekli teknoloji ve eğitimi sağlayabilecek merkezlerde BT ile indüklenen OM'de düşük seviyeli lazer tedavisinin kullanılmasını önermektedir (Lalla vd., 2014).

MASCC/ISOO kılavuzları; tüm vücut radyasyon tedavisi alan ya da almayan, yüksek doz kemoterapi ile hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan tüm hastalarda oral mukoziti önlemek için düşük-seviye lazer tedavisini (650 nm dalga boyu, 40 mV gücünde ve her santimetrekare 2J/cm² doku enerji dozu olacak şekilde ışına maruz bırakılır) önermektedir (Lalla vd., 2014) (Kanıt Düzeyi II).

5.7. Lokal ve Sistemik Uygulanan Ajanlar ve Kanıta Dayalı Uygulamalar

- Glisiretinik asit/povidon/sodyum hyaluronat jel, RBOM tablosunda ağrının giderilmesinde uygulanan mekanik etki özelliğine sahip bir ajandır. Ağızın mukozal yüzeyine yapışarak oral lezyonları yatıştırır. Bununla birlikte, klinik öncesi çalışmalar tartışmalıdır (Barber vd., 2007).
- L-alanyl-L-glutamin, hayvanlarda ve insanlarda 5-FU ile indüklenen mukoziti azalttığı gösterilen stabil bir glutamin türevidir. RT ile indüklenen metabolik eksikliklere karşı koyan esansiyel olmayan bir amino asittir. Lokal olarak uygulanan l-glutamin, randomize bir klinik çalışmada RBOM'u azalttığı ortaya konmuştur (Huang vd., 2000). Oral süspansiyon için glutamin tozu, başta KT kaynaklı OM'nin yönetiminde topikal uygulama için kullanılsa da ajanla yapılan çalışmalar bugüne kadar zayıf sonuçlar vermiştir (Harris vd., 2008; Lalla vd., 2014). MASCC/ISOO kılavuzları; hematopoietik kök hücre transplantasyonu için tüm vücut ışınlaması alan ya da almayan yüksek doz kemoterapi alan hastalarda oral mukozitin önlenmesi için intravenöz glutaminin kullanılmamasını önermektedir (Lalla vd., 2014) (Kanıt Düzeyi II).
- Manganez süperoksit dismutaz, RBOM'u ortadan kaldıran detoksifiye edici bir ajandır. RT ile indüklenen kolit, özofajit, hepatik hücre apoptozisi

ve bağırsak ve göz hasarına karşı radyoprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir (Grumetto vd., 2015).

- Lokal anestezikler, hipotalimantasyona yol açan tat duyusuna müdahale etmeleri ile birlikte, RBOM ile ilişkili ağrının kısa süreli rahatlaması için kullanılır. %2 lidokain içeren anestezik viskoz jelin ağızda 5 mL tutularak 1 dakika süreyle çalkalanması ve gargara yapılmasının ardından yemeklerden önce tükürülmesinin daha iyi beslenmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (Grumetto vd., 2015).
- Benzokain jel, benzil alkol (%10) içeren, lokal olarak uygulanan başka bir biyo-yapışkan ajandır ve hafif ve orta dereceli RBOM'da ağrıyı gidermek ve yeme içmeyi kolaylaştırmak için kullanılır. Benzokain içeren pastiller, hafif ila orta dereceli OM'de ağrı hissini ve mekanik hassasiyeti hafifletmek için seyreltilir. "Sihirli gargara" (lidokain, difenhidramin, magnezyum alüminyum hidroksit) ve morfin ağız gargaraları tercih edilir ve RBOM'da ağrının hafifletilmesinde hastalar tarafından etkili olduğu bildirilmiştir (Maria vd., 2017).
- MASCC/ISOO kılavuzları; hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda meydana gelen oral mukozite bağlı ağrıyı tedavi etmek için morfin ile hasta-kontrollü analjeziyi önermektedir (Lalla vd., 2014) (Kanıt Düzeyi II).
- MASCC/ISOO kılavuzları; beraberinde kemoterapi almaksızın orta düzeyde radyasyon tedavisi alan (50Gy'ye kadar) baş ve boyun kanserli hastalarda oral mukoziti önlemek için benzidamin ağız gargarasını önermektedir (Lalla vd., 2014) (Kanıt Düzeyi I).
- MASCC/ISOO kılavuzları; tüm vücut radyoterapisi alan ya da almayan konvansiyonel veya yüksek doz kemoterapi alan hastalarda oral mukozite bağlı ağrıyı tedavi etmek için transdermal fentanilin kullanılabilirliğini önermektedir (Lalla vd., 2014) (Kanıt Düzeyi III).
- MASCC/ISOO kılavuzları; baş ve boyun kanserleri için kemoradyoterapi alan hastalarda oral mukozite bağlı ağrının tedavisinde % 0,2'lik morfin gargarasının etkili olabileceğini önerir (Kanıt Düzeyi III). Oral mukozitin tedavisinde % 0,5'lik doksepin ağız gargarasının etkili olabileceğini önermektedir (Lalla vd., 2014) (Kanıt Düzeyi IV).
- MASCC/ISOO kılavuzları; tüm vücut radyoterapisi alan ya da almayan konvansiyonel veya yüksek doz kemoterapi alan hastalarda oral mukozite bağlı ağrıyı tedavi etmek için transdermal fentanilin kullanılabilirliğini önermektedir (Lalla vd., 2014) (Kanıt Düzeyi III).
- Kortikosteroid ağız gargaraları, uygulanması umut verici sonuçlar göstermiştir. Büyük ölçekli verilerin sınırlı mevcudiyeti, ilgili klinik çalışmalarla kapatılması gereken bir boşluktur (Maria vd., 2017).
- Allopurinol ve üridinin, klinik öncesi çalışmalarda 5-florourasil oral toksisitesini azaltmada etkili olduğu

gösterilmiştir. Bunu yaparken toksik 5-FU metabolitlerinin oluşumunda yer alan enzimleri inhibe ettiğine inanılmaktadır (Harris vd., 2008). Sonuçlara rağmen, tedaviye bağlı oral toksisiteyi azaltmak için bir tedavi olarak randomize klinik çalışmalarda etkisiz yaklaşım olarak sunulmuştur. (Panahi vd., 2010).

- Klorheksidin, geniş spektrumlu antibakteriyel ve antimikotik aktiviteler sergileyen bir bisguanidindir. Klorheksidin ile yapılan klinik deneyler, RBOM'un profilaksisi veya tedavisi için tavsiye edilemeyeceği sonucuna varmıştır. Klinik oral ülserasyon sırasında alkol içeren klorheksidin gargarasından kaçınılmalıdır (Lalla ve Ashbury, 2013; Lalla vd., 2014; Maria vd., 2017).
- Bal, RBOM insidansında ve şiddetinde bir azalma olarak doğrulanan mukozal koruyucu etkisi nedeniyle birçok klinik öncesi çalışmada araştırılmıştır. Oral mukozit yönetiminde kullanılan yaklaşımların etkinliğinin değerlendirildiği bir metaanaliz çalışmasında balın mukozit gelişimini önlemeden çok mukozitlerin şiddetini azaltmada etkili bir yaklaşım olduğu saptanmıştır (Worthington vd., 2011). Başka bir meta analiz çalışmasında da balın oral mukozitleri önlemede etkinliğinin %80 olduğu bildirilmiştir (Song vd., 2012). Fakat yalnızca Manuka balı kullanılmış başka bir çalışma, klinik öncesi çalışmaların sonuçlarıyla çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (Hawley vd., 2014). Balın RBOM'daki etkisi olmakla birlikte terapötik potansiyelini doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Can, 2015).
- Sukralfat, sülfatlanmış sakarozun temel bir alüminyum tuzudur. Mide ve on iki parmak bağırsağı ülserlerini tedavi etmek için kullanılır. Mukozayı lokal tahriş edici maddelerden koruduğuna inanılmaktadır. RBOM yoğunluğunu azaltmak için gargara olarak kullanılan sakaroz sülfatın bazik bir alüminyum tuzudur. Uzun uygulama geçmişine rağmen, oral hijyen ve semptomatik mukozit tedavisi ile karşılaştırıldığında RBOM'da çok az etkisi olduğu düşünülmektedir (Köstler vd., 2001). Sukralfat, bulantı ve rektal kanama dahil diğer gastrointestinal etkilerle ilişkili tolere edilemediğinden önerilmez (Maria vd., 2017).
- MASCC/ISOO kılavuzları, sükralfat gargaranın kanser için kemoterapi alan hastalarda (Kanıt Düzeyi I) veya baş ve boyun kanserleri için radyoterapi veya kemoradyoterapi alan hastalarda (Kanıt Düzeyi II) oral mukoziti önlemek için kullanılmamasını önerilmektedir (Lalla vd., 2014).
- MASCC/ISOO kılavuzları, sükralfat gargaranın kanser için kemoterapi alan hastalarda (Kanıt Düzeyi I) veya baş ve boyun kanserleri için radyoterapi veya kemoradyoterapi alan hastalarda (Kanıt Düzeyi II) oral mukozitin tedavisi için kullanılmamasını önermektedir (Lalla vd., 2014).

- A vitamini ve türevleri, antiinflamatuvar ve epitelyal proliferatif etkiye sahiptir. Topikal tretinoinin kemik iliği transplantasyonu sırasında oral komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (Maria vd., 2017).
- Vitamin-E, randomize çift kör bir klinik çalışmada, Vitamin-E'nin (tokoferol) oral mukozanın oksidatif hasarını azalttığı ve baş ve boyun kanserli hastalarda semptomatik RBOM insidansını azalttığı gösterilmiştir (Ferreira vd., 2004).
- Çinko takviyesinin, bir küçük denemede (N=30) ve bir daha büyük denemede (N=97) mukozit gelişimini geciktirdiği ve iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir. Optimal doz henüz belirlenmemiştir (Ertekin vd., 2004; Harris vd., 2008).
- MASCC/ISOO kılavuzları radyoterapi yada kemoradyoterapi alan oral kanser hastalarında oral mukoziti önlemek için destekleyici sistemik çinko tedavisinin yarar sağlayabileceğini önermektedir. (Lalla vd., 2014) (Kanıt Düzeyi III).
- Karadut, Antienflamatuvar, antioksidatif ve analjezik etkileri bulunmaktadır Demir Doğan vd. (2017), RT alan baş ve boyun kanserli hastalarda karadut pekmezinin OM'nin önlenmesindeki etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, karadut pekmezi grubunda OM insidansı ve şiddetinin daha düşük olduğu saptanmıştır (Demir Doğan vd., 2017) Harman ve arkadaşlarının (2019) HKHN yapılan hastalarda klorheksidin glukonat ve benzidamin hidroklorür, kalsiyum-fosfat çözeltisi ve karadut şurubunun OM üzerine etkisini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, karadut şurubunun OM'nin önlenmesinde ve tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (Can, 2015; Harman vd., 2019; Çakmak ve Nural, 2020).
- Benzidamin hidroklorür, proinflamatuvar sitokin üretimini azaltan, ROS'u temizleyen ve membran stabilizasyonu ve antimikrobiyal ajan olarak işlev gören, steroid olmayan bir antimikrobiyal, antiinflamatuvar, anestetik ve analjezik ajandır. orheksidin ile karşılaştırıldığında, benzidamin hidroklorür ile tedavi edilen RBOM hastaları daha fazla rahatsızlık hissettiklerini paylaşmışlardır (Roopashri vd., 2011).
- MASCC/ISOO kılavuzları, beraberinde kemoterapi almaksızın orta düzeyde radyasyon tedavisi alan (50Gy'ye kadar) baş ve boyun kanserli hastalarda oral mukoziti önlemek için benzidamin ağız gargarasını önermektedir (Lalla vd., 2014).
- Povidon-iyodin bir antiviral, antibakteriyel ve antifungal ajandır. Randomize klinik çalışma, povidon-iyodin, ucuz ve kolay uygulanabilmesinin avantajlarına ek olarak, RBOM insidansını, şiddetini ve süresini azalttığını göstermiştir (Song vd., 2012).
- Büyüme faktörleri ve sitokinler, Granülosit-koloni uyarıcı faktör ve granülosit makrofaj-koloni uyarıcı

faktör (GM-CSF) gibi deri altı büyüme faktörleri, kemik iliğinde nötrofil gelişimini destekler ve ayrıca submukozada etkileri olabilir (Harris vd., 2008).

- Antimikrobiyal ajanlar, Polimiksin, tobramisin, amfoterisin B, flukonazol, protegrin ve diğerleri dahil olmak üzere çok çeşitli antimikrobiyal ajanlar çeşitli dozlarda ve kombinasyonlarda incelenmiştir. Açık bir fayda ortaya çıkmamıştır ve bu ajanların kullanımını önermek için çok az kanıt bulunmaktadır. Büyük bir plasebo kontrollü randomize çalışma, dar spektrumlu antibakteriyel pastillerin radyasyon ayarında etkili olduğunu göstermiştir (Harris vd., 2008).
- MASCC/ISOO kılavuzları, PTA (polimiksin, tobramisin ve amfoterisin B) ve BCoG (basitrasin, klotrimazol, gentamisin) antimikrobiyal pastillerin ve PTA macununun baş ve boyun kanserlerinde radyoterapi alan hastalarda oral mukoziti önlemek için kullanılmamalarını önermektedir (Lalla vd., 2014) (Kanıt Düzeyi II).
- MASCC/ISOO kılavuzları, İseğanen antimikrobiyal gargaranın hematopoetik kök hücre transplantasyonu için tüm vücut ışın tedavisi alan veya almayan yüksek doz kemoterapi alan hastalarda (Kanıt Düzeyi II) veya baş ve boyun kanserleri için radyoterapi veya kemoradyoterapi alan hastalarda (Kanıt Düzeyi II) oral mukoziti önlemek için kullanılmamasını önermektedir (Lalla vd., 2014).
- Mantar enfeksiyonları; RBOM gelişiminde doğrudan rol oynamamakla birlikte özellikle bağıışıklığı baskılanmış hastalarda durumu karmaşıktır. Bu nedenle RBOM tedavisinde antifungal ajanların kullanımı uygulanmıştır. Bir klinik çalışma, sistemik flukonazol profilaksinin OM'nin ciddiyeti ve radyoterapi kesintileri üzerinde önemli bir yararlı etkiye neden olduğunu göstermiştir (Nicolatou-Galitis vd., 2006). Mukozitte aerobik ve anaerobik bakterilerin endotoksin olduğunu belirten bir hipoteze dayalı olarak antibakteriyel ajanlar araştırılmıştır. Basiller, RBOM'da ikincil enfeksiyon fazının gelişiminde ana katkı sağlayıcı olarak kabul edilir Polimiksin-E ve tobramisin içeren antibiyotik pastilleri, plasebo veya klorheksidin ile karşılaştırıldığında şiddetli mukozite karşı koruma sağlamıştır. Ayrıca siprofloksasin ve ampisilin içeren gargaralar da benzer etki göstermiştir (Maria vd., 2017).

6. Sonuç

RBOM'nin önlenmesi ve yönetiminde kanıta dayalı uygulamalar, hasta yaşam kalitesini artırmada ve tedavi süreçlerini optimize etmede kritik bir rol oynamaktadır. Bu derleme, hemşireler ve sağlık profesyonelleri için multidisipliner iş birliğini güçlendirecek, bireyselleştirilmiş bakım planlarının oluşturulmasını

teşvik edecek ve bilimsel rehberler doğrultusunda güncel stratejilerin uygulanmasına rehberlik edecek bir kaynak sunmaktadır. RBOM yönetiminde kanıta dayalı uygulamaları kapsayan ağız hijyen protokollerinin yanı sıra farmakolojik ve nonfarmakolojik müdahaleler, beslenme düzenlemeleri, ağız kuruluğu yönetimi, dudak bakımı ve ağrı kontrolüne yönelik stratejiler kritik rol oynamaktadır. Farmakolojik uygulamalar arasında amifostin, palifermin, benzidamin hidroklorür, lokal anestezikler ve vitamin-mineral destekleri yer alırken, nonfarmakolojik yöntemler arasında kriyoterapi, düşük doz lazer tedavisi, radyasyon kalkanları ve doğal ürünler (ör. bal, karadut pekmezi) dikkat çekmektedir. Beslenme yönetimi, tahriş edici gıdalardan kaçınmayı ve mukoza dostu gıdaların tüketimini içerirken, ağız kuruluğu için ortam nemlendirme, yapay tükürük kullanımı ve soğuk içecekler önerilmektedir. Bu bütüncül yaklaşımlar, RBOM'nin etkili şekilde önlenmesi ve yönetimi için birbirini tamamlayan kritik unsurlardır. Çalışma, RBOM yönetimindeki mevcut bilgi eksikliklerini ele alarak, hasta sonuçlarının iyileştirilmesi ve sağlık sistemine olan mali yükün azaltılmasına katkıda bulunmayı amaçlamaktadır. Bu kapsamda, RBOM'nin çok boyutlu etkilerini ele alan hemşireler ve sağlık profesyonelleri için yol gösterici bir rehber niteliği taşımaktadır. Kanıta dayalı yaklaşımların daha yaygın şekilde kullanılması, yalnızca hastaların yaşam kalitesini artırmakla kalmayacak, aynı zamanda sağlık sistemine olan yükü de azaltacaktır. Bu doğrultuda, hemşireler ve diğer sağlık profesyonelleri arasındaki iş birliğinin güçlendirilmesi ve farkındalıkların artırılması, RBOM ile mücadelede önemli bir adım olacaktır.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmanın sınırlılıkları, derlemenin kapsamı, yöntemsel çeşitlilik, kullanılan kanıtların düzeyi ve uygulama zorlukları açısından değerlendirilmiştir. Dahil edilen çalışmaların yöntemsel farklılıkları; hasta popülasyonları, tedavi rejimleri ve sonuç ölçüm araçları arasındaki çeşitlilik, derlemenin bulgularının genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Ayrıca, makelede yer verilen çalışmaların bazılarının randomize kontrollü çalışmalar gibi yüksek kanıt düzeyinde olmaması, önerilerin güvenilirliğini kısıtlamaktadır. Çalışma, önerilerin klinik pratiğe uygulanabilirliğine dair ekonomik ve sosyal faktörleri ele almadığı için önerilerin pratikteki etkinliği hakkında eksiklikler barındırmaktadır. Bunun yanı sıra, hasta gruplarının demografik ve klinik çeşitliliği tam anlamıyla ele alınmadığından, sonuçların geniş bir hasta popülasyonuna genellenebilirliği sorgulanabilir.

Katkı Oranı Beyanı

Yazarların katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Tüm yazarlar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	Ü.S.D.
K	100
T	100
Y	100
VTI	100
VAY	100
KT	100
YZ	100
KI	100
GR	100

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, VTI= veri toplama ve/veya işleme, VAY= veri analizi ve/veya yorumlama, KT= kaynak tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon.

Çatışma Beyanı

Yazar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

- Adil M, Sriram S, Azharuddin M, Ghosh P, Sharma M. 2019. PCN4 Effect of palifermin on oral mucositis and acute GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancy: a meta-analysis. *Value Health*, 22: S56.
- Al-Ansari S, Zecha JA, Barasch A, de Lange J, Rozema FR, Raber-Durlacher JE. 2015. Oral mucositis induced by anticancer therapies. *Curr Oral Health Rep*, 2(4): 202-211. <https://doi.org/10.1007/s40496-015-0069-4>
- Alterio D, Marvaso G, Ferrari A, Volpe S, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. 2019. Modern radiotherapy for head and neck cancer. *Seminars Oncol*, 46(3): 233-245.
- Barber C, Powell R, Ellis A, Hewett J. 2007. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*, 15(4): 427-440. <https://doi.org/10.1007/s00520-006-0171-1>
- Bardet E, Martin L, Calais G, Alfonsi M, Feham NE, Tuchsais C. 2011. Subcutaneous compared with intravenous administration of amifostine in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy: final results of the GORTEC2000-02 phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 29(2): 127-33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.5638>
- Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M. 1999. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer*, 7(4): 244-252. <https://doi.org/10.1007/s005200050256>
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6): 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Can G. 2015. Onkoloji hemşireliğinde kanıttan uygulamaya konsensus 2014. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, Türkiye.
- Çakır G, Altay N, Kılıçarslan Törüner E. 2022. Kemoterapi Alan pediatrik onkoloji hastalarında oral mukozit yönetimi: kanıt

- temelli uygulamaların değerlendirilmesi. *HUHEMFAD*, 9(2): 225-232.
- Çakmak S, Nural N. 2020. Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda oral mukozit: Bir gözden geçirme. *Dokuz Eylül Üniv Hemş Fak E-Derg*, 13(3): 185-194.
- Demir Doğan M, Can G, Meral R. 2017. Effectiveness of black mulberry molasses in prevention of radiotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled study in head and neck cancer patients. *J Altern Complement Medic*, 23(12): 971-979.
- Duzova US, Can G. 2021. The effect of navigation programme on the management of symptoms related to head and neck radiotherapy. *Transplant Immunol*, 69: 101488.
- Düzova M, Turkan TS. 2021. Survival outcomes and prognostic factors in salivary gland cancers treated by surgery and adjuvant radiotherapy. *Namık Kemal Tıp Derg*, 9(2): 108-115.
- Eilers J, Million R. 2007. Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Seminars Oncol Nurs*, 23(3): 201-212.
- Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. 2007. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Physics*, 68(4): 1110-1120.
- Ertekin MV, Koç M, Karslıoğlu I, Sezen O. 2004. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *International Int J Radiat Oncol Biol Physics*, 58(1): 167-174.
- Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, Barletta D, Braga-Filho A, Barletta A, Ilha L. 2004. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial. *Head Neck*, 26(4): 313-321.
- Grumetto L, Del Prete A, Ortosecco G, Barbato F, Del Prete S, Borrelli A. 2015. Study on the Protective Effect of a New Manganese Superoxide Dismutase on the Microvilli of Rabbit Eyes Exposed to UV Radiation. *Biomed Res Int*, 2015: 973197.
- Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. 2014. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One*, 9(5): e95968.
- Harman M, Ovaryolu N, Uçan Ovaryolu Ö. 2019. The effect of three different solutions on preventing oral mucositis in cancer patients undergoing stem cell transplantation: A non-randomized controlled trial: A Turkish study. *J Pakistan Medic Assoc*, 69(6): 811-816.
- Harris DJ, Eilers J, Harriman A, Cashavelly BJ, Maxwell C. 2008. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for the management of oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs*, 12(1): 141-152. <https://doi.org/10.1188/08.Cjon.141-152>
- Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. 2014. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*, 22(3): 751-761.
- Huang EY, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM. 2000. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 46(3): 535-539. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(99\)00402-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00402-2)
- Karadakovan A. 2015. Mukozit. In: Can G (Ed.), *Onkoloji hemşireliği*. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, Türkiye, ss: 371-383.
- Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. 2001. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin*, 51(5): 290-315. <https://doi.org/10.3322/canjclin.51.5.290>
- Lalla RV, Ashbury FD. 2013. The MASCC/ISOO mucositis guidelines: dissemination and clinical impact. *Support Care Cancer*, 21(11): 3161-3163. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1924-2>
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE, Raber-Durlacher JE, Sonis ST, Elad S; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). 2014. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 120(10): 1453-1461. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>.
- Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. 2017. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Frontiers Oncol*, 7: 89. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00089>
- Muanza TM, Cotrim AP, McAuliffe M, Sowers AL, Baum BJ, Cook JA. 2005. Evaluation of radiation-induced oral mucositis by optical coherence tomography. *Clin Cancer Res*, 11(14): 5121-5127. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-05-0403>
- Nicolatou-Galitis O, Velegaki A, Sotiropoulou-Lontou A, Dardoufas K, Kouloulas V, Kyprianou K. 2006. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Support Care Cancer*, 14(1): 44-51.
- Panahi Y, Ala S, Saeedi M, Okhovatian A, Bazzaz N, Naghizadeh MM. 2010. Allopurinol mouth rinse for prophylaxis of fluorouracil-induced mucositis. *Eur J Cancer Care*, 19(3): 308-312. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2008.01042.x>
- Park SH, Han SH. 2018. Effect of oral cryotherapy for reducing oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Adult Nurs*, 30(4): 362-375.
- Roopashri G, Jayanthi K, Guruprasad R. 2011. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: a drug trial. *Contemp Clin Dent*, 2(1): 8.
- Song JJ, Twumasi-Ankrah P, Salcido R. 2012. Systematic review and meta-analysis on the use of honey to protect from the effects of radiation-induced oral mucositis. *Adv Skin Wound Care*, 25(1): 23-28.
- Sonis ST. 2007. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol*, 5(9 Suppl 4): 3-11.
- Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T. 2004. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *New England J Medic*, 351(25): 2590-2598.
- Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK. 2003. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*, 66(3): 253-262. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(02\)00404-8](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00404-8)
- Vesty A, Gear K, Biswas K, Mackenzie BW, Taylor MW, Douglas RG. 2020. Oral microbial influences on oral mucositis during radiotherapy treatment of head and neck cancer. *Support Care Cancer*, 28(6): 2683-2691. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05084-6>
- Wei J, Chen Y, Su J, Zhao Q, Wang H, Zheng Z, Wu J, Jiang X. 2024. Effects of early nutritional intervention on oral mucositis and basic conditions in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer: Randomized controlled trial (ChiCTR2000031418). *Clin Nutr*, 43(7): 1717-1723. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.05.029>
- Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM, Bank KA, Shiba GH, Facione N. 2006. Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors. *J Pain Symptom Manage*, 32(1): 27-37.

- <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.12.020>
Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A. 2011. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev, 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000978.pub5>
Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. 2004. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev, 2. Cd001973. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001973.pub2>
Yalcan A. 2019. Onkoloji Kliniğine yatan hastalarda oral mukozit gelişme sıklığı ve etkileyen faktörler. Yüksek lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri enstitüsü, Antalya, Türkiye, ss: 94.
Zhang S, Li J, Zhang Y, Li X, Zhang Y, Li Y, Zhou L, Hu X. 2024a. Efficacy of nonpharmacological interventions for severe radiation-induced oral mucositis among head and neck cancer patients: A network meta-analysis of randomised controlled trials. J Clin Nurs, 33(6): 2030-2049. <https://doi.org/10.1111/jocn.17087>
Zhang Z, Tian L, Liu J, Jiang H, Wang P. 2024b. Evidence summary on managing radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. Asia Pac J Oncol Nurs, 11(3): 100386. <https://doi.org/10.1016/j.apjon.2024.100386>