

GEÇİCİ KAPAK

*Kapak tasarımı
devam ediyor.*

BİDGE Yayınları

Biyomühendisliğe Çağdaş Bakış Açıkları

Editör: ALİ CAN ÇABUKER

ISBN: -

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: -

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

Biyomühendislik, mühendislik bilimleri ile yaşam bilimlerini bir araya getirerek insan yaşamını doğrudan etkileyen yenilikçi çözümler üreten disiplinler arası bir bilim alanıdır. Biyomühendisliğin sürekli gelişmesi ve farklı uzmanlık alanlarıyla etkileşim içinde olması, sağlık, çevre, tarım ve endüstri başta olmak üzere birçok alanda önemli ilerlemelerin sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. İnsan organizmasının fizyolojik, biyolojik ve kimyasal yapısının mühendislik prensipleri doğrultusunda incelenmesi, yeni teknolojilerin geliştirilmesine ve bu teknolojilerin yaşam kalitesini artıracak şekilde uygulanmasına olanak tanımaktadır.

Günümüzde biyomühendislik alanında gerçekleştirilen araştırmalar; hastalıkların teşhis ve tedavisinden doku mühendisliğine, biyomalzeme geliştirilmesinden biyosensör teknolojilerine kadar geniş bir yelpazede önemli katkılar sunmaktadır. Bu alanda yürütülen ve gelecekte gerçekleştirilecek çalışmaların, insan sağlığının korunması ve geliştirilmesi, sağlık sorunlarına yenilikçi çözümler üretilmesi ve sürdürülebilir teknolojilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşıdığı düşünülmektedir.

Bu kitabın, biyomühendislik alanındaki güncel araştırmaları ve gelişmeleri okuyuculara sunarak bilimsel bilgi birikimine katkı sağlaması ve gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutması temennisiyle...

Dr. Öğr. Üyesi Ali Can ÇABUKER
ARTVİN ÇORUH ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

Mikrobiyal Yük Tahmini İçin Optik ve Elektrokimyasal Algılama Yaklaşımları: Düşük Maliyetli Tıbbi Cihaz Geliştirmeye Yönelik Karşılaştırmalı Bir Çalışma	1
<i>IZZADINE MAKI MAKI, YELİZ DURGUN</i>	
TIBBİ CİHAZLARDA AKILLI ANTİMİKROBİYAL YÜZEYLER: BİYOFİLM OLUŞUMU VE CİHAZ İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLARA KARŞI BİYOMÜHENDİSLİK STRATEJİLERİ	18
<i>MELTEM KÜREĞİBÜYÜK, YELİZ DURGUN</i>	
ELEKTROENSEFALOGRAFİ (EEG) PERSPEKTİFİNDEN İŞSİZLİK VE GELECEK KAYGISI: NÖROBİLİŞSEL BİR DEĞERLENDİRME	34
<i>SEFA AYDIN, HALİL İBRAHİM KAYMAK, OĞUZHAN ALBAYRAK</i>	
PROACTIVE GERIATRIC MONITORING NETWORK AND TELE-PRESCRIPTION	50
<i>ZELİHA ERCİYAS GÖKGÖZ</i>	

BÖLÜM 1

MİKROBİYAL YÜK TAHMİNİ İÇİN OPTİK VE ELEKTROKİMYASAL ALGILAMA YAKLAŞIMLARI: DÜŞÜK MALİYETLİ TIBBİ CİHAZ GELİŞTİRMEYE YÖNELİK KARŞILAŞTIRMALI BİR ÇALIŞMA

1.Izzadine Maki Maki¹

2.Doç.Dr.Yeliz Durgun²

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümü Orcid:0009-0003-3923-8091

² Doç. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Elektronik ve Otomasyon Bölümü, Orcid: 0000-0003-3834-5533

Giriş

Mikrobiyal yük tayini, bir örnek içerisindeki canlı mikroorganizma miktarının belirlenmesi amacıyla uygulanan temel mikrobiyolojik analizlerden biridir (Fung ,1985). Bu analiz; klinik tanı, gıda güvenliği, içme suyu kalitesi, farmasötik üretim, çevresel izleme ve tıbbi cihaz sterilizasyon kontrolü gibi birçok alanda kritik öneme sahiptir. Özellikle hastane enfeksiyonlarının önlenmesi, gıda kaynaklı patojenlerin erken tespiti ve steril üretim süreçlerinin güvence altına alınması açısından mikrobiyal yükün doğru ve güvenilir şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla uzun yıllardır kullanılan geleneksel yöntemler, mikrobiyoloji laboratuvarlarının temel analiz yaklaşımlarını oluşturmuştur. Mikrobiyal yük tayininde en yaygın kullanılan geleneksel yöntem kültür bazlı analizlerdir (Carraro et al.,2011). Bu yöntemde örnek uygun besiyerine ekilir, belirli sıcaklık ve süre koşullarında inkübe edilir ve daha sonra oluşan koloniler sayılarak mikroorganizma miktarı belirlenmektedir (Davis et al.,2005). Sonuçlar genellikle “koloni oluşturan birim” yani CFU/mL veya CFU/g şeklinde ifade edilir. Kültür yöntemleri, canlı mikroorganizmaların doğrudan çoğalma yeteneğine dayandığı için uzun yıllardır referans yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemlerin en önemli avantajı, canlı mikroorganizmaların belirlenmesine imkân sağlaması ve gerektiğinde izole edilen koloniler üzerinde ileri tanımlama veya antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılabilmesidir. Bununla birlikte kültür bazlı yöntemlerin önemli sınırlılıkları bulunmaktadır. En temel sorun analiz süresinin uzun olmasıdır. Birçok bakteriyel analizde sonuç almak için 24–48 saatlik inkübasyon süresi gerekirken, bazı mikroorganizmalar için bu süre birkaç güne kadar uzayabilmektedir. Bu durum, hızlı karar verilmesi gereken klinik vakalarda, gıda üretim hatlarında veya su güvenliği kontrollerinde ciddi bir dezavantaj oluşturmaktadır. Örneğin enfeksiyon şüphesi olan bir hastada mikrobiyal yükün geç belirlenmesi, uygun tedaviye başlanmasını geciktirebilir. Benzer şekilde gıda sektöründe geç alınan mikrobiyolojik sonuçlar, kontamine ürünlerin tüketiciye

ulaşma riskini artırabilir. Geleneksel mikrobiyal yük tayininde kullanılan bir diğer yaklaşım mikroskobik sayım yöntemleridir (Basak & Shetty,2021). Bu yöntemde mikroorganizmalar doğrudan mikroskop altında sayılabilir veya belirli boyama teknikleriyle görünür hale getirilebilir. Mikroskobik sayım yöntemleri kültür yöntemlerine göre daha hızlı sonuç verebilse de canlı ve ölü hücreleri ayırt etmede sınırlıdır. Bu nedenle mikroskop altında görülen hücrelerin tamamı canlı mikroorganizma olarak değerlendirilemeyebilir. Ayrıca düşük mikrobiyal yoğunluklarda hassasiyet azalmakta ve kullanıcı deneyimine bağlı hata oranı artabilmektedir. Bulanıklık ölçümüne dayalı spektrofotometrik yaklaşımlar da mikrobiyal büyümenin izlenmesinde kullanılan klasik yöntemlerden biridir. Özellikle sıvı besiyerlerinde mikroorganizmaların çoğalmasıyla ortamın optik yoğunluğu artar. Bu değişim genellikle 600 nm dalga boyunda absorbans ölçümü ile takip edilir. Optik yoğunluk ölçümü hızlı ve pratik bir yöntem olmakla birlikte, doğrudan canlı hücre sayısını vermez. Ortamdaki hücre artışı, ölü hücreler, partiküller veya besiyeri bileşenleri de absorbans değerini etkileyebilir. Ayrıca düşük hücre yoğunluklarında ölçüm hassasiyeti sınırlıdır. Bu nedenle spektrofotometrik yöntemler çoğunlukla mikrobiyal büyüme eğrisinin takibinde yardımcı yöntem olarak kullanılmaktadır. Mikrobiyal yük tayininde karşılaşılan önemli sınırlamalardan biri de bazı mikroorganizmaların kültür ortamında gelişmemesidir. Bazı bakteriler canlı olmalarına rağmen laboratuvar koşullarında çoğalamazlar. Bu durum “canlı fakat kültüre edilemeyen” hücreler olarak bilinen VBNC durumu ile açıklanmaktadır (Madigan et al., 2021). VBNC hücreler özellikle çevresel stres, dezenfektan etkisi, besin yetersizliği veya sıcaklık değişimi gibi koşullar altında ortaya çıkabilir. Bu hücreler kültür bazlı yöntemlerle tespit edilemediğinden, gerçek mikrobiyal yük olduğundan daha düşük ölçülebilir. Bu durum özellikle su güvenliği, gıda hijyeni ve tıbbi cihaz sterilizasyonu açısından önemli bir risk oluşturmaktadır. Numune hazırlama ve örnekleme süreçleri de geleneksel yöntemlerin doğruluğunu doğrudan etkileyen faktörlerdendir. Mikrobiyal kontaminasyon her zaman homojen dağılmayabilir.

Özellikle yüzey örneklerinde, biyofilm tabakalarında, gıda matrislerinde veya yoğun organik madde içeren örneklerde mikroorganizmaların eşit şekilde dağılmaması ölçüm sonuçlarını etkileyebilir. Yanlış numune alma, yetersiz karıştırma, uygun olmayan taşıma koşulları veya analiz öncesi bekleme süresi, mikrobiyal yükün olduğundan düşük ya da yüksek belirlenmesine neden olabilir. Bu nedenle geleneksel yöntemlerde standart örnekleme protokollerine sıkı şekilde uyulması gerekmektedir. Biyofilm oluşumu da mikrobiyal yük tayininde önemli bir zorluk oluşturmaktadır. Mikroorganizmalar birçok yüzeyde biyofilm adı verilen koruyucu yapılar oluşturabilir. Biyofilm içerisindeki mikroorganizmalar serbest haldeki hücrelere göre dezenfektanlara, antibiyotiklere ve çevresel stres faktörlerine karşı daha dirençli olabilir. Tıbbi cihaz yüzeyleri, kateterler, implantlar, su dağıtım sistemleri ve gıda işleme ekipmanları biyofilm oluşumu açısından riskli alanlardır (Percival et al., 2015). Geleneksel kültür yöntemleri biyofilm içerisindeki mikroorganizmaların tamamını etkili şekilde ortaya çıkaramaz. Çünkü biyofilmden örnek almak, hücreleri yüzeyden ayırmak ve homojen analiz etmek teknik olarak zordur. Moleküler yöntemler, özellikle polimeraz zincir reaksiyonu gibi teknikler, geleneksel kültür yöntemlerine göre daha hızlı sonuç verebilmektedir. Ancak bu yöntemlerin de bazı sınırlılıkları vardır. Moleküler analizler çoğu zaman mikroorganizmaya ait genetik materyali tespit eder. Bu durum canlı ve ölü hücre ayrımını zorlaştırabilir. Örneğin dezenfeksiyon sonrası ölü mikroorganizmalara ait DNA kalıntıları ortamda bulunmaya devam edebilir ve bu durum yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Ayrıca moleküler yöntemler özel cihaz, deneyimli personel ve maliyetli reaktifler gerektirebilir. Bu nedenle her uygulama alanında rutin ve düşük maliyetli kullanım için uygun olmayabilmektedir. Geleneksel yöntemlerin bir diğer sınırlılığı, analiz sürecinin çoğu zaman laboratuvar altyapısına bağımlı olmasıdır. Steril çalışma alanı, inkübatör, otoklav, mikroskop, besiyeri, pipet, petri kutusu ve eğitilmiş personel gereksinimi, bu yöntemlerin saha kullanımını kısıtlamaktadır. Özellikle kırsal bölgelerde, acil durumlarda, küçük ölçekli işletmelerde veya kaynakların sınırlı olduğu sağlık

merkezlerinde bu durum önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca analiz sürecinde manuel işlem basamaklarının fazla olması kullanıcı hatası riskini artırmaktadır. Maliyet de geleneksel mikrobiyal yük tayininde dikkate alınması gereken önemli bir faktördür. Her ne kadar kültür yöntemleri bazı durumlarda düşük cihaz maliyeti gerektirse de besiyeri, sarf malzeme, sterilizasyon, iş gücü, inkübasyon süresi ve laboratuvar altyapısı toplam maliyeti artırabilmektedir. Ayrıca sonuçların geç alınması, özellikle gıda üretimi ve klinik tanı süreçlerinde dolaylı ekonomik kayıplara neden olabilir. Bu nedenle hızlı, düşük maliyetli, taşınabilir ve otomasyona uygun sistemlere olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Bu sınırlılıklar, mikrobiyal yük tayininde yeni nesil algılama teknolojilerine yönelimi hızlandırmıştır. Optik, elektrokimyasal, mikroakışkan ve yapay zeka destekli biyosensör sistemleri, geleneksel yöntemlere alternatif veya tamamlayıcı çözümler olarak öne çıkmaktadır. Bu sistemler daha kısa analiz süresi, düşük numune hacmi, taşınabilirlik, gerçek zamanlı izleme ve otomatik veri işleme gibi avantajlar sunmaktadır. Bununla birlikte yeni teknolojilerin de güvenilir şekilde kullanılabilmesi için kalibrasyon, validasyon, standartlaştırma ve gerçek örneklerde performans değerlendirmesi yapılması gerekmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, geleneksel mikrobiyal yük tayin yöntemleri hâlen birçok alanda temel referans yaklaşım olarak önemini korumaktadır. Ancak uzun analiz süresi, laboratuvar bağımlılığı, canlı-ölü hücre ayırımı, VBNC hücrelerin tespiti, biyofilm yapıları, kullanıcı hataları ve maliyet gibi sınırlılıklar, bu yöntemlerin tek başına yeterli olmadığı durumları ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle modern biyosensör teknolojileri, geleneksel yöntemlerin yerini tamamen almak yerine, onları destekleyen ve hızlandıran tamamlayıcı araçlar olarak değerlendirilmelidir. Özellikle düşük maliyetli tıbbi cihaz geliştirme perspektifinden bakıldığında, mikrobiyal yük tayininde hızlı, taşınabilir ve güvenilir algılama sistemlerinin geliştirilmesi geleceğin önemli araştırma alanlarından biri olarak görülmektedir.

Biyosensörler Temel Bileşenleri ve Çalışma Prensibi

Biyosensörler; biyolojik tanıma elemanı ile fiziksel veya kimyasal dönüştürücünün birleşiminden oluşan analitik sistemlerdir (Clark & Lyons, 1962). Bu sistemlerin temel amacı, hedef maddeyi hızlı, doğru ve güvenilir şekilde tespit ederek ölçülebilir bir sinyale dönüştürmektir. Günümüzde biyosensörler sağlık, gıda güvenliği, çevresel analiz, tarım ve biyoteknoloji gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır (Su et al., 2011).

Biyolojik tanıma elemanları sensörün en önemli kısmıdır. Çünkü hedef mikroorganizmayı veya analiti seçici şekilde tanıyan bölüm burasıdır. Bu elemanlar enzim, antikor, DNA, RNA, canlı hücre, doku parçası veya aptamer yapısında olabilir (Turner, 2013). Örneğin antikor tabanlı biyosensörlerde belirli bakteri veya virüslere karşı özgül bağlanma gerçekleşirken, enzim tabanlı sensörlerde biyokimyasal reaksiyon sonucu sinyal oluşmaktadır.

Hedef mikroorganizma sensör yüzeyine bağlandığında bu biyolojik etkileşim, dönüştürücü bölüm tarafından algılanır ve ölçülebilir sinyale çevrilir. Bu sinyaller optik, elektriksel, termal veya piezoelektrik yapıda olabilir. Daha sonra sinyal işleme ünitesi tarafından değerlendirilerek kullanıcıya sonuç olarak sunulur (D’Orazio, 2011). Biyosensörlerde kullanılan dönüştürücüler farklı tiplerde olabilir. Optik dönüştürücüler ışık değişimlerini ölçerken, elektrokimyasal dönüştürücüler akım, voltaj veya empedans değişimlerini algılar. Termal sensörler sıcaklık değişimlerini, piezoelektrik sensörler ise kütle değişimlerini ölçmektedir. Bu nedenle kullanım amacına göre farklı biyosensör tasarımları geliştirilmektedir. Biyosensörlerin en önemli avantajlarından biri kısa sürede sonuç verebilmesidir. Geleneksel laboratuvar yöntemlerinde analiz süresi saatler veya günler sürebilirken, biyosensör sistemlerinde dakikalar içinde sonuç alınabilmektedir. Bu durum özellikle acil tanı gereken durumlarda büyük avantaj sağlamaktadır (Wang, 2006). Bir diğer önemli avantaj ise yüksek seçiciliktir. Sensör yüzeyinde kullanılan biyolojik tanıma elemanı sayesinde hedef mikroorganizma diğer maddelerden ayırt edilebilmektedir. Ayrıca çok düşük konsantrasyonlardaki örneklerin bile tespit edilmesi mümkündür. Bu özellik, erken teşhis ve düşük

seviyeli kontaminasyonların belirlenmesi açısından önemlidir. Biyosensörler taşınabilir cihazlara kolayca entegre edilebildiği için saha kullanımına uygundur (Su et al., 2011). Özellikle hasta başı tanı cihazları, glikoz ölçüm sistemleri, su kalite analiz cihazları ve gıda güvenliği test kitlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda akıllı telefon destekli biyosensör sistemleri de geliştirilmektedir. Gelecekte nanoteknoloji, yapay zeka ve mikroakışkan sistemlerin biyosensörlerle birleştirilmesi sayesinde daha hassas, daha hızlı ve daha düşük maliyetli cihazların geliştirilmesi beklenmektedir. Bu nedenle biyosensör teknolojileri modern tıbbi cihaz alanında büyük potansiyele sahiptir.

Optik Algılama Yaklaşımları

Optik algılama yaklaşımları, mikroorganizmaların veya biyolojik moleküllerin ışık ile etkileşimi sonucunda ortaya çıkan absorpsiyon, floresans, saçılma, yansıma ya da kırılma indisi değişimlerinin ölçülmesine dayanmaktadır (Fischer et al.,2016). Mikrobiyal yük tayininde bu yöntemler, özellikle hızlı analiz, yüksek hassasiyet ve gerçek zamanlı izleme imkânı sunmaları nedeniyle önemli avantaj sağlamaktadır. Spektrofotometrik ölçümler mikrobiyal büyümeye bağlı bulanıklık değişimini izlerken, floresans tabanlı sistemler hedef mikroorganizmaların seçici olarak belirlenmesine olanak tanır. Raman spektroskopisi ve yüzey plazmon rezonansı gibi ileri optik teknikler ise mikroorganizmaların moleküler özelliklerinin daha ayrıntılı analiz edilmesini sağlayabilir. Bununla birlikte optik sistemlerde hassas optik bileşenler, kalibrasyon ihtiyacı ve çevresel ışık etkileri gibi sınırlılıklar bulunmakta; bu nedenle yöntem seçimi uygulama alanı, maliyet ve taşınabilirlik gereksinimleri dikkate alınarak yapılmalıdır. Optik algılama sistemlerinde kullanılan başlıca yöntemler şunlardır:

- Floresans sensörleri
- Spektrofotometrik analizler
- Raman spektroskopisi
- Fiber optik sensörler

- YüzeY Plazmon Rezonansı (SPR) sistemleri
- Renk değişimine dayalı kolorimetrik sensörler

Spektrofotometrik ve Kolorimetrik Yöntemler

Spektrofotometrik ve kolorimetrik yöntemler, mikrobiyal yük tayininde ışığın örnekle etkileşimi sonucunda oluşan absorbans veya renk değişimlerinin ölçülmesine dayanmaktadır(Dadi & Yasir,2022). Spektrofotometrik analizlerde mikroorganizmaların çoğalmasına bağlı olarak ortam bulanıklığı artar ve bu değişim belirli dalga boylarında ölçülerek mikrobiyal büyüme hakkında bilgi elde edilir. Kolorimetrik yöntemlerde ise hedef mikroorganizma, metabolik aktivite veya biyokimyasal reaksiyon sonucunda meydana gelen renk değişimi görsel olarak ya da optik sensörlerle değerlendirilir. Bu yöntemler basit, hızlı ve düşük maliyetli olmaları nedeniyle özellikle gıda güvenliği, su kalitesi ve temel laboratuvar analizlerinde avantaj sağlamaktadır. Ancak düşük mikrobiyal yoğunluklarda hassasiyetlerinin sınırlı olması ve numune renginin ya da bulanıklığının ölçüm sonuçlarını etkileyebilmesi önemli sınırlılıklar arasında yer almaktadır.

Floresans Tabanlı Sistemler

Floresans tabanlı sistemlerde özel floresan boya veya işaretleyici moleküller kullanılmaktadır. Bu maddeler hedef mikroorganizmaya bağlandığında belirli dalga boyunda ışık yayar. Ortaya çıkan floresans şiddeti ölçülerek analiz gerçekleştirilir. Bu yöntem düşük mikrobiyal yoğunluklarda bile yüksek hassasiyet sağlayabilmektedir (Lakowicz, 2006).Bu sistemler özellikle bakteri, virüs ve hücre analizlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca aynı anda birden fazla hedefin belirlenmeside mümkündür.

Raman Spektroskopisi ve SPR Sistemleri

Raman spektroskopisi ve yüzeY plazmon rezonansı sistemleri, mikrobiyal yük tayininde yüksek duyarlılık ve ayrıntılı analiz imkânı sunan ileri optik yöntemler arasında yer almaktadır. Raman

spektroskopisi, lazer ışığının mikroorganizmalara ait moleküler yapılarla etkileşimi sonucunda oluşan titreşimsel sinyalleri analiz ederek mikroorganizmaların kimyasal “parmak izi” hakkında bilgi vermektedir(Pezzotti, 2021). Bu sayede bakteri türlerinin ayırt edilmesi ve patojenlerin hızlı tanımlanması mümkün olabilir. SPR sistemleri ise genellikle metal yüzeylerde meydana gelen kırılma indisi değişimlerini ölçerek çalışır (Homola, 2008). Hedef mikroorganizma veya biyomolekül sensör yüzeyine bağlandığında oluşan sinyal değişimi gerçek zamanlı olarak izlenebilir. Raman ve SPR sistemleri yüksek hassasiyet sağlasa da cihaz maliyetlerinin yüksek olması, özel optik bileşenler gerektirmesi ve kullanıcı uzmanlığına ihtiyaç duyması nedeniyle daha çok ileri laboratuvar uygulamalarında öne çıkmaktadır.

Optik Yöntemlerin Avantajları ve Sınırlılıkları

Optik yöntemler, mikrobiyal yük tayininde hızlı sonuç verme, yüksek hassasiyet sağlama ve bazı uygulamalarda numuneye zarar vermeden ölçüm yapabilme gibi önemli avantajlara sahiptir(Fan et al., 2008). Floresans, spektrofotometri, Raman spektroskopisi ve yüzey plazmon rezonansı gibi teknikler sayesinde mikroorganizmaların varlığı, miktarı ve bazı durumlarda tür özellikleri hakkında bilgi elde edilebilir. Ayrıca gerçek zamanlı izleme ve çoklu hedef analizi yapılabilmesi, optik sistemleri klinik tanı, gıda güvenliği ve çevresel analizler için değerli hale getirmektedir. Bununla birlikte bu yöntemlerde hassas optik bileşenlere ihtiyaç duyulması, cihaz maliyetinin artması, düzenli kalibrasyon gerekliliği ve ortam ışığı, numune bulanıklığı veya renkli örneklerden etkilenme gibi sınırlılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle optik yöntemler özellikle yüksek hassasiyet gerektiren uygulamalarda güçlü bir seçenek olmakla birlikte, düşük maliyetli ve taşınabilir cihaz tasarımlarında dikkatli sistem optimizasyonu gerektirir.

Elektrokimyasal Algılama Yaklaşımları

Elektrokimyasal algılama yaklaşımları, mikroorganizmaların, biyomoleküllerin veya metabolik ürünlerin elektrot yüzeyinde oluşturduğu akım, potansiyel, iletkenlik ya da empedans değişimlerinin ölçülmesine dayanmaktadır (Bard & Faulkner, 2001; Simoska, 2021). Mikrobiyal yük tayininde bu yöntemler; hızlı sonuç verme, düşük maliyet, küçük numune hacmiyle çalışabilme ve taşınabilir cihazlara kolay entegre edilebilme özellikleriyle öne çıkmaktadır. Amperometri, voltametri, potansiyometri, kondüktometri ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi bu alanda yaygın kullanılan başlıca tekniklerdir. Özellikle elektrokimyasal sistemlerin basit elektronik devrelerle çalışabilmesi, hasta başı tanı cihazları, gıda güvenliği testleri, su kalitesi izleme sistemleri ve düşük maliyetli tıbbi cihaz geliştirme çalışmaları için önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte elektrot yüzeyinde kirlenme, kalibrasyon gereksinimi, numune matriksinden etkilenme ve sensör ömrünün sınırlı olması bu yöntemlerin başlıca sınırlılıkları arasında yer almaktadır.

Amperometrik ve Voltametik Sistemler

Amperometrik ve voltametik sistemler, elektrokimyasal algılama yaklaşımları içinde mikrobiyal yük tayini ve biyokimyasal analizlerde yaygın kullanılan yöntemlerdir. Amperometrik sistemlerde sabit bir potansiyel uygulanarak elektrot yüzeyinde gerçekleşen reaksiyon sonucunda oluşan akım ölçülür; bu akım, hedef analit veya mikroorganizmanın metabolik aktivitesi ile ilişkilendirilebilmektedir (Abrevaya et al., 2015). Voltametik sistemlerde ise uygulanan potansiyel belirli bir aralıkta değiştirilir ve oluşan akım cevabı analiz edilerek hedef maddenin elektrokimyasal davranışı değerlendirilir. Bu yöntemler düşük maliyetli elektrotlarla uygulanabilmeleri, hızlı sonuç vermeleri ve taşınabilir cihazlara kolay entegre edilebilmeleri nedeniyle düşük maliyetli tıbbi cihaz geliştirme açısından önemli avantaj sağlamaktadır. Ancak elektrot yüzeyinde kirlenme, numune bileşenlerinden etkilenme ve düzenli kalibrasyon ihtiyacı bu sistemlerin başlıca sınırlılıkları arasında yer almaktadır.

Potansiyometrik ve Kondüktometrik Sistemler

Potansiyometrik ve kondüktometrik sistemler, mikrobiyal yük tayininde elektriksel değişimlerin izlenmesine dayanan pratik elektrokimyasal yaklaşımlardır. Potansiyometrik sistemlerde elektrotlar arasındaki potansiyel farkı ölçülerek ortamda bulunan iyonlar, metabolik ürünler veya biyokimyasal değişimler değerlendirilmektedir (De Marco et al.,2007). Kondüktometrik sistemlerde ise mikroorganizmaların metabolik faaliyetleri sonucunda ortamın elektriksel iletkenliğinde meydana gelen değişimler takip edilir. Bu yöntemler basit donanım yapısı, düşük maliyet, hızlı ölçüm ve taşınabilir cihazlara uygunluk açısından avantaj sağlamaktadır. Ancak seçiciliklerinin bazı gelişmiş yöntemlere göre sınırlı olması, numune bileşenlerinden etkilenmeleri ve doğru sonuç için uygun kalibrasyon gerektirmeleri önemli sınırlılıklar arasında yer almaktadır.

Elektrokimyasal Empedans Spektroskopisi

Elektrokimyasal empedans spektroskopisi, sensör yüzeyinde meydana gelen direnç, kapasitans ve yük transferi değişimlerinin ölçülmesine dayanan hassas bir elektrokimyasal analiz yöntemidir. Mikrobiyal yük tayininde, mikroorganizmaların elektrot yüzeyine bağlanması veya biyofilm oluşturması sonucunda oluşan elektriksel değişimler empedans sinyali üzerinden değerlendirilebilir (Furst & Francis,2018;Varshney & Li, 2009). Bu yöntem, etiketleme gerektirmeden gerçek zamanlı ölçüm yapabilmesi, düşük hücre yoğunluklarını algılayabilmesi ve bakteri-sensör etkileşimlerini doğrudan izleyebilmesi nedeniyle önemli avantajlar sunmaktadır. Özellikle patojen tespiti, yüzey kontaminasyonu analizi, biyofilm izleme ve hasta başı tanı sistemlerinde kullanılma potansiyeli yüksektir. Bununla birlikte ölçüm sonuçları elektrot yüzey özelliklerinden, numune matrisinden ve çevresel koşullardan etkilenmediği için doğru kalibrasyon ve uygun yüzey modifikasyonu gerektirmektedir.

Elektrokimyasal Yöntemlerin Avantajları ve Sınırlılıkları

Elektrokimyasal yöntemler, mikrobiyal yük tayininde düşük maliyetli, hızlı, taşınabilir ve az enerji tüketen sistemlerin geliştirilmesine olanak sağlaması nedeniyle önemli avantajlara sahiptir. Basit elektrot yapıları ve küçük elektronik devrelerle çalışabilmeleri, bu yöntemleri hasta başı tanı cihazları, gıda güvenliği testleri, su kalitesi izleme sistemleri ve saha analizleri için uygun hale getirmektedir. Ayrıca küçük numune hacimleriyle çalışabilmeleri ve mikrodenetleyici tabanlı cihazlara kolay entegre edilebilmeleri, düşük maliyetli tıbbi cihaz geliştirme açısından güçlü bir potansiyel sunmaktadır. Bununla birlikte elektrot yüzeyinde kirlenme, sensör ömrünün sınırlı olması, numune matrisinden etkilenme, seçicilik problemleri ve düzenli kalibrasyon gereksinimi bu yöntemlerin başlıca sınırlılıklarıdır. Bu nedenle güvenilir sonuçlar elde edebilmek için uygun elektrot malzemesi, yüzey modifikasyonu, kalibrasyon protokolü ve sinyal işleme yaklaşımı birlikte değerlendirilmelidir.

Optik ve Elektrokimyasal Sistemlerin Karşılaştırmalı Analizi

Optik ve elektrokimyasal sistemler, mikrobiyal yük tayininde farklı üstünlüklere ve sınırlılıklara sahip iki temel algılama yaklaşımıdır (Hsu et al.,2024). Optik sistemler; yüksek hassasiyet, gerçek zamanlı izleme, çoklu analiz ve bazı durumlarda mikroorganizmalara ait moleküler özelliklerin ayrıntılı değerlendirilmesi açısından avantaj sağlarken, cihaz maliyeti, optik bileşen gereksinimi ve çevresel ışık ya da numune bulanıklığından etkilenme gibi sınırlılıklara sahiptir. Elektrokimyasal sistemler ise düşük maliyetli olmaları, taşınabilir cihazlara kolay entegre edilebilmeleri, az enerji tüketmeleri ve küçük numune hacimleriyle çalışabilmeleri nedeniyle özellikle saha uygulamaları ve hasta başı tanı sistemleri için daha uygundur. Ancak elektrot yüzeyinde kirlenme, kalibrasyon ihtiyacı ve bazı durumlarda sınırlı seçicilik

gibi problemler görülebilir. Bu nedenle yöntem seçimi; analiz ortamı, hedef mikroorganizma, hassasiyet ihtiyacı, maliyet, kullanım kolaylığı ve cihazın taşınabilirliği gibi kriterler birlikte değerlendirilerek yapılmalıdır. Genel olarak optik sistemler ileri laboratuvar analizlerinde, elektrokimyasal sistemler ise düşük maliyetli ve taşınabilir mikrobiyal analiz cihazlarının geliştirilmesinde daha güçlü bir seçenek olarak öne çıkmaktadır.

Düşük Maliyetli Tıbbi Cihaz Geliştirme Perspektifi

Düşük maliyetli tıbbi cihaz geliştirme perspektifinde mikrobiyal yük tayini için kullanılacak sistemlerin yalnızca ekonomik olması değil, aynı zamanda güvenilir, taşınabilir, kullanıcı dostu ve tekrarlanabilir sonuçlar üretebilmesi beklenmektedir (Roy et al.,2022). Bu amaçla mikrodenetleyiciler, düşük maliyetli optik veya elektrokimyasal sensörler, basit sinyal işleme devreleri, kablosuz haberleşme modülleri ve mobil uygulama destekli arayüzler bir arada kullanılabilir. Elektrokimyasal sistemler düşük enerji tüketimi ve basit elektronik altyapısı nedeniyle taşınabilir cihaz tasarımlarında avantaj sağlarken, optik sistemler yüksek hassasiyet gerektiren uygulamalarda güçlü bir seçenek sunmaktadır. Bu tür cihazların klinik, gıda güvenliği ve çevresel izleme alanlarında kullanılabilmesi için kalibrasyon, doğrulama, biyogüvenlik, veri güvenliği ve standartlara uygunluk süreçlerinin dikkatle ele alınması gerekmektedir (Food and Drug Administration, 2022; World Health Organization, 2023). Böylece düşük maliyetli biyosensör tabanlı cihazlar, laboratuvar bağımlılığını azaltarak hızlı ve erişilebilir mikrobiyal analiz imkânı sağlayabilir.

Nanoteknoloji, Mikroakışkan Sistemler ve Yapay Zeka Destekli Yeni Nesil Sensörler

Nanoteknoloji, mikroakışkan sistemler ve yapay zeka destekli analiz yaklaşımları, mikrobiyal yük tayininde yeni nesil sensörlerin performansını artıran önemli teknolojiler arasında yer almaktadır. Grafen, karbon nanotüp, altın nanopartikül ve metal oksit nanoyapılar gibi malzemeler sensör yüzey alanını artırarak daha

düşük mikrobiyal yoğunlukların tespit edilmesine katkı sağlayabilir (Pumera, 2011).

Mikroakışkan sistemler ise çok küçük numune hacimleriyle kontrollü, hızlı ve otomasyona uygun analiz yapılmasına olanak tanımaktadır (Cunningham & Laing, 2020). Yapay zeka algoritmaları da sensörlerden elde edilen karmaşık optik veya elektrokimyasal sinyalleri işleyerek örüntü tanıma, sınıflandırma, hata azaltma ve mikrobiyal yük tahmini süreçlerini güçlendirebilir. Bu teknolojilerin birlikte kullanılması, daha hassas, taşınabilir, hızlı ve kullanıcı dostu biyosensör tabanlı tıbbi cihazların geliştirilmesine önemli katkı sağlayacaktır.

Kaynakça

Abrevaya, X. C., Sacco, N. J., Bonetto, M. C., Hilding-Ohlsson, A., & Cortón, E. (2015). Analytical applications of microbial fuel cells. Part II: Toxicity, microbial activity and quantification, single analyte detection and other uses. *Biosensors and Bioelectronics*, 63, 591–601.

Bard, A. J., & Faulkner, L. R. (2001). *Electrochemical methods: Fundamentals and applications* (2nd ed.). John Wiley & Sons.

Basak, S., & Shetty, P. H. (2021). Conventional microbial counting and identification techniques. In *Techniques to measure food safety and quality: Microbial, chemical, and sensory* (pp. 69–89). Springer International Publishing.

Carraro, L., Maifreni, M., Bartolomeoli, I., Martino, M. E., Novelli, E., Frigo, F., & Cardazzo, B. (2011). Comparison of culture-dependent and culture-independent methods for bacterial community monitoring during Montasio cheese manufacturing. *Research in Microbiology*, 162(3), 231–239.

Clark, L. C., Jr., & Lyons, C. (1962). Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Annals of the New*

York Academy of Sciences, 102(1), 29–45.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1962.tb13623.x>

Cunningham, J. C., & Laing, K. (2020). Microfluidic systems for point-of-care diagnostics. *Sensors*, 20(5), 1318.
<https://doi.org/10.3390/s20051318>

Dadi, M., & Yasir, M. (2022). Spectroscopy and spectrophotometry: Principles and applications for colorimetric analysis. *Colorimetry*, 1, 81.

Davis, K. E., Joseph, S. J., & Janssen, P. H. (2005). Effects of growth medium, inoculum size, and incubation time on culturability and isolation of soil bacteria. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(2), 826–834.

De Marco, R., Clarke, G., & Pejcic, B. (2007). Ion-selective electrode potentiometry in environmental analysis. *Electroanalysis*, 19(19–20), 1987–2001.

D’Orazio, P. (2011). Biosensors in clinical chemistry. *Clinica Chimica Acta*, 412(19–20), 1749–1761.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.05.003>

Fan, X., White, I. M., Shopova, S. I., Zhu, H., Suter, J. D., & Sun, Y. (2008). Sensitive optical biosensors for unlabeled targets: A review. *Analytica Chimica Acta*, 620(1–2), 8–26.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.05.022>

Fischer, M., Triggs, G. J., & Krauss, T. F. (2016). Optical sensing of microbial life on surfaces. *Applied and Environmental Microbiology*, 82(5), 1362–1371.

Food and Drug Administration. (2022). Medical devices overview. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/medical-devices>

Fung, D. Y. C. (1985). Procedures and methods for one-day analysis of microbial loads in foods. In *Rapid methods and automation in microbiology and immunology* (pp. 656–664). Springer Berlin Heidelberg.

- Furst, A. L., & Francis, M. B. (2018). Impedance-based detection of bacteria. *Chemical reviews*, *119*(1), 700-726.
- Homola, J. (2008). Surface plasmon resonance sensors for detection of chemical and biological species. *Chemical Reviews*, *108*(2), 462–493. <https://doi.org/10.1021/cr068107d>
- Hsu, C. Y., Saleh, R. O., Pallathadka, H., Kumar, A., Mansouri, S., Bhupathi, P., ... & Hizam, M. M. (2024). Advances in electrochemical-optical dual-mode biosensors for detection of environmental pathogens. *Analytical Methods*, *16*(9), 1306-1322.
- Lakowicz, J. R. (2006). *Principles of fluorescence spectroscopy* (3rd ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-46312-4>
- Madigan, M. T., Bender, K. S., Buckley, D. H., Sattley, W. M., & Stahl, D. A. (2021). *Brock biology of microorganisms* (16th ed.). Pearson.
- Percival, S. L., Suleman, L., Vuotto, C., & Donelli, G. (2015). Healthcare-associated infections, medical devices and biofilms: Risk, tolerance and control. *Journal of Medical Microbiology*, *64*(4), 323–334. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000032>
- Pezzotti, G. (2021). Raman spectroscopy in cell biology and microbiology. *Journal of Raman Spectroscopy*, *52*(12), 2348–2443.
- Pumera, M. (2011). Graphene in biosensing. *Materials Today*, *14*(7–8), 308–315. [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(11\)70160-2](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(11)70160-2)
- Roy, S., Arshad, F., Eissa, S., Safavieh, M., Alattas, S. G., Ahmed, M. U., & Zourob, M. (2022). Recent developments towards portable point-of-care diagnostic devices for pathogen detection. *Sensors & Diagnostics*, *1*(1), 87-105.
- Simoska, O., Gaffney, E. M., Minter, S. D., Franzetti, A., Cristiani, P., Grattieri, M., & Santoro, C. (2021). Recent trends and advances in microbial electrochemical sensing technologies: An overview. *Current Opinion in Electrochemistry*, *30*, 100762.

Su, L., Jia, W., Hou, C., & Lei, Y. (2011). Microbial biosensors: A review. *Biosensors and Bioelectronics*, 26(5), 1788–1799. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2010.09.005>

Turner, A. P. F. (2013). Biosensors: Sense and sensibility. *Chemical Society Reviews*, 42(8), 3184–3196. <https://doi.org/10.1039/C3CS35528D>

Varshney, M., & Li, Y. (2009). Interdigitated array microelectrode based impedance biosensors for detection of bacterial cells. *Biosensors and Bioelectronics*, 24(10), 2951–2960. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2008.10.001>

Wang, J. (2006). Electrochemical biosensors: Towards point-of-care cancer diagnostics. *Biosensors and Bioelectronics*, 21(10), 1887–1892. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2005.10.027>

World Health Organization. (2023). Medical devices and health technologies. World Health Organization. <https://www.who.int/health-topics/medical-devices>

BÖLÜM 2

TIBBİ CİHAZLARDA AKILLI ANTİMİKROBİYAL YÜZEYLER: BİYOFİLM OLUŞUMU VE CİHAZ İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLARA KARŞI BİYOMÜHENDİSLİK STRATEJİLERİ

1.Meltem KÜREĞİBÜYÜK¹

2.Doç.Dr.Yeliz DURGUN²

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümü Orcid:[0009-0002-8984-6522](https://orcid.org/0009-0002-8984-6522)

² Doç. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Elektronik ve Otomasyon Bölümü, Orcid: 0000-0003-3834-5533

Giriş

Tıbbi cihazlar, modern sağlık hizmetlerinin vazgeçilmez araçları arasında yer almaktadır. Gelişen mühendislik teknolojileri sayesinde, tanıdan tedaviye kadar uzanan geniş bir yelpazede biyomedikal cihazların kullanımı giderek artmıştır. Kateterler, protezler, kalp kapakçıkları, yapay eklemler ve implantlar gibi invaziv cihazlar, hastaların yaşam kalitesini artırmakla birlikte bazı enfeksiyonel riskleri de beraberinde getirmektedir (Donlan, 2001). Bu cihazların yüzeylerinde mikroorganizmaların kolonizasyonu ve biyofilm oluşumu, hastane kaynaklı cihaz ilişkili enfeksiyonların (TCAE) en önemli nedenlerinden biridir. Cihaz ilişkili enfeksiyonlar, sağlık hizmetlerinde ciddi morbidite, mortalite ve ekonomik yük oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, gelişmiş ülkelerde hastane kökenli enfeksiyon oranları ortalama %5–10 arasındayken, bunların önemli bir kısmı doğrudan tıbbi cihaz kullanımı ile ilişkilidir (WHO, 2022). Özellikle uzun süreli kateterizasyon veya cerrahi implantasyon gerektiren hastalarda biyofilm kaynaklı enfeksiyonlar dirençli seyretmekte, klasik antibiyotik tedavilerine yanıt vermemekte ve kronikleşme eğilimi göstermektedir (Hall-Stoodley et al., 2004). Biyofilmler, bakterilerin kendi ürettikleri ekstraselüler polimerik bir matriks (EPM) içinde toplu hâlde yaşamalarını sağlayan yapılar olup, hem antibiyotiklere hem de konak bağışıklık sistemine karşı güçlü koruma sağlar (Flemming & Wingender, 2010). Bakteriler serbest (planktonik) hâlde iken antibiyotiklere karşı duyarlı olabilirken, biyofilm formuna geçtiklerinde dirençleri kat kat artar. Bu nedenle biyofilm oluşumu, tıbbi cihaz kaynaklı enfeksiyonlarla mücadelede

çözülmesi gereken temel mikrobiyolojik zorluklardan biridir. Son yıllarda biyomühendislik ve nanoteknoloji alanındaki gelişmeler, bu soruna yenilikçi çözümler sunmaktadır. Geleneksel antibiyotik kaplamaların etkinliğinin sınırlı kalması, araştırmacıları akıllı antimikrobiyal yüzey teknolojilerine yönlendirmiştir. Bu yüzeyler, mikroorganizmaların tutunmasını pasif veya aktif stratejilerle önleyebilmekte ya da temas ettiği bakterileri doğrudan yok etmektedir (Hasan et al., 2013). “Akıllı” terimi, yüzeyin çevresel uyarıcılara (pH, sıcaklık, ışık) karşı tepki verebilme veya gerektiğinde antimikrobiyal ajan salabilme özelliğini tanımlamaktadır. Bu çalışmanın amacı, tıbbi cihazlarda biyofilm oluşumunun temel mekanizmalarını, cihaz ilişkili enfeksiyonların klinik önemini ve bu enfeksiyonlarla mücadelede geliştirilen akıllı antimikrobiyal yüzeylerin biyomühendislik stratejilerini dengeli bir biçimde incelemektir. Ayrıca, konuyla ilgili yeni teknolojiler, avantaj ve sınırlamalar, geleceğe yönelik perspektifler ile uygulanabilir sonuç önerileri de tartışılacaktır.

Biyofilm Oluşumu: Mekanizmalar ve Direnç Biyofilm, mikroorganizmaların yüzeylere tutunduktan sonra kendi ürettikleri ekstraselüler polimerik madde (EPM) matriksi içinde organize bir yapı hâlinde yaşamlarını sürdürdükleri karmaşık mikrobiyal topluluklardır (Flemming & Wingender, 2010). Serbest (planktonik) haldeki bakteriler, çevresel koşulların ve yüzey özelliklerinin etkisiyle biyofilm formuna geçerler. Bu dönüşüm, bakterilere hem fiziksel koruma sağlar hem de antimikrobiyal ajanlara karşı direnç kazandırır (Costerton et al., 1999).

Biyofilm Oluşum Aşamaları

Biyofilm oluşumu çok aşamalı bir süreçtir ve beş temel evrede incelenir. **Reverzibl tutunma:** Bakteriler, van der Waals ve elektrostatik kuvvetler aracılığıyla yüzeye geçici olarak bağlanır. Bu evrede hidrofobik etkileşimler ve yüzey pürüzlülüğü büyük rol oynar (Tuson & Weibel, 2013). **İrreverzibl tutunma:** Hücreler, flagella ve pili gibi yüzey yapıları aracılığıyla birbirine ve zemine kalıcı olarak bağlanır. **Mikrokoloni oluşumu:** Hücre bölünmesiyle üç boyutlu küçük koloniler ortaya çıkar.

EPM sentezi ve olgunlaşma: Matriks; polisakkarit, protein ve ekstraselüler DNA'dan (eDNA) oluşur. Bu yapı, su kanallarıyla besin ve oksijen dengesini sağlar (Flemming & Wingender, 2010).

Dağılma (dispersiyon): Olgun biyofilmden ayrılan hücreler yeni yüzeylere göç eder ve enfeksiyon odağını genişletir (Günther et al., 2017).

Direnç Mekanizmaları

Biyofilm yapısı, antibiyotiklere karşı çok yönlü bir koruma sağlar. Fiziksel bariyer etkisi: EPM, antibiyotiklerin ve dezenfektanların difüzyonunu sınırlar. Kimyasal ve metabolik heterojenlik: Biyofilm içindeki pH, oksijen ve besin gradyanları antibiyotiklerin etkinliğini düşürür (Stewart & Franklin, 2008).

Persister hücreler: Düşük metabolik hızla hayatta kalan özel bakteriyel alt popülasyonlardır. Antibiyotik hedeflerinin inaktif olması nedeniyle eradike edilmeleri zordur.

Genetik değişim ve direnç genleri transferi: Yakın hücre temasının fazla olması, plazmid aracılı direnç genlerinin geçişini kolaylaştırır (Hausner & Wuertz, 1999).

Bağışıklık sisteminden kaçış: EPM, fagositozu ve kompleman aktivasyonunu engeller.

Bu savunma mekanizmaları, biyofilmleri klasik antimikrobiyal yaklaşımlara karşı son derece dirençli hâle getirir. Örneğin, *Staphylococcus epidermidis* veya *Pseudomonas aeruginosa* gibi biyofilm oluşturan patojenlerin eradikasyonu, planktonik formlarına kıyasla 1000 kat daha yüksek antibiyotik konsantrasyonu gerektirebilir (Mah & O'Toole, 2001). Sonuç olarak, biyofilm biyolojisinin anlaşılması; akıllı antimikrobiyal yüzeylerin ve biyomühendislik stratejilerinin tasarımında temel bir basamak oluşturmaktadır. Çünkü etkin bir yüzey, bakterilerin bu beş evrelik döngüsündeki en zayıf halkayı hedeflemelidir.

Tıbbi Cihaz İlişkili Enfeksiyonlar (TCAE)

Tıbbi cihaz ilişkili enfeksiyonlar, modern hastane ortamlarında görülen nozokomiyal enfeksiyonların en önemli alt grubunu oluşturur. Cerrahi veya tanısız amaçla vücuda yerleştirilen kateterler, protezler ve implantlar; mikroorganizmalar için uygun kolonizasyon yüzeyleri sağlar. Bu enfeksiyonlar yalnızca hastaların yaşam kalitesini düşürmekle kalmaz, aynı zamanda sağlık sistemlerine ciddi ekonomik yük getirir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık iki milyon cihaz ilişkili enfeksiyon vakası bildirilmektedir (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2020).

TCAE Türleri

En yaygın cihaz kaynaklı enfeksiyon türleri arasında;

- Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonları (CAUTI),
- Santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları (CLABSI),
- Protez eklem enfeksiyonları (PJI),
- Kalp kapakçığı ve kardiyovasküler implant enfeksiyonları,
- Ventilatör ilişkili pnömoni (VAP)

yer alır. Bu enfeksiyonlar genellikle biyofilm oluşumu ile başlar; bakteriler tıbbi cihaz yüzeyine tutunur, EPM tabakası üretir ve klasik antimikrobiyal tedavilere karşı dirençli koloniler oluşturur (Percival et al., 2015).

Etyolojik Etkenler

TCAE'lerin büyük kısmı koagülaz-negatif stafilokoklar *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Enterococcus faecalis* gibi bakterilerden kaynaklanır (Leid, 2009). Gram-pozitif türler genellikle immün sistem zayıf bireylerde implant etrafında kronik enfeksiyonlara yol açarken, Gram-negatif türler yoğun bakım ünitelerinde hızlı ilerleyen sepsisemilere neden olabilir. Bu bakterilerin ortak özelliği, yüzey adezyon faktörleri ve biyofilm oluşturma yeteneklerinin güçlü olmasıdır.

Klinik ve Ekonomik Sonuçlar

Cihaz ilişkili enfeksiyonların tedavisi zordur; çoğu durumda enfekte cihazın çıkarılması gerekir. Bir protez eklem enfeksiyonu hastası, ortalama olarak 8–12 hafta antibiyotik ve cerrahi tedavi görür. Bunun maliyeti kişi başına 50.000 ABD dolarına kadar çıkabilmektedir (Peel & Barris, 2017).

Mevcut Korunma ve Tedavi Yaklaşımlarının Sınırlılıkları

Antibiyotik kaplamalı kateterler, antiseptik solüsyonlar veya sistemik antibiyotik uygulamaları gibi geleneksel yaklaşımlar belirli bir düzeyde etki sağlasa da biyofilm varlığında yetersiz kalır. Dirençli bakteriler, biyofilmin koruyucu yapısı sayesinde antibiyotiklerin subletal dozlarına maruz kalarak direnç genlerini kolayca seçer (Hiby et al., 2010). Bu nedenle yeni nesil çözümler, doğrudan biyofilm önleyici ve akıllı yüzey stratejilerinin geliştirilmesine yönelmiştir.

Biyomühendislik Stratejileri: Akıllı Antimikrobiyal Yüzeyler

"Akıllı" yüzeyler, çevresel stimuliye (pH, sıcaklık, ışık vb.) yanıt veren veya mikroplarla hedefe yönelik etkileşime giren yüzeylerdir. Biyofilmler, EPS/EPM matriksinin oluşturduğu fiziksel bariyer, metabolik heterojenlik, düşük metabolik aktiviteye sahip persister hücrelerin varlığı ve direnç genlerinin aktarımı nedeniyle antibiyotiklere karşı planktonik hücrelere kıyasla daha yüksek direnç gösterebilir.

Anti-Adhezif Yüzeyler (Pasif Stratejiler): Bakterilerin yzeze tutunmasını engelleyerek biyofilm oluşumunu önler.

Kaygan Sıvı Entegre Yüzeyler (SLIPS): Kaygan sıvı entegre yüzeyler, yüzeyde tutulan sıvı tabaka sayesinde bakteri tutunmasını ve biyofilm oluşumunu azaltabilen biyomimetik yaklaşımlar arasında değerlendirilmektedir (Wong et al., 2011).

Polietilen Glikol (PEG) Tabanlı Kaplamalar: Protein adsorpsiyonunu ve bakteri tutunmasını azaltır.

Zwitteriyonik Yüzeyler: Dengeli yük dağılımı ile protein ve bakteri adsorpsiyonunu engeller. **Biyositik Yüzeyler (Aktif Stratejiler):** Yüzeye temas eden bakterileri öldürerek veya inaktive ederek biyofilm oluşumunu engeller.

İyon Salımı Yapan Yüzeyler:

Gümüş Nanopartiküller (AgNPs): Geniş spektrumlu antimikrobiyal etki, mekanizmaları.

Bakır (Cu) ve Çinko (Zn) İyonları: Antibakteriyel ve pıhtılaşmayı önleyici etkileri. Çinko oksit ve bakır nanopartiküllerinin sıvı itici kaplamalarla kombinasyonu.

Antimikrobiyal Peptitler (AMP'ler) ile Modifiye Yüzeyler:

Biyoyumluluk ve hedef özgüllüğü.

Antibiyotik Entegre Yüzeyler: Kontrollü salım sistemleri, sınırlamaları.

Fotokatalitik Kaplamalar (örn. Titanyum Dioksit): UV ışık altında reaktif oksijen türleri üretimi.

Biyofilm Dağıtıcı Yüzeyler: Oluşmuş biyofilmleri parçalamayı veya dağıtmayı hedefler.

Enzimatik Yüzeyley (DNaz, Proteazlar): Biyofilm matriksini parçalama.

Quorum Sensing İnhibitörleri: Bakteriyel iletişimi bozarak biyofilm oluşumunu veya olgunlaşmasını engeller.

Çok Fonksiyonlu ve Hibrit Yüzeyley: Birden fazla mekanizmayı bir araya getiren yaklaşımlar (örn., hem anti-adhezif hem biyositik).

Akıllı Polimerler ve Duyarlı Sistemler: pH, sıcaklık, ışık gibi uyaranlara yanıt veren akıllı yüzeyley.

Nanoteknolojinin Rolü ve İnovasyonlar

Nanoteknoloji, akıllı antimikrobiyal yüzeyleylerin gelişiminde en güçlü araçlardan biridir. Nanoölçekteki malzeme mühendisliği, yüzeyley reaksiyonlarını ve biyolojik etkileşimleri doğrudan kontrol etme olanağı sağlar (Rai et al., 2009).

Nanopartikül Tabanlı Antimikrobiyal Sistemler

Gümüş (Ag) nanopartiküller, membran proteinlerine bağlanarak solunum zincirini bozar ve DNA replikasyonunu engeller. Bakır (Cu) iyonları, proteinlerdeki tiyol gruplarını okside eder; çinko oksit (ZnO), ışık altında ROS üretir ve aynı zamanda antioksidan enzimleri inaktive eder. Bu partiküllerin yüksek yüzeyley alanı/hacim oranı, antimikrobiyal etkinliği artırır.

Nanoyapılı Yüzeyley

Nanodesenli titanyum veya polimer yüzeyley, bakterilerin morfolojik bütünlüğünü mekanik olarak bozar. Cicada kanadı veya yusufçuk gövdesi nanoyapılarından türetilen bu tasarımlar,

bakterileri fiziksel olarak “yırtarak” öldürür (Hasan et al., 2013).

Nanokompozit Kaplamalar

Polimer matris içinde dağılmış metal nanopartiküller, hem mekanik dayanıklılığı hem de antimikrobiyal etkinliği artırır. Ayrıca bu yapıların geçirgenliği kontrollü salımı kolaylaştırır.

Zorluklar

Her ne kadar nanoteknoloji büyük potansiyel sunsa da, sitotoksisite, ekolojik birikim ve üretim maliyeti gibi faktörler klinik uygulamaları sınırlandırabilir. Özellikle 10 nm'nin altındaki partiküllerin insan hücrelerine girişi olasıdır; dolayısıyla biyouyumluluğun dikkatle optimize edilmesi gerekir (de Lima et al., 2021).

Biyomühendislik Perspektifinden Gelecek Yaklaşımlar ve Zorluklar

Kişiselleştirilmiş Tıp ve Akıllı Cihazlar: Hasta özgül durumuna göre uyarlanabilir antimikrobiyal yüzeyler.

Yeni Biyomalzemeler ve Yüzey Tasarımları: Doğadan ilham alan (biyomimetik) yeni materyaller, kendi kendini temizleyen yüzeyler.

Kombine Tedaviler: Antimikrobiyal yüzeylerin sistemik veya lokal antibiyotiklerle entegrasyonu.

Regülatif ve Ticari Zorluklar: Yeni teknolojilerin klinik uygulamaya geçiş süreçleri.

Yeni Teknolojiler

Son yıllarda geliştirilen ileri malzeme teknolojileri, klasik antibakteriyel kaplamaların ötesine geçerek çevresel uyarılara tepki veren “akıllı” sistemlerin önünü açmıştır. Bu sistemlerde yüzey, biyolojik ya da fiziksel bir değişkeni algılayarak kendi antimikrobiyal yanıtını başlatır.

Uyarana Duyarlı Yüzeyler

pH-duyarlı polimerler: Enfeksiyon bölgesinde pH düşmesiyle iyonlaşarak antimikrobiyal ajan salımı başlatır (smart release system) (Qiu & Park, 2001)

Foto-duyarlı yüzeyler: Işığa maruz kaldığında aktifleşen yüzeyler, lokal olarak reaktif oksijen türleri üretir. Hem bakterisidal etki sağlar hem de toksisiteyi bölgesel tutar.

Isıya duyarlı hidrojeller: Yerel sıcaklık artışıyla gözenek yapısı değişir, içindeki antibakteriyel moleküller serbest kalır.

Kendini Onaran ve Uzun Ömürlü Kaplamalar

Bu yüzeylerde gömülü mikro-kapsüller, yüzey zarar gördüğünde kırılarak yeni bir kaplama tabakası oluşturur. Böylece cihazın ömrü uzar ve antimikrobiyal etkinlik korunur (White et al., 2001).

Biyosensör Entegrasyonu

Yeni nesil yüzeylerde mikro-sensörler, bakteriyel metabolitleri veya biyofilm biyobelirteçlerini algılar. Algılama sonucunda antimikrobiyal ajanın salınımını tetikleyen “kapalı döngü” sistemler geliştirilmiştir (Li & Chen, 2020).

Yapay Zeka ve Simülasyon Destekli Tasarım

Malzeme bileşimi, pürüzlülük ve enerji parametreleri yapay zekâ algoritmalarıyla optimize edilir. Böylece deneysel döneme geçmeden bakteriyel tutunma eğilimleri tahmin edilebilir (Liu et al., 2022). Bu teknolojiler, klasik kimyasal kaplamalara göre fonksiyonel, uzun ömürlü ve kontrollü sistemler meydana getirerek yeni bir paradigma oluşturmuştur.

Avantajlar ve Sınırlamalar

Avantajlar

Etkili enfeksiyon kontrolü: Akıllı yüzeyler, biyofilm oluşumunu erken aşamada engelleyerek enfeksiyon riskini %80'e varan oranlarda azaltabilir (Hasan et al., 2013).

Antibiyotik bağımlılığını azaltma: Direnç gelişimini sınırlayarak küresel antibiyotik direnci sorununa katkı sağlar.

Uzun süreli performans: Kontrollü salım veya kendini yenileme özellikleri, yüzey etkinliğini aylarca korur.

Biyouyumluluk: PEG, zwitteriyonik polimerler ve titanyum esaslı nanoyapılar hücre toksisitesi düşük malzemelerdir.

Sınırlamalar

Üretim maliyetleri: Nanoyapılı veya çok katmanlı yüzeylerin endüstriyel ölçekleme süreçleri pahalıdır.

Toksosite ve güvenlik: Bazı metal nanoparçacıklar (Ag, Cu) insan hücrelerinde oksidatif stres oluşturabilir (de Lima et al., 2021).

Klinik doğrulama eksikliği: Laboratuvar koşullarında başarılı sonuç veren sistemlerin gerçek klinik ortamlarda performansı değişebilir.

Düzenleyici engeller: Yeni malzeme sınıflarının tıbbi cihaz yönetmelikleri kapsamında onay süreci uzun ve karmaşıktır. Bu avantaj ve kısıtlamaların dengeli değerlendirilmesi, gelecekteki ürün tasarımlarının stratejik yönünü belirleyecektir.

Sonuç

Akıllı antimikrobiyal yüzeyler tıbbi cihaz kaynaklı enfeksiyonların önlenmesinde büyük potansiyele sahiptir. Tıbbi cihaz ilişkili enfeksiyonlar, modern tıbbın karşılaştığı en dirençli problemlerden biridir. Biyofilm oluşumu, bu enfeksiyonların kronikleşmesinin temel nedenidir. Geleneksel antibiyotik yaklaşımlarının yetersiz kaldığı noktada, biyomühendislik temelli akıllı antimikrobiyal yüzeyler devreye girmiştir. Pasif ve aktif stratejiler, nanoteknolojik yenilikler ve sensör-entegrasyonlu sistemler, cihaz enfeksiyonlarına karşı yeni bir savunma hattı oluşturur. Bununla birlikte güvenlik, maliyet ve regülasyon zorlukları çözüme kavuşturulmadan geniş klinik uygulamaya geçmek zordur. Geleceğin başarısı, mikrobiyoloji, malzeme bilimi, elektronik ve klinik mühendislik arasında kurulacak multidisipliner iş birliklerine bağlıdır. Bu sinerji, hem enfeksiyon oranlarını azaltacak hem de sürdürülebilir, hasta-odaklı bir tıp çağını hızlandıracaktır.

Kaynakça

Anastas, P. T., & Warner, J. C. (2000). *Green chemistry: Theory and practice*. Oxford University Press.

Centers for Disease Control and Prevention. (2020). *Healthcare-associated infections progress report*. <https://www.cdc.gov/hai>

Costerton, J. W., Stewart, P. S., & Greenberg, E. P. (1999). Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science*, 284(5418), 1318–1322. <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1318>

Donlan, R. M. (2001). Biofilm formation: A clinically relevant microbiological process. *Clinical Infectious Diseases*, 33(8), 1387–1392. <https://doi.org/10.1086/322972>

Flemming, H.-C., & Wingender, J. (2010). The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*, 8(9), 623–633. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2415>

Hall-Stoodley, L., Costerton, J. W., & Stoodley, P. (2004). Bacterial biofilms: From the natural environment to infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology*, 2(2), 95–108. <https://doi.org/10.1038/nrmicro821>

Hausner, M., & Wuertz, S. (1999). High rates of conjugation in bacterial biofilms as a consequence of enhanced density. *Applied and Environmental Microbiology*, 65(8), 3710–3713. <https://doi.org/10.1128/AEM.65.8.3710-3713.1999>

Høiby, N., Bjarnsholt, T., Moser, C., Ciofu, O., Givskov, M., Molin, S., & Kharazmi, A. (2010). ESCAPE bacteria and persistence

of biofilm infections in clinical practice. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35(4), 322–332. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011>

Møller, K., Lebeaux, D., Oliver, A., Ullmann, A. J., & Williams, C. (2015). ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(Suppl. 1), S1–S25. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.10.024>

Leid, J. G. (2009). Bacterial biofilms resist key host defenses. *Microbe*, 4(2), 66–70.

Mah, T.-F. C., & O’Toole, G. A. (2001). Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends in Microbiology*, 9(1), 34–39. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(00\)01913-2](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(00)01913-2)

Mishra, A., Aggarwal, A., & Khan, F. (2024). Medical device-associated infections caused by biofilm-forming microbial pathogens and controlling strategies. *Antibiotics*, 13(7), 623. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13070623>

Pal, S., Tak, Y. K., & Song, J. M. (2007). Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? *Applied and Environmental Microbiology*, 73(6), 1712–1720. <https://doi.org/10.1128/AEM.02218-06>

Percival, S. L., Suleman, L., Vuotto, C., & Donelli, G. (2015). Healthcare-associated infections, medical devices and biofilms: Risk, tolerance and control. *Journal of Medical Microbiology*, 64(4), 323–334. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000032>

Qiu, Y., & Park, K. (2001). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53(3), 321–339. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00203-4](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00203-4)

Rai, M., Yadav, A., & Gade, A. (2009). Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances*, 27(1), 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.09.002>

Stewart, P. S., & Franklin, M. J. (2008). Physiological heterogeneity in biofilms. *Nature Reviews Microbiology*, 6(3), 199–210. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1838>

Tuson, H. H., & Weibel, D. B. (2013). Bacteria–surface interactions. *Soft Matter*, 9(17), 4368–4380. <https://doi.org/10.1039/c3sm27705d>

White, S. R., Sottos, N. R., Geubelle, P. H., Moore, J. S., Kessler, M. R., Sriram, S. R., Brown, E. N., & Viswanathan, S. (2001). Autonomic healing of polymer composites. *Nature*, 409(6822), 794–797. <https://doi.org/10.1038/35057232>

Wong, T.-S., Kang, S. H., Tang, S. K. Y., Smythe, E. J., Hatton, B. D., Grinthal, A., & Aizenberg, J. (2011). Bioinspired self-repairing slippery surfaces with pressure-stable omniphobicity. *Nature*, 477(7365), 443–447. <https://doi.org/10.1038/nature10447>

World Health Organization. (2022). *Global report on infection prevention and control*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051164>

BÖLÜM 3

ELEKTROENSEFALOGRAFİ (EEG) PERSPEKTİFİNDEN İŞSİZLİK VE GELECEK KAYGISI: NÖROBİLİŞSEL BİR DEĞERLENDİRME

Sefa AYDIN¹

Halil İbrahim KAYMAK²

Oğuzhan ALBAYRAK³

Giriş

Günümüzde işsizlik ve gelecek kaygısının nörobilimsel boyutunu anlamak için Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve Pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi metabolik görüntüleme tekniklerinin yanı sıra Elektroensefalografi (EEG) yönteminin sunduğu özgün perspektif de giderek önem kazanmaktadır. EEG, nöronların ürettiği elektrik akımlarını kafa derisi üzerine yerleştirilen elektrotlarla kaydetmektedir. Bu yöntem

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Gümüşhane Üniversitesi, Elektronik ve Otomasyon Bölümü, Orcid: 0000-0001-9965-2903

² Öğr. Gör., Gümüşhane Üniversitesi, Elektronik ve Otomasyon Bölümü, Orcid: 0000-0002-8197-6691

³ Öğr. Gör., Gümüşhane Üniversitesi, Elektronik ve Otomasyon Bölümü, Orcid: 0000-0003-4036-6990

milisaniye düzeyindeki temporal çözünürlüğüyle korteks düzeyindeki elektriksel aktiviteyi eş zamanlı, invaziv olmayan ve düşük maliyetli bir biçimde ölçen özgün bir nörogörüntüleme aracıdır. Bu avantajları dolayısıyla EEG, klinik ve araştırma ortamlarında yaygın biçimde kullanılmaktadır (Patel ve Azzam, 2005).

İşsizliğe bağlı kronik stres ve gelecek kaygısı, EEG sinyallerinde karakteristik ve ölçülebilir değişikliklere yol açmaktadır. Alfa gücünde azalma, beta ve teta güçlerinde artış, Frontal alfa asimetrisi (FAA) ve Olayla ilişkili potansiyellerde (OİP) belirgin bozulmalar bunların başında gelmektedir (Yuan vd., 2024; Périard vd., 2024). Bu elektrofizyolojik değişiklikler bilişsel kontrolün zayıflaması, dikkat işlevlerinin bozulması ve duygusal regülasyonun zayıflamasına eşlik etmekte, aynı zamanda biyobelirteç olarak klinik değer taşımaktadır (Angelidis vd., 2016). Nitekim kantitatif EEG (qEEG) ve nörolojik geri bildirim alanındaki güncel araştırmalar, bu sinyal örüntülerinin hem tanısal hem de terapötik değer taşıdığını ortaya koymaktadır (Lotfinia vd., 2025; Voigt vd., 2024).

EEG sinyalleri, her biri farklı bilişsel ve duygusal işlevlere karşılık gelen beş temel frekans bandından oluşmaktadır. Bunlardan en yavaş olan delta bandı (0.5–4 Hz) derin uyku ve sedasyon durumlarında baskınken, uyanıklık sırasında ortaya çıkması patolojik bir bulgu olarak değerlendirilmektedir. Teta bandı (4–7 Hz) bellek kodlama, bilişsel yük ve duygusal işleme süreçleriyle ilişkilidir. Özellikle frontal bölgelerde çalışma belleğinin işleyişiyle yakından bağlantılıdır. Alfa bandı (8–12 Hz) dinginlik ve bekleme durumlarını yansıtmakta olup korteks aktivitesiyle ters bir ilişki sergilemektedir. Dolayısıyla alfa gücü arttığında ilgili bölgenin aktivasyonu azalmaktadır. Beta bandı (13–30 Hz) aktif biliş, dikkat ve uyarılma ile ilişkilendirilmekte ve kaygı ile stres koşullarında belirgin biçimde artmaktadır. En yüksek frekans aralığına sahip

gama (30–80 Hz) bandı ise yüksek düzey bilişsel bütünleşme ve odaklı dikkat süreçlerine karşılık gelmektedir (Raufi ve Longo, 2022).

Bu bölüm, söz konusu EEG değişikliklerini EEG frekans bantlarının temel özellikleri ve bilişsel korelatları, işsizlik ve kaygıya özgü EEG bulguları, OİP araştırmalarından elde edilen kanıtlar ve nörolojik geri bildirim temelli müdahale stratejilerinin güncel durumu olmak üzere dört temel eksen üzerinden bütünleşik biçimde incelemektedir. Bu eksenler boyunca, işsizlik ve gelecek kaygısının yalnızca psikolojik değil, ölçülebilir EEG değişiklikleri aracılığıyla nesnel olarak belgelenebilen nörofizyolojik bir olgu olarak ele alınması hedeflenmektedir.

EEG Metodolojisi ve Frekans Bantlarının Bilişsel Korelatları

Temel anlamda EEG ile beyin dışına iletilen sinaptik potansiyellerin toplanması ölçülmektedir (Patel ve Azzam, 2005). Klinik ve araştırma için elde edilen EEG sinyallerinde tipik olarak 10-20 elektrot sistemi çerçevesinde yerleştirilen 19-256 kanal arasında değişen elektrot dizileri kullanılmaktadır. Kantitatif EEG, ham EEG sinyalinin gelişmiş matematiksel algoritmalar özellikle Hızlı fourier dönüşümü (HFD) aracılığıyla işlenerek güç spektrumu, faz bağlantısı ve asimetri gibi özelliklerin niceliksel olarak hesaplandığı bir analiz yaklaşımıdır (Yuan vd., 2024).

EEG sinyallerinin en büyük avantajı, nöral olaylara tepkinin milisaniye hassasiyetiyle izlenebilmesine olanak tanınmasıdır. Bu nedenle EEG, örtük zihinsel işlemlerin en doğrudan ölçümlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Patel ve Azzam, 2005). Bu özellik, karar verme, dikkat ve duygusal işleme gibi hızlı bilişsel süreçlerin incelenmesi için EEG'yi fMRI, PET gibi yöntemlere kıyasla daha avantajlı kılmaktadır. Öte yandan EEG sinyallerinin mekânsal çözünürlüğü görece sınırlıdır ve derin beyin yapılarının (amigdala, hipokampus vb.) doğrudan kaydedilmesi mümkün değildir.

Frontal Alfa Asimetrisi: Duygusal Yönelim Biyobelirteci

FAA, dinlenme durumunda meydana gelen EEG sinyallerinde sol ve sağ frontal bölgeler arasındaki alfa gücü farkını ifade etmektedir. Alfa aktivitesinin kortikal aktivasyonla ters ilişkili olduğu yani alfa arttığında o bölgenin aktivasyonunun azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle sağ frontal bölgede görece daha yüksek alfa gücü, sağ hemisfer aktivasyonunun düşük olduğuna işaret etmektedir. Périard vd. (2024), sağa kayık frontal alfa asimetrisinin sağda daha fazla alfa, dolayısıyla daha az aktivasyon durumunda depresyon, kaygı, sosyal geri çekilme ve negatif duygu durumlarıyla tutarlı biçimde ilişkilendirildiğini bildirmiştir. Tersine, sol frontal bölgede görece daha yüksek aktivasyon, yaklaşım motivasyonu ve pozitif duygu durumuyla bağdaştırılmaktadır. Zsigo vd. (2025) ise majör depresyon ve kaygı bozukluğu olan bireylerde bu karakteristik sağa kayık asimetri örüntüsünün beş yıllık izlem boyunca stabil kaldığını göstermiştir. Bu bulgu, FAA'nın salt bir durum belirteci değil kişinin kaygı ve depresyona yatkınlığını yansıtan bir biyolojik belirteç olduğuna işaret etmektedir.

İşsizlik bağlamında FAA'nın doğrudan araştırıldığı çalışmalar henüz sınırlı sayıda olmakla beraber mevcut kanıtlar, kronik stres ve reddedilme deneyimlerinin frontal asimetriyi sağa doğru kaydırabileceğini ve bu değişimin kalıcı özellikler kazanabileceğini öne sürmektedir (Périard vd., 2024; Zsigo vd., 2025).

Teta/Beta Oranı: Bilişsel Kontrol Biyobelirteci

Frontal teta/beta oranı (TBO), rastgele EEG'de düşük frekanslı (teta, 4–7 Hz) ve yüksek frekanslı (beta, 13–30 Hz) güç arasındaki oranı ifade etmekte ve bilişsel kontrol ile dikkat regülasyonunun güvenilir bir biyobelirteci olarak öne çıkmaktadır. Angelidis vd. (2016) ile Van Son vd. (2019), yaptıkları çalışmalarda düşük TBO'nun daha güçlü yönetici kontrolle ilişkili olduğunu

tutarlı biçimde ortaya koymuştur. Van Son vd. (2019) ayrıca TBO'nun yönetici kontrol ağındaki fonksiyonel bağlantısallık ve zihin dağınıklığıyla örtüştüğünü göstermiştir. Aşağıda verilen tabloda (Tablo 1) frekans bantlarının işsizlik ve kaygı koşullarındaki belirtileri verilmiştir.

Tablo 1. EEG Frekans Bandı Değişiklikleri, İşsizlik ve Kaygı Koşullarında

Bant	Normal Durum	Kaygı/Stres	İşsizlik Bağlamı	Bilişsel Yansıma
Delta (0.5–4 Hz)	Uyku, derin sakinlik	Patolojik artış	Yüksek yorgunluk	Uyarılma düzeyi düşüklüğü
Teta (4–7 Hz)	Bellek, yaratıcılık	Artış (frontal)	Frontal artış	Ruminasyon, zihin dağınıklığı
Alfa (8–12 Hz)	Dinginlik, bekleme	Azalma	Azalma	Kaygı, hipervijilas
Beta (13–30 Hz)	Aktif biliş	Aşırı artış	Artış (temporal)	Aşırı uyarılma, kaygı
Gama (>30 Hz)	Yoğun bütünleşme	Düzensizleşir	Bozulma	Bütünleşik biliş güçlüğü

Kaynak: Raufi ve Longo, 2022; Yuan vd., 2024

Yuan vd. (2024) tarafından kaygı bozukluğu olan hastalarda yürütülen kantitatif EEG çalışmasında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde daha frontal bir TBO topografisi ve azalmış temporal beta gücü saptanmıştır. Bu örüntü, dikkat kontrolündeki bozulmayla doğrudan örtüşmekte ve korteks üzerindeki frontal kontrol mekanizmalarının işlevini yitirdiğine işaret etmektedir. İşsizlik sürecindeki bireylerde bu sonuca benzer bir tablo elde edilmesi olasılığı yüksektir. Çünkü stres ve kaygı, prefrontal korteks denge üzerindeki TBO yükseltmekte ve dikkat kontrolünü, çalışma belleğini ve bilişsel esnekliği bozmaktadır.

Nitekim Angelidis vd. (2016), yüksek TBO değerlerinin stres altında dikkat kontrolünü koruma kapasitesinin azaldığını göstermiştir.

İşsizlik Stresinin EEG Sinyalleri Üzerindeki Özgün Etkileri

İşsizlik stresi, dinlenme durumundaki EEG sinyallerinde tutarlı ve karakteristik değişiklikler üretmektedir. Bu değişiklikler, anksiyete ve depresyon literatüründen elde edilen bulgularla örtüşmekte fakat işsizliğe özgü ek nörofizyolojik baskıları da yansıtmaktadır. Temel bulgular oksipital ve pariyetal bölgelerde alfa gücünde azalma, temporal bölgelerde beta gücünde artış ve frontal teta/beta oranında yükseklik şeklinde özetlenmektedir (Yuan vd., 2024).

Dinlenme durumunda örüntü, beyni yüksek tetikte ve muhtemel tehditlere karşı sürekli tarama modunda tutmaktadır. Alfa gücündeki azalma, korteksin tetik durumunda kaldığını ve dinlenme dönemlerinde de yeterince kapanmadığını göstermektedir. Bu durum kronik yorgunluğa, uyku bozukluklarına ve zamanla bilişsel tükenmeye zemin hazırlamaktadır. Wang vd. (2025), genel anksiyete bozukluğu olan bireylerde yapılan durgun durum EEG çalışmasında anlamlı biçimde artmış beta bant aktivitesi ile azalmış ipsilateral fronto-temporal ve pariyeto-temporal fonksiyonel bağlantısallık saptamıştır. Bu bulgular, işsizlik kaynaklı kaygıda da benzer ağ düzeyinde değişiklikler yaşandığına işaret etmektedir.

İşsizlik ve iş güvensizliğiyle ilişkili kronik psikolojik stres, frontal alfa asimetrisini sağa doğru kaydırmaktadır. Bu kayma sosyal geri çekilme motivasyonu, azalmış pozitif duygulanım ve depresif belirtilerle paralel bir seyir izlemektedir (Périard vd., 2024). Durgun durum kayıtlarda frontal alfa asimetrisini araştıran çalışmalar, yaşanan ruh hali değişiklikleri ve depresyon arasında küçük ama anlamlı bir etki büyüklüğü ortaya koymaktadır (Zsigo vd., 2025).

Bu bağlamda, işsizliğin yarattığı kronik kimlik kaybı ve geri çekilme motivasyonu ile FAA'nın sağa kayması arasındaki ilişki

doğrudan bir nörofizyolojik temsil sunmaktadır. Bir yandan bu asimetri iş arama davranışını kısıtlarken, öte yandan iş bulmanın getirebileceği olumlu gelişmelere karşı tepki eşliğini yükseltmekte ve kısır döngüye zemin hazırlamaktadır (Périard vd., 2024).

İşsizlik sürecindeki bireyler, iş görüşmesi hazırlığı, maddi planlama ve sosyal etkileşimler gibi bağlamlarda kronik olarak yüksek bilişsel yük altındadır. Bilişsel yük altındaki EEG sinyallerini inceleyen araştırmalar, frontal teta gücünün çalışma belleği kapasitesi ve bilişsel yük ile doğrusal olarak arttığını göstermektedir (Raufi ve Longo, 2022). İşsizlik sürecinde bu teta artışı, çalışma belleğinin sürekli zorlandığına işaret ederken, eş zamanlı prefrontal kontrol güclüğü nedeniyle teta kaynağı etkin biçimde kullanılamamaktadır. Geissler (2025), kortizol ve noradrenalin düzeylerinin zirvede olduğu ilk 10 dakika ile 25. dakikadan sonraki dönemlerde çalışma belleğiyle ilişkili prefrontal bölgelerde görece deaktivasyon yaşandığını ortaya koymuştur.

Gelecek Kaygısının EEG Elektrofizyolojisi

Gelecek belirsizliğine dayalı kaygı, EEG'de özgün bir elektrofizyolojik imza üretmektedir. Grupe ve Nitschke (2013) tarafından geliştirilen Belirsizlik ve Beklenti Modeli, beynin geleceğe yönelik belirsizlikle başa çıkma sürecini beş temel süreç üzerinden açıklamakta ve patolojik kaygının bu süreçlerin her birindeki nöral sapmalarla ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Liu vd. (2024), tehdit beklentisi paradigmasını kullanarak belirsiz tehdit beklentisinin özgül bir nöral imzasını tanımlamış ve bu imzanın gelecekteki içselleştirme belirtilerindeki değişimi açıklayabildiğini ortaya koymuştur. Yuan vd. (2024), kaygı bozukluğu olan bireylerde dinlenme durumu EEG'sinde frontal TBO değerinin belirgin biçimde artmasının ve temporal beta gücünün azalmasının, dikkat kontrolündeki bozulmanın elektrofizyolojik kanıtı olduğunu değerlendirmiştir. Bu bulgular azalmış beta gücünün ve artmış

teta/beta oranının dikkat kontrolü için umut verici biyobelirteçler olabileceğini göstermektedir.

Orta beyin dopaminerjik nöronları öngörü hatası sinyalleri üretmektedir. Bu sürecin EEG sinyallerindeki karşılığı frontal teta salınımlarında gözlemlenmektedir. İşsizliğe özgü sürekli olumsuz geri bildirim frontal teta örüntüsünü negatif öngörü hataları yönünde sistematik olarak yeniden biçimlendirmekte ve zamanla iş arama motivasyonunu bastırmaktadır. Grupe ve Nitschke (2013), hipotetik gelecek olaylarının anterior insuladan kaynaklanan bir beklenti duygusal tepkisi ürettiğini ve anterior insulanın hiperaktivasyonunun ise karar vermenin yokluğu ya da tehdit belirsizliğine bağlı olumsuz olayların beklentisinde gözlemlendiğini belirtmektedir. Bu süreç, olumlu gelecek senaryolarına karşı öğrenilmiş bir duyarsızlık geliştirirken olumsuz senaryolara yönelik hassasiyeti pekiştirmektedir.

Olay-İlişkili Potansiyeller (OİP): İşsizlik ve Kaygı Örüntüleri

P300, uyarı sunumundan yaklaşık 300 milisaniye sonra görülen pozitif yönlü bir OİP bileşenidir ve uyarı değerlendirmesi, seçici dikkat ile bağlamsal güncellemeyle ilişkilendirilmektedir. Patel ve Azzam (2005), P300 amplitüdünün azalmasının bilişsel işlem kapasitesinin ve dikkat kaynaklarının yetersiz kaldığının elektrofizyolojik göstergesi olduğunu belirtmektedir. Wu vd. (2022), mesleki tükenmişlik yaşayan bireylerde dikkat ve belleğin OİP korelatlarında anlamlı bozulmalar saptamıştır. Bu bulgu, işsizlik sürecindeki bireylerin de benzer bir P300 tablosu sergileyebileceğini düşündürmektedir. P300 latansındaki artış, uyarının işlenme süresinin uzadığına işaret etmekte ve bu yavaşlama, karar verme güçlükleriyle doğrudan örtüşmektedir (Patel ve Azzam, 2005).

Bir diğer bileşen olan N200 ise, uyarı sunumundan yaklaşık 200-350 milisaniye sonra görülen negatif yönlü bir bileşendir ve özellikle anterior sefalik alanlarda belirginleşmektedir. N200,

çatışma izleme ve yanıt inhibisyonuyla ilişkilendirilmektedir. Başka bir deyişle bireyin çatışmalı bilgiyle yüzleştiğinde bu çatışmayı fark edip uyumsuz tepkileri baskılama kapasitesini yansıtmaktadır. Patel ve Azzam (2005), kaygı durumlarında N200 latansının uzamasının bu çatışma izleme sürecinin işlevini yitirdiğine işaret ettiğini belirtmektedir. İşsizlik bağlamında bu bileşenin önemi büyüktür. Bireyin iş arama süreci boyunca çatışmalı sosyal durumlarla (görüşme baskısı, olumsuz geri bildirimler) baş etme kapasitesi doğrudan N200 örüntüsüyle yansıtılabilmektedir.

Hata ilişkili negatiflik, bir hatanın yapılmasının hemen ardından frontosentral bölgelerde gözlemlenen negatif yönlü bir OİP bileşenidir ve anterior singulat korteks kaynaklıdır. Performans izleme sürecinin elektrofizyolojik göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Kaygı durumlarında hata ilişkili negatiflik amplitüdünün belirgin biçimde artması, aşırı hata izleme ve hata hassasiyetiyle ilişkilendirilmektedir. İşsizlik sürecindeki bireylerde bu artmış hata hassasiyeti görüşmelerde daha büyük performans kaygısı, başarısızlıklardan gereksiz yere uzun süre etkilenme ve bu tükenmişliğin gelecek performansı üzerindeki olumsuz etkileriyle kendini göstermektedir.

Kantitatif EEG: İşsizlik ve Kaygıda Tanısal Değer

qEEG, ham EEG sinyalinin matematiksel analizini içermekte ve klinik değerlendirmede görsel EEG incelemesinin ötesinde nesnel veriler sunmaktadır. qEEG'nin başlıca çıktıları arasında mutlak ve rölatif güç, asimetri, koherans ve faz bağlantısı yer almaktadır. Yuan vd. (2024) tarafından kaygı bozukluğu olan bireylerde yapılan qEEG çalışmalarında en tutarlı bulgular temporal lobda artmış beta gücü, frontal kortekste artmış TBO ve fonksiyonel bağlantısallıkta bölgesel azalmalar olarak öne çıkmaktadır. Bu bulgular, işsizlik ve gelecek kaygısının yarattığı nörofizyolojik örüntüyü nesnel olarak karakterize etme konusunda qEEG'nin önemli bir araç olabileceğine işaret etmektedir.

Kim vd. (2023), kaygı bozukluğu olan hastalarda yürüttükleri retrospektif qEEG çalışmasında, ilaç tedavisine yanıt verenleri vermeyenlerden ayırt edebilen belirleyici frekans özellikleri tespit etmiştir. Bu bulgu, qEEG'nin yalnızca tanısallık değil, tedavi planlaması açısından da değerli olabileceğini ortaya koymaktadır.

Modern EEG analiz teknikleri tekli bölge aktivasyonunun ötesine geçerek ağ düzeyindeki bağlantısallığı incelemektedir. İşlevsel bağlantısallık, iki EEG kanalı arasındaki zamansal korelatı yansıtmakta ve farklı kortikal bölgeler arasındaki işlevsel etkileşimi temsil etmektedir (Van Son vd., 2019).

Wang vd. (2025), kaygı bozukluklarında yapılan durgun durum EEG çalışmalarında frontal ve temporal bölgeler arasında azalmış fonksiyonel bağlantısallık ortaya koymuştur. Bu azalma, prefrontal korteksin tehdit değerlendirme süreçleri üzerindeki aşağıdan yukarıya modülasyon kapasitesinin zayıflamasına karşılık gelmektedir. İşsizlik kaynaklı kronik stresin bu ağ örüntülerini nasıl şekillendirdiğine dair doğrudan çalışmalar hâlâ son derece sınırlı olmakla birlikte, kronik stres literatüründen elde edilen bulgular benzer bir tablo öngörmektedir.

Nörogeri bildirim (NGB), bireyin kendi beyin dalgası aktivitesini gerçek zamanlı görsel veya işitsel geri bildirim yoluyla öğrenerek düzenlemesine dayanan, operant koşullanma prensibine dayalı bir beyin-bilgisayar arayüzü tekniğidir (Lotfinia vd., 2025; Dinc vd., 2024). NGB'in ruh sağlığı alanındaki kullanımı depresyon, kaygı bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları başta olmak üzere çok sayıda klinik durumu kapsamaktadır (Voigt vd., 2024).

Alfa-Teta Nörogeri Bildirim Protokolü

Alfa-teta nörogeri bildirim protokolü, parietal ve oksipital bölgelerde alfa ve teta güçlerinin artırılmasını hedeflemektedir. Bu protokolün amacı, bireyi derin bir relaksasyon ve içgörü durumuna yönlendirmektir. Böylece bilinçdışı materyalin işlenmesini

kolaylařtırmak ve kaygı düzeyini dūřürmek amaçlanmaktadır (Lotfinia vd., 2025).

Dinc vd. (2024), genel anksiyete bozukluğu olan bireylerde yūrttükleri çalışmada, alfa-teta NGB protokolü uygulamasının seanslar sonrasında kontrol grubuna kıyasla kaygı belirtilerini anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu etki, simūlasyon grubunda gözlemlenmezken gerçek NGB grubunda belirgin biçimde ortaya ıkmiş ve tedavi etkisinin geri bildirim spesifitesine bağlı olduğunu doğrulamıştır. Benzer biçimde Lotfinia vd. (2025), genel anksiyete bozukluğunda alfa-teta protokolünün etkinliğini randomize kontrollü bir tasarımıyla doğrulamıştır.

Voigt vd. (2024), nörogeri bildirim araştırmalarının kapsamlı meta-analizinde alfa-teta protokolünün belirtileri anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. İşsizlik kaynaklı kaygı belirtileri ile semptom profili arasındaki örtüşme göz önüne alındığında, bu protokolün işsizlik bağlamında da terapötik potansiyel taşıdığı ön gör÷lmektedir. TBO nörogeri bildirimi, frontal teta gücünü azaltıp beta gücünü artırarak teta/beta oranını dūřürmeyi ve yönetici kontrolü güçlendirmeyi amaçlamaktadır. TBO'nın yönetici kontrol ile güçlü ilişkisi göz önüne alındığında (Van Son vd., 2019), bu protokol bilişsel işlevlerin iyileştirilmesi açısından umut verici bir yaklaşım sunmaktadır. Tablo 2'de kaygı ve işsizlik durumlarına ait NGB karşılaştırmaları verilmiştir.

Tablo 2. Kaygı ve İşsizlik Müdahalesinde NGB Protokolleri Karşılaştırması

Protokol	Hedef Band	Klinik Hedef	Kanıt Düzeyi	İşsizlik İçin Yararı
Alfa-Teta	Alfa+Teta artırma (Pz)	Kaygı azaltma, içęörü	Orta-Güçlü	Kronik kaygı ve ruminasyon azaltma

Protokol	Hedef Band	Klinik Hedef	Kanıt Düzeyi	İşsizlik İçin Yararı
TBO Protokolü	Teta (-) Beta (+) (Fz)	Dikkat ve yönetici kontrol	Orta	Mülakat ve bilişsel performans artırma
SMR Protokolü	SMR artırma (Cz)	Kortikal stabilite, kaygı	Orta	Uyku kalitesi ve genel uyarılma kontrolü
FAA Protokolü	Sol frontal alfa (-)	Yaklaşım motivasyonu	Sınırlı	Motivasyon ve olumlu duygulanım artırma

Kaynak: Voigt vd., 2024

İşsizlik bağlamında TBO odaklı NGB belirli bir terapötik potansiyel taşımaktadır. Düşük TBO, stres koşullarında dikkat kontrolünü koruma kapasitesini artırmakta ve bu durum hem iş görüşmesi performansını hem de genel problem çözme yetkinliğini iyileştirebilmektedir. Angelidis vd. (2016) tarafından ortaya konan, düşük TBO'nun stres kaynaklı dikkat kontrolü bozulmalarına karşı dayanıklılığı açıkladığı bulgusu, işsizlik sürecindeki işlevsel olmayan dikkat yanlılıklarını anlamak açısından klinik önem taşımaktadır.

Tartışma ve Gelecek Araştırma Yönelimleri

Bu bölümde sunulan bulgular işsizlik ve gelecek kaygısının yalnızca psikososyal bir sorun olarak değil, EEG sinyalleriyle izlenebilen nörofizyolojik bir döngü içerisinde değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu çerçevede işsizlik kaynaklı kronik stres kortizol ve noradrenalin düzeylerinde artışa neden olmaktadır (Geissler, 2025). Artan nörokimyasal yük, EEG düzeyinde alfa gücünde azalma, beta gücünde yükselme, teta/beta oranında artış ve frontal alfa asimetrisinin sağ hemisfer yönünde kayması gibi karakteristik değişikliklerle temsil edilmektedir. Bu

elektrofizyolojik değişimler, dikkat kontrolünün zayıflaması, karar verme süreçlerinin bozulması, çalışma belleği kapasitesinin azalması ve ruminatif düşüncenin güçlenmesi gibi bilişsel sonuçlarla ilişkilendirilmektedir (Angelidis vd., 2016; Van Son vd., 2019). Bilişsel kaynaklardaki bu zayıflama, bireyin etkili iş arama davranışlarını sürdürmesini güçleştirmekte ve işsizlik süresinin uzamasına zemin hazırlamaktadır. İşsizlik süresinin uzaması ise stres yanıtını ve EEG’de gözlenen düzensizlikleri daha da güçlendirerek kendi kendini sürdüren bir kısır döngünün oluşmasına neden olmaktadır.

Bu döngünün müdahale için kritik öneme sahip kırılma noktaları mevcuttur. EEG biyobelirteçleri, bireyin bilişsel durumunu nesnel olarak izlemek ve müdahale stratejilerini kişiselleştirmek için değerli araçlar sunmaktadır (Yuan vd., 2024). Nörogeri bildirim, bu döngünün EEG düzeyindeki halkasını hedef alan özgün bir nöromodülasyon yaklaşımı olarak öne çıkmaktadır.

Literatürdeki en önemli boşluk, işsizliği özgül EEG değişkenleriyle doğrudan ilişkilendiren boylamsal çalışmaların yetersizliğidir. Mevcut araştırmaların büyük çoğunluğu kaygı bozukluklarını veya genel kronik stresi incelemekte ve işsizliğe özgü nörofizyolojik profil ise henüz bağımsız ve sistematik biçimde yeterince incelenmemiştir. Gelecek araştırmalar için üç öncelikli alanın öne çıkması gerekliliği ön görülmektedir. Birincisi, işsizlikteki bireylerin tutumlu qEEG profillemeye ile izleneceği boylamsal tasarımlar ve ikincisi nörogeri bildirim protokollerinin işsizlik kaynaklı kaygıya özgü bilişsel bozulmaları hedef alan randomize kontrollü denemelerdir. Üçüncüsü ise taşınabilir EEG teknolojilerinin iş arama davranışı sırasındaki gerçek zamanlı nörofizyolojik örüntüleri izlemek için kullanılabilereceği ekolojik geçerlilik araştırmalarıdır.

Kaynakça

- Angelidis, A., van der Does, W., Schakel, L. ve Putman, P. (2016). Frontal EEG theta/beta ratio as an electrophysiological marker for attentional control and its test-retest reliability. *Biological Psychology*, 121, 49–52. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.09.008>
- Dinc, L., Rybski, D. ve Dineen, J. (2025). The effects of alpha/theta neurofeedback on mood, anxiety, emotion regulation and trait impulsivity. *Brain Research*, 1866, 149943. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2025.149943>
- Geissler, C. F., Frings, C. ve Domes, G. (2025). The effects of stress on working-memory-related prefrontal processing: an fNIRS study. *Stress*, 28(1), 2472067. <https://doi.org/10.1080/10253890.2025.2472067>
- Grupe, D. W. ve Nitschke, J. B. (2013). Uncertainty and anticipation in anxiety: an integrated neurobiological and psychological perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(7), 488–501. <https://doi.org/10.1038/nrn3524>
- Kim, J. W., Park, S. H., Je, S. R., Moon, J. Y, Jun, Byeon, (2023). Quantitative electroencephalographic biomarker of pharmacological treatment response in patients with anxiety disorder: a retrospective study. *Scientific Reports*, 13(1), 3802. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30994-1>
- Liu, X., Jiao, G., Zhou, F., Kendrick, K. M., Yao, D., Gong, Q., Xiang, S., Jia, T., Zhang, X.-Y., Zhang, J., Feng, J. ve Becker, B. (2024). A neural signature for the subjective experience of threat anticipation under uncertainty. *Nature Communications*, 15, 1544. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45433-6>
- Lotfinia, S., Shahkaram, H., Yaseri, A., Kianimoghadam, A. S., Sarani Yaztappeh, J. ve Masjedi Arani, A. (2025). A clinical trial comparing the efficacy of two EEG-based neurofeedback protocols for generalized anxiety disorder: sensory motor rhythm

- and alpha-theta. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*, 19(2), e158451. <https://doi.org/10.5812/ijpbs-158451>
- Patel, S. H. ve Azzam, P. N. (2005). Characterization of N200 and P300: selected studies of the event-related potential. *International Journal of Medical Sciences*, 2(4), 147–154. <https://doi.org/10.7150/ijms.2.147>
- Périard, I. A.-C., Dierolf, A. M., Lutz, A., Vögele, C., Voderholzer, U., Koch, S., Bach, M., Asenstorfer, C., Michaux, G., Mertens, V.-C. ve Schulz, A. (2024). Frontal alpha asymmetry is associated with chronic stress and depression, but not with somatoform disorders. *International Journal of Psychophysiology*, 200, 112342. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2024.112342>
- Raufi, B. ve Longo, L. (2022). An evaluation of the EEG alpha-to-theta and theta-to-alpha band ratios as indexes of mental workload. *Frontiers in Neuroinformatics*, 16, 861967. <https://doi.org/10.3389/fninf.2022.861967>
- Van Son, D., de Rover, M., De Blasio, F. M., van der Does, W., Barry, R. J. ve Putman, P. (2019). Electroencephalography theta/beta ratio covaries with mind wandering and functional connectivity in the executive control network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1452(1), 52–64. <https://doi.org/10.1111/nyas.14180>
- Voigt, J. D., Mosier, M. ve Tendler, A. (2024). Systematic review and meta-analysis of neurofeedback and its effect on posttraumatic stress disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 1323485. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1323485>
- Wang, H., Mou, S., Pei, X., Zhang, X., Shen, S., Zhang, J., Shen, X. ve Shen, Z. (2025). The power spectrum and functional connectivity characteristics of resting-state EEG in patients with generalized anxiety disorder. *Scientific Reports*, 15, 5991. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90362-z>
- Wu, L., Chen, Y., Liu, X., Fang, P., Feng, T., Sun, K. ve ark. (2022). The influence of job burnout on the attention ability of army soldiers

and officers: evidence from ERP. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 992537. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.992537>

Yuan, D., Yang, X., Wang, P., Yang, L., Yang, T., He, F., Xu, Y. ve Li, Z. (2024). Quantitative EEG and its relationship with attentional control in patients with anxiety disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 1483433. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1483433>

Zsigo C, Greimel E, Bartling J, Schulte-Körne G, Feldmann L. (2025). Frontal alpha asymmetry in major depression and comorbid anxiety disorder: a five-year follow-up study. *Clin Neurophysiol.* 177:2110794. doi: 10.1016/j.clinph.2025.2110794.

BÖLÜM 4

PROACTIVE GERIATRIC MONITORING NETWORK AND TELE- PRESCRIPTION

Zeliha Erciyas GÖKGÖZ,

¹ M.D., *Kırıkkale Yüksek İhtisas Hospital, Department of Public Health / Family Medicine, Kırıkkale, Türkiye. ORCID:0000-0002-0816-1277*

To reduce the polyclinic burden on family physicians; It is an integrated digital health ecosystem that aims to safely and continuously monitor the chronic and geriatric (elderly) patient population without coming to the health center. However, in Türkiye, the application of remote examination and direct prescription printing by phone is not legally available. In order to issue a prescription, the physician must physically examine the patient or evaluate the patient within the scope of remote health service provision in the digital environment (e-Nabız/MHRS).

Remote chronic patient monitoring, proactive artificial intelligence triage and digital prescribing; It has been implemented under different names around the world, especially in countries with a high elderly population and a high burden on the healthcare system. The UK National Health System (NHS) has launched the "Virtual Wards" application, which allows geriatric and chronic patients to be treated at home without being hospitalized. In the United States, Medicare (health insurance for over 65s) has fully covered remote patient monitoring (RPM) services, enabling family physicians to use Humana & CarePredict or Babylon Health systems. Countries such as Finland and Estonia allow family physicians to instantly monitor the data of chronic patients from the national health database (e-Health). As long as the data coming from the patient's smart device at home remains stable, the system analyzes the patient's routine drug data in the background and allows the physician to "approve and extend the prescription period" online (Demirkıran, 2025; Kılıç, 2017).

Basic Components and Functioning of the System

AI-Assisted Triage and Early Warning

Traditional triage systems can rely on subjective evaluations, which contribute to problems such as patient overload and lack of resources. In this sense, artificial intelligence-based systems provide faster, more objective and consistent prioritization (Adıyaman and Azizoğlu, 2025). In the Artificial Intelligence Supported Triage and Early Warning system; Smart devices such as wearable glucose meters or digital blood pressure monitors that patients use at home transmit real-time physiological data directly to the family medicine information system. When the artificial intelligence algorithm detects an anomaly that goes beyond the patient's routine values (for

example, sudden blood pressure increase or hypoglycemia risk), a warning (triage warning) appears on the family doctor's screen.

In today's medical world, artificial intelligence stands out as a critical element that leads to radical transformations in both operational management and clinical practices. Radiological imaging analyses, patient-specific treatment approaches, mobile health solutions and emergency triage optimizations examined through concrete cases; It reveals that these technologies increase the speed, reliability and general efficiency parameters in the healthcare sector (Karasu and Karasu, 2025). Artificial intelligence-supported digital triage systems have the potential to increase efficiency and quality of patient care in emergency departments. In order for these systems to be widely adopted safely and effectively, it is necessary to strengthen the digital infrastructure and implement comprehensive training programs for healthcare professionals, as well as conduct multi-center prospective clinical studies (Adıyaman and Azizoglu, 2025).

Holographic or Enhanced Video Consultation

Appointment video consultation opportunities are offered through mobile health applications, especially for geriatric patients with limited mobility. The physician can perform routine checks by remotely assessing the patient's condition without having to leave his/her seat. Holographic or advanced video consultation constitutes the most important part of the remote healthcare system. In the initial phase of remote health applications, the focus was primarily on radiology, pathology and cardiology (ECG) branches; In this way, it is possible to examine, interpret and transfer radiological examinations by different experts regardless of geographical borders. While analyzing ECG data and transferring them to the digital environment has become standard in the process, today the focus is on integrating reports of pathological tissue samples into electronic systems and tele-consultation infrastructures that enable experts to exchange ideas on a case-by-case basis via digital platforms (Gerçeker and Erdem, 2024).

Smart Medicine Tracking and Automatic E-Prescription Renewal

Mobile reminders and smart pill boxes are very useful systems to measure treatment compliance of patients who constantly use medication. Renewing the routinely reported medications of patients with high medication compliance and stable digital follow-up as e-prescriptions remotely by the family physician after a systematic control process eliminates the need for the patient to come to the family health center (FHC) just to get a prescription.

Smart pill boxes can be sold under different brand names. Briefly, the system consists of a pill box and a phone application.

Smart Medicine Box Operation: The system works by entering the drug doses and times into the mobile application in accordance with the doctor's or pharmacist's recommendation and placing the drugs in the weekly portable box's chambers, separating them day by day (morning/evening). Thanks to the constantly active Bluetooth connection, when the medicine time comes, both the phone is notified and the box's alarm is activated; When the user turns the box upside down, only

the correct medications fall from the chamber for that time and the purchase process is recorded on the application. Additionally, if the user forgets the box at home or in the office and walks away, an instant alert is sent to the phone when the Bluetooth connection is lost. If the box is lost, the "find my box" feature on the application is triggered, allowing the box to be easily found with sound and light signals (Küçükerbir et al., 2019).

What the System Brings to Family Medicine

Reducing ASM Density

The fact that Family Health Centers (FHCs) are close to home and easily accessible enables individuals to benefit from this service more frequently. The biggest factor why patients choose FHCs first for any health problem is the proximity of these centers to their living spaces. In addition, family medicine has become a priority choice as having a certain number of population assigned to each physician reduces the waiting time. In addition, the opportunity to reach family physicians directly by phone offers great convenience to individuals; In fact, for some patients, having their doctor's phone number provides a critical advantage in order to quickly consult them in emergency situations (Yapakçı, 2019). However, the advantages that FHCs provide to patients may decrease in areas where the population is very dense, and access to healthcare may become difficult. Thanks to Tele-Prescription and Proactive Geriatric Monitoring Network (Geri-Link), the density of patients applying to outpatient clinics only for routine check-ups and prescription renewals can be optimized. In this way, family physicians; He can devote much more time to patients who come with acute complaints or who need face-to-face physical examination (palpation, auscultation, etc.).

Effective Chronic Disease Management

Nearly 70% of deaths worldwide are caused by chronic diseases. These diseases are a global problem that reduces the quality of life and puts an excessive burden on healthcare systems (Yıldırım and Çevirgen, 2019). In diseases that require constant monitoring, such as diabetes, hypertension and COPD, treatment success and patient compliance increase significantly with remote monitoring. Thanks to early warning systems, visits to emergency services and hospitalization rates are minimized.

Sustainable, low-cost and innovative approaches are needed in chronic disease management. Health informatics applications; Today, it appears as an indispensable option in terms of making remote patient monitoring convenient, providing continuity in treatment processes, reducing the workforce burden by reducing the margin of medical error, and laying the groundwork for data analytics. These digital approaches, which integrate information production, software and hardware infrastructures with protective and therapeutic mechanisms, offer efficient cost control for health authorities while increasing the living standards of patients. As a matter of fact, the structural activities carried out recently to popularize the tele-medicine and tele-health ecosystem in our country are a concrete indicator of the strategic value attributed to these modern technology-supported chronic disease management models (Yıldırım and Çevirgen, 2019).

Transportation to Rural and Disadvantaged Areas

As of December 31, 2022, 57 million 934 thousand 583 people live in settlements that constitute only 1.6% of Türkiye's total surface area and are classified as "dense cities". In other words, 67.9% of Türkiye's population resides in dense cities. While 17.3% of the total population lives in settlements that are classified as "rural" and make up 93.5% of the country's surface area, 14.8% of the population lives in settlements that are classified as "medium dense urban" and make up 4.9% of the country's surface area. In our country, 30.1% of the population aged 65 and over, which constitutes 9.9% of the total population, resides in settlements classified as rural. While 14.6% of the elderly population consists of people living in medium-dense cities, 55.3% lives in places classified as dense cities (TUIK, Urban-Rural Population Statistics, 2022).

The main reasons for not being able to access health services in rural areas are; Insufficiency of healthcare personnel and medical infrastructure, geographical and transportation barriers, limited access to communication and social assistance services, unpredictable weather conditions and cultural barriers encountered from time to time. In our country, rural health services are carried out by midwives or nurses working in health homes, affiliated with family physicians in the nearest region. The density of the elderly population and the chronic health care needs of this group make it difficult to provide health services in rural areas and require health home nurses working in this field to be more competent (Demir Avcı and Gözüm, 2018). At this point, innovative services such as Tele-Prescription and Proactive Geriatric Monitoring Network come into play. With this system, elderly or bedridden patients who cannot go to health centers due to geographical obstacles or transportation difficulties can have uninterrupted access to qualified primary health care services.

Infection Control

The World Health Organization's epidemic management reports reveal that the 21st century is shaped by devastating pandemics. When today's epidemiological dynamics are examined, it is understood that the spread speed and range of pathogens have reached an unprecedented level in history. It is only a matter of time before the focuses, which were limited to a regional scale in the past, turn into a global public health crisis in parallel with the speed of intercontinental air transportation. In this regard, infectious diseases, in addition to posing a national security threat, are also a potential crisis factor on an international scale. Therefore, continuous surveillance of the prevalence of aerogenous and high-mortality contagious diseases should be at the center of health support services. As a matter of fact, current literature; It shows that patient-centered individual care processes and remote monitoring (telemedicine) applications alleviate hospital burden, optimize epidemiological risk management, and play a proactive role in predicting disease incidence (Warwick et al., 2010; Yazdani et al., 2020). The system minimizes the risk of cross-contamination in health centers of the sensitive elderly population in the chronic risk group, especially during epidemic periods.

Limiting Factors in Application

Digital Literacy

One of the biggest obstacles is that elderly patients have difficulty using smart devices and telehealth interfaces. Despite the technological developments in question, epistemological question marks continue to exist regarding the adaptation, clinical effectiveness and sustainability of these systems in geriatric care processes. Empirical evidence in the existing literature is generally limited to specific device specifications or micro-scale pilot interventions rather than macro-level applications; Indeed, the limitation of data obtained from low- and middle-income countries (LMIC) makes the generalizability of the findings difficult. In addition, structural barriers such as lack of digital literacy in the target population, high cost/accessibility constraints, algorithmic biases and deontological/ethical dilemmas significantly limit the dissemination and hierarchical integration of these technologies on a macro scale (Nair et al., 2024; Rafi, 2026).

Legal Regulations and Data Security

Remote examination and data sharing must have a clear legal basis. If receiving health care is a fundamental right, collecting and sharing health data should be protected by law, and laws and regulations regarding electronic health records should adhere to ethical principles. In order to ensure data security in electronic health records, basic conditions such as confidentiality, openness, compliance with legal regulations, system security and responsibility principle must be met.

It is necessary to determine national standards at the macro level for the software development, procurement and data security processes of Electronic Health Records (EHR) systems. Structuring and integrating national classification architectures covering different specialties in order to systematically record and categorize clinical data is a necessity for the functionality of EHR systems. In this regard, there is a need to define 'minimum health data sets' on a national scale. Additionally, standardizing the specific clinical forms of healthcare disciplines will optimize the design and interoperability of EHR software architectures. As a result, effective and sustainable integration of information technologies in the health sector; It is directly related to the making of legal and deontological regulations and the establishment of national data standards (Ay, 2016; Kluge, 2007).

References

1. Adıyaman, S., & Azizoglu, F. (2025). Digital and artificial intelligence-supported triage system in emergency department. *Journal of Original Studies*, 6, Article e2587. <https://doi.org/10.47243/jos.2857>
2. Ay, F. (2016). Elektronik hasta kayıtları: Güvenlik, etik ve yasal sorunlar. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*, 3(2), 95-103.

3. Demir Avcı, Y., & Gözüm, S. (2018). Kırsal alanda yaşayan yaşlılar için sağlık hizmeti sunum modelleri ve tele-sağlık. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 12(1), 56-67. <https://doi.org/10.21763/tjfmpe.400067>
4. Demirkıran, S., (2025). Kamu hizmetlerinin dijitalleşmesinde lider ülkeler; Estonya, Singapur, Birleşik Krallık, Norveç ve Güney Kore inceleme. *Akdeniz İİBF Dergisi*, 25(1), 43-59.
5. Gerçekler, K., & Erdem, R. (2024). Türkiye'de uzaktan sağlık hizmeti ve uzaktan muayene. *SDÜ Sağlık Yönetimi Dergisi*, 6(2), 143-166.
6. Karasu, E., & Karasu, L. (2025). *Sağlık hizmetlerinde yapay zekâ kullanımı: Dönüşüm, yenilik ve gelecek öngörülleri* (Cilt 1). Özgür Yayınları. <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1078.c4266>
7. Kılıç, T. (2017). E-sağlık, iyi uygulama örneği; Hollanda. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 203-217.
8. Kluge, E. H. W. (2007). Secure e-health: Managing risks to patient health data. *International Journal of Medical Informatics*, 76(5-6), 402-406. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2006.09.002>
9. Küçükberber, T., Gümüş, O., & Özer, S. (2019, Ekim 3-5). *Akıllı ilaç kutusu (Smart pill box)* [Bildiri sunumu]. Tıp Teknolojileri Kongresi (TIPTEKNO), Kuşadası, Aydın, Türkiye.
10. Nair, M., Svedberg, P., Larsson, I., & Nygren, J. (2024). A comprehensive overview of barriers and strategies for AI implementation in healthcare: Mixed-method design. *PLoS ONE*, 19(8), Article e0305949. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305949>
11. Rafi, S. (2026). Artificial intelligence and telemedicine in elderly healthcare: A mixed-methods study. *BMC Geriatrics*, 26, Makale 71. <https://doi.org/10.1186/s12877-025-06872-y>
12. Türkiye İstatistik Kurumu. (2022). *Kent-kır nüfus istatistikleri*. <https://veriportali.tuik.gov.tr/tr/press/49755>
13. Warwick, M., Gallagher, R., Chenoweth, L., & Cortis-Jones, R. (2010). Self-management and symptom monitoring among older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Advanced Nursing*, 66(4), 784-793. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05267.x>
14. Yazdani, A., Sharifian, R., Ravangard, R., & Shokrpour, N. (2020). *COVID-19 and information - communication technology: Common components in an interactive framework for predicting, preventing, controlling and monitoring the new COVID-19 disease* [Önbasım]. Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-49919/v1>
15. Yıldırım, J., & Çevirgen, A. (2019). Kronik hastalıkların yönetiminde bilişim teknolojileri uygulamaları. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(1), 65-73.

