

Volume 7 Issue 3 | July 2026



YENİ YÜZYIL
JOURNAL OF
MEDICAL
SCIENCES

ISSN 2687 - 5349
e- ISSN 2687 - 5411
DOI Prefix 10.46629/JMS:

 jms.yeniyuzyil.edu.tr



İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Adına Sahibi

Prof.Dr.İ. Yaşar HACISALİHOĞLU

Yönetim Yeri / Place of Management

Maltepe Mahallesi, Yılanlı Ayazma Caddesi, No:26 P.K.34010
Cevizlibağ / Zeytinburnu / İstanbul

Baş Editör / Editor in Chief

Doç.Dr. Nurcan HAMZAOĞLU

İYYÜ Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü / İstanbul Yeni Yüzyıl University Faculty Of Sciences And Literature Of Psychology

Editör / Editor

Dr. Öğretim Üyesi Elif ŞAHİN

İYYÜ Eczacılık Fakültesi / İstanbul Yeni Yüzyıl University Faculty of Pharmacy

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Responsible Editor

Prof. Dr. Mine Anğ Küçükler

İYYÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi/ İstanbul Yeni Yüzyıl University Faculty of Medicine

Dil Editörü / Language Editor

Doç. Dr. Saman HASHEMİPOUR

Haliç Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi, Amerikan Kültürü ve Edebiyatı Bölümü

Yayın Koordinatörleri / Editorial Coordinators

Arş.Gör. Gaye ESKİCİOĞLU

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü

Arş.Gör. Rana Dudu ÖCAL

İYYÜ Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü / İstanbul Yeni Yüzyıl University Faculty Of Sciences And Literature Of Psychology

Baş Editör Yardımcıları / Co-Editor in Chiefs

Dr Öğr. Üyesi Sevcan KARATAŞ

İYYÜ SHMYO / İstanbul Yeni Yüzyıl University Vocational School
Of Health Care Services

Dr Öğr. Üyesi Sercan ŞEKER

Nişantaşı Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü,
Fizyoloji Anabilim Dalı/ Nişantaşı University, Faculty of Medicine,
Department of Basic Medical Sciences, Department of Physiology

DANIŞMA KURULU /ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Ayşegül TOPAL SARIKAYA

İYYÜ Rektör Yardımcısı
Moleküler Biyoloji
ve Genetik Bölüm Başkanı

Prof. Dr. Demir BUDAK

İYYÜ Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Ömer BENDER

İYYÜ Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu Müdürü

Prof. Dr. Cüneyt ULUTİN

İYYÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Haluk İŞERİ

İYYÜ Diş Hekimliği Fakültesi
Dekani

Prof. Dr. Gül BAKTİR

İYYÜ Eczacılık Fakültesi
Dekani

YAYIN KURULU /EDITORIAL BOARD

Prof. Dr. Handan AYHAN

İYYÜ Diş Hekimliği Fakültesi
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Halis DOKGÖZ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Mehmet SUNAY YAVUZ

Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Hülya YÜKSELOĞLU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Adli Tıp Enstitüsü Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Fatih PARMAKSIZOĞLU

Anadolu Medical Center-John Hopkins
Medicine Nöroşirürji

Prof. Dr. Serdar KAHRAMAN

Anadolu Medical Center-John Hopkins
Medicine Nöroşirürji

Prof. Dr. Hakan GERÇEKOĞLU

Kardiyoloji

Prof. Dr. Mustafa SOYLU

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Kardiyoloji ABD

Prof. Dr. Elif Sinem BİRELLER

Acıbadem Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Akın USTA

Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Taner GÜVEN

Haliç Üniversitesi
Tıp Fakültesi Öğretim üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Ayla TİSİNLİ

İYYÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Meriç KARACAN

İYYÜ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Şeyda Şebnem ÖZCAN

İYYÜ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

**Dr. Öğretim Üyesi Yasemin SANAL
ÖZCAN**

Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Psikoloji Bölümü

Dr. Öğretim Üyesi Arzu DİKİCİ

Arel Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi

Dr. Öğretim Üyesi Ece ALAGÖZ

Maltepe Üniversitesi Sağlık
Yüksekokulu

YAYIN TÜRÜ

3 Aylık Ulusal Süreli Yayın

Baskı ISSN 2687-5349

Online ISSN 2687-5411

DOI Prefix: 10.46629/JMS





EDİTÖRDEN / EDITORIAL

V

Editörden / Editorial

Nurcan Hamzaoglu, Elif Şahin

DERLEME / REVIEW

93

Hidroksiapatit–Glukozamin–Kondroitin Sülfat Kompozitleri: Kemik Rejenerasyonunda Güncel Eğilimler

Hydroxyapatite–Glucosamine–Chondroitin Sulfate Composites: Current Trends in Bone Regeneration

Tuğçe KÜÇÜKALİ, Hande ERENŞOY, Serap AYAZ SEYHAN,
Dilek BİLGİÇ ALKAYA

106

Simbiyotik Yapay Zeka Teşhisi: Klinik Karar Destek Sistemlerinde Makine Öğrenmesi Modellerinin Hekimlere Gerçek Zamanlı Eğitimi İçin Bir Tersine Mentorluk Çerçevesi

Symbiotic AI Diagnosis: A Reverse Mentorship Framework for Clinical Decision Support through Real-Time Physician Training by Machine Learning Models

Ufuk Burak KARCIOĞLU

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

119

Metformin ve Sitagliptin Etkin Maddelerini İçeren Farmasötik Preparatlardaki Nitrozamin Safsızlıklarının Araştırılması

Investigation of Nitrosamine Impurities in Pharmaceutical Preparations Containing Metformin and Sitagliptin Active Ingredients

Şana SUNGUR, Cansel DEMETGÜL

129

Gastronomi, Mutfak Sanatları ve Aşçılık Öğrencilerinin Güvenlik Kültürü Bağlamında İş Sağlığı ve Güvenliği Yaklaşımları

Occupational Health and Safety Approaches of Gastronomy, Culinary Arts, and Culinary Students within the Context of Safety Culture

Sinan CEYLAN, Ahmet YURTÇU



Yeni Yüzyıl Journal of Medical Sciences



Doç. Dr. Nurcan Hamzaoglu

İYYÜ Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü

Istanbul Yeni Yüzyıl University Faculty Of Sciences
And Literature Department of Psychology

Yeni Yüzyıl Journal of Medical Sciences’ın bu sayısında (Cilt 7, Sayı 3), sağlık bilimlerinin farklı alanlarından dört güncel çalışmayı ilginize sunuyoruz.

Bu sayımızda yer alan ilk makale, "**Hidroksiapatit–Glukozamin–Kondroitin Sülfat Kompozitleri: Kemik Rejenerasyonunda Güncel Eğilimler**" başlığını taşımaktadır. Çalışma, özellikle son 10 yılda hidroksiapatit, glukozamin, kondroitin sülfat, kemik doku mühendisliği ve osteokondral rejenerasyon anahtar kelimeleri kullanılan çalışmaları değerlendirmektedir. İkinci makale olan "**Simbiyotik Yapay Zeka Teşhisi: Klinik Karar Destek Sistemlerinde Makine Öğrenmesi Modellerinin Hekimlere Gerçek Zamanlı Eğitimi İçin Bir Tersine Mentorluk Çerçevesi**" ise yapay zekânın hekimler için gerçek zamanlı bir eğitsel aktör olarak işlev görüp göremeyeceğini ele almaktadır. Üçüncü makale olarak "**Metformin ve Sitagliptin Etkin Maddelerini İçeren Farmasötik Preparatlardaki Nitrozamin Safsızlıklarının Araştırılması**" ise aktif farmasötik bileşen olarak metformin ve sitagliptin içeren ilaçlardaki N-nitrosodimetilamin (NDMA) ve N-nitrosodietilamin (NDEA) içeriklerinin belirlenmesi yönündedir. Son olarak "**Gastronomi, Mutfak Sanatları ve Aşçılık Öğrencilerinin Güvenlik Kültürü Bağlamında İş Sağlığı ve Güvenliği Yaklaşımları**" makalesi ise Gastronomi ve Mutfak Sanatları ile Aşçılık bölümü öğrencilerinin iş sağlığı ve güvenliği yaklaşımlarını bilgi, farkındalık ve tutum düzeyleri değerlendirmektedir.

Sayıda yer alan bu çalışmaların ilgili disiplinlere katkı sağlamasını umuyor; yazarlarımıza, hakemlerimize ve yayın kurulumuza teşekkür ediyoruz.

Doç. Dr. Nurcan Hamzaoglu

Baş Editör



Dr. Öğretim Üyesi Elif Şahin

İYYÜ Eczacılık Fakültesi

Istanbul Yeni Yüzyıl University Faculty of Pharmacy

In this issue of the Yeni Yüzyıl Journal of Medical Sciences (Volume 7, Issue 3), we are pleased to present four current studies from different fields of health sciences.

The first article in this issue is entitled "**Hydroxyapatite–Glucosamine–Chondroitin Sulfate Composites: Current Trends in Bone Regeneration**". The study evaluates research conducted particularly over the last 10 years using the keywords hydroxyapatite, glucosamine, chondroitin sulfate, bone tissue engineering, and osteochondral regeneration. The second article, "**Symbiotic Artificial Intelligence Diagnosis: A Reverse Mentoring Framework for the Real-Time Training of Physicians by Machine Learning Models in Clinical Decision Support Systems**" examines whether artificial intelligence can function as a real-time educational actor for physicians. The third article, "**Investigation of Nitrosamine Impurities in Pharmaceutical Preparations Containing the Active Ingredients Metformin and Sitagliptin**" focuses on the determination of the contents of N-nitrosodimethylamine (NDMA) and N-nitrosodiethylamine (NDEA) in pharmaceuticals containing metformin and sitagliptin as active pharmaceutical ingredients. Finally, the article "**Occupational Health and Safety Approaches of Gastronomy, Culinary Arts, and Cookery Students in the Context of Safety Culture**" evaluates the occupational health and safety approaches of students in the Departments of Gastronomy and Culinary Arts and Cookery in terms of their levels of knowledge, awareness, and attitudes.

We hope that the studies included in this issue will contribute to their respective disciplines, and we would like to thank our authors, reviewers, and editorial board for their valuable contributions.

Assoc. Prof. Dr. Nurcan Hamzaoglu

Editor-in-Chief

Hidroksiapatit–Glukozamin–Kondroitin Sülfat Kompozitleri: Kemik Rejenerasyonunda Güncel Eğilimler

Hydroxyapatite–Glucosamine–Chondroitin Sulfate Composites: Current Trends in Bone Regeneration

Tuğçe KÜÇÜKALİ¹, Hande ERENŞOY², Serap AYAZ SEYHAN³, Dilek BİLGİÇ ALKAYA⁴

TK: [0009-0000-6348-5031](#), HE: [0000-0003-0643-9199](#), SAS: [0000-0001-5908-2766](#),
DBA: [0000-0002-7837-0250](#)

¹Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Analitik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Dr. Öğretim Üyesi, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Doç. Dr., Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Prof. Dr., Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Kemik rejenerasyonu, özellikle kemiğin doğal iyileşme kapasitesinin yetersiz olduğu kritik büyüklükteki defektlerin tedavisinde, ortopedide önemli bir klinik zorluk olmaya devam etmektedir. Doğal kemiğin mineral fazını yakından taklit eden bir kalsiyum fosfat seramiği olan hidroksiapatit (HAp), mükemmel biyo-uyumluluğu ve osteokondüktif özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, kırılabilirliği ve sınırlı mekanik dayanıklılığı uygulamasını kısıtlamaktadır. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için, glukozamin (GS) ve kondroitin sülfat (CS) gibi biyolojik olarak aktif glikozaminoglikanların ile umut vadeden bir strateji olarak ortaya çıkmıştır. Bu biyomoleküller sadece hücre dışı matris organizasyonunda önemli bir rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda osteoblast proliferasyonu, ve inflamasyon gibi hücrel süreçleri aktif olarak düzenlemektedir.

Bu inceleme, HAp–GS–CS bazlı kompozit sistemlerdeki son gelişmeleri, tasarım, yapı ve biyolojik performanslarına odaklanarak değerlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiapatit, Glukozamin, Kondroitin sülfat, Nanokompozit

Abstract

Bone regeneration remains a significant clinical challenge in orthopedics, particularly in the treatment of critical-sized defects where the bone's natural healing capacity is insufficient. Hydroxyapatite (HAp), a calcium phosphate ceramic that closely mimics the mineral phase of natural bone, is widely used due to its excellent biocompatibility and osteoconductive properties. However, its brittleness and limited mechanical strength restrict its application. To overcome these limitations, biologically active glycosaminoglycans such as glucosamine (GS) and chondroitin sulfate (CS) have emerged as a promising strategy. These biomolecules not only play a crucial role in extracellular matrix organization but also actively regulate cellular processes such as osteoblast proliferation and inflammation. This review evaluates recent advances in HAp–GS–CS-based composite systems, focusing on their design, structure, and biological performance.

Keywords: Hydroxyapatite, Glucosamine, Chondroitin sulfate, Nanocomposite

1. Giriş

Kemik dokusu, belirli bir düzeye kadar kendi kendini onarma kapasitesine sahip dinamik bir yapıdır. Ancak travma, tümör veya osteoartrit gibi durumlar sonucu oluşan büyük kemik defektleri, doğal iyileşme kapasitesinin yetersiz kalmasına neden olmakta ve önemli klinik zorluklar oluşturmaktadır (1). Bu durum, kemik rejenerasyonunu destekleyecek alternatif tedavi stratejilerine olan ilgiyi artırmış ve özellikle doku mühendisliği yaklaşımlarını ön plana çıkarmıştır.

Kemik doku mühendisliği, hasarlı kemiğin yenilenmesini destekleyen biyoyumlu üç boyutlu (3D) iskelelerin geliştirilmesine odaklanmaktadır. Bu alandaki temel yaklaşımlardan biri, doğal kemiğin yapısal, kimyasal ve biyolojik özelliklerini taklit eden biyomimetik malzemelerin tasarlanmasıdır. Doğal kemik dokusu; kolajen ve glikozaminoglikanlardan oluşan organik bir matris ile inorganik mineral fazın birleşiminden oluşan kompleks bir nanokompozit yapı sergiler. Bu nedenle, kemiğin mineral bileşenine kimyasal olarak benzeyen biyoseramikler, kemik rejenerasyonu çalışmalarında önemli bir yer edinmiştir.

Bu biyoseramikler arasında hidroksiapatit (HAp), yaklaşık 1,67 Ca/P molar oranına sahip kristal yapısı sayesinde kemik ve dişlerin mineral fazına yüksek derecede benzerlik göstermektedir. Mükemmel biyoyumluluğu, biyoaktivitesi ve osteokondüktif özellikleri nedeniyle HAp; kemik rejenerasyonu, implant kaplamaları ve ilaç taşıma sistemleri gibi birçok biyomedikal uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır (2,3). Bununla birlikte, saf HAp'nin kırılabilir yapısı ve düşük mekanik dayanımı, tek başına kullanımını sınırlamaktadır. Bu sınırlamaları aşmak amacıyla, HAp'nin farklı polimerlerle birleştirildiği kompozit sistemler geliştirilmiş ve böylece biyolojik aktivite korunurken mekanik performans artırılması hedeflenmiştir.

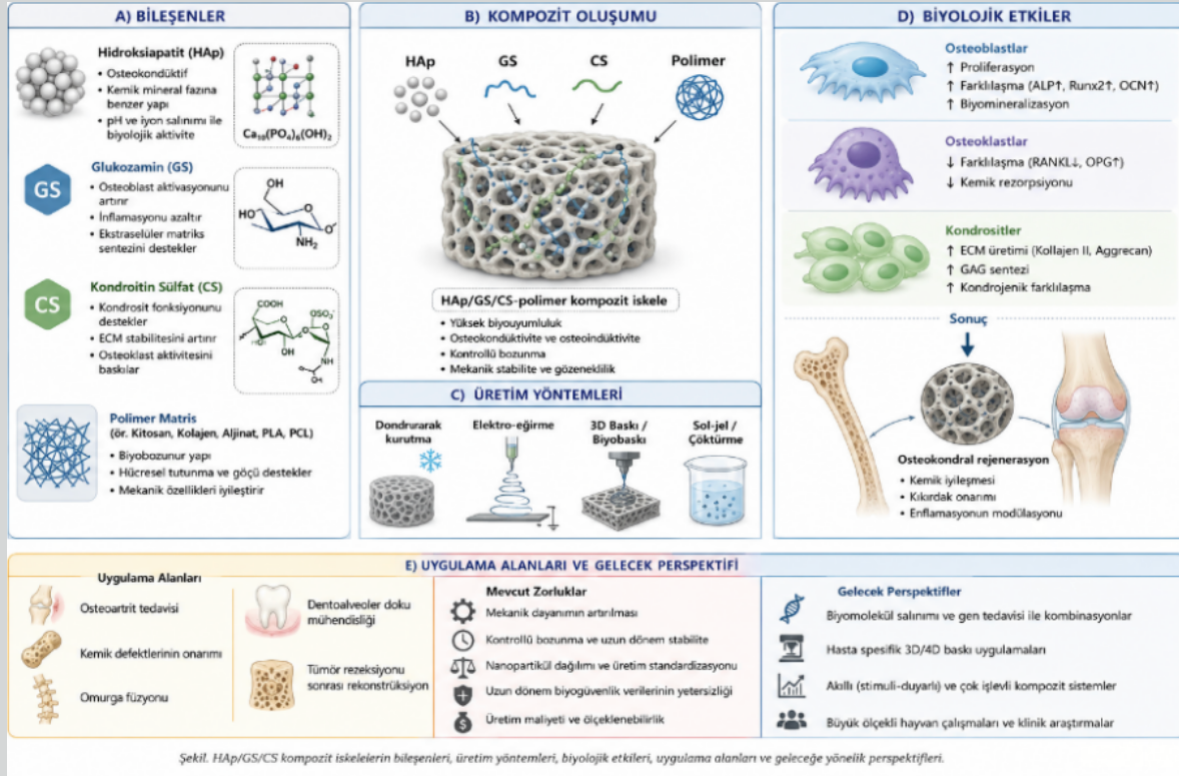
HAp üretiminde kullanılan sentez yöntemleri arasında kimyasal çöktürme yöntemi, basitliği ve maliyet etkinliği nedeniyle en yaygın tercih edilen yöntemlerden biridir (4). Sentez sırasında sıcaklık, pH ve reaksiyon süresi gibi parametreler; oluşan kristallerin boyutunu, morfolojisini ve yüzey özelliklerini doğrudan etkileyerek biyolojik performans üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Ayrıca son yıllarda, balık kemikleri

ve deniz kabukları gibi doğal kaynaklardan elde edilen HAp yapılarında bulunan magnezyum, karbonat ve silikat gibi eser iyonların osteoblast aktivitesini artırdığı ve kemik oluşumunu desteklediği bildirilmiştir (5,6). Bu bulgular, biyomimetik özelliklerin geliştirilmesinde doğal kaynaklı HAp kullanımına olan ilgiyi artırmıştır.

HAp'nin mekanik ve biyolojik özelliklerini daha da geliştirmek amacıyla, sentetik ve doğal polimerlerle oluşturulan hibrit kompozit sistemler üzerinde yoğun çalışmalar yürütülmektedir. Poli(ε-kaprolakton) (PCL) ve polilaktik asit (PLA) gibi sentetik polimerler mekanik dayanım ve kontrollü bozunma özellikleri sağlarken; kolajen, kitosan ve aljinat gibi doğal polimerler hücresel etkileşimler açısından avantaj sunmaktadır (7). Özellikle kitosan; biyoyumluluğu, biyobozunabilirliği ve antibakteriyel özellikleri sayesinde kemik ve kırıldak doku mühendisliği uygulamalarında dikkat çekmektedir. HAp ile doğal polimerlerin bir araya getirildiği bu hibrit yapılar, doğal kemik dokusunu daha başarılı şekilde taklit eden iskelelerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Bunun yanında, hücre dışı matrisin temel bileşenlerinden olan glukozamin (GS) ve kondroitin sülfat (CS) da kemik ve kırıldak metabolizmasındaki rolleri nedeniyle giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Glukozamin, glikozaminoglikan sentezi için öncü molekül olarak görev yaparken; kondroitin sülfat hücre dışı matris bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunmaktadır. Bu iki bileşenin birlikte kullanımının osteoblast aktivitesini artırdığı, osteoklast farklılaşmasını ise baskıladığı ve böylece kemik oluşumunu destekleyen bir mikroçevre oluşturduğu bildirilmiştir (8). Bu nedenle GS ve CS'nin, HAp/polimer esaslı doku mühendisliği sistemlerine entegre edilmesi, kemik rejenerasyon kapasitesini artıracak umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Bu derlemede PubMed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında yayımlanan güncel çalışmalar incelenmiş; hidroksiapatit, glukozamin, kondroitin sülfat, kemik doku mühendisliği ve osteokondral rejenerasyon anahtar kelimeleri kullanılmıştır. Özellikle son 10 yılda yayımlanan deneysel ve klinik çalışmalar değerlendirmeye alınmıştır.



Şekil 1. HAp/GS/CS kompozit iskelelerin bileşenleri, üretim yöntemleri, biyolojik etkileri, uygulama alanları

2. Hidroksiapatit–Glukozamin–Kondroitin Sülfat

2.1. Sentez ve Özellikleri

Kemik doku mühendisliğinde geliştirilen biyomimetik sistemlerde, yalnızca biyoyumlu bir yapı oluşturmak değil, aynı zamanda doğal kemik oluşum mekanizmalarını taklit edebilmek de büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, hidroksiapatit (HAp) sentezinde biyolojik makromoleküllerin kullanımı son yıllarda dikkat çekmiştir. Özellikle kondroitin sülfat (CS), yapısında bulunan sülfat ve karboksilat grupları sayesinde yüksek negatif yük yoğunluğuna sahip olup inorganik katyonları bağlayabilmektedir. Bu özellik, HAp kristallerinin çekirdeklenmesi ve büyümesi sırasında yönlendirici bir rol üstlenmesini sağlamaktadır (9). Böylece CS, yalnızca biyolojik

bir bileşen değil, aynı zamanda biyomimetik mineralizasyon sürecini kontrol eden aktif bir yapı taşı olarak değerlendirilmektedir.

CS'nin bu yönlendirici etkisi, özellikle kitosan temelli kompozit sistemlerde daha belirgin hale gelmektedir. Kitosan-kondroitin sülfat/hidroksiapatit (Kitosan-CS/HAp) kompozitleri; dondurarak kurutma, çöktürme ve in situ sentez gibi yöntemlerle üretilmektedir. Bu sistemlerde, kitosanın pozitif yüklü amin grupları ile CS'nin negatif yüklü fonksiyonel grupları arasında oluşan elektrostatik etkileşimler, HAp nanopartiküllerinin organik matris içerisinde homojen şekilde dağılmasını sağlamaktadır (10). Bu homojen dağılım, yalnızca yapısal bütünlüğü artırmakla kalmamakta, aynı zamanda hücresel etkileşimler açısından daha uygun bir mikroçevre oluşturmaktadır.

Benzer şekilde glukozamin (GS) de kemik ve kırıkta rejenerasyonunda önemli biyolojik işlevlere sahip bir molekül olarak öne çıkmaktadır. Glukozamin; kondroitin sülfat ve hyaluronik asit gibi kompleks glikozaminoglikanların sentezi için temel biyokimyasal öncül olan doğal bir amino monosakkarittir (11,12). Ancak GS'nin rolü yalnızca yapısal bileşen oluşumuyla sınırlı değildir. Yapılan çalışmalar hücresel proteinleri modifiye ederek osteoklast farklılaşmasını baskılayabildiğini ve böylece kemik yıkımını azaltabildiğini göstermektedir (13). Bu nedenle GS, yalnızca destekleyici bir biyomolekül değil, aynı zamanda kemik metabolizmasını düzenleyen terapötik bir ajan olarak değerlendirilmektedir.

Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar, doğal veya sentetik polimerleri içeren çok sayıda HAp bazlı kompozit sistemin geliştirildiğini göstermektedir. Bu sistemlerde kullanılan üretim yöntemleri, malzeme bileşimi ve biyolojik performanslar büyük çeşitlilik göstermektedir. Özellikle biyomimetik sentez, elektro-eğirme, liyofilizasyon ve 3D baskı gibi teknikler sayesinde osteokondral uygulamalara yönelik çok katmanlı ve fonksiyonel yapılar elde edilmektedir. Literatürde bildirilen bu çalışmaların genel özeti Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Kemik ve Kırıkta Doku Mühendisliğinde Kullanılan Hidroksiapatit Esaslı Biyomimetik Kompozitlerin Üretim Yöntemleri ve Hücresel Yanıtları

Materyal Bileşimi	Üretim Yöntemi	Biyoyararlanım	Kaynak
Kolajen, nano-hidroksiapatit (nHAp)	Çift katmanlı iskele üretimi	Tavşan dizinde osteokondral defekt onarımını, kolajen I ve II pozitif hücre alanlarını artırır.	(14)
Kolajen, nano-hidroksiapatit, glikozaminoglikan	Kendi düzenleyen sentez	kendini biyomimetik Spinal füzyon uygulamalarında kemik hücreleri organizasyonu sağlar.	(9)
Mg, Zn, Li, Sr, B gibi iyon katkılı HAp türevleri	İyon katkılama baskı	ve 3D Yüksek biyoyumluluk, kırıkta iyileşmesi	(15)
Kitosan, kalsiyum fosfat	Porlu (gözenekli) eldesi	iskele Mezenkimal kök hücrelerin (MSC) tutunmasını, çoğalmasını ve kırıkta oluşumunu uyarır.	(16)
Heparin/heparan sülfat (GAG) türevleri (dp10, dp12, dp14 oligosakkaritler) + BMP-2 + PCL (polikaprolakton) kopolimerler	Elektroeğirme	Kemik rejenerasyonu için gelişmiş biyoaktif iskele platformu	(17)
Kitosan, kondroitin sülfat, doğal HAp	Çift polisakkaritli (in situ) nanohibrit sentez	Kemik doku mühendisliği için artırılmış biyoyumluluk sunar.	(18)

Hidroksiapatit, kondroitin sülfat	Tiyol/amin gruplarıyla fonksiyonelleştirme	Oksidatif stresi hafifletirken sinerjik kemik doku rejenerasyonu sağlar.	(19)
β -trikalsiyum fosfat (β -TCP)	3D baskı	İskeletin biyolojik yanıtını ve yeni kemik oluşumu kapasitesini artırır.	(20)
Balık pulu kolajeni, oksitlenmiş kondroitin sülfat, PEGDA	Enjekte edilebilir, katmanlı hidrojel fotokürleme	çift ve Osteokondral defekt onarımını yüksek mekanik stabilite ile destekler.	(21)
Kitosan, amilopektin, kondroitin sülfat, doğal HAp	Dondurarak kurutma	MG-63 hücrelerinde yüksek çoğalma, ALP aktivitesi ve tip-1 kolajen üretimi sağlar.	(22)
Hidroksiapatit, kitin, kitosan, hipofiz ekstraktı	İskele şekillendirme ekstraktı katkısı	ve Eklem kondrositlerinin kondrogenezini indükler.	(23)
Kondroitin sülfat, hiyalüronik asit, metakrilat	PolyHIPE tekniği ile monolitik iskele eldesi	ile In vitro ortamda kemik ve kırıkta gelişimini destekler.	(24)
Kondroitin sülfat	Elektro-eğirme ile gözenekli nanofiber	3D ACAN ve COL2 ekspresyonunu artırır, immünosupresif etki ile kırıkta yenilenmesini hızlandırır.	(25)
Hidroksiapatit, kondroitin sülfat	Kondroitin sülfat şablon aracılı biyomimetik sentez	Doğal kemiğe benzeyen nano-pul hidroksiapatit kristalleri oluşumu sağlar.	(26)
Glukozamin, hiyalüronik asit metakrilat (HAMA)	Kompozit 3D baskı ve fotokürleme	Yük taşıyan osteokondral bölgelerin rejenerasyonu için stabil ortam sunar.	(27)
Kitosan, kondroitin sülfat, nano-biyocam veya nano-SiO ₂	Liyofilizasyon kompozit sentezi	bazlı Biyomineralizasyonu ve hücre tutunmasını güçlü oranda artırır.	(28)
Kitosan, nano-hidroksiapatit	Çift katmanlı (bi-layered) iskele tasarımı	Keçi kemik iliği stromal hücreleri tohumlandığında güçlü doku iskeleti sağlar.	(29)
Kolajen (Tip II ve demineralize matriks), hidroksiapatit	Kompozit şekillendirme	Tavşan kırıkta defektlerinin hücresel onarımını iyileştirir. diz eklemine	(30)
Kitin, kitosan, hidroksiapatit	Genipin bağlama ile çapraz	Sığır diz kondrositleri için uzun süreli ve stabil in vitro kültür imkanı sunar.	(31)

Aljinat, kitosan, kolajen, hidroksiapatit	Elektro-eğirme	Hücre dışı matris görevi görerek hücrelerin doğal formunda gelişmesini sağlar.	(32)
Kitosan, aljinat, hidroksiapatit	3D baskı	Kıkırdak onarımı için yüksek hücre canlılığına sahip hibrit platform oluşturur.	(33)
Jelatin, kitosan, sıgır kemiğinden elde edilen HAp	Basit sentezi ve karışımı	hidroksiapatit ve kompozit Doku mühendisliğinde kullanılmak üzere hücre toksisitesi içermeyen temel oluşturur.	(34)
Kitosan, hidroksiapatit, poli-L lizin	Yüzey modifikasyonu	MC3T3-E1 preosteoblast canlılığını ve osteojenik aktiviteyi destekler.	(35)
Hidroksiapatit, kitosan	Çift katmanlı sentez	Osteokondral doku mühendisliği için keçi iliği hücrelerinin farklılaşmasına olanak tanır.	(36)
Hidroksiapatit, kitosan, kondroitin sülfat	İnorganik-organik kompozit eldesi	Sitotoksisite testleri ve kemik ikamesi olarak yüksek uyum gösterir.	(37)

Tablo 1 incelendiğinde, çalışmaların büyük çoğunluğunun biyomimetik ve hibrit iskele tasarımlarına odaklandığı görülmektedir. Bununla birlikte, özellikle osteokondral doku mühendisliği uygulamalarında 3D baskı teknolojileri ve çok katmanlı yapıların giderek daha fazla tercih edildiği dikkat çekmektedir. Ayrıca GS ve CS'nin kompozit yapılara entegrasyonunun; hücre tutunması, proliferasyon, osteojenik farklılaşma ve biyomineralizasyon üzerinde olumlu etkiler sağladığı ve bu bileşenlerin kemik rejenerasyonu açısından önemli biyolojik avantajlar sunduğu bildirilmektedir.

2.2. Yapısal, Morfolojik ve Mekanik Özellikler

HAp bazlı kompozit sistemlerin biyolojik performansı yalnızca kimyasal bileşimlerine değil, aynı zamanda morfolojik ve mekanik özelliklerine de doğrudan bağlıdır. Bu nedenle sentez parametreleri ve kullanılan biyopolimerlerin, oluşan kristal yapısı üzerindeki etkileri ayrıntılı şekilde araştırılmaktadır. Özellikle kondroitin sülfatın konsantrasyonu,

HAp kristallerinin morfolojisini belirleyen temel faktörlerden biri olarak öne çıkmaktadır. Düşük CS konsantrasyonlarında kısa lif benzeri HAp kristalleri oluşurken, yüksek CS konsantrasyonlarında nanopul benzeri kristal yapılar elde edilmektedir (26). Bu durum, CS'nin mineralizasyon sürecini yalnızca başlatmadığını, aynı zamanda kristal büyümesini yönlendirdiğini göstermektedir.

Morfolojik değişimlerin yanı sıra, kompozitlerin gözenek yapısı da kemik rejenerasyonu açısından kritik öneme sahiptir. Kitosan-CS/HAp iskelelerinin mikro ve makro boyutlarda birbirine bağlı gözenekli yapı sergilediği ve bu sayede hücre göçü, besin transferi ve doku içi vaskülarizasyonu desteklediği bildirilmektedir. Ayrıca kompozite CS eklenmesiyle birlikte, saf kitosan iskelelere kıyasla şişme kapasitesinin azaldığı ancak termal stabilitenin arttığı gözlemlenmiştir (22). Bu sonuçlar, CS'nin yalnızca biyolojik değil, aynı zamanda fiziksel ve yapısal özellikler üzerinde de belirleyici rol oynadığını göstermektedir.

Kemik doku mühendisliği uygulamalarında bir diğer önemli kriter ise mekanik dayanımdır. Geliştirilen iskelelerin, doğal kemiğin yük taşıma kapasitesine belirli ölçüde yaklaşabilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda, kitosan:CS:HAp ağırlık oranının 35:5:60 olduğu sistemlerde basma dayanımının 2.69–7.62 MPa arasında değiştiği rapor edilmiştir. Elde edilen bu değerlerin süngerimsi kemik ikamesi için gerekli standartları karşıladığı belirtilmektedir. Ayrıca HAp veya nano-HAp katkısının elastik modülü ve genel mekanik stabiliteyi önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (38). Böylece organik ve inorganik fazların birlikte kullanımıyla hem biyolojik hem de mekanik açıdan daha dengeli kompozit sistemler elde edilebilmektedir.

2.3. Biyolojik ve Terapötik Özellikler

HAp temelli kompozit sistemlerin başarısı yalnızca yapısal uygunluklarına değil, aynı zamanda hücresel düzeyde oluşturdıkları biyolojik yanıtı da bağlıdır. Bu nedenle son yıllarda, glukozamin (GS) ve kondroitin sülfatın (CS) osteojenik ve terapötik etkileri üzerine yoğun çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Özellikle GL ve CS'nin birlikte kullanılması durumunda ortaya çıkan sinerjik etkinin, hücresel biyouyumluluk ve kemik rejenerasyonu açısından önemli avantajlar sağladığı bildirilmektedir (27).

Bu sinerjik etkinin temelinde, GS ve CS'nin kemik metabolizmasını farklı mekanizmalar üzerinden düzenlemesi yer almaktadır. Kwan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kondroitin sülfat ve glukozamin sülfatın birlikte kullanımının osteoartritli kemik osteoblastlarının pro-rezorptif özelliklerini belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (39). Bunun yanında, bu

kombinasyonun alkalın fosfataz (ALP) aktivitesini ve tip I kollajen üretimini artırarak biyomineralizasyon sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir. Bulgular, GS-CS bazlı kompozitlerin yalnızca pasif destek materyalleri olmadığını; aksine osteojenik farklılaşmayı aktif biçimde yönlendiren biyofonksiyonel sistemler olduğunu ortaya koymaktadır.

Osteojenik etkilerinin yanı sıra, CS'nin inflamatuvar yanıtları baskılayıcı özellik gösterdiği ve böylece doku rejenerasyon sürecine çift yönlü katkı sağladığı belirtilmektedir (40). Bu durum özellikle osteoartrit gibi inflamasyon temelli hastalıklarda önem taşımaktadır. Nitekim glukozamin ve kondroitin sülfatın biyolojik ve klinik etkileri; in vitro çalışmalar, klinik deneyler ve meta-analizler aracılığıyla kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir. Literatürde yer alan bu çalışmaların özeti Tablo 2'de sunulmuştur. Çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, GS ve CS'nin inflamasyonu azaltma, kemik rezorpsiyonunu baskılama ve kırık-döküm kemik rejenerasyonunu destekleme açısından olumlu etkiler gösterdiği görülmektedir. Özellikle osteoartrit tedavisine yönelik klinik çalışmalarda, bu moleküllerin kombine kullanımının semptomatik rahatlama sağladığı ve bazı durumlarda yapısal iyileşmeye katkıda bulunduğu bildirilmiştir (41–45). Bununla birlikte, klinik sonuçlar arasındaki farklılıklar; doz, uygulama süresi, hasta grubu ve formülasyon farklılıklarından kaynaklanabilmekte olup standartlaştırılmış protokollere olan ihtiyacı ortaya koymaktadır. Buna rağmen mevcut bulgular, GS ve CS içeren biyomimetik kompozitlerin kemik ve osteokondral doku mühendisliği uygulamaları için umut verici biyomalzemeler arasında yer aldığını göstermektedir.

Tablo 2. Glukozamin ve Kondroitin Sülfat Kombinasyonlarının Osteoartrit ve Kemik Rezorpsiyonu Üzerindeki Etkinliği

Çalışma Konusu / Türü	Biyoyararlanım	Kaynak
İnsan osteoartritik subkondral kemik osteoblastları üzerinde in vitro temel bilim çalışması	Kondroitin ve glukozamin sülfatın kombine kullanımı, insan osteoartritli kemik osteoblastlarının pro-rezorptif özelliklerini sinerjik olarak azaltır.	(40)
Glukozamin/Kondroitin Artrit Müdahale Deneyi (GAIT) - Klinik Deney	Ağrılı diz osteoarriti olan hastalarda kondroitin sülfat ve glukozaminin tek başına veya kombinasyon halinde kullanımının semptomatik rahatlama sağladığı, özellikle orta-şiddetli ağrısı olanlarda kombine kullanımın semptomlar üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.	(41)
Diz osteoarriti ilerlemesi üzerine klinik takip raporu (GAIT)	Glukozamin ve/veya kondroitin sülfatın diz osteoarritinin progresyonu üzerindeki etkilerini incelemiş ve n hastalığın gidişatını nasıl değiştirebileceğini değerlendirmiştir.	(42)
İnsanlarda farmakokinetik analiz	Glukozamin ve kondroitin sülfatın ayrı ayrı veya kombinasyon halinde ağızdan alınmasının farmakokinetik profillerini ortaya koymuştur.	(43)
Sistemik kalite değerlendirmesi ve meta-analiz	Osteoartrit tedavisinde glukozamin ve kondroitin sülfat kullanımına dair yapılan randomize klinik denemeleri incelemiştir.	(44)
Kapsamlı meta-analiz	Diz osteoartritinde glukozamin ve kondroitinin sadece semptomları hafifletmekle kalmayıp yapısal etkinliği istatistiksel olarak açıklanmıştır	(45)
Derleme çalışması	Osteoartrit semptomlarının tedavisinde glukozamin ve kondroitinin etkinliğine dair veriler analiz edilmiştir.	(46)

Literatürde bildirilen çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, HAp bazlı kompozit sistemlerin biyolojik performans açısından umut verici sonuçlar sunduğu görülmektedir. Bununla birlikte, kullanılan kompozit bileşenleri ve üretim yöntemleri arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin, kolajen ve glikozaminoglikan içeren sistemler doğal hücre dışı matrise yüksek biyolojik benzerlik göstermeleri nedeniyle hücre tutunması ve doku entegrasyonu açısından avantaj sağlarken, düşük mekanik dayanımları nedeniyle yük taşıyan bölgelerde sınırlı kullanım potansiyeline sahiptir (9,14). Buna karşılık PCL ve PLA gibi sentetik polimerlerle desteklenen kompozitler daha yüksek mekanik stabilite sunmakta, ancak biyolojik etkileşim açısından doğal polimerlere kıyasla daha düşük hücresel yanıt oluşturmaktadır (7).

Benzer şekilde, kitosan temelli kompozitler biyouyumluluk, biyobozunabilirlik ve antibakteriyel özellikleri sayesinde kemik doku mühendisliği için önemli avantajlar sunmaktadır. Ancak kitosanın yüksek hidrofilik yapısı ve düşük mekanik dayanımı, tek başına kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle HAp ve CS ile oluşturulan hibrit sistemlerin hem mekanik dayanımı hem de osteojenik aktiviteyi artırdığı bildirilmektedir (18,22,37). Özellikle nano-HAp içeren sistemlerin hücre proliferasyonu ve biyomineralizasyon üzerinde olumlu etkiler göstermesi, bu yapıların osteokondral uygulamalar açısından dikkat çekici olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, nanopartikül dağılımının homojen şekilde kontrol edilememesi ve uzun dönem bozunma davranışlarının tam olarak açıklanamamış olması önemli sınırlılıklar arasında yer almaktadır.

Üretim yöntemleri açısından değerlendirildiğinde ise, dondurarak kurutma ve elektro-eğirme teknikleri yüksek gözeneklilik ve hücre infiltrasyonu açısından avantaj sağlarken, mekanik dayanımın düşük kalması önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. Buna karşın 3D baskı teknolojileri, gözenek mimarisinin kontrollü şekilde tasarlanabilmesine olanak sağlayarak hasta spesifik iskele üretimi açısından önemli bir potansiyel sunmaktadır (15,20,27,33). Ancak 3D baskı uygulamalarında biyomalzemelerin baskılanabilirlik özellikleri, üretim maliyeti ve ölçeklenebilirlik gibi

teknik sorunlar halen tam anlamıyla çözülebilmemiş değildir. Bu durum, laboratuvar ortamında başarılı sonuçlar veren birçok sistemin klinik uygulamaya aktarılmasını sınırlandırmaktadır.

GS ve CS içeren sistemlerin biyolojik etkileri değerlendirildiğinde, bu moleküllerin inflamasyonu baskılama, osteoblast aktivitesini artırma ve osteoklast farklılaşmasını azaltma gibi çok yönlü etkiler gösterdiği anlaşılmaktadır (39,40). Bununla birlikte, klinik çalışmalarda bildirilen sonuçların her zaman tutarlı olmadığı görülmektedir. Bazı çalışmalarda semptomatik iyileşme ve yapısal koruyucu etkiler bildirilirken, bazı meta-analizlerde etkinliğin sınırlı düzeyde olduğu ifade edilmiştir (41–45). Bu farklılıkların; kullanılan doz, uygulama süresi, hasta popülasyonu ve biyomalzeme formülasyonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Dolayısıyla mevcut veriler umut verici olsa da, GS-CS temelli kompozitlerin klinik etkinliğinin net olarak ortaya konabilmesi için standardize edilmiş, uzun süreli ve geniş ölçekli klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Genel olarak değerlendirildiğinde, HAp/GS/CS temelli biyomimetik kompozitler kemik ve osteokondral doku mühendisliği açısından yüksek potansiyel taşımaktadır. Ancak mevcut çalışmaların büyük çoğunluğu in vitro veya hayvan modeli düzeyinde kalmakta olup klinik translasyon aşamasında önemli boşluklar bulunmaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmaların; uzun dönem biyogüvenlik, mekanik dayanımın optimize edilmesi, kontrollü bozunma kinetiği ve hasta spesifik üretim stratejilerine odaklanması, bu biyomalzemelerin klinik uygulamaya aktarılmasını hızlandırabilir.

3. Gelecek Perspektifleri

Bu derleme, glukozamin (GS) ve kondroitin sülfat (CS) ile fonksiyonelleştirilmiş hidroksiapatit (HAp) ve polimer bazlı kompozitlerin, kemik doku mühendisliği açısından yüksek biyolojik potansiyele sahip çok işlevli biyomalzemeler olduğunu ortaya koymaktadır. İncelenen çalışmalar, bu sistemlerin osteoblast proliferasyonunu ve biyomineralizasyonu desteklediğini, aynı zamanda inflamatuvar yanıtları düzenleyerek osteokondral rejenerasyon için uygun bir mikroçevre oluşturduğunu göstermektedir. Özellikle

GS ve CS'nin birlikte kullanıldığı kompozitlerde, osteojenik farklılaşmanın artması ve osteoklast aktivitesinin baskılanması, bu biyomoleküllerin yalnızca yapısal katkı sağlamadığını, aynı zamanda aktif biyolojik düzenleyici olarak görev yaptığını göstermektedir. Bunun yanında, HAp'nin doğal kemik mineral fazına benzerliği ile kitosan, kolajen ve aljinat gibi polimerlerin hücrel etkileşim avantajlarının bir araya getirilmesi, doğal kemik ve kırıldak dokusunu taklit eden biyomimetik sistemlerin geliştirilmesine önemli katkı sağlamaktadır.

Bununla birlikte, mevcut çalışmaların büyük kısmı laboratuvar ölçeğinde in vitro veya küçük hayvan modeli düzeyinde kalmakta olup klinik uygulamaya geçiş açısından önemli sınırlılıklar bulunmaktadır. Özellikle kompozitlerin mekanik dayanımının yük taşıyan kemik dokuları için yeterli seviyeye ulaştırılması, kontrollü bozunma kinetiğinin sağlanması ve biyolojik etkinliğin uzun süre korunabilmesi halen temel araştırma alanları arasında yer almaktadır. Ayrıca nanopartikül dağılımı, gözenek mimarisi ve polimer-HAp arayüz etkileşimlerinin üretimden üretime değişiklik gösterebilmesi, ürün standardizasyonunu zorlaştırmaktadır. Bu durum, biyomalzemelerin endüstriyel ölçekte üretilebilirliği ve kalite kontrol süreçleri açısından önemli bir engel oluşturmaktadır. Özellikle 3D baskı ve biyobaskı teknolojileri hasta spesifik implant üretimi açısından büyük avantaj sunsa da, baskılanabilir biyomürekkep geliştirilmesi, sterilizasyon süreçleri ve üretim maliyetleri gibi konular halen optimize edilmesi gereken başlıca alanlardır.

Klinik translasyon açısından değerlendirildiğinde ise, uzun dönem biyogüvenlik verilerinin sınırlı olması dikkat çekmektedir. Mevcut çalışmalar çoğunlukla kısa süreli biyouyumluluk ve hücrel yanıt analizlerine odaklanırken, kronik inflamasyon, uzun dönem bozunma ürünlerinin biyolojik etkileri ve implantların vücut içindeki stabilitesi yeterince açıklanamamıştır. Ayrıca GS ve CS'nin kontrollü salınım profilleri ile farklı doz kombinasyonlarının osteokondral iyileşme üzerindeki etkileri konusunda standartlaşmış protokoller bulunmamaktadır. Bu nedenle gelecekte yapılacak çalışmaların; uzun süreli in vivo modeller, büyük ölçekli hayvan çalışmaları ve randomize klinik araştırmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, GS/CS yüklü HAp-polimer kompozitleri kemik ve osteokondral doku mühendisliği için güçlü bir aday biyomalzeme grubu olarak öne çıkmaktadır. Ancak bu sistemlerin klinik uygulamaya başarıyla aktarılabilmesi için yalnızca biyolojik performanslarının değil; üretim ölçeklenebilirliği, mekanik güvenilirlik, standardizasyon, sterilizasyon uyumluluğu ve uzun dönem biyogüvenlik gibi translasyonel parametrelerin de kapsamlı biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda multidisipliner çalışmaların artırılması, biyomalzemelerin laboratuvarından klinik kullanıma taşınmasında kritik rol oynayacaktır.

Teşekkür: Tüm yazarlar makalenin yazımında, gözden geçirilmesinde ve düzenlenmesinde yer almış ve yayınlanan versiyonun onaylanmasından nihai olarak sorumlu olmuştur. Çalışma, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Komitesi tarafından TYL-2024- 11290 numaralı proje kapsamında mali olarak desteklenmiştir.

Çıkar çatışması beyanı: Yazarlar makalede herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir

Kaynaklar

1. Wang B, Liu W, Xing D, Li R, Lv C, Li Y. et al. Injectable nanohydroxyapatite-chitosan-gelatin micro-scaffolds induce regeneration of knee subchondral bone lesions. *Scientific reports*. 2017;7(1):16709.
2. Şimşek A, Çakmak G, Cila E. Kemik greftleri ve kemik greftlerinin yerini tutabilecek maddeler. *Totbid Dergisi*. 2004;3:3-4.
3. Dorozhkin SV. Calcium orthophosphates as bioceramics: state of the art. *Journal of functional biomaterials*. 2010;1(1):22-107. DOI: 10.3390/jfb1010022
4. Kawsar M, Hossain M S, Alam MK, Bahadur NM, Shaikh MAA., Ahmed S.. Synthesis of pure and doped nano-calcium phosphates using different conventional methods for biomedical applications: A review. *Journal of Materials Chemistry B*. 2024;12(14):3376-3391 DOI: 10.1039/D3TB02846A
5. Komur B, Altun E, Aydogdu M, Bilgiç D, Gokce H, Ekren N, et al. Hydroxyapatite synthesis from fish bones: Atlantic salmon (Salmon Salar). *Acta Physica Polonica A*. 2017;131.3:400-402. DOI: 10.12693/aphyspola.131.400
6. Hussin MSF, Abdullah HZ, Idris MI, Wahap MAA. Extraction of natural hydroxyapatite for biomedical applications-A review. *Heliyon*. 2022;8(8). DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10356
7. Elkhenany H, Soliman MW, Atta D, El-Badri N. Innovative marine-sourced hydroxyapatite, Chitosan, collagen, and gelatin for eco-friendly bone and cartilage regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2025;113(1):e37833. DOI: 10.1002/jbm.a.37833
8. Vasiliadis HS, Tsikopoulos K. Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. *World journal of orthopedics*. 2017;8(1):1. DOI:10.5312/wjo.v8.i1.1
9. Sharma A, Brand D, Fairbank J, Ye H, Lavy C, Czernuszka J. A self-organising biomimetic collagen/nano-hydroxyapatite-glycosaminoglycan scaffold for spinal fusion. *Journal of materials science*. 2017;52(21):12574-12592. DOI: 10.1007/s10853-017-1229-9
10. He D, Xiao X, Liu F, Liu R. Chondroitin sulfate template-mediated biomimetic synthesis of nano-flake hydroxyapatite. *Applied surface science*. 2008;255(2):361-364. DOI: 10.1016/j.apsusc.2008.06.151
11. Abourehab MA, Baisakhiya S, Aggarwal A, Singh A, Abdelgawad MA, Deepak A, et al. Chondroitin sulfate-based composites: a tour d'horizon of their biomedical applications. *Journal of Materials Chemistry B*. 2022;10(44):9125-9178.
12. Sikkema R, Keohan B, Zhitomirsky I. Hyaluronic-acid-based organic-inorganic composites for biomedical applications. *Materials*. 2021;14(17):4982.
13. Igarashi M, Kaga I, Takamori Y, Sakamoto K, Miyazawa K, Nagaoka I. Effects of glucosamine derivatives and uronic acids on the production of glycosaminoglycans by human synovial cells and chondrocytes. *International journal of molecular medicine*. 2011; 27(6):821-827.
14. Guo Y, Peng X, Cao B, Liu Q, Li S, Chen Z, et al. A bilayer scaffold of collagen and nanohydroxyapatite promotes osteochondral defect repair in rabbit knee joints. *Bone & Joint Research*. 2025;14(2):155-165. DOI:10.1302/2046-3758.142.bjr-2024-0171.r1
15. Fendi F, Abdullah B, Suryani S, Usman AN, Tahir D. Development and application of hydroxyapatite-based scaffolds for bone tissue regeneration: A systematic literature review. *Bone*. 2024;183:117075. DOI:10.1016/j.bone.2024.117075
16. Elder S, Gottipati A, Zelenka H, Bumgardner J. Attachment, proliferation, and chondroinduction of mesenchymal stem cells on porous chitosan-calcium phosphate scaffolds. *The open orthopaedics journal*. 2013;7:275.
17. Monteiro B. Glycosaminoglycan-based scaffolds for bone repair [dissertation]. University of Sheffield;2021
18. Hu Y, Chen J, Fan T, Zhang Y, Zhao Y, Shi X, Zhang Q. Biomimetic mineralized hierarchical hybrid scaffolds based on in situ synthesis of nano-hydroxyapatite/chitosan/chondroitin sulfate/hyaluronic acid for bone tissue engineering. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2017;157:93-100. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.05.059
19. Panigrahi P, Kalita N, Mishra L, Mishra M, Gupta M, Sahoo H. Bioinspired hydroxyapatite nanoparticle: Functionalization with chondroitin sulfate-thiol/amine moieties for synergistic bone tissue regeneration and oxidative stress mitigation. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025;149299. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2025.149299
20. Tian Y, Ma H, Yu X, Feng B, Yang Z, Zhang W, et al. Biological response of 3D-printed β -tricalcium phosphate bioceramic scaffolds with the hollow tube structure. *Biomedical Materials*. 2023;18(3):034102. DOI: 10.1088/1748-605X/acc374
21. Cao Y, Zhang H, Qiu M, Zheng Y, Shi X, Yang J. Biomimetic injectable and bilayered hydrogel scaffold based on collagen and chondroitin sulfate for the repair of osteochondral defects. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024;257:128593. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.128593
22. Venkatesan J, Pallela R, Bhatnagar I, Kim SK. Chitosan-amylopectin/hydroxyapatite and chitosan-chondroitin sulphate/hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering. *International journal of biological macromolecules*. 2012;51(5):1033-1042. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2012.08.020

23. Kuo YC, Leou SN. Chondrogenesis of articular chondrocytes in hydroxyapatite/chitin/chitosan scaffolds supplemented with pituitary extract. *Engineering in Life Sciences*. 2010;10(1):65-74. DOI:10.1002/elsc.200900048
24. Behere I, Vaidya A, Ingavle G. Chondroitin sulfate and hyaluronic acid-based PolyHIPE scaffolds for improved osteogenesis and chondrogenesis in vitro. *ACS Applied Bio Materials*. 2024;7(8):5222-5236. DOI: 10.1021/acsabm.4c00393
25. Chen S, Chen W, Chen Y, Mo X, Fan C. Chondroitin sulfate modified 3D porous electrospun nanofiber scaffolds promote cartilage regeneration. *Materials Science and Engineering: C*. 2021;118:111312. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111312
26. Xiao X, He D, Liu F, Liu R. Preparation and characterization of hydroxyapatite/chondroitin sulfate composites by biomimetic synthesis. *Materials Chemistry and Physics*. 2008;112(3): 838-843. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2008.06.055
27. Liu Z, Pei J, Sheng Y, Niu T, Wu P, Liu Y, et al. Composite 3D-Printed Scaffold Based on Glucosamine-Loaded Hyaluronic Acid Methacrylate for Osteochondral Regeneration. *ACS Applied Bio Materials*. 2026;9 (3):1558-1568. DOI: 10.1021/acsabm.5c02113
28. Kavya KC, Dixit R, Jayakumar R, Nair SV, Chennazhi KP. Synthesis and characterization of chitosan/chondroitin sulfate/nano-SiO₂ composite scaffold for bone tissue engineering. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2012;8(1):149-160. DOI: 10.1166/jbn.2012.1363
29. Pitrolino KA, Felfel R M, Pellizzeri LM, McLaren J, Popov AA, Sottile et al. Development and in vitro assessment of a bi-layered chitosan-nano-hydroxyapatite osteochondral scaffold. *Carbohydrate polymers*. 2022;282:119126. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.119126
30. He X, Han Q, Zhang Y, Zhang H, Liu J, Zhou X. Effect of collagen-based scaffolds with hydroxyapatite on the repair of cartilage defects in the rabbit knee joint. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2024;19(1):818. DOI: 10.1186/s13018-024-05323-5
31. Kuo YC, Lin CY. Effect of genipin-crosslinked chitin-chitosan scaffolds with hydroxyapatite modifications on the cultivation of bovine knee chondrocytes. *Biotechnology and bioengineering*. 2006;95(1):132-144. DOI:10.1002/bit.21007
32. Yu CC, Chang JJ, Lee YH, Lin YC, Wu MH, Yang MC, et al. Electrospun scaffolds composing of alginate, chitosan, collagen and hydroxyapatite for applying in bone tissue engineering. *Materials Letters*. 2013;93:133-136. DOI: 10.1016/j.matlet.2012.11.040
33. Sadeghianmaryan A, Naghieh S, Yazdanpanah Z, Sardroud HA, Sharma NK, Wilson LD, et al. Fabrication of chitosan/alginate/hydroxyapatite hybrid scaffolds using 3D printing and impregnating techniques for potential cartilage regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022;204:62-75. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.01.201
34. Anh NTH, Trinh TP, Tan LV, Tho NTM, Van Cuong N. Facile synthesis of hydroxyapatite from bovine bone and gelatin/chitosan-hydroxyapatite scaffold for potential tissue engineering application. *Vietnam Journal of Chemistry*. 2022;60(2):198-205. DOI: doi.org/10.1002/vjch.202100126
35. Mutlu TK, Özçınar BM, Köksal İ, Çakır R. Investigating the interaction of preosteoblast cells with poly-L lysine surface-modified chitosan/hydroxyapatite scaffolds and their potential applications in bone tissue engineering. *Process Biochemistry*. 2025;157:33-41.
36. Oliveira JM, Rodrigues MT, Silva SS, Malafaya PB, Gomes ME, Viegas C et al. Novel hydroxyapatite/chitosan bilayered scaffold for osteochondral tissue-engineering applications: Scaffold design and its performance when seeded with goat bone marrow stromal cells. *Biomaterials*. 2006;27(36):6123-6137. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.07.034
37. Han Q, Qiu M, Cui Y, Liu M. Preparation, microstructure and cytotoxicity research on hydroxyapatite/chitosan-chondroitin sulfate. *Chem. Res. J*. 2017;2(4):118-124.
38. Aminatun A, Handayani FD, Widiyanti P, Winarni D, Siswanto S. In vivo approach on femur bone regeneration of white rat (*Rattus norvegicus*) with the use of hydroxyapatite from cuttlefish bone (*Sepia spp.*) as bone filler. *Veterinary World*. 2019;12(6):809.
39. Tat SK, Pelletier JP, Vergés J, Lajeunesse D, Montell E, Fahmi, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis research & therapy*. 2007; 9(6):R117. DOI:10.1186/ar2325
40. Henrotin Y, Mathy M, Sanchez C, Lambert C. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2010;2(6):335-348. DOI: 10.1177/1759720X10383076
41. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein M A, O'Dell J R, Hooper M M, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(8):795-808. DOI:10.1056/NEJMoA052771

42. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Bingham III CO, Harris, et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;58(10):3183-3191. DOI: 10.1002/art.23973
43. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, Hua C, Kim-Rolands S, Barnhill, et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010;18(3):297-302. DOI: 10.1016/j.joca.2009.10.013
44. Mc Alindon TE, La Valley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *Jama*. 2000;283(11):1469-1475.
45. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2003;163(13):1514-1522. DOI: 10.1001/archinte.163.13.1514
46. Towheed T E, Anastassiades T P. Glucosamine and chondroitin for treating symptoms of osteoarthritis: evidence is widely touted but incomplete. *Jama*. 2000;283(11):1483-1484. DOI: 10.1001/jama.283.11.1483

Symbiotic AI Diagnosis: A Reverse Mentorship Framework for Clinical Decision Support through Real-Time Physician Training by Machine Learning Models

Simbiyotik Yapay Zeka Teşhisi: Klinik Karar Destek Sistemlerinde Makine Öğrenmesi Modellerinin Hekimlere Gerçek Zamanlı Eğitimi İçin Bir Tersine Mentorluk Çerçevesi

Ufuk Burak KARCIOĞLU¹

UBK: [0009-0006-9131-6407](https://doi.org/10.46629/JMS.2026.2)

¹PhD Candidate İstinye University, Faculty of Health Sciences, Department of Health Management, İstanbul, Türkiye

Özet

Bu çalışma, yapay zekâ destekli klinik karar destek sistemlerinde (KKDS) “tersine mentorluk” ilkesine dayanan yeni bir kavramsal çerçeve olan Simbiyotik Yapay Zekâ Tanı (Symbiotic AI Diagnosis) modelini önermektedir. Geleneksel yaklaşımlar yapay zekâyı klinisyenlere yardımcı olan bir araç olarak konumlandırırken, bu çalışma yapay zekânın hekimler için gerçek zamanlı bir eğitsel aktör olarak da işlev görebileceğini savunmaktadır.

Açıklanabilir yapay zekâ (XAI) mekanizmaları aracılığıyla makine öğrenmesi modelleri yalnızca tahmin üretmekle kalmayıp, aynı zamanda yorumlanabilir açıklamalar da sunarak klinik karar destek sistemlerini aktif öğrenme sistemlerine dönüştürmektedir. Literatürün hedefe yönelik sentezine dayanan bu kavramsal çerçeve, yapay zekâ sistemleri ile klinisyenler arasında çift yönlü bir öğrenme döngüsü tanımlamaktadır. Bu döngü üç yinelemeli aşamadan oluşmaktadır: açıklamaların sunulması, klinisyenin yansıtıcı

değerlendirmesi ve eylemin ve modelin geri bildirimine dayalı olarak uyarlanması. Çerçeve, yapay zekânın klinik ortamlardaki eğitsel etkisini değerlendirmek amacıyla tanısallık kalibrasyon, bilgi aktarımının etkililiği ve sezgisel muhakemenin gelişimi gibi yeni değerlendirme boyutları ortaya koymaktadır. Yapay zekânın pasif bir karar destek aracı yerine “öğretici ortak” olarak yeniden konumlandırılmasının sürekli mesleki gelişimi destekleyebileceği, klinik akıl yürütmeyi geliştirebileceği ve insan-yapay zekâ iş birliğini güçlendirebileceği ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak, Simbiyotik Yapay Zekâ Tanı modeli, yetkinlik artırma odaklı yapay zekâ anlayışından öğrenme odaklı bir paradigmaya geçiş önermekte ve daha şeffaf, uyarlanabilir ve insan merkezli sağlık sistemlerinin geliştirilmesine katkı sağlama potansiyeli taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yapay zekâ, Sağlıkta dijital dönüşüm, Makine Öğrenmesi

Abstract

This study proposes a novel conceptual framework, Symbiotic AI Diagnosis, grounded in the principle of reverse mentorship within AI-driven clinical decision support systems (CDSS). While traditional approaches position artificial intelligence as an assistive tool for clinicians, this work argues that AI can also function as a real-time educational agent for physicians.

Through explainable AI (XAI) mechanisms, machine learning models not only generate predictions but also provide interpretable explanations, thereby transforming CDSS into active learning systems. Based on a targeted synthesis of the literature, the proposed framework defines a bidirectional learning loop between AI systems and clinicians, consisting of three iterative phases: explanation delivery, clinician reflection and action, and feedback-driven model adaptation. The framework introduces novel evaluation dimensions such as diagnostic calibration, knowledge transfer efficacy, and heuristic evolution to assess the

educational impact of AI in clinical settings. It is argued that reframing AI as a “teaching partner” rather than a passive decision-support tool can enhance continuous professional development, improve clinical reasoning, and strengthen human–AI collaboration.

In conclusion, the Symbiotic AI Diagnosis model offers a shift from augmentation-oriented AI toward a learning-oriented paradigm, with the potential to foster more transparent, adaptive, and human-centered healthcare systems.

Key Words: Artificial Intelligence, Mentoring, Machine Learning

1.Introduction

While much discourse centers on AI as an adjunct to human expertise, where algorithms augment clinicians’ decisions, this perspective overlooks a burgeoning opportunity: AI’s potential to serve as a real-time educator for physicians, inverting the mentorship dynamic in clinical practice. This reverse mentorship framework, wherein ML models not only support but actively train healthcare providers through iterative feedback and explanatory mechanisms, could redefine continuous medical education (CME) and foster a symbiotic relationship between human intuition and algorithmic precision (1)

The global burden of disease, compounded by aging populations and rising chronic conditions, underscores the urgent need for innovative approaches to healthcare delivery. According to the WHO, non-communicable diseases account for 74% of all deaths worldwide, necessitating advanced tools to optimize resource allocation and clinical efficiency (2). In parallel, the OECD highlights that AI adoption in health systems could yield economic benefits exceeding USD 15 trillion by 2030, primarily through improved preventive care and personalized interventions (3). However, these projections hinge on addressing persistent challenges, such as clinician burnout and knowledge gaps in rapidly advancing medical fields. Surveys indicate that up to 40%

of physicians experience burnout, partly due to information overload and the pressure to stay abreast of evidence-based practices (4). Here, AI-driven CDSS can transcend passive support by embedding educational elements, such as real-time explanations of predictive outputs, thereby empowering clinicians to refine their diagnostic reasoning and adapt to novel scenarios.

Historically, CDSS have evolved from simple alert systems to sophisticated platforms incorporating ML for predictive analytics. For instance, early implementations focused on drug interaction warnings, but contemporary systems leverage deep learning to forecast patient deterioration in emergency settings (5). Despite these advances, a critical limitation persists: most CDSS prioritize decision augmentation over knowledge transfer. Physicians often view AI as a “black box,” eroding trust and limiting its educational value (4). The OECD’s analysis of AI maturity across health systems reveals that only a handful of countries, such as the United Kingdom and the United States, have achieved integrated ecosystems where AI facilitates collaborative learning, while many remain at emergent stages. This disparity amplifies inequities, particularly in low-resource settings, where access to CME is constrained (6).

The concept of reverse mentorship, originally popularized in corporate sectors to bridge generational knowledge gaps, offers a compelling adaptation for healthcare AI (7). In this context, reverse mentorship reframes AI not as a subordinate tool but as a mentor that imparts insights derived from vast datasets, challenging clinicians to question assumptions and embrace evidence-based evolution. For example, AI models equipped with explainable modules can dissect diagnostic probabilities, highlight overlooked variables, and foster reflective practice (Kukreti, 2025). This approach aligns with the WHO’s ethical guidelines for AI in health, which emphasize transparency, accountability, and human-centered design to mitigate risks like algorithmic bias (8). By inverting the traditional hierarchy where physicians “train” AI through data labeling, reverse mentorship positions ML as an active educator, promoting lifelong learning in real-time clinical encounters.

Empirical evidence supports the viability of this framework. In oncology, AI systems have demonstrated superior pattern recognition in imaging, not only aiding diagnosis but also educating radiologists on subtle features through counterfactual explanations (9). Similarly, predictive models for sepsis detection provide real-time feedback loops, enabling physicians to calibrate their heuristics against algorithmic outputs (9). The OECD warns, however, of potential pitfalls, including over-reliance on AI (automation bias) and workforce disruptions, in which roles may shift toward higher-order tasks such as ethical oversight (1). Addressing these requires robust governance, as outlined in the WHO’s readiness assessment for AI integration across European health systems, which advocates for interdisciplinary training and data sovereignty (6).

This paper introduces the Symbiotic AI Diagnosis framework, a conceptual model that operationalizes reverse mentorship in CDSS. Drawing on existing literature, it posits AI as a continuous learning partner, analyzing feedback from CDS interactions to measure educational impact. Unlike conventional CDSS, which focus on outcome metrics like diagnostic accuracy, this framework evaluates AI’s role in enhancing physician competencies through metrics such as knowledge retention and decision confidence (10). By adapting reverse mentorship principles emphasizing mutual respect and iterative Exchange to AI-healthcare interfaces, the model envisions a future where ML not only supports but also elevates clinical acumen, ultimately advancing equitable, high-quality care (3).

While much discourse centers on AI as an adjunct to human expertise, in which algorithms augment clinicians’ decisions, this perspective largely overlooks a burgeoning opportunity: AI’s potential to serve as a real-time educator for physicians through reverse mentorship. Although several XAI and human-AI collaboration frameworks have been proposed to enhance transparency and trust in clinical decision support systems, most remain focused on improving clinician acceptance of algorithmic recommendations

or using human oversight primarily for bias correction and model refinement. These approaches typically maintain a unidirectional dynamic in which the AI supports or is corrected by the physician.

In contrast, the Symbiotic AI Diagnosis framework introduces a novel reverse mentorship paradigm that fundamentally inverts this relationship. It positions advanced machine learning models as active educational mentors capable of delivering real-time, evidence-based guidance to physicians. Through explainable AI mechanisms, the framework establishes a bidirectional, closed-loop, symbiotic learning ecosystem comprising three iterative phases: explanation delivery, clinician reflection and action, and feedback-driven model adaptation. This approach differs from existing frameworks by emphasizing AI's explicit role as a teacher that fosters deliberate practice, heuristic evolution, and continuous professional development in clinicians. Furthermore, it introduces education-specific evaluation metrics such as diagnostic calibration, knowledge transfer efficacy, heuristic evolution, and symbiotic maturity, which go beyond traditional outcome measures like diagnostic accuracy or alert acceptance rates. By adapting reverse mentorship principles from organizational learning to the AI-healthcare interface, this framework represents a conceptual shift from mere augmentation-oriented AI toward a truly symbiotic, learning-oriented paradigm in clinical decision support.

2. Method

This conceptual paper is based on a targeted literature synthesis aimed at developing and supporting the Symbiotic AI Diagnosis framework. Although not a systematic review, the synthesis process was guided by an adapted version of the PRISMA 2020 statement for scoping reviews and conceptual syntheses (Page et al., 2021). The PRISMA framework was modified to fit the purpose of this study, which prioritizes conceptual integration, identification of theoretical gaps, and framework development rather than exhaustive evidence mapping or meta-analysis.

Relevant literature was identified through purposive searching of major databases, including PubMed,

Google Scholar, and The Lancet archives. Combinations of the following keywords were used: “explainable AI”, “XAI in healthcare”, “clinical decision support systems”, “reverse mentorship”, “AI in medical education”, “human-AI collaboration”, “symbiotic AI”, and “physician training with AI”. Priority was given to publications from 2021 onward to capture recent developments in XAI technologies, CDSS implementations, and international policy guidance on AI in health.

Studies were included if they met the following criteria: (1) peer-reviewed articles, systematic reviews, or authoritative reports from recognized organizations (e.g., WHO, OECD); (2) focus on XAI mechanisms with potential educational or reflective value in clinical settings, reverse mentorship adaptations in healthcare or organizational contexts, or empirical studies on clinician learning from AI explanations; and (3) publication date 2021 or later (except for foundational works). Records were excluded if they were outdated (pre-2021 unless highly influential), non-peer-reviewed, unrelated to healthcare AI or medical education, or lacked sufficient emphasis on transparency, trust, or knowledge transfer.

The initial search identified approximately 150 records. After removal of 32 duplicates, 118 records were screened by title and abstract, resulting in the exclusion of 85 irrelevant studies. Full-text assessment was conducted on the remaining 33 records. Ten articles were further excluded due to low conceptual alignment, insufficient focus on educational impact, or redundancy with already selected high-impact sources. Ultimately, 25 high-quality sources were included in the final synthesis. These comprised peer-reviewed articles from reputable journals, systematic reviews, and key policy documents. The flow of information through the different phases of the literature synthesis is presented in Figure 1.

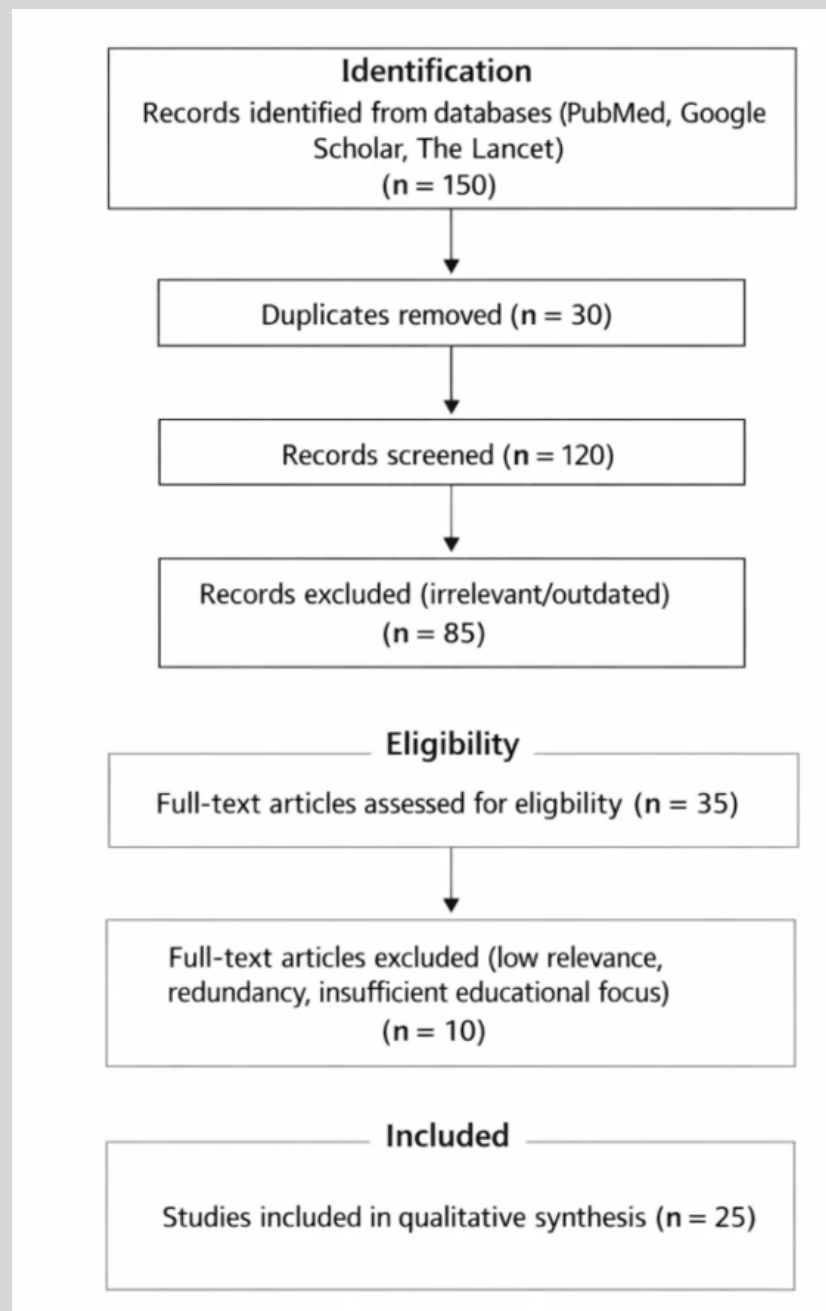


Figure 1. Targeted Literature Synthesis and Reference Selection for Conceptual Paper

3. Conceptual Framework: Reverse Mentorship in AI-Driven Clinical Decision Support

The Symbiotic AI Diagnosis framework is grounded in several established theories from education, organizational learning, and human-computer interaction. At its core lies Kolb's Experiential Learning Theory, which posits that effective learning occurs through a cyclical process of concrete experience, reflective observation, abstract conceptualization, and active experimentation. In this framework, the AI-generated explanations serve as concrete experience, clinician reflection corresponds to reflective observation, integration of insights into clinical reasoning represents abstract conceptualization, and overrides or annotations enable active experimentation. This creates a continuous, real-time learning cycle embedded directly in clinical workflows.

The framework also draws upon Argyris and Schön's Organizational Learning Theory, particularly the concepts of single-loop and double-loop learning. Single-loop learning occurs when clinicians adjust their actions based on AI explanations to improve performance, while double-loop learning emerges when they question and modify underlying assumptions and heuristics through sustained interaction with the system. Furthermore, the reverse mentorship dynamic is informed by Vygotsky's Zone of Proximal Development (ZPD), in which the AI serves as a more knowledgeable "mentor" that scaffolds the clinician's growth by providing guidance just beyond the clinician's current level of expertise.

From an organizational perspective, the model adapts reverse mentorship principles originally developed to bridge generational knowledge gaps in corporate settings (11). In healthcare, this inversion positions the AI trained on vast, continuously updated datasets as the source of contemporary, data-driven insights, while the clinician contributes contextual wisdom, ethical judgment, and real-world applicability. This bidirectional knowledge exchange fosters a symbiotic learning ecosystem rather than a hierarchical one.

These theoretical foundations collectively provide a robust conceptual basis for the Symbiotic AI Diagnosis framework, distinguishing it from purely technical XAI models by emphasizing educational processes, mutual adaptation, and long-term professional development.

The Symbiotic AI Diagnosis framework reimagines the role of machine learning (ML) within clinical decision support systems (CDSS) by adapting the concept of reverse mentorship originally developed to foster intergenerational knowledge exchange in organizational settings to the human-AI interface in healthcare (12). In traditional mentorship, senior clinicians impart experiential wisdom to juniors; reverse mentorship inverts this hierarchy, enabling less experienced individuals to share contemporary insights, such as digital fluency or novel perspectives, with veterans. Applied to AI-driven CDSS, reverse mentorship positions advanced ML models trained on expansive, heterogeneous datasets as the "mentor" that delivers real-time, evidence-based guidance to physicians, while physicians, through their interactions, feedback, and overrides, iteratively refine the system. This bidirectional dynamic cultivates a symbiotic learning ecosystem in which AI educates clinicians on subtle patterns and probabilistic reasoning, while human expertise grounds algorithmic outputs in contextual clinical judgment (1).

Central to this framework is the premise that ML models possess inherent educational capacity beyond mere predictive output. Explainable AI (XAI) techniques, such as SHAP (SHapley Additive exPlanations) values, feature importance rankings, and counterfactual reasoning, transform "black-box" predictions into interpretable narratives that elucidate why a particular diagnosis or intervention ranks highest (13). These explanations serve as pedagogical tools, prompting physicians to reflect on overlooked variables, recalibrate cognitive heuristics, and integrate novel evidence into practice. For instance, when an ML model flags early sepsis with high confidence based on temporal vital sign trends and biomarker trajectories, its XAI module can highlight the differential weighting of lactate elevation versus heart rate variability, thereby educating the clinician on emerging pathophysiological nuances that may

not yet be codified in guidelines (9). Over repeated encounters, this process fosters deliberate practice akin to simulation-based training, seamlessly embedded in real-world workflows (4).

The reverse mentorship loop operates through three interdependent phases: explanation delivery, clinician reflection and action, and model adaptation via feedback. In the first phase, the CDSS presents not only a recommendation but also a structured explanation tailored to the clinician's query (e.g., "What features drove this prediction?"). This draws on clinician-informed XAI evaluation frameworks that prioritize transparency, relevance to decision-making, and alignment with clinical reasoning (13). In the reflection phase, physicians actively engage in accepting, overriding, or annotating outputs, generating rich metadata on trust, knowledge gaps, and contextual overrides. The adaptation phase closes the loop: aggregated, anonymized feedback retrains or fine-tunes the model (e.g., through reinforcement learning from human preferences or active learning queries), while longitudinal clinician-level analytics track improvements in diagnostic calibration, confidence scores, and knowledge retention (1).

This framework extends beyond passive decision augmentation by quantifying AI's educative impact. Proposed metrics include:

Explanatory fidelity, alignment between XAI outputs and clinician-endorsed rationales.

Knowledge transfer efficacy, pre/post-encounter changes in physician performance on similar cases (simulated or real).

Heuristic evolution shifts in override patterns, indicating reduced reliance on outdated biases.

Symbiotic maturity, mutual improvement indices, where AI accuracy rises with clinician expertise, and vice versa.

Such metrics differentiate this approach from conventional CDSS, which emphasize outcome metrics like sensitivity/specificity or alert acceptance rates (11). By contrast, the reverse mentorship

paradigm aligns with WHO guidance on human-centered AI, emphasizing transparency, continuous learning, and empowerment of health professionals rather than automation displacement (8).

Integration into clinical practice requires deliberate design choices. CDSS interfaces must embed "teachable moments" without cognitive overload using adaptive explanation depth (brief for routine cases, detailed for high-stakes or uncertain ones) and multimodal formats (text, visual heatmaps, natural language summaries). Governance structures, informed by OECD analyses of AI in health workforces, should ensure equitable access, bias mitigation in training data, and protection against automation bias, where over-trust in AI explanations erodes independent reasoning (1). Ethical safeguards, including audit trails for educational interactions and opt-out mechanisms, uphold physician autonomy while promoting accountability (8).

In essence, the Symbiotic AI Diagnosis framework envisions AI not as a subordinate assistant but as a dynamic, ever-evolving mentor embedded at the point of care. By inverting the mentorship hierarchy, it harnesses ML's scale and pattern-recognition prowess to accelerate lifelong learning, mitigate knowledge decay amid exponential medical growth, and cultivate resilient clinicians capable of thriving in an AI-augmented future (1). This conceptual shift from augmentation to symbiotic education offers a visionary pathway toward more adaptive, equitable, and human-centered healthcare delivery. Subsequent sections will outline methodological approaches to operationalizing and empirically evaluating this framework.

Figure 2 illustrates the conceptual framework of reverse mentorship in AI-driven clinical decision support systems, depicting the bidirectional symbiotic learning loop between machine learning models and physicians, with iterative phases of explanation delivery, clinician reflection, and action, and model adaptation via feedback

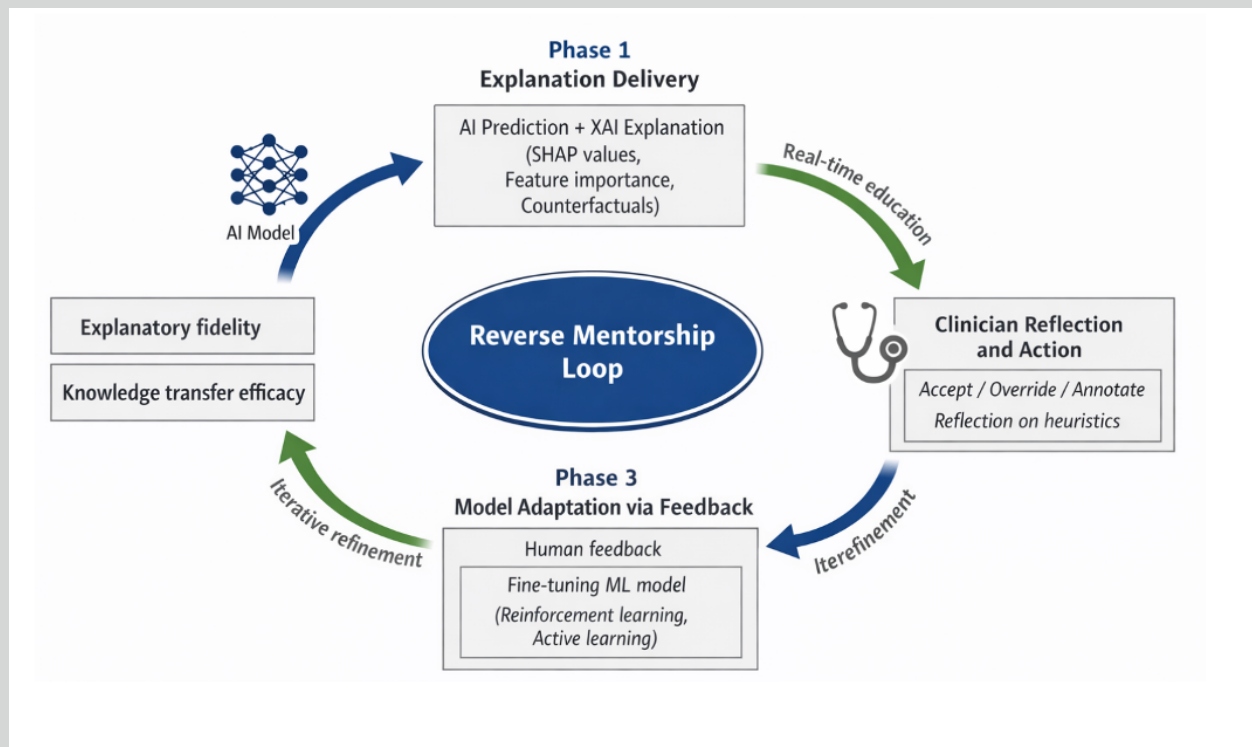


Figure 2. Conceptual framework of reverse mentorship in AI-driven clinical decision support systems

4. Empirical Insights and Case Studies

Empirical evidence from recent implementations of explainable AI (XAI) in clinical decision support systems (CDSS) provides growing support for the educational potential embedded in the Symbiotic AI Diagnosis framework. While direct applications of reverse mentorship remain emerging, analogous studies demonstrate how XAI mechanisms such as feature importance, SHAP values, and counterfactual explanations facilitate real-time clinician learning, reflective practice, and calibration of diagnostic heuristics, effectively inverting traditional knowledge flows by allowing algorithmic insights to educate physicians at the point of care (15-16).

In critical care settings, deep learning models for early sepsis prediction have shown not only improved patient outcomes but also indirect educational benefits

through explanatory outputs. For instance, deployment of the COMPOSER model in hospital environments was associated with a 17% relative reduction in in-hospital sepsis mortality and enhanced bundle compliance, partly attributed to clinicians' increased awareness of key predictive features highlighted by the system (Boussina et al., 2024). Although primarily outcome-focused, these systems incorporate post-hoc explanations that prompt physicians to reconsider overlooked vital sign trajectories or biomarker patterns, fostering iterative knowledge refinement akin to reverse mentorship loops (17). Counterfactual explanations in sepsis therapy CDSS further enable clinicians to explore “what-if” scenarios, such as alternative interventions based on adjusted lactate or respiratory rates, promoting a deeper understanding of pathophysiological dynamics and supporting reflective decision-making (19).

Broader meta-analyses and reviews reinforce these insights. A comprehensive synthesis of XAI in CDSS across domains, including ICU sepsis monitoring, oncology prognosis, and predictive analytics, highlights that SHAP-based and counterfactual methods improve explanatory fidelity and clinician trust, indirectly supporting knowledge transfer by making algorithmic reasoning accessible and

actionable (15). Quantitative assessments indicate that XAI-augmented systems can enhance physician reliance calibration without inducing over-trust, a prerequisite for educational symbiosis (19). Table 1 summarizes key empirical examples, focusing on settings, XAI mechanisms, observed impacts on clinician behavior or learning, and alignment with reverse mentorship principles.

Table 1. Selected Empirical Insights from XAI-Enabled CDSS Demonstrating Educational or Reflective Impacts

<i>Clinical Domain</i>	<i>XAI Mechanism(s)</i>	<i>Key Empirical Findings</i>	<i>Alignment with Reverse Mentorship</i>
<i>Sepsis prediction (ICU)</i>	Deep learning alerts with implicit feature highlighting	17% relative mortality reduction; increased bundle compliance; awareness of predictive cues	Real-time feedback on overlooked features educates on early warning signs
<i>Sepsis therapy recommendation</i>	Counterfactual explanations via federated learning	Improved interpretability; clinicians explore alternative paths, enhancing treatment rationale understanding	"What-if" scenarios foster reflective practice and heuristic refinement
<i>Glaucoma referrals (primary care)</i>	Intrinsic/post-hoc explanations addressing knowledge imbalance	Better assessment of AI predictions against clinician experience; improved referral decisions	AI bridges expertise gaps, acting as mentor to non-specialists
<i>Multiple (sepsis, oncology, ICU)</i>	SHAP, LIME, counterfactuals	Enhanced transparency, trust, and usability; indirect knowledge transfer via actionable insights	Quantifies explanatory fidelity as pathway to clinician upskilling

These cases, while not yet fully realizing bidirectional model adaptation from clinician feedback in all instances, illustrate the pedagogical promise of XAI-integrated CDSS. They underscore how real-time explanations can transform passive decision support into active educational encounters, aligning closely with the proposed symbiotic framework (1,8). Future prospective studies incorporating longitudinal tracking of clinician performance metrics, such as diagnostic calibration pre- and post-exposure, will be essential to quantify knowledge transfer efficacy more rigorously. The following section addresses the challenges and ethical considerations inherent in scaling this approach, positioning AI primarily as a passive decision-augmenting tool. Empirical insights from analogous XAI implementations ranging from sepsis prediction in intensive care to glaucoma referrals in primary settings demonstrate that explanatory mechanisms such as SHAP values, counterfactual reasoning, and feature attribution can indeed prompt reflective practice, enhance diagnostic calibration, and bridge knowledge gaps among clinicians (20-22). These findings align with the proposed bidirectional loop, in which AI explanations serve as real-time educational inputs and physician feedback drives model refinement, fostering a symbiotic dynamic that elevates both algorithmic accuracy and human expertise over time.

This approach addresses longstanding limitations in CDSS adoption, including clinician distrust of opaque “black-box” outputs and the risk of automation bias, by prioritizing transparency and active engagement (23). By inverting the mentorship hierarchy, the framework empowers AI to act as a continuous educator, mitigating knowledge decay in an era of exponential growth in medical evidence and supporting lifelong learning embedded directly into clinical workflows. Such integration resonates with broader policy imperatives: the WHO’s guidance on human-centered AI underscores the need for systems that empower rather than displace health professionals, while OECD analyses highlight the potential of AI to transform the workforce, including through continuous, context-specific education (1,8). In resource-constrained settings, this model could democratize access to advanced insights, narrowing diagnostic disparities and promoting equitable care delivery (6).

Nevertheless, realizing the framework’s full potential hinges on overcoming implementation barriers. Over-reliance on AI explanations risks eroding independent clinical reasoning, particularly if physicians defer excessively to algorithmic outputs without critical appraisal. Longitudinal studies are needed to assess whether repeated exposure to XAI-driven “teachable moments” genuinely improves heuristic evolution or inadvertently fosters dependency. Moreover, the bidirectional feedback mechanism raises data governance questions: aggregating clinician overrides and annotations for model retraining must safeguard privacy, mitigate bias amplification from imbalanced feedback, and ensure equitable representation across diverse clinical populations (1). Ethical alignment with international standards remains paramount, as emphasized by WHO frameworks that advocate accountability, inclusivity, and the mitigation of algorithmic harms (10).

The proposed metrics, explanatory fidelity, knowledge transfer efficacy, heuristic evolution, and symbiotic maturity, offer a pathway to quantify educational impact beyond traditional performance indicators like diagnostic accuracy or alert acceptance. These metrics could inform system redesign, clinician training programs, and regulatory evaluation, shifting the discourse from AI as an efficiency enhancer to AI as a collaborative learning partner. In essence, the reverse mentorship paradigm challenges the field to reframe AI not as a replacement for human judgment but as a catalyst for its continuous refinement, ensuring that technological advancement strengthens rather than supplants the art and science of medicine.

5. Future Directions

Translating the Symbiotic AI Diagnosis framework from conceptual model to scalable clinical reality will require multifaceted, prospective research agendas. First, rigorous empirical validation through mixed-methods pilots in real-world CDSS environments is essential. Longitudinal cohort studies could track physician performance metrics, such as diagnostic calibration, confidence scores, and knowledge retention, pre- and post-implementation of reverse mentorship-enabled systems, and compare them with standard CDSS (20,24). Randomized controlled trials across diverse settings (e.g., emergency departments,

primary care, oncology) would quantify the efficacy of knowledge transfer and the evolution of heuristics, while qualitative analyses would explore clinicians' perceptions of AI as a mentor versus a tool.

Technical advancements should focus on enhancing the pedagogical sophistication of XAI modules. Adaptive explanation engines that tailor depth and format to individual clinician expertise, case complexity, and cognitive load could optimize "teachable moments" without overwhelming users (25). Integration of reinforcement learning from human preferences (RLHF) or federated learning approaches would enable secure, privacy-preserving model adaptation from clinician feedback across institutions, addressing data sovereignty concerns (Düsing et al., 2024). Multimodal interfaces combining natural language summaries, visual heatmaps, and interactive counterfactuals hold promise for broader accessibility, particularly in low-resource contexts.

Workforce and educational implications warrant dedicated exploration. Incorporating reverse mentorship principles into medical curricula and continuing professional development programs could prepare future clinicians for symbiotic AI interactions, building AI literacy alongside clinical acumen (1,6,10). Interdisciplinary collaborations merging informatics, education science, and ethics should develop governance frameworks to prevent automation bias, ensure equitable access, and monitor long-term workforce shifts toward higher-order tasks like ethical oversight and patient-centered innovation.

Regulatory and policy pathways must evolve in parallel. Prospective health technology assessments could evaluate symbiotic CDSS against educational impact criteria, informing reimbursement models and certification standards (3). Global harmonization efforts, guided by WHO and OECD recommendations, should prioritize bias mitigation, transparency mandates, and inclusive data strategies to realize the framework's equity potential across diverse health systems (6,8).

Ultimately, these directions converge toward a vision of AI-augmented healthcare where continuous, bidirectional learning becomes the norm, cultivating resilient, adaptive clinicians and more intelligent, humane systems.

Despite its promising potential, implementing the Symbiotic AI Diagnosis framework faces several significant challenges. First, automation bias and over-reliance on AI explanations may erode independent clinical reasoning, particularly among less experienced physicians. Second, integrating bidirectional feedback loops raises important data governance and privacy concerns, especially when aggregating clinician overrides and annotations for model retraining across institutions. Third, algorithmic bias and inequities in training data could exacerbate existing disparities in healthcare delivery, particularly in low-resource settings. Technical challenges such as cognitive overload from overly detailed explanations and the computational cost of real-time model adaptation also require careful consideration.

The current study has several limitations inherent to its conceptual nature. It relies on a targeted literature synthesis rather than a comprehensive systematic review or empirical validation. The proposed framework and metrics have not yet been tested in real-world clinical environments, limiting claims about their practical effectiveness. Additionally, integrating reverse mentorship principles from corporate settings into healthcare AI requires further cultural and contextual adaptation.

From a practical standpoint, successful implementation will require thoughtful interface design (adaptive explanation depth, multimodal outputs), institutional support for clinician training, and robust governance structures aligned with WHO and OECD recommendations. If effectively realized, the framework could contribute to reduced knowledge decay, improved diagnostic calibration, enhanced clinician confidence, and more equitable access to advanced medical insights.

6. Conclusion

The Symbiotic AI Diagnosis framework introduces a visionary yet grounded paradigm: reverse mentorship in AI-driven clinical decision support, wherein machine learning models evolve from decision aids into real-time educators that actively train physicians through transparent explanations and iterative feedback. By inverting traditional hierarchies and embedding educational mechanisms at the point of

care, this approach harnesses AI's analytical scale to accelerate lifelong learning, mitigate knowledge gaps, and foster reflective practice amid rapid medical advancement.

Supported by emerging empirical evidence from XAI applications in critical care, imaging, and primary diagnostics, the framework demonstrates tangible potential to enhance clinician calibration, trust, and performance while aligning with international imperatives for human-centered, equitable AI in health. Despite challenges in implementation, ethics, and validation, the proposed metrics and methodological pathways provide a roadmap for rigorous evaluation and refinement.

In an era where AI permeates healthcare, shifting the narrative from augmentation to symbiosis offers profound promise: empowering clinicians to thrive alongside intelligent systems, ensuring human judgment remains central while leveraging algorithmic insights for superior, patient-centered care. This reverse mentorship model invites the field to embrace a future where AI and physicians learn from one another continuously, collaboratively, and equitably, advancing the shared goal of healthier populations worldwide.

References

1. OECD. (2024a). Artificial intelligence and the health workforce. OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/9a31d8af-en>
2. World Health Organization. (2024). Ethics and governance of artificial intelligence for health: Guidance on large multi-modal models. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240084759>
3. OECD. (2024b). AI in health: Huge potential, huge risks. OECD Publishing.
4. Tun, H. M., Rahman, H. A., Naing, L., & Malik, O. A. (2025). Trust in artificial intelligence-based clinical decision support systems among health care workers: systematic review. *Journal of Medical Internet Research*, 27, e69678. <https://doi.org/10.2196/69678>
5. Yeo, H. J., Noh, D., Kim, T. H., Jang, J. H., Lee, Y. S., Park, S., ... & Kang, H. K. (2024). Development and validation of a machine learning-based model for post-sepsis frailty. *ERJ Open Research*, 10(5). <https://doi.org/10.1183/23120541.00166-2024>
6. World Health Organization Regional Office for Europe. (2025). [Readiness assessment and AI integration in European health systems].
7. Tenajas, Rebeca, and David Miraut. "1) Sustainable Communication Workflows Through Smart Message Delegation in Public Healthcare." (2025).
8. World Health Organization. (2021). Ethics and governance of artificial intelligence for health: WHO guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029200>
9. Huang, Junyan, et al. "Application of artificial intelligence in medical imaging for tumor diagnosis and treatment: a comprehensive approach." *Discover Oncology* 16.1 (2025): 1625. doi: 10.1007/s12672-025-03307-3
10. Elhaddad M, Hamam S. AI-Driven Clinical Decision Support Systems: An Ongoing Pursuit of Potential. *Cureus*. 2024 Apr 6;16(4):e57728. doi: 10.7759/cureus.57728
11. Marcinkus Murphy, Wendy. "Reverse mentoring at work: Fostering cross-generational learning and developing millennial leaders." *Human resource management* 51.4 (2012): 549-573.
12. Giebel GD, Raszke P, Nowak H, Palmowski L, Adamzik M, Heinz P, Tokic M, Timmesfeld N, Brunkhorst FM, Wasem J, Blase N. Improving AI-Based Clinical Decision Support Systems and Their Integration into Care From the Perspective of Experts: Interview Study Among Different Stakeholders. *JMIR Med Inform*. 2025 Jul 7;13:e69688. doi: 10.2196/69688.

13. Caterson J, Lewin A, Williamson E. The application of explainable artificial intelligence (XAI) in electronic health record research: A scoping review. *Digit Health*. 2024 Oct 30;10:20552076241272657. doi: 10.1177/20552076241272657.
14. Bragazzi, I., Fekih-Romdhane, F., Hallit, S., Loch, A. A., Glenn, J. M., Fessi, M. S., ... & Ben Saad, H. (2024). ChatGPT is not ready yet for use in providing mental health assessment and interventions. *Frontiers*
15. Athukorala, V. S., & Ilmini, W. M. K. S. (2026). Explainable AI for critical care: a systematic review of interpretable models for sepsis and ICU mortality prediction. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. <https://doi.org/10.1186/s12911-026-03344-0>
16. Salimparsa, Mozghan, et al. "Explainable AI for clinical decision support systems: literature review, key gaps, and research synthesis." *Informatics*. Vol. 12. No. 4. MDPI, 2025.
17. Yang, X., Liu, J., Huang, X., Liang, H., Cui, P., He, S., ... & Huang, J. (2025). Machine learning-driven clinical decision support for low bone mineral density: a web-based prediction model with explainable AI integration. *Bone*, 117592. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2025.117592>
18. Bienefeld, N., Boss, J. M., Lüthy, R., Brodbeck, D., Azzati, J., Blaser, M., ... & Keller, E. (2023). Solving the explainable AI conundrum by bridging clinicians' needs and developers' goals. *npj digital medicine*, 6(1), 94. <https://doi.org/10.1038/s41746-023-00837-4>
19. Duesing, C., Cimiano, P., Rehberg, S., Scherer, C., Kaup, O., Koester, C., ... & Borgstedt, R. (2024). Integrating federated learning for improved counterfactual explanations in clinical decision support systems for sepsis therapy. *Artificial Intelligence in Medicine*, 157, 102982. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2024.102982>
20. Abbas Q, Jeong W, Lee SW. Explainable AI in Clinical Decision Support Systems: A Meta-Analysis of Methods, Applications, and Usability Challenges. *Healthcare (Basel)*. 2025 Aug 29;13(17):2154. doi: 10.3390/healthcare13172154.
21. Boussina A, Krishnamoorthy R, Quintero K, Joshi S, Wardi G, Pour H, Hilbert N, Malhotra A, Hogarth M, Sitapati AM, VanDenBerg C, Singh K, Longhurst CA, Nemati S. Large Language Models for More Efficient Reporting of Hospital Quality Measures. *NEJM AI*. 2024 Oct 24;1(11):10.1056/aics2400420. doi: 10.1056/aics2400420.
22. Garcia-Gomez JM, Blanes-Selva V, Alvarez Romero C, de Bartolomé Cenzano JC, Pereira Mesquita F, Pazos A, Doñate-Martínez A. Mitigating patient harm risks: A proposal of requirements for AI in healthcare. *Artif Intell Med*. 2025 Sep;167:103168. doi: 10.1016/j.artmed.2025.103168.
23. Rosenbacke R, Melhus Å, McKee M, Stuckler D. AI and XAI second opinion: the danger of false confirmation in human-AI collaboration. *J Med Ethics*. 2025 May 21;51(6):396-399. doi: 10.1136/jme-2024-110074
24. Yang, C. C. (2022). Explainable artificial intelligence for predictive modeling in healthcare. *Journal of healthcare informatics research*, 6(2), 228-239. <https://doi.org/10.1007/s41666-022-00114-1>
25. Yang, Y., & Liu, X. (2026). Application of explainable artificial intelligence integrating with electronic health record in oncology. *Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy*, 7, 1002357. <https://doi.org/10.37349/etat.2026.1002357>

Investigation of Nitrosamine Impurities in Pharmaceutical Preparations Containing Metformin and Sitagliptin Active Ingredients

Metformin ve Sitagliptin Etkin Maddelerini İçeren Farmasötik Preparatlardaki Nitrozamin Safsızlıklarının Araştırılması

Şana SUNGUR¹, Cansel DEMETGÜL¹

ŞS: [0000-0001-7370-8972](https://doi.org/10.46629/JMS.2026.193), CD: [0009-0008-9220-169X](https://doi.org/10.46629/JMS.2026.193)

¹ Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Hatay, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, aktif farmasötik bileşen olarak metformin ve sitagliptin içeren ilaçlardaki N-nitrosodimetilamin (NDMA) ve N-nitrosodietilamin (NDEA) içeriklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Metformin ve sitagliptin içeren farmasötik ürünler yerel eczanelerden temin edilmiştir. Bu ilaçlardaki NDMA ve NDEA düzeyleri, headspace gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (HS-GC-MS) kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: NDMA konsantrasyonları 0.920 ile 1.571 mg.kg-1 arasında, NDEA konsantrasyonları ise 1.241 ile 2.908 mg.kg-1 arasında saptanmıştır. Her bir tabletteki NDMA miktarları $4.59.10^{-4}$ – $1.65.10^{-3}$ mg arasında ve NDEA miktarları da $7.94.10^{-4}$ – $3.54.10^{-3}$ mg arasında tespit edilmiştir.

Sonuç: Elde edilen değerler kabul edilebilir alım limitlerinin (NDMA için 96 ng/gün ve NDEA için 26,5 ng/gün) üzerinde bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: İlaç, headspace GC-MS, N-nitrosodietil amin (NDEA), N-nitrosodimetil amin (NDMA)

Abstract

Aim: In this study, the determination of N-nitrosodimethyl amine (NDMA) and N-nitrosodiethyl amine (NDEA) contents in medicines containing metformin and sitagliptin as active pharmaceutical ingredients was aimed.

Methods: Pharmaceutical products containing metformin and sitagliptin were obtained from local pharmacies. The levels of NDMA and NDEA in these medicines were analyzed using headspace gas chromatography-mass spectrometry (HS-GC-MS).

Results: NDMA concentrations were found to range between 0.920 and 1.571 mg.kg-1, while NDEA levels ranged from 1.241 to 2.908 mg.kg-1. On a per-tablet basis, the detected NDMA amounts ranged from $4.59.10^{-4}$ to $1.65.10^{-3}$ mg, and NDEA amounts ranged from $7.94.10^{-4}$ to $3.54.10^{-3}$ mg.

Conclusion: The values obtained were found to be above the acceptable intake limits (96 ng/day for NDMA and 26.5 ng/day for NDEA).

Key Words: Drug, headspace GC-MS, N-nitrosodiethyl amine (NDEA), N-nitrosodimethyl amine (NDMA)

1.Introduction

Nitrosamines are a class of organic compounds with a general chemical structure expressed as $R_1R_2N-N=O$ consisting of a nitroso group attached to a dialkylamine. In this structure, R_1 and R_2 represent alkyl or aryl groups (1). N-nitrosamines are formed when an amine reacts with a nitrosating agent. The activity of nitrosating agents is important in the formation of nitrosamines. Furthermore, the structure of amines, the concentrations of reactants, and the presence of inorganic ions also affect nitrosamine formation. Nitrosamines can also form in different environments, depending on reaction conditions and the factors that affect these reactions. Nitrosamines are found in food products such as salami, sausage, meat, fish, chicken, beer, margarine, vegetable oils, and cheese; in the human body, in animal tissues and organs; in biological samples such as saliva, blood, urine, and serum; in environmental samples such as water, air, soil, and cigarette smoke; and in industrial chemicals such as pharmaceuticals, pesticides, and herbicides (2).

The link between cancer and nitrosamines was first established in the 1950s. Numerous tumor formations were observed in mink fed nitrite-containing feed. This event led to an understanding of the relationship between tumor formation and nitrosamines (3). Studies conducted on 40 different types of experimental animals have shown that nitrosamines are carcinogenic. Furthermore, more than 300 different types of nitrosamines have been shown to cause carcinogenic effects (4). Following all these studies, the International Agency for Cancer Research (IARC) classified nitrosamines as carcinogenic to humans in 1987 (5).

Metformin is considered the cornerstone therapy for type 2 diabetes mellitus and is extensively prescribed worldwide. Metformin is the most widely used drug worldwide for the treatment of type 2 diabetes (6). Dimethylamine hydrochloride is defined as an impurity in metformin and is generally found in metformin in the range of 15 to 230 ppm, with a limit of 500 ppm. Some excipients used in metformin formulations contain approximately 1–2 ppm nitrite; therefore, there is a potential for the formation of N-nitrosodimethylamine (NDMA) (7).

Sitagliptin is a potent and selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor approved by the EMA and the Food and Drug Administration (FDA) for use in the treatment of adult patients with type 2 diabetes (8). Sitagliptin contains dimethylformamide, diisopropylethylamine, and 4-dimethylaminopyridine, which are precursors of some types of nitrosamines. These nitroso impurities can occur as process impurities during the manufacturing process of pharmaceutical materials (9).

Nitrosamines in pharmaceuticals are caused by contaminated starting materials and intermediates, reagents, solvents, catalysts, errors in the production process, recovered and recycled materials, and manufacturers lacking sufficient process knowledge. Furthermore, nitrosamines can also form in pharmaceuticals after production, depending on storage conditions, packaging materials, and the degradation processes of the active ingredients. Nitrogen oxides can form when nitrocellulose-containing pharmaceutical packaging is sealed by heat. This also creates a breeding ground for nitrosamine formation (10).

The worldwide awareness regarding nitrosamine contamination in medicinal products markedly increased following the identification of NDMA in certain antihypertensive drug batches in 2018. These assessments revealed that nitrosamine impurities were not limited to valsartan but were also present at unacceptable levels in other widely used medicines, including ranitidine, angiotensin II receptor blockers, metformin, and nizatidine. Furthermore, NDMA levels were shown to increase during storage at room temperature, and water used in active pharmaceutical ingredient (API) manufacturing may contain nitrite or nitrosamines due to environmental contamination. In response, the EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use issued an opinion in 2020 emphasizing the need to implement risk assessment and control strategies to minimize nitrosamine formation arising from raw materials, APIs, or manufacturing processes, in line with ICH M7 (R1) on mutagenic impurities. To limit potential carcinogenic risk to humans, N-nitrosamines with TD50 values below 1.5 mg/kg/day are classified as compounds of concern, and acceptable intake limits have been established for each specific nitrosamine (11-13).

In recent years, the detection of nitrosamine impurities in pharmaceutical products used in many countries has become a serious concern due to the potential risks these compounds pose to human health. These developments have led researchers to focus on the mechanisms of nitrosamine formation, exposure levels, and risk management strategies; particularly abroad, an increasing number of scientific studies and regulatory frameworks have been established in this area (14-25). However, the lack of systematic, comprehensive scientific studies on the presence and levels of nitrosamine impurities in pharmaceutical products in our country until recently indicates a significant knowledge gap in this field. In our previous study, the levels of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine (NDEA) in cardiovascular drugs containing sartan, commonly prescribed in our country, were analyzed using the headspace GC-MS method; the results revealed that the nitrosamine levels per tablet exceeded the acceptable daily intake limits set by international authorities. These findings suggest that nitrosamine impurities may not be limited to sartan group drugs and may also be present in other pharmaceutical products commonly used to treat chronic diseases. Accordingly, the aim of the present study was to determine the levels of NDMA and NDEA in metformin- and sitagliptin-containing drugs, which are commonly used to treat type 2 diabetes.

2. Method

Nitrosamine analyses were performed using a Headspace Gas Chromatography–Mass Spectrometry (HS-GC-MS) system. An Agilent 7697A Headspace sampler was used for sample preparation and introduction. Samples were incubated at an oven temperature of 120 °C, while the sample line and transfer line temperatures were maintained at 125 °C and 130 °C, respectively. The system pressure was set at 103 kPa, and an equilibration time of 15 min was applied to ensure adequate partitioning of volatile analytes into the headspace phase. Gas chromatographic separation was carried out using an Agilent 7890A gas chromatograph equipped with a DB-WAX capillary column (50 m × 0.20 mm i.d., 0.20 µm film thickness). Helium was used as the carrier gas at a constant flow rate of 2 mL.min⁻¹. The injector and detector temperatures were maintained

at 240 °C. The oven temperature program was initiated at 40 °C and held for 2 min, followed by a ramp to 120 °C at 10 °C min⁻¹, with a 2 min hold. Subsequently, the temperature was increased to 230 °C at a rate of 25 °C.min⁻¹ and maintained for 5 min. Mass spectrometric detection was performed using an Agilent 5975C mass selective detector operating in electron impact (EI) ionization mode at 70 eV. Data acquisition was performed in selected-ion monitoring (SIM) mode to achieve high sensitivity and selectivity for nitrosamine determination. For N-nitrosodimethylamine (NDMA), the ions monitored were m/z 74, 42, and 43, whereas for N-nitrosodiethylamine (NDEA), the ions monitored were m/z 102, 57, 56, 44, and 42. Under these optimized analytical conditions, reliable and sensitive determination of volatile nitrosamines was achieved.

2.1. Research Questions / Hypothesis

The primary research question of this study is whether nitrosamine impurities (NDMA and NDEA) can be detected in pharmaceutical products available on the Turkish market and whether the developed HS-GC-MS method enables reliable determination of these compounds at trace levels. It is hypothesized that the optimized headspace GC-MS method provides sufficient sensitivity and selectivity for the accurate and reproducible quantification of NDMA and NDEA at low concentrations.

2.2. Population and Sample

The study population consists of pharmaceutical products available in the Turkish market. The sample set includes selected pharmaceutical products obtained from different retail pharmacies. The samples were randomly collected and represent different manufacturers and batch numbers to ensure variability.

2.3. Data Collection and Analytical Tools

Data were obtained using a headspace GC-MS system. A total of 28 commercially available pharmaceutical products containing metformin and sitagliptin as active pharmaceutical ingredients (APIs) were obtained from local pharmacies and analyzed in this study. For sample preparation, 0.1 g of each pharmaceutical sample was dissolved in 2 mL of dimethyl sulfoxide (DMSO). The resulting mixture was vortexed at room temperature until a homogeneous solution was obtained. Subsequently,

the prepared solutions were transferred into headspace vials for analysis. The analyses were performed using an Agilent gas chromatography system coupled with a mass spectrometer. Mass spectrometric detection was conducted in selected ion monitoring (SIM) mode, and characteristic ions for NDMA and NDEA were used for quantitative evaluation. A series of standard solutions for N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine were prepared in methanol over the concentration range of 0.05 – 20 mg.L⁻¹. These standards were used to establish calibration curves for quantitative analysis. Calibration plots were generated by correlating the peak areas obtained from HS-GC-MS analysis with the analyte concentrations.

2.4. Ethical Considerations

This study does not involve human or animal subjects. The analyzed pharmaceutical products were commercially available, and no personal or clinical data were used. Therefore, ethical approval was not required.

2.5. Limitations of the Study

The main limitations of this study include the limited number of analyzed samples and the focus on only two nitrosamine compounds (NDMA and NDEA). Additionally, variations related to different production batches and long-term storage conditions were not extensively investigated.

2.6. Data Analysis and Evaluation

Chromatographic data were processed using the instrument software. Quantitative results were obtained based on peak area measurements and corresponding calibration curves. Method performance was evaluated for linearity (R²), limit of detection (LOD), limit of quantification (LOQ), and reproducibility. Excellent linearity was obtained for both analytes, with correlation coefficients of 0.999 for NDMA and NDEA. The LOD and LOQ were determined to be 0.004 mg.L⁻¹ and 0.013 mg.L⁻¹ for NDMA, respectively, while the corresponding values for NDEA were 0.001 mg. L⁻¹ and 0.003 mg.L⁻¹. All analyses were performed in triplicate, and the results were reported as mean values.

3. Results

The concentrations of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine detected in the analyzed pharmaceutical samples are presented in Table 1.

Table 1. Amounts of NDMA and NDEA detected in drug samples (N=3)

Active Ingredient of the Drug	Amount of the Active Ingredient in the Drug (mg)	NDMA (mg kg ⁻¹)	NDEA (mg kg ⁻¹)
Sitagliptin	100	1.147 ± 0.01	2.107 ± 0.01
Sitagliptin	100	1.103 ± 0.01	2.529 ± 0.01
Metformin	850	1.076 ± 0.01	2.041 ± 0.01
Metformin	1000	0.947 ± 0.01	2.266 ± 0.01
Metformin	500	1.571 ± 0.01	2.916 ± 0.01
Metformin	1000	1.179 ± 0.01	2.738 ± 0.01
Metformin	850	1.111 ± 0.01	1.955 ± 0.01
Metformin	1000	1.476 ± 0.01	2.755 ± 0.01
Metformin	850	1.226 ± 0.01	2.579 ± 0.01
Metformin	1000	1.230 ± 0.01	3.093 ± 0.01
Metformin	1000	0.995 ± 0.01	2.555 ± 0.01
Metformin	850	1.196 ± 0.01	2.140 ± 0.01
Metformin	1000	1.347 ± 0.01	2.908 ± 0.01
Metformin	500	0.920 ± 0.01	1.241 ± 0.01
Metformin	850	1.039 ± 0.01	2.094 ± 0.01
Metformin	1000	1.073 ± 0.01	2.285 ± 0.01
Metformin	850	0.972 ± 0.01	2.357 ± 0.01
Metformin	1000	1.241 ± 0.01	2.715 ± 0.01
Metformin	850	1.178 ± 0.01	2.551 ± 0.01
Metformin	1000	1.252 ± 0.01	1.962 ± 0.01
Metformin	850	1.353 ± 0.01	2.329 ± 0.01
Metformin	1000	0.952 ± 0.01	2.309 ± 0.01
S + M	50/500	1.039 ± 0.01	2.380 ± 0.01
S + M	50/850	1.506 ± 0.01	2.587 ± 0.01
S + M	50/1000	1.012 ± 0.01	2.159 ± 0.01
S + M	50/500	1.489 ± 0.01	2.040 ± 0.01
S + M	50/850	1.239 ± 0.01	2.877 ± 0.01
S + M	50/1000	1.517 ± 0.01	2.343 ± 0.01

S: Sitagliptin M: Metformin

In sitagliptin-containing products (100 mg), mean NDMA concentrations ranged from 1.103 to 1.147 mg.kg⁻¹, while NDEA concentrations ranged from 2.107 to 2.529 mg.kg⁻¹. In metformin-containing formulations, NDMA concentrations were found between 0.920 and 1.571 mg.kg⁻¹ (500 mg), 0.972 and 1.353 mg.kg⁻¹ (850 mg), and 0.947 and 1.476 mg.kg⁻¹ (1000 mg). Corresponding NDEA concentrations ranged from 1.241 to 2.916 mg.kg⁻¹, 1.955 to 2.579 mg.kg⁻¹, and 1.962 to 3.093 mg.kg⁻¹, respectively. For combination products containing sitagliptin and metformin (S/M), NDMA concentrations ranged from

1.039 to 1.517 mg.kg⁻¹, while NDEA concentrations ranged from 2.040 to 2.877 mg.kg⁻¹ depending on formulation strength.

The amounts of NDMA and NDEA per tablet are presented in Table 2. NDMA levels ranged from 4.59.10⁻⁴ to 2.07.10⁻³ mg per tablet, whereas NDEA levels ranged from 8.62.10⁻⁴ to 3.54.10⁻³ mg per tablet across all formulations. All calculated per-tablet values exceeded the acceptable daily intake (ADI) limits of 96 ng day⁻¹ for NDMA and 26.5 ng day⁻¹ for NDEA.

Table 2. Amounts of NDMA and NDEA detected in each tablet of the drug samples

Active Ingredient of the Drug	Amount of the Active Ingredient in the Drug (mg)	NDMA (mg/tablet)	NDEA (mg/tablet)
Sitagliptin	100	$4.69 \cdot 10^{-4}$	$8.62 \cdot 10^{-4}$
Sitagliptin	100	$4.59 \cdot 10^{-4}$	$1.05 \cdot 10^{-3}$
Metformin	850	$9.85 \cdot 10^{-4}$	$1.87 \cdot 10^{-3}$
Metformin	1000	$1.00 \cdot 10^{-3}$	$2.41 \cdot 10^{-3}$
Metformin	500	$1.65 \cdot 10^{-3}$	$3.06 \cdot 10^{-3}$
Metformin	1000	$1.29 \cdot 10^{-3}$	$2.99 \cdot 10^{-3}$
Metformin	850	$9.98 \cdot 10^{-4}$	$1.76 \cdot 10^{-3}$
Metformin	1000	$1.58 \cdot 10^{-3}$	$2.95 \cdot 10^{-3}$
Metformin	850	$1.22 \cdot 10^{-3}$	$2.57 \cdot 10^{-3}$
Metformin	1000	$1.41 \cdot 10^{-3}$	$3.54 \cdot 10^{-3}$
Metformin	1000	$1.19 \cdot 10^{-3}$	$3.05 \cdot 10^{-3}$
Metformin	850	$1.18 \cdot 10^{-3}$	$2.11 \cdot 10^{-3}$
Metformin	1000	$1.56 \cdot 10^{-3}$	$3.37 \cdot 10^{-3}$
Metformin	500	$5.88 \cdot 10^{-4}$	$7.94 \cdot 10^{-4}$
Metformin	850	$1.13 \cdot 10^{-3}$	$2.29 \cdot 10^{-3}$
Metformin	1000	$1.36 \cdot 10^{-3}$	$2.90 \cdot 10^{-3}$
Metformin	850	$1.06 \cdot 10^{-3}$	$2.57 \cdot 10^{-3}$
Metformin	1000	$1.52 \cdot 10^{-3}$	$3.34 \cdot 10^{-3}$
Metformin	850	$1.21 \cdot 10^{-3}$	$2.62 \cdot 10^{-3}$
Metformin	1000	$1.52 \cdot 10^{-3}$	$2.39 \cdot 10^{-3}$
Metformin	850	$1.40 \cdot 10^{-3}$	$2.41 \cdot 10^{-3}$
Metformin	1000	$1.13 \cdot 10^{-3}$	$2.74 \cdot 10^{-3}$
S + M	50/500	$7.82 \cdot 10^{-4}$	$1.79 \cdot 10^{-3}$
S + M	50/850	$1.73 \cdot 10^{-3}$	$2.97 \cdot 10^{-3}$
S + M	50/1000	$1.37 \cdot 10^{-3}$	$2.91 \cdot 10^{-3}$
S + M	50/500	$1.07 \cdot 10^{-3}$	$1.47 \cdot 10^{-3}$
S + M	50/850	$1.42 \cdot 10^{-3}$	$3.31 \cdot 10^{-3}$
S + M	50/1000	$2.07 \cdot 10^{-3}$	$3.20 \cdot 10^{-3}$

tagliptin M: Metformin (Values were calculated using the mean concentrations obtained from triplicate analyses of each sample presented in Table 1.)

To estimate potential patient exposure, a daily intake scenario assuming the consumption of three tablets per day was applied to each pharmaceutical product. Exposure calculations were performed based on a reference body weight of 70 kg. Using the equations presented below [28], both maximum exposure levels and corresponding hazard index values were determined. The calculated data are summarized in Tables 3 and 4. The acceptable daily intake was set at 9.6×10^{-5} mg/day for NDMA and 2.6×10^{-5} mg/day for NDEA.

$$\text{Maximum exposure rate} = \frac{\text{Amount of nitrosamine in the drug} \times \text{weight of the drug} \times \text{daily dose}}{\text{Body weight}}$$

$$\text{Hazard index} = \frac{\text{Maximum exposure rate}}{\text{TDI}}$$

Table 3. The maximum exposure rates

Active Ingredient of the Drug	Amount of the Active Ingredient in the Drug (mg)	NDMA (mg/kg/day)	NDEA (mg/kg/day)	Total Nitroamine (mg/kg/day)
Sitagliptin	100	$5.48 \cdot 10^{-6}$	$1.01 \cdot 10^{-5}$	$1.56 \cdot 10^{-5}$
Sitagliptin	100	$5.46 \cdot 10^{-6}$	$1.25 \cdot 10^{-5}$	$1.80 \cdot 10^{-5}$
Metformin	850	$2.58 \cdot 10^{-5}$	$4.89 \cdot 10^{-5}$	$7.47 \cdot 10^{-5}$
Metformin	1000	$3.04 \cdot 10^{-5}$	$7.34 \cdot 10^{-5}$	$1.04 \cdot 10^{-4}$
Metformin	500	$4.94 \cdot 10^{-5}$	$9.17 \cdot 10^{-5}$	$1.41 \cdot 10^{-4}$
Metformin	1000	$4.03 \cdot 10^{-5}$	$9.35 \cdot 10^{-5}$	$1.34 \cdot 10^{-4}$
Metformin	850	$2.56 \cdot 10^{-5}$	$4.52 \cdot 10^{-5}$	$7.08 \cdot 10^{-5}$
Metformin	1000	$4.84 \cdot 10^{-5}$	$9.04 \cdot 10^{-5}$	$1.39 \cdot 10^{-4}$
Metformin	850	$3.48 \cdot 10^{-5}$	$7.33 \cdot 10^{-5}$	$1.01 \cdot 10^{-4}$
Metformin	1000	$4.61 \cdot 10^{-5}$	$1.16 \cdot 10^{-4}$	$1.62 \cdot 10^{-4}$
Metformin	1000	$4.06 \cdot 10^{-5}$	$1.04 \cdot 10^{-4}$	$1.45 \cdot 10^{-4}$
Metformin	850	$3.33 \cdot 10^{-5}$	$5.95 \cdot 10^{-5}$	$9.28 \cdot 10^{-5}$
Metformin	1000	$5.17 \cdot 10^{-5}$	$1.12 \cdot 10^{-4}$	$1.64 \cdot 10^{-4}$
Metformin	500	$1.07 \cdot 10^{-5}$	$1.45 \cdot 10^{-5}$	$2.52 \cdot 10^{-5}$
Metformin	850	$3.53 \cdot 10^{-5}$	$7.15 \cdot 10^{-5}$	$1.07 \cdot 10^{-4}$
Metformin	1000	$4.93 \cdot 10^{-5}$	$1.05 \cdot 10^{-4}$	$1.54 \cdot 10^{-4}$
Metformin	850	$3.30 \cdot 10^{-5}$	$8.01 \cdot 10^{-5}$	$1.13 \cdot 10^{-4}$
Metformin	1000	$5.34 \cdot 10^{-5}$	$1.17 \cdot 10^{-4}$	$1.70 \cdot 10^{-4}$
Metformin	850	$3.55 \cdot 10^{-5}$	$7.68 \cdot 10^{-5}$	$1.12 \cdot 10^{-4}$
Metformin	1000	$5.28 \cdot 10^{-5}$	$8.31 \cdot 10^{-5}$	$1.36 \cdot 10^{-4}$
Metformin	850	$4.14 \cdot 10^{-5}$	$7.13 \cdot 10^{-5}$	$1.13 \cdot 10^{-4}$
Metformin	1000	$3.83 \cdot 10^{-5}$	$9.28 \cdot 10^{-5}$	$1.31 \cdot 10^{-4}$
S + M	50/500	$1.68 \cdot 10^{-5}$	$3.85 \cdot 10^{-5}$	$5.53 \cdot 10^{-5}$
S + M	50/850	$5.67 \cdot 10^{-5}$	$9.74 \cdot 10^{-5}$	$1.54 \cdot 10^{-4}$
S + M	50/1000	$5.28 \cdot 10^{-5}$	$1.12 \cdot 10^{-4}$	$1.65 \cdot 10^{-4}$
S + M	50/500	$2.20 \cdot 10^{-5}$	$3.02 \cdot 10^{-5}$	$5.22 \cdot 10^{-5}$
S + M	50/850	$4.67 \cdot 10^{-5}$	$1.09 \cdot 10^{-4}$	$1.56 \cdot 10^{-4}$
S + M	50/1000	$8.08 \cdot 10^{-5}$	$1.25 \cdot 10^{-4}$	$2.06 \cdot 10^{-4}$

S: Sitagliptin M: Metformin (Values were calculated using the data presented in Table 2.)

Table 4. Hazard indexes

Active Ingredient of the Drug	Amount of the Active Ingredient in the Drug (mg)	NDMA	NDEA
Sitagliptin	100	0.057	0.381
Sitagliptin	100	0.057	0.472
Metformin	850	0.269	1.845
Metformin	1000	0.317	2.770
Metformin	500	0.514	3.460
Metformin	1000	0.420	3.528
Metformin	850	0.267	1.706
Metformin	1000	0.504	3.411
Metformin	850	0.362	2.766
Metformin	1000	0.480	4.377
Metformin	1000	0.423	3.924
Metformin	850	0.347	2.245
Metformin	1000	0.538	4.226
Metformin	500	0.111	0.547
Metformin	850	0.368	2.698
Metformin	1000	0.513	3.962
Metformin	850	0.344	3.023
Metformin	1000	0.556	4.415
Metformin	850	0.370	2.898
Metformin	1000	0.550	3.136
Metformin	850	0.431	2.690
Metformin	1000	0.399	3.502
S + M	50/500	0.175	1.453
S + M	50/850	0.591	3.675
S + M	50/1000	0.550	4.226
S + M	50/500	0.229	1.140
S + M	50/850	0.486	4.113
S + M	50/1000	0.842	4.717

S: Sitagliptin M: Metformin (Values were calculated using the data presented in Table 3.)

4. Discussion

The results clearly indicate the presence of both NDMA and NDEA in all analyzed pharmaceutical samples, with NDEA consistently detected at higher concentrations than NDMA. This trend suggests that NDEA may represent a more significant contamination concern in the investigated products.

Although NDMA has been widely studied and regulated due to its carcinogenic potential, the elevated levels of NDEA observed in this study highlight the need for increased attention toward this

compound. The fact that most NDEA-related hazard index values exceed the safety threshold ($HI > 1$) indicates a potential health risk under the defined exposure conditions.

In contrast, NDMA-related hazard index values remained below 1 for all samples, suggesting that, within the assumptions of this study, NDMA exposure alone may not pose an immediate risk. However, considering the cumulative exposure to multiple nitrosamines, the combined effect should not be overlooked.

The detection of nitrosamines in both single-ingredient and combination drug products suggests that contamination may arise from multiple sources, including raw materials, manufacturing processes, or storage conditions. This is consistent with previous reports in the literature indicating widespread nitrosamine contamination across various pharmaceutical classes.

Given that all measured values exceeded the acceptable daily intake limits, even at the single-tablet level, these findings underscore the need for stricter regulatory oversight and quality control measures.

5. Conclusion

In this study, NDMA and NDEA impurities were quantitatively determined in selected pharmaceutical products commonly used in Türkiye. The findings demonstrate that nitrosamine contamination is present across different formulations and dosage strengths. The results indicate that NDEA poses a greater potential health risk than NDMA based on hazard index evaluation. These findings underline the necessity for comprehensive monitoring strategies and further investigation into the sources of nitrosamine formation. This study provides both a scientific reference and a methodological framework for future research on the detection and risk assessment of nitrosamine impurities in pharmaceutical products.

References

1. Chourasiya SS, Ranbhan KJ. Nitrosamine impurities in APIs: A comprehensive review. *Int J Pharm Biol Sci.* 2022;12(1):145–157.
2. Özbay S. Investigation of the formation of volatile N-nitrosamines in sausage production [PhD thesis]. Ankara: Ankara University; 2020.
3. Horsch AM. The effect of pH and nitrite concentration on the antimicrobial impact of celery juice compared with sodium nitrite on *Listeria monocytogenes* [Master's thesis]. Iowa: Iowa State University; 2013.
4. Mirvish SS. Effects of vitamins C and E on N-nitroso compound formation, carcinogenesis, and cancer. *Cancer.* 1986;58(S8):1842–1850. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19861015\)58:8+<1842::AIDCNCR2820581410>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19861015)58:8+<1842::AIDCNCR2820581410>3.0.CO;2-#)
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG). In: Overall evaluations of carcinogenicity. IARC Monogr Suppl 7. Lyon: IARC; 1987. p. 248–250.
6. Rojas LBA, Gomes MB. Metformin: An old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5:6. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-6>
7. Jires J, Kalasek S, Gibala P, Rudovski J, Dousa M, Kubelka T, et al. Insight into the formation of N-nitrosodimethylamine in metformin products. *J Pharm Biomed Anal.* 2021;195:113877. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113877>
8. Bessa-Jambrina S, Marlés-Torres A, Galán-Rodríguez C. Ultra-high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry analytical method for the determination of nitrosamine drug substance-related impurity in sitagliptin base and salts. *Sep Sci Plus.* 2024;7(4). <https://doi.org/10.1002/sscp.202400003>
9. Pepakayala S, Ratnakaram VN, Zunjarrao Y. Green and sustainable LC-APCI-MS/MS method for simultaneous quantification of genotoxic nitrosamines in antidiabetic medication: sitagliptin. *BMC Chem.* 2025;19:135. <https://doi.org/10.1186/s13065-025-01503-4>
10. Akyüz G, Kadioğlu ELA. Farmasötik ürünler ve ham maddelerde N-nitrozaminlerin oluşum mekanizması ve toksisitesi: Geleneksel derleme. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi.* 2023;12(2):171–182. <https://doi.org/10.5336/pharmsci.2022-94271>
11. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report: Nitrosamine impurities in human medicinal products. Procedure under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004. London: EMA; 2020.

12. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Control of nitrosamine impurities in human drugs: Guidance for industry. Silver Spring (MD): FDA; 2021.
13. International Council for Harmonisation (ICH). ICH guideline M7: Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. Geneva: ICH; 2015.
14. Tsutsumi T, Akiyama H, Demizu Y, Uchiyama N, Masada S, Tsuji G, et al. Analysis of an impurity, N-nitrosodimethylamine, in valsartan drug substances and associated products using GC-MS. *Biol Pharm Bull.* 2019;42:547–551. <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00006>
15. Abe Y, Yamamoto E, Yoshida H, Usui A, Tomita N, Kanno H, et al. Temperature-dependent formation of N-nitrosodimethylamine during the storage of ranitidine reagent powders and tablets. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2020;68:1008–1012. <https://doi.org/10.1248/cpb.c20-00431>
16. Zmysłowski A, Książek I, Szterk A. N-nitrosodimethylamine contamination in metformin finished products. *Molecules.* 2020;25(22):5304. <https://doi.org/10.3390/molecules25225304>
17. Lim HH, Oh YS, Shin HS. Determination of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosomethylethylamine in drug substances and products of sartans, metformin and ranitidine by precipitation and solid phase extraction and gas chromatography–tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal.* 2020;189:113460. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113460>
18. Chang SH, Chang CC, Wang LJ, Chen WC, Fan SY, Zang CZ, et al. A multi-analyte LC-MS/MS method for screening and quantification of nitrosamines in sartans. *J Food Drug Anal.* 2020;28(2):292–301. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.1063>
19. Liu J, Zhao Z, Yang X, Jin Y, Liu X, Wang C, et al. Determination of N-nitrosodimethylamine in ranitidine dosage forms by ESI-LC-MS/MS: Applications for routine laboratory testing. *Iran J Pharm Res.* 2021;20(4):255.
20. Campillo N, Vinas P, Martínez-Castillo N, Hernández-Córdoba M. Determination of volatile nitrosamines in meat products by microwave-assisted extraction and dispersive liquid–liquid microextraction coupled to gas chromatography–mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2011;1218(14):1815–1821. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.02.010>
21. Keire DA, Bream R, Wollein U, Schmalzer-Ripcke J, Burchardt A, Conti M, et al. International regulatory collaboration on the analysis of nitrosamines in metformin-containing medicines. *AAPS J.* 2022;24(3):56. <https://doi.org/10.1208/s12248-022-00702-4>
22. Vogel M, Norwig J. Analysis of genotoxic N-nitrosamines in active pharmaceutical ingredients and market authorized products in low abundance by means of liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal.* 2022;219:114910. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114910>
23. Tay KSJ, Breadmore MC, Soh ES, See HH. Development of dispersive inclusion complex microextraction for the analysis of nitrosamines in medicinal products. *J Chromatogr A.* 2022;1685:463605. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2022.463605>
24. Tarawneh IN, Shmeis RA, Alfuhaha SM, Al Omari MM. Determination of N-nitrosodimethylamine impurity in valsartan by HPLC and LC-MS/MS methods. *Chin J Anal Chem.* 2022;50(11):100150. <https://doi.org/10.1016/j.cjac.2022.100150>
25. Zhang J, Selaya SD, Shakleya D, Mohammad A, Faustino PJ. Rapid quantitation of four nitrosamine impurities in angiotensin receptor blocker drug substances. *J Pharm Sci.* 2023;112(5):1246–1254. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.12.005>
26. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Combined N-nitrosodimethylamine (NDMA) and N-nitrosodiethylamine (NDEA) impurities. Silver Spring (MD): FDA; 2019.
27. Sungur S, Aljoubasi M, Aydın Z. Determination of N-nitrosodimethylamine (NDMA) and N-nitrosodiethylamine (NDEA) in medicines containing sartan and its derivatives. *J Fac Pharm Ankara Univ.* 2024;48(3):1118–1127. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1436182>
28. Chung BY, Choi SM, Roh TH, Lim DS, Ahn MY, Kim YJ, et al. Risk assessment of phthalates in pharmaceuticals. *J Toxicol Environ Health A.* 2019;82(5):351–360. <https://doi.org/10.1080/15287394.2019.1598053>

Gastronomi, Mutfak Sanatları ve Aşçılık Öğrencilerinin Güvenlik Kültürü Bağlamında İş Sağlığı ve Güvenliği Yaklaşımları

Occupational Health and Safety Approaches of Gastronomy, Culinary Arts, and Culinary Students within the Context of Safety Culture

Sinan CEYLAN¹, Ahmet YURTÇU²

SC: [0000-0002-2283-1249](#), AY: [0000-0002-2234-1928](#)

¹ Amasya Üniversitesi, Sosyal Bilimler Meslek Yüksekokulu, Amasya, Türkiye

² Dr. Öğretim Üyesi, Amasya Üniversitesi, Merzifon Meslek Yüksekokulu, Mülkiyet Koruma ve Güvenlik Bölümü, İş Sağlığı ve Güvenliği Programı, Amasya, Türkiye

Özet

Bu araştırma, Gastronomi ve Mutfak Sanatları ile Aşçılık bölümü öğrencilerinin iş sağlığı ve güvenliği yaklaşımlarını bilgi, farkındalık ve tutum düzeyleri çerçevesinde incelemeyi amaçlamaktadır. Yüksek risk barındıran mutfak ortamlarında güvenlik kültürünün inşası, sadece teknik önlemlerle değil, bireylerin proaktif davranış modelleriyle mümkündür. Nicel araştırma yöntemine dayalı çalışmada, Orta Karadeniz Bölgesi'ndeki üç üniversitede öğrenim gören 210 öğrenciye anket uygulanmış ve veriler SPSS programı ile analiz edilmiştir. Araştırma bulguları; cinsiyet, yaş, üniversite ve bölüm değişkenlerinin İSG yaklaşımları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yarattığını ortaya koymuştur. Kadın öğrencilerin güvenlik duyarlılıklarının erkek öğrencilere göre anlamlı derecede yüksek olduğu; yaş ve akademik eğitimin ilerlemesine bağlı olarak risk algısının olgunlaştığı saptanmıştır. Buna karşın, sınıf düzeyi ve iş kazası geçirme deneyiminin İSG yaklaşımları üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığı belirlenmiştir. Özellikle iş kazası deneyiminin farkındalık oluşturmaması, güvenliğin reaktif tecrübelerden ziyade proaktif eğitimlerle kazandırılması

gerektiğini kanıtlamaktadır. Katılımcıların önemli bir bölümünün hiç eğitim almamış olması ise sektör ve eğitim kurumları açısından kritik bir eksiklik olarak dikkat çekmektedir. Sonuç olarak, öğrencilerin güvenlik kültürünü içselleştirmeleri için teorik müfredatın simülasyon temelli uygulamalarla desteklenmesi ve üniversite-sektör işbirliklerinin proaktif stratejilerle güçlendirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: İş sağlığı, iş güvenliği, güvenlik kültürü, gastronomi öğrencileri, aşçılık eğitimi, mutfak riskleri, mesleki farkındalık, öğrenci tutumları.

Abstract

This study aims to examine the occupational health and safety (OHS) approaches of students enrolled in Gastronomy and Culinary Arts and Cookery programs in terms of their levels of knowledge, awareness, and attitude. In high-risk kitchen environments, establishing a safety culture depends not only on technical measures but also on individuals' proactive behavioral models. Based on a quantitative research method, a descriptive survey was conducted with 210 students studying at three universities in the Middle Black Sea Region, and the data were analyzed using SPSS software. Research findings revealed that gender, age, university, and department variables accounted for statistically significant differences in OHS approaches. It was determined that female students' safety sensitivity was significantly higher than that of male students, and risk perception matured as age and academic education progressed. In contrast, no statistically significant differences in OHS approaches were found according to students' year of study or previous experience of an occupational accident. In particular, the failure of occupational

accident experience to increase awareness underscores the need to foster safety through proactive training rather than relying on reactive experiences. Furthermore, the finding that 12.4% of participants had never received OHS training stands out as a critical deficiency for both the industry and educational institutions. The fact that a significant proportion of participants received no OHS training stands out as a critical shortcoming for both the industry and educational institutions. Consequently, to ensure students internalize a safety culture, it is recommended that theoretical curricula be supported by simulation-based applications and that university-industry collaborations be strengthened through proactive strategies.

Keywords: Occupational health, occupational safety, safety culture, gastronomy students, culinary education, kitchen risks, professional awareness, student attitudes.

1. Giriş / Introduction

İş sağlığı, çalışanların fiziksel ve ruhsal bütünlüklerini korumayı hedefleyen bir disiplindir. Uluslararası Çalışma Örgütü (1, sağlık kavramını yalnızca hastalık veya sakatlığın yokluğu olarak tanımlamaz; aynı zamanda çalışma sırasında ortaya çıkan hijyen, güvenlik ve zihinsel-psikolojik faktörlerin bireyin genel sağlığı üzerindeki etkilerini de kapsar. İş güvenliği ise, iş ortamında karşılaşılabilecekleri fiziksel, kimyasal, biyolojik ve ergonomik risklerin önceden belirlenmesi, değerlendirilmesi ve kontrol altına alınmasını kapsayan sistematik bir yönetim sürecidir (1). Bu süreç; iş kazalarının ve meslek

hastalıklarının önlenmesini, çalışanların bedensel ve ruhsal bütünlüğünün korunmasını ve daha güvenli bir çalışma ortamının oluşturulmasını amaçlar. Aynı zamanda iş güvenliği uygulamaları, çalışan verimliliğini artırarak işletmenin sürdürülebilirliğine ve üretim kalitesine de katkı sağlar (2).

İş Sağlığı ve Güvenliği (İSG), işyerlerinde güvenli ve sağlıklı koşulların sağlanmasını hedefleyen, halk sağlığı alanıyla bağlantılı bir disiplindir (3). Her meslek dalının kendine özgü riskleri bulunduğundan, işverenlerin temel yükümlülüklerinden biri, çalışanların bu tehlikelerden korunmasını sağlayarak görevlerini güvenli bir ortamda yerine getirmelerini

temin etmektir (4). İş sağlığı, çevresel ve ekipman kaynaklı sağlık risklerini azaltmaya odaklanırken; iş güvenliği, kaza ve hastalıkları önlemeye yönelik teknik ve koruyucu tedbirleri ifade eder (5-6). Bu iki kavram birbirini tamamlayarak, işin yürütülmesi sırasında ortaya çıkabilecek tehlikelerin bertaraf edilmesini ve sağlıklı bir çalışma ortamının oluşturulmasını sağlar (7). İSG çalışmaları, çalışanlar için en uygun ve güvenli koşulları oluşturmayı hedefleyen sistematik süreçler bütünüdür (8). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve ILO, bu disiplini çalışanların fiziksel, zihinsel ve sosyal iyilik hallerinin en üst düzeye çıkarılması ve çalışma koşullarından kaynaklanan sağlık bozulmalarının önlenmesi olarak tanımlar. Bu bağlamda İSG, işyerindeki risklerin henüz zarar doğurmadan belirlenmesini ve bu risklerin kabul edilebilir düzeylere çekilmesini amaçlayan önleyici uygulamaları içerir (9). Çalışanların sağlığının korunması yalnızca bireysel bir iyilik hali değil, aynı zamanda toplumsal sorumluluğun ve ulusal ekonominin stratejik bir gereğidir. Bir iş kazası sonucu meydana gelen iş gücü kaybı ve ekonomik zararlar, İSG'nin önemini daha da belirginleştirmektedir (10).

Modern İSG anlayışı, yasal düzenlemelerle desteklenen, işveren ve kamu kurumlarının sorumluluk aldığı bir sistemdir (11). Bu çabaların temelinde sağlıklı çalışma ortamlarının oluşturulması ve iş güvenliği kültürünün sürekli geliştirilmesi yer alır (12). İSG önlemlerinin eksiksiz uygulanması, iş kazaları ve meslek hastalıklarının azaltılmasında kritik bir rol oynayarak sosyal güvenlik sistemleri üzerinde de olumlu etkiler yaratır (13). İstatistiksel veriler, tehlikelerden kaynaklanabilecek olumsuz sonuçların %98'inin uygun önlemlerle önlenabilir nitelikte olduğunu göstermektedir. Türkiye'de 2012 yılında yürürlüğe giren 6331 Sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu, bu bilincin tüm işyerlerinde yaygınlaşması adına bağlayıcı bir rol üstlenmiştir (14).

İSG uygulama alanlarından biri de hazır yemek, restoran, oteller ve gastronomi çalışma alanlarını kapsayan mutfaktır. Mutfak çalışanlarının güvenli davranışlar sergilemesi, sahip oldukları bilgi ve tutum düzeyleriyle doğrudan ilişkilidir (15). Mutfak ortamında İSG, hijyen ve gıda güvenliği kavramlarıyla da sıkı bir bağ içerisindedir. Hijyen hem birey hem de toplum sağlığının sürdürülebilirliği açısından bilimsel bir disiplin olarak ele alınır (16).

Mutfak personelinin kişisel temizlik, genel hijyen ve sanitasyon konusundaki yeterliliği, sağlıklı ve güvenilir gıda üretiminin temel koşuludur (17,18). Bu nedenle, üretimden tüketime kadar geçen süreçte sağlığın korunması amacıyla alınan tüm önlemler gıda güvenliğinin bir parçasını oluşturur (19). Mutfak çalışanları; sıcaklık farkları, kesici aletler, kaygan zeminler, buhar ve yangın riski gibi pek çok tehlikenin bulunduğu yoğun tempolu bir ortamda görev yapmaktadır. Dolayısıyla personelin İSG kurallarına uyumu, uygun koruyucu ekipman kullanımı ve acil durum senaryolarına hazırlıklı olması hayatı önem taşır (20,21). Özellikle mesleki eğitim süreçlerindeki Aşçılık ve Gastronomi öğrencileri, yeterli deneyime sahip olmamaları nedeniyle bu risklere daha fazla maruz kalmaktadır (22). Mutfak laboratuvarlarındaki pratik uygulamalarda görülen bilgi eksikliği, sağlık sorunlarına ve kazalara yol açabilmektedir (23,24). Bu durum, İSG eğitimlerinin erken dönemde müfredata entegre edilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır (25). Endüstriyel mutfaklar, toplu beslenme hizmetlerinin artmasıyla birlikte operasyonların en yoğun olduğu alanlar haline gelmiştir (26,27). Sektördeki bu genişleme, kalite ve çeşitlilik kadar sağlık ve güvenlik sorunlarını da beraberinde getirmiştir (28). Deneyimsiz öğrencilerin mutfak atölyelerinde edinecekleri güvenli çalışma alışkanlıkları, ilerideki meslek yaşamlarında hem kendi güvenliklerini hem de çalışma arkadaşlarının güvenliğini korumalarını sağlayacaktır (29,30).

Literatürde mutfak çalışanları ve gıda güvenliği alanında iş sağlığı ve güvenliğine ilişkin çeşitli çalışmalar bulunmasına rağmen, üniversitelerde Aşçılık ile Gastronomi ve Mutfak Sanatları programlarında öğrenim gören öğrencilerin iş sağlığı ve güvenliği bilgi, farkındalık ve tutum düzeylerini bütüncül olarak değerlendiren çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Özellikle öğrencilerin demografik özellikleri ile iş sağlığı ve güvenliği bilgi ve tutumları arasındaki ilişkinin incelendiği araştırmalar yetersizdir. Sektörde ise öğrencilerin henüz eğitim aşamasında güvenlik kültürünü benimsemeleri, mesleki uygulamalarda iş kazalarının ve meslek hastalıklarının önlenmesi açısından kritik önem taşımaktadır. Bu doğrultuda, mevcut çalışma öğrencilerin iş sağlığı ve güvenliği bilgi, farkındalık ve tutum düzeylerini kapsamlı biçimde değerlendirerek, bu düzeyleri etkileyen demografik

faktörleri ortaya koymayı hedeflemektedir. Böylece çalışma, literatürdeki bu boşluğun doldurulmasına katkı sağlamayı, gastronomi eğitimi müfredatının geliştirilmesine bilimsel kanıt sunmayı ve sektörün ihtiyaç duyduğu güvenlik kültürünün eğitim sürecinde güçlendirilmesine yönelik öneriler geliştirmeyi amaçlamaktadır.

Bu çalışma, üniversitelerin Aşçılık ile Gastronomi ve Mutfak Sanatları programlarında eğitim alan öğrencilerin İSG konusundaki bilgi, farkındalık ve tutum düzeylerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Araştırma, öğrencilerin demografik özelliklerinin İSG yaklaşımları üzerindeki etkisini inceleyerek, risk algıları, güvenli davranış eğilimleri ve güvenlik kültürüne katılım düzeylerini ortaya koymaktadır. Elde edilen bulguların, eğitim kurumlarına ve sektöre yol gösterici olması, İSG bilincinin erken dönemde kazandırılmasına katkı sağlaması ve iş kazaları ile meslek hastalıklarının önlenmesine yönelik uzun vadeli faydalar sunması amaçlanmaktadır.

2.Kavramsal Çerçeve / Conceptual Framework

2.1. Endüstriyel Mutfaklarda İSG

Toplu beslenme hizmetlerine olan talebin artması, endüstriyel mutfakları hem istihdamın yoğun olduğu hem de risklerin karmaşık hale geldiği alanlara dönüştürmüştür. Mutfak ortamları; fiziksel, kimyasal, biyolojik ve ergonomik tehlikelerin eş zamanlı yaşandığı, yüksek tempolu çalışma alanlarıdır (31). Bu alanlarda yürütülen faaliyetlerin doğası, kesici aletler ve sıcak yüzeyler gibi fiziksel risklerin yanı sıra, kimyasal temizleyiciler ve ağır yük kaldırma gibi ergonomik zorlukları da beraberinde getirmektedir (20). Söz konusu tehlikelerin çeşitliliği, mutfakları İSG yönetimi açısından diğer endüstriyel sahalardan ayıran ve daha dinamik bir denetim mekanizması gerektiren bir konuma taşımaktadır. Ayrıca, üretim süreçlerindeki zaman baskısı, çalışanların güvenlik prosedürlerini göz ardı etmesine yol açarak kaza risklerini katlayan bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatür, mutfaklardaki bu dinamik yapının sadece anlık iş kazalarına değil, uzun vadede kas-iskelet ve solunum yolu gibi meslek hastalıklarına da zemin hazırladığını vurgulamaktadır (32,33). Dolayısıyla, mutfaklarda İSG uygulamaları sadece yasal bir zorunluluk değil, çalışan verimliliğini ve hizmet kalitesini doğrudan

etkileyen stratejik bir yönetim sürecidir (34,35). Bu bağlamda mutfak güvenliği, yalnızca personelin fiziksel sağlığını korumakla kalmaz, aynı zamanda işletme maliyetlerini düşüren ve marka değerini koruyan profesyonel bir standart haline gelir. Modern gastronomi anlayışı, iş sağlığı ve güvenliğini artık mutfak disiplininin vazgeçilmez bir teknik becerisi olarak tanımlamaktadır.

Özellikle mesleki eğitim aşamasındaki gastronomi ve mutfak sanatları ile aşçılık öğrencileri, bu risk spektrumu içerisinde en hassas grubu oluşturmaktadır. Uygulamalı derslerin profesyonel mutfak koşullarında gerçekleşmesi, deneyimsiz olan öğrencileri sıcak yüzeyler ve kesici aletler gibi tehlikelere karşı savunmasız bırakabilmektedir (36). Öğrencilerin atölye çalışmalarında yaşadığı kaygı ve dikkat dağınıklığı, teorik bilginin pratik uygulamaya dönüşme aşamasındaki güvenlik açıklarını belirginleştirmektedir. Mesleki yaşamın başlangıcında karşılaşılan bu riskler, öğrencilerin ilerideki güvenlik davranışlarını şekillendiren en temel deneyim alanlarıdır (37). Bu durum, mutfak laboratuvarlarında kazaların önlenmesi için öğrencilere sadece teknik beceri değil, proaktif bir koruma bilincinin kazandırılmasını zorunlu kılmaktadır (24). Böylelikle eğitim kurumları, sadece lezzet ve teknik odaklı bireyler değil, aynı zamanda operasyonel güvenliği önceliklendiren sorumlu profesyoneller yetiştirme misyonunu üstlenmektedir. Bu proaktif yaklaşım, sektöre yeni adım atan gençlerin meslek hastalıklarına karşı dayanıklılığını ve işe uyum süreçlerini de hızlandırmaktadır (38).

2.2. İSG Güvenlik Kültürü: Kavramsal ve Tarihsel Bir Değerlendirme

İSG risklerinin yönetilmesinde teknik önlemler kadar, bu önlemleri hayata geçiren bireylerin tutum ve değerleri, yani "güvenlik kültürü" kritik bir rol oynamaktadır. Literatürde ilk kez 1991 yılında Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (IAEA) tarafından tanımlanan güvenlik kültürü, iş kazalarını önlemede insan faktörünün önemini ortaya koyan en temel yapıdır (39,40). Bu kavramsal yapı, güvenliğin sadece fiziksel bir engel değil, aynı zamanda sosyal bir inşa ve paylaşılan bir bilinç olduğunu ileri sürmektedir. Güvenlik kültürü geliştikçe, çalışanlar kuralları zorunluluktan ziyade özümsemiş bir davranış biçimi olarak uygulamaya başlamaktadır (41). Çernobil ve Piper Alpha gibi büyük endüstriyel

facialar, zayıf güvenlik kültürünün en gelişmiş teknik sistemlerde dahi felaketlere yol açabileceğini tarihsel bir ders olarak sunmuştur (42,43). Bu felaketlerin ardından yapılan analizler, yönetim zafiyetlerinin ve iletişim kopukluklarının aslında birer kültür sorunu olduğunu gün yüzüne çıkarmıştır. Tarihsel süreçteki bu dönüşüm, günümüzde işletmelerin güvenlik performanslarını sadece kaza sayılarıyla değil, kültürel olgunluk seviyeleriyle ölçmesine imkân tanımıştır. Bu bağlamda güvenlik kültürü; yönetimin taahhüdü, etkili iletişim ve çalışan katılımı gibi boyutlarla şekillenen örgütsel bir kimlik olarak kabul edilmektedir (44,45). Güçlü bir güvenlik kültürü, İSG prosedürlerinin sadece kâğıt üzerinde kalmamasını ve çalışanlar tarafından içselleştirilmesini sağlar (46). Araştırmalar, bu kültüre sahip örgütlerde güvenli davranış eğilimlerinin arttığını ve kazaların kayda değer ölçüde azaldığını göstermektedir (47,48). Pozitif bir güvenlik atmosferinin hâkim olduğu iş yerlerinde, çalışanlar kendi güvenliklerinin yanı sıra ekip arkadaşlarının güvenliğini de denetleme sorumluluğunu taşırlar (49). Bu kolektif bilinç, organizasyon genelinde hataların hata aşamasında yakalanmasını sağlayan bir erken uyarı sistemi işlevi görmektedir (31). Bu bütünsel yaklaşım, özellikle mutfak gibi hata payının düşük olduğu mikro çalışma ortamlarında hem bireysel refahı hem de operasyonel başarıyı sürdürülebilir kılan temel faktördür (50,51). Güvenlik kültürünün kurumsal bir refleks haline gelmesi, kriz anlarında paniğin yerini bilinçli müdahaleye bırakmasını temin eder. Dolayısıyla kültür, teknik ve yasal zorunlulukları yaşayan ve nefes alan bir sisteme dönüştüren asıl dinamiktir (52).

2.3. Mutfaklarda Güvenlik Kültürü: Risk Yönetimi ve Çalışan Refahı

Mutfaklarda güvenlik kültürü, yüksek riskli bu çalışma alanlarında proaktif bir risk yönetim stratejisi olarak öne çıkmaktadır. Ticari mutfakların yoğun temposu ve barındırdığı spesifik tehlikeler, ancak güçlü bir yönetim taahhüdü ve çalışanların aktif katılımıyla kontrol altına alınabilir (53). Mutfak hiyerarşisi içerisinde şeflerin güvenlik konusundaki rol modelliği, ekibin geri kalanında güvenlik öncelikli bir davranış modelinin yerleşmesine öncülük etmektedir. Bu liderlik yaklaşımı, yoğun üretim saatlerinde dahi İSG kurallarından ödün verilmemesini sağlayan en önemli psikolojik bariyerdir (54). Mutfak çalışanlarının iş kazalarına ve meslek hastalıklarına karşı eğitimle güçlendirilmesi, güvenlik performansını artıran en

önemli unsurdur (55,23). Sürekli eğitim programları, değişen ekipman teknolojilerine ve yeni çalışma yöntemlerine uyum sağlanması noktasında personelin farkındalığını canlı tutmaktadır. Bilgiyle desteklenen bu süreç, mutfaktaki risklerin sıradanlaşmasını engelleyerek çalışanların her an dikkatli kalmasını teşvik eder (56).

Öğrenciler özelinde değerlendirildiğinde; eğitim sürecinde kazanılan güvenlik kültürü farkındalığı, sadece okul ortamındaki kazaları önlemekle kalmaz, aynı zamanda sektöre geçtiklerinde güvenli çalışma alışkanlıklarını mesleki kimliklerinin bir parçası haline getirmelerini sağlar (37,57). Eğitim sırasında kazanılan bu "güvenlik refleksi", profesyonel hayatın karmaşası içinde dahi öğrencilerin doğru kararları otomatik olarak almalarına yardımcı olmaktadır (58,59). Akademik müfredatın güvenlik kültürüyle harmanlanması, geleceğin gastronomi dünyasında sıfır kaza hedefine ulaşmanın temel anahtarıdır. Sonuç olarak, mutfaklarda İSG'nin başarısı; teknik donanım, yasal uyum ve eğitim süreçlerinin "güvenlik kültürü" çatısı altında bütünleştirilmesiyle mümkündür. Bu üçlü sacayağı arasındaki dengenin korunması, gastronomi sektörünün sadece üretken değil, aynı zamanda insana değer veren güvenli bir çalışma alanına dönüşmesini sağlayacaktır. Çalışmanın odaklandığı bu bütüncül yaklaşım, ampirik veriler ışığında sektörün gelecekteki güvenlik politikalarına da ışık tutmaktadır.

3.Yöntem / Method

Bu araştırma, Gastronomi ve Mutfak Sanatları ile Aşçılık programı öğrencilerinin İSG yaklaşımlarını, farkındalıklarını ve tutumlarını belirlemeye yönelik nicel tasarımlı ampirik bir çalışmadır. Araştırmada, mevcut durumu olduğu haliyle betimlemeyi amaçlayan tanımlayıcı tarama modeli benimsenmiştir. Araştırmanın yöntemi aşağıdaki akış diyagramında özetlenmiştir.



Şekil 1. Araştırmanın yöntem akış şeması

3.1. Araştırmanın Soruları ve Hipotezleri

Araştırma kapsamında, öğrencilerin İSG yaklaşımlarının demografik özellikleri, akademik arka planları ve mesleki deneyim unsurları çerçevesinde nasıl şekillendiğini ve farklılaştığını tespit etmek amacıyla aşağıdaki hipotezler test edilmiştir:

- H1: Gastronomi ve Mutfak Sanatları ile Aşçılık bölümü öğrencilerinin İSG yaklaşımları cinsiyete göre anlamlı bir farklılık göstermektedir.
- H2: Öğrencilerin yaş grupları ile İSG yaklaşımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.
- H3: Farklı üniversitelerde öğrenim gören öğrencilerin İSG farkındalık düzeyleri ve yaklaşımları arasında anlamlı bir fark vardır.
- H4: Öğrencilerin öğrenim gördükleri bölüm (Gastronomi ve Mutfak Sanatları / Aşçılık), İSG'ye yönelik yaklaşımları üzerinde anlamlı bir etkiye sahiptir.
- H5: Öğrencilerin sınıf düzeyi yükseldikçe, edindikleri mesleki eğitim ve farkındalık doğrultusunda İSG yaklaşımları anlamlı şekilde gelişmektedir.

• H6: Geçmişte yaşanmış iş kazası deneyimi, öğrencilerin gelecekteki İSG yaklaşımları ve güvenlik kültürü algıları üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmaktadır.

• H7: Gastronomi ve Mutfak Sanatları ile Aşçılık bölümü öğrencilerinin İSG yaklaşımları, daha önce İSG eğitimi alma durumlarına göre anlamlı bir farklılık göstermektedir.

3.2. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, Orta Karadeniz Bölgesi'nde yer alan üç devlet üniversitesinin Gastronomi ve Mutfak Sanatları (lisans) ile Aşçılık (ön lisans) programlarında aktif olarak öğrenim gören toplam 300 öğrenci oluşturmaktadır. Araştırmada zaman, maliyet ve lojistik kısıtlar nedeniyle olasılıksız örnekleme yöntemlerinden kolayda örnekleme tekniği tercih edilmiştir. Katılım gönüllülük esasına göre gerçekleştirilmiş ve analiz edilebilir nitelikte 210 öğrenciden veri elde edilmiştir. Araştırma için gerekli minimum örneklem büyüklüğü, %95 güven düzeyi ve %5 örnekleme hatası esas alınarak sonlu evren örneklem hesaplama yöntemi (Krejcie ve Morgan, 1970) doğrultusunda değerlendirilmiştir. Buna göre 300 kişilik evren için gerekli minimum örneklem

büyükluğu 169 kişi olarak belirlenmiştir. Araştırmada ulaşılan 210 katılımcı bu sayının üzerinde olduğundan örneklemin evreni temsil etme açısından yeterli olduğu kabul edilmiştir.

3.3. Verilerin Toplanması ve Veri Araçları

Araştırmanın yürütüldüğü üniversitelerde İş Sağlığı ve Güvenliği dersi tüm öğrenciler tarafından müfredat kapsamında birinci yarıyılta zorunlu olarak alınmaktadır. Bu nedenle öğrenciler arasında İSG dersini alma durumu açısından herhangi bir farklılık bulunmamaktadır. Katılımcılar ayrıca eğitim programları kapsamında zorunlu 30 iş günü staj uygulamasına katılmaktadır. Veriler, yapılandırılmış anket formu aracılığıyla çevrim içi (online) platformlar üzerinden toplanmıştır. Katılımcıların kimlik bilgileri anonim tutulmuş ve tüm veriler anonim olarak değerlendirilmiştir. Veri toplama aracı iki ana bölümden oluşmaktadır:

- Birinci Bölüm (Demografik Bilgiler): Katılımcıların kişisel ve akademik özelliklerini belirlemeye yönelik yaş, cinsiyet, öğrenim görülen üniversite, bölüm, sınıf düzeyi, iş tecrübesi, iş kazası geçirme durumu ve İSG eğitimi alma durumunu içeren toplam 8 sorudan oluşmaktadır. Öğrenim görülen üniversite değişkenine yer verilmesinin amacı, üniversiteler arasında ders içerikleri, uygulamalı eğitim olanakları, laboratuvar altyapısı ve İSG eğitimine ilişkin yaklaşımların farklılık gösterebilme olasılığı nedeniyle öğrencilerin İSG bilgi, farkındalık ve tutum düzeylerinin üniversitelere göre değişip değişmediğinin değerlendirilmesidir.

- İkinci Bölüm (İSG Yaklaşımı Ölçeği): Öğrencilerin İSG yönelik tutum ve algılarını değerlendirmek amacıyla, Dilber (2023) tarafından geliştirilen çalışmadaki veri toplama aracından uyarlanan 5'li Likert tipinde (1=Kesinlikle Katılmıyorum, 5=Kesinlikle Katılıyorum) toplam 30 maddelik ölçek kullanılmıştır (60). Ölçek; iş güvenliği farkındalığı, güvenli davranış, risk algısı, iş güvenliği kültürüne katılım ve kişisel koruyucu donanım (KKD) kullanımına ilişkin boyutlardan oluşmaktadır. Bu boyutların kapsamı ve ölçümüne ilişkin kuramsal çerçeve ile madde içerikleri Dilber (2023) çalışması temel alınarak oluşturulmuş olup, bu araştırmada aynı kuramsal yapı esas alınarak öğrencilerin ilgili boyutlara ilişkin düzeyleri değerlendirilmiştir. Ölçeğin bu araştırmadaki iç tutarlılığı yeniden

değerlendirilmiş ve Cronbach's Alpha katsayısı 0,84 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, ölçeğin araştırma örnekleminde yüksek düzeyde güvenilir olduğunu göstermektedir.

3.4. Araştırmanın Etik Yönü

Bu araştırmanın veri toplama süreci başlamadan önce, bilimsel araştırma ve yayın etiği ilkelerine tam uyum sağlanmıştır. Araştırma için T.C. Amasya Üniversitesi Sosyal Bilimler Etik Kurulu'na başvurulmuş ve kurulun 14.07.2025 tarihli, 273691 sayılı kararı ile yasal ve etik onay alınmıştır. Veri toplama aracının başlangıcında katılımcılara çalışmanın amacı, verilerin yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacağı, üçüncü kişilerle paylaşılmayacağı ve kimlik bilgilerinin tamamen anonim tutulacağı açıkça belirtilerek "Aydınlatılmış Onam" formu dijital olarak onaylatılmış, böylece gönüllülük esası tam olarak güvence altına alınmıştır.

3.5. Araştırmanın Sınırlılıkları

Her ampirik çalışmada olduğu gibi bu araştırmanın da belirli sınırlılıkları mevcuttur:

1. **Coğrafi ve Kurumsal Sınırlılık:** Araştırmanın Orta Karadeniz Bölgesi'ndeki üç üniversite ile sınırlı olması, elde edilen bulguların Türkiye genelindeki tüm gastronomi ve mutfak sanatları ile aşçılık öğrencilerine genellenmesini kısıtlamaktadır.

2. **Yöntemsel Sınırlılık:** Verilerin anket yoluyla ve katılımcıların öz beyanlarına (self-report) dayalı olarak toplanmış olması bir diğer sınırlılıktır. Katılımcıların "sosyal beğenirlik" kaygısıyla uygulamadaki davranışlarından ziyade olması gereken ideal durumları işaretlemiş olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

3. **Araştırmada öğrencilerin staj yaptıkları işletmeler:** Otel, restoran veya diğer yiyecek-içecek işletmeleri şeklinde sınıflandırılmamış; ayrıca işletmelerin yıldız sayısı, zincir/bağımsız işletme yapısı, kurumsallık düzeyi ve staj öncesinde verilen kurum içi İSG eğitimlerinin kapsamı ayrı değişkenler olarak değerlendirilmemiştir. Bu değişkenlerin öğrencilerin İSG farkındalığı üzerindeki etkisinin gelecekteki araştırmalarda incelenmesi önerilmektedir.

3.6. Verilerin Analizi Değerlendirilmesi

Anket formlarından elde edilen veriler dijital ortama aktarılarak SPSS istatistik paket programı aracılığıyla analiz edilmiştir. Analiz sürecinde izlenen adımlar şunlardır:

- Verilerin eksik, hatalı veya uç değer (outlier) içerip içermediği kontrol edilmiş ve veri seti temizlenmiştir.
- Ölçek puanlarının normal dağılım sergileyip sergilemediğini belirlemek amacıyla Basıklık (Kurtosis) ve Çarpıklık (Skewness) katsayıları incelenmiştir. Değerlerin -1,5 ile +1,5 (veya -2 ile +2) arasında yer aldığı görülerek verilerin normal dağılım varsayımını karşıladığı ve bazı alt gruplarda ise non-parametrik sınırdan kalındığı saptanmıştır.
- Verilerin dağılım özelliklerine göre; iki gruplu bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem t-Testi ve Mann-Whitney U Testi; ikiden fazla gruplu değişkenlerin analizinde ise Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve Kruskal-Wallis H Testi uygulanmıştır.
- İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm analizlerde $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. Bulgular / Results

Bu bölümde, araştırmadan elde edilen nicel verilerin istatistiksel analiz sonuçlarına yer verilmiştir. Çalışma kapsamında kullanılan ölçeğin yapısal özellikleri, güvenilirlik analizleri ve demografik değişkenlere dayalı farklılaşma testleri ayrıntılı olarak sunulmuştur.

4.1. Araştırma Grubu ve Veri Analiz Süreci

Araştırma, Orta Karadeniz Bölgesi'nde bulunan üç farklı üniversitede, Gastronomi ve Mutfak Sanatları (n=108) ile Aşçılık (n=102) programlarında öğrenim gören toplam 210 öğrenci ile gerçekleştirilmiştir. Verilerin analizinde 8 demografik değişken (bağımsız değişken) ile 30 anket maddesi (bağımlı değişken) üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

Analiz sürecinde öncelikle verilerin normal dağılım ve homojenlik varsayımları test edilmiştir. Varsayımları karşılayan "yaş" ve "üniversite" değişkenlerinde gruplar arası farklılıkları belirlemek amacıyla Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA); "iş

kazası geçirme durumu" değişkeninde ise Bağımsız Örneklem t-Testi uygulanmıştır. Varsayımların sağlanmadığı durumlarda ise non-parametrik testlere başvurulmuştur; "cinsiyet" ve "bölüm" değişkenleri için Mann-Whitney U, "sınıf" değişkeni için ise Kruskal-Wallis testi tercih edilmiştir. Katılımcıların sektördeki toplam çalışma süreleri ve daha önce İSG eğitimi alma durumları ise betimsel istatistikler çerçevesinde nitel olarak yorumlanmıştır.

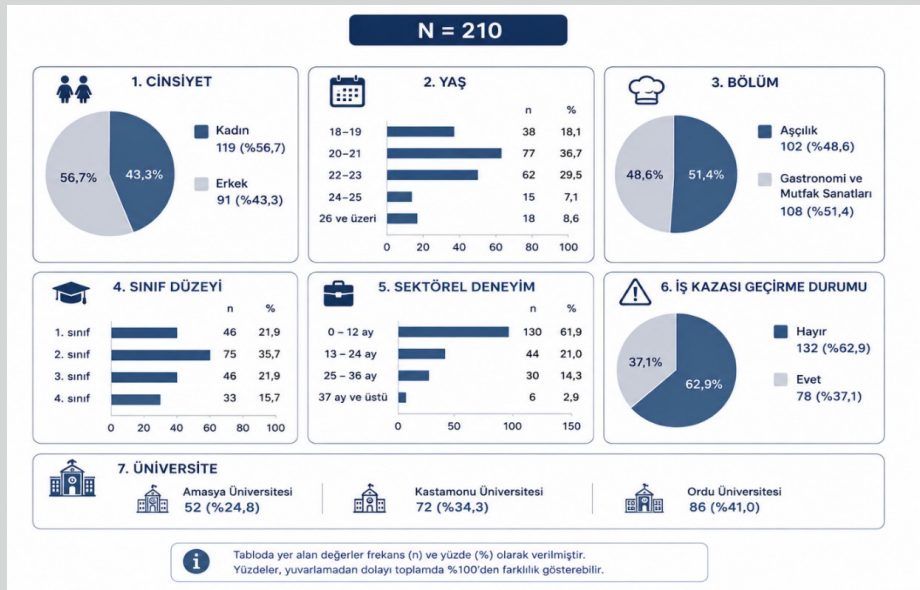
4.2. Ölçeğin Güvenirliği

Araştırmada kullanılan ölçme aracının içsel tutarlılığını ve bilimsel güvenilirliğini belirlemek amacıyla Cronbach's Alpha analizi gerçekleştirilmiştir. Güvenirlik katsayısının yorumlanmasında Özdamar (1999) tarafından önerilen şu ölçütler temel alınmıştır:

- $0,00 < \alpha < 0,40 \rightarrow$ güvenilir değildir,
- $0,41 < \alpha < 0,60 \rightarrow$ güvenilirliği düşüktür,
- $0,61 < \alpha < 0,80 \rightarrow$ orta düzeydedir,
- $0,81 < \alpha < 1,00 \rightarrow$ yüksek derecede güvenilirdir (61).

Yapılan analiz sonucunda, 30 maddeden oluşan ölçeğin genel Cronbach's Alpha katsayısı 0,988 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen bu değer, ölçeğin literatürdeki kabul gören ölçütlere göre "yüksek derecede güvenilir" bir yapı sergilediğini kanıtlamaktadır. Bu bulgu, anket maddelerinin birbiriyle son derece uyumlu olduğunu ve ölçülmek istenen İSG olgusunu istikrarlı ve hatasız bir şekilde temsil ettiğini göstermektedir.

Araştırma örneklemini oluşturan katılımcıların demografik özelliklerine ilişkin frekans ve yüzde dağılımları Şekil 1'de sunulmaktadır. Şekilde katılımcıların cinsiyet, yaş, bölüm, sınıf düzeyi, sektörel deneyim, iş kazası geçirme durumu ve öğrenim gördükleri üniversiteye ilişkin dağılımlar özetlenmiştir.



Şekil 2. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Şekil 1'de araştırmaya katılan öğrencilerin demografik özelliklerine ilişkin dağılımlar sunulmaktadır. Katılımcıların çoğunluğunu kadın öğrenciler (%56,7), 20–21 yaş grubundaki bireyler (%36,7) ve Gastronomi ve Mutfak Sanatları Programı öğrencileri (%51,4) oluşturmaktadır. Öğrencilerin büyük bir kısmının sektörel deneyimi 0–12 ay arasında (%61,9) olup, %62,9'u daha önce herhangi bir iş kazası geçirmediğini belirtmiştir.

Gastronomi ve Mutfak Sanatları ile Aşçılık Bölümü öğrencilerinin İSG yaklaşımlarının cinsiyet değişkenine göre farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann-Whitney U testi sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Cinsiyet Değişkenine Göre Mann–Whitney U Testi Sonuçları

Test Statistic	Toplam
Mann-Whitney U	4404.500
Wilcoxon W	8590.500
Z	-2.317
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021

Araştırmada, Gastronomi ve Mutfak Sanatları ile Aşçılık Bölümü öğrencilerinin İSG yaklaşımlarının cinsiyet değişkenine göre farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir. Öğrencilerin İSG yaklaşımlarını ölçen ölçekten elde edilen toplam puanlar, bağımsız iki grup olan kadın ve erkek öğrenciler arasında karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre cinsiyet, öğrencilerin İSG yaklaşımları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahiptir ($p < 0,05$). Kadın öğrencilerin sıra ortalamalarının erkek öğrencilere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir. Bu bulgu, toplumsal cinsiyet rolleri bağlamında kadınların

riskten kaçınma ve güvenlik prosedürlerine uyum sağlama eğilimlerinin erkeklere oranla daha gelişmiş olduğunu kanıtlamaktadır. Sosyal politika ve mutfak yönetimi açısından bu sonuç, erkek öğrencilere yönelik güvenlik motivasyonu çalışmalarının artırılması gerektiğini göstermektedir.

Analizden elde edilen anlamlılık değeri ($p=0,021$) doğrultusunda; "Gastronomi ve Mutfak Sanatları ile Aşçılık bölümü öğrencilerinin İSG yaklaşımları cinsiyete göre anlamlı bir farklılık göstermektedir" şeklinde kurulan H1 hipotezi kabul edilmiştir.

Tablo 2. Yaş Değişkenine Göre ANOVA Sonuçları

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	11,010.480	4	2,752.620	3.185	.014
Within Groups	177,170.777	206	864.248		
Total	188,181.257	210			

Öğrencilerin yaş grupları ile İSG yaklaşımları arasındaki olası farklılıkları belirlemek amacıyla Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) uygulanmıştır. Analiz sonuçlarına göre, gruplar arası farkı test eden F değeri 3,185 olarak hesaplanmış, istatistiksel anlamlılık düzeyi ise $p = 0,014$ olarak bulunmuştur. Elde edilen p değerinin 0,05'ten küçük olması ($F=3,185$; $p=0,014<0,05$), öğrencilerin yaş grupları arasında İSG yaklaşımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu ortaya koymaktadır. Elde edilen bu anlamlı fark, yaş ve buna bağlı gelişen bilişsel olgunluğun İSG farkındalığını doğrudan etkilediğini kanıtlamaktadır. Üst yaş gruplarındaki

öğrencilerin mesleki riskleri daha rasyonel analiz edebildikleri, genç yaştaki öğrencilerin ise deneyim eksikliği nedeniyle riskleri hafife alma eğiliminde oldukları anlaşılmaktadır. Bu sonuç, öğrencilerin yaşlarına bağlı olarak iş güvenliğine yönelik bilinç, tutum ve yaklaşımlarının değişkenlik gösterdiğini kanıtlamaktadır.

Analiz sonucunda elde edilen anlamlılık düzeyi ($p=0,014$) doğrultusunda; "Öğrencilerin yaş grupları ile İSG yaklaşımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır" şeklinde ifade edilen H2 hipotezi kabul edilmiştir.

Tablo 3. Üniversite Değişkenine göre ANOVA sonuçları

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7,300.224	3	3,650.112	4.177	.017
Within Groups	180,881.033	207	873.821		
Total	188,181.257	210			

Gastronomi ve Mutfak Sanatları ile Aşçılık bölümü öğrencilerinin İSG yaklaşımlarının öğrenim gördükleri üniversitelere göre farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek amacıyla Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) uygulanmıştır. Analiz sonucunda F değeri 4,177 ve anlamlılık değeri $p = 0,017$ olarak hesaplanmıştır. Analiz sonucunda, üniversite değişkeninin İSG yaklaşımlarında anlamlı bir farklılık yarattığı saptanmıştır ($p < 0,05$). Bu fark, kurumların sunduğu fiziksel imkanlar, mutfak atölyelerindeki ekipman modernizasyonu ve öğretim

elemanlarının güvenlik konusundaki tutumlarının bir yansımasıdır. Bu bulgu, öğrenim görülen kurumun eğitim kalitesi, fiziksel imkanları veya İSG eğitime verdiği önemin, öğrenciler üzerindeki güvenlik farkındalığını doğrudan etkilediğini göstermektedir.

Elde edilen istatistiksel veriler doğrultusunda; "Farklı üniversitelerde öğrenim gören öğrencilerin İSG farkındalık düzeyleri ve yaklaşımları arasında anlamlı bir fark vardır" şeklinde kurulan H3 hipotezi kabul edilmiştir.

Tablo 4. Bölüm Değişkenine Göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları

Test Statistic	Toplam
Mann-Whitney U	4556.500
Wilcoxon W	9809.500
Z	-2.164
Asymp. Sig. (2-tailed)	.030

Analiz sonucunda Mann-Whitney U değeri 4556,500; Z değeri -2,164 ve anlamlılık değeri $p = 0,030$ olarak hesaplanmıştır. Elde edilen p değerinin 0,05'ten küçük olması ($U=4556,500$; $Z=-2,164$; $p=0,030 < 0,05$), iki bölüm arasında İSG'ye yönelik yaklaşımlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu ortaya koymaktadır. Gastronomi öğrencilerinin sadece yemek üretimi değil; yönetim, maliyet ve hijyen bilimi gibi derslerle desteklenen farkındalıkları, onları İSG konusunda daha donanımlı kılmaktadır. Aşçılık programlarında ise eğitimin daha çok teknik beceri ve hızla odaklanması, İSG bilincinin ikinci planda kalmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle, ön lisans düzeyindeki aşçılık eğitimlerinde İSG derslerinin "uygulamalı güvenlik kültürü"

atölyeleriyle zenginleştirilmesi stratejik bir önem arz etmektedir. Gastronomi öğrencilerinin Aşçılık programı öğrencilerine kıyasla iş güvenliği konusuna daha yüksek bir farkındalık ve olumlu bir yaklaşım sergilediği tespit edilmiştir. Bu durum, öğrencilerin uzmanlaştıkları alanın niteliğine bağlı olarak güvenlik bilinci düzeylerinin değiştiğini göstermektedir.

Analizden elde edilen anlamlılık değeri ($p=0,030$) doğrultusunda; "Öğrencilerin öğrenim gördükleri bölüm, İSG'ye yönelik yaklaşımları üzerinde anlamlı bir etkiye sahiptir" şeklinde ifade edilen H4 hipotezi kabul edilmiştir.

Tablo 5. Sınıf Değişkenine Göre Kruskal–Wallis Testi Sonuçları

Test Statistics	Toplam
Chi-Square	6.645
df	3
Asymp. Sig.	.084

Analiz sonuçları incelendiğinde, sınıf düzeyleri arasında ortalama sıra değerlerinde farklılıklar olduğu görülmektedir; 1. sınıflarda bu değer 96,10 iken, 4. sınıflarda 126,47'ye yükselmiştir. Ancak gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlılığı test edildiğinde, anlamlılık değerinin $p = 0,084$ olduğu tespit edilmiştir.

Elde edilen p değerinin 0,05'ten büyük olması (Chi-Square=6,645; $p=0,084 > 0,05$), sınıf düzeyi ile İSG yaklaşımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koymaktadır. Bu bulgu,

eğitim süreci ilerledikçe farkındalık puanlarında sayısal bir artış eğilimi olsa da bu artışın tüm sınıf düzeylerinde benzer seviyede seyrettiğini ve İSG bilincinin sınıflar arasında keskin bir ayrım yaratmadığını göstermektedir.

Analiz sonucunda elde edilen anlamlılık düzeyi ($p=0,084 > 0,05$) doğrultusunda; "Öğrencilerin sınıf düzeyi yükseldikçe, edindikleri mesleki eğitim ve farkındalık doğrultusunda İSG yaklaşımları anlamlı şekilde gelişmektedir" şeklinde kurulan H5 hipotezi reddedilmiştir.

Tablo 6. İş Kazası Değişkenine Göre Bağımsız Örneklem t-Testi Sonuçları

Test for Equality of Variances	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)
Equal variances assumed	9.932	.002	-1.330	208	.185
Equal variances not assumed			-1.233	127.181	.220

Levene testi sonucuna göre varyansların homojen olmadığı görülmüştür ($F=9.932$; $p<0.05$). Bu nedenle "equal variances not assumed" satırı dikkate alınmıştır. Yapılan bağımsız örneklem t-testi sonucunda iş kazası durumuna göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($t=-1.233$; $p=0.220$). Elde edilen sonuçlara göre geçmişte yaşanmış iş kazası deneyimi, öğrencilerin gelecekteki İSG yaklaşımları ve güvenlik kültürü algıları üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmaktadır. Kazanın "öğretici bir deneyim" olarak görülmesinin sosyal politika açısından yanlış bir yaklaşım olduğunu teyit etmektedir. Zira iş kazası sonrası gelişen farkındalık "reaktif" ve travmatik bir süreçtir; asıl hedef ise kazanın hiç yaşanmadığı

"proaktif" bir güvenlik kültürüdür. Analiz sonuçları, öğrencilerin kaza yaşamış olsalar dahi güvenli çalışma alışkanlıklarını her zaman davranışa dönüştüremediklerini ortaya koymaktadır. Bu bulgu, mutfak eğitimlerinde "hata yaparak öğrenme" modelinin yerini "tehlikeyi tanıyarak korunma" modeline bırakması gerektiğini kanıtlamaktadır.

Analizden elde edilen istatistiksel veriler ($p=0,220 > 0,05$) doğrultusunda; "Geçmişte yaşanmış iş kazası deneyimi, öğrencilerin gelecekteki İSG yaklaşımları ve güvenlik kültürü algıları üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmaktadır" şeklinde kurulan H6 hipotezi reddedilmiştir.

Tablo 7. Öğrencilerin İSG Eğitimi Alma Durumlarına Göre Dağılımı

Eğitim Kaynağı	Katılımcı Sayısı (N)	Yüzde (%)
Okulda verilen İSG dersi	139	66,20
Çalıştıkları işletmede temel İSG eğitimi	17	8,10
Özel kurumlar aracılığı	11	5,20
Uzaktan eğitim	3	1,40
Yazılı/Görsel medya	6	2,90
Hiç eğitim almamış	26	12,40
Diğer	8	3,80

Araştırmanın yürütüldüğü üniversitelerde İSG dersi tüm öğrenciler için zorunlu olmasına rağmen, katılımcılara "İSG eğitiminizi en çok hangi kaynaktan aldınız?" sorusu yöneltilmiştir. Bu nedenle tabloda yer alan yüzdeler katılımcıların İSG bilgisini ağırlıklı olarak edindikleri kaynağı göstermektedir. Bu bağlamda öğrencilerin %66,2'sinin eğitimi okul müfredatı kapsamında, %8,1'inin ise çalıştıkları işletmelerde aldığı görülmektedir. Buna karşın öğrencilerin %12,4'ünün herhangi bir İSG eğitimi almamış olması dikkat çekici bir bulgudur. İSG eğitimi alan ve almayan öğrencilerin iş güvenliği yaklaşımları arasındaki farkı belirlemek amacıyla yapılan analizlerde, eğitim alan öğrencilerin farkındalık ve duyarlılık düzeylerinin sayısal olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, akademik müfredatın güvenlik kültürü oluşturmada en baskın kaynak olduğunu ancak işletme içi eğitimlerin yetersiz kaldığını göstermektedir.

Eğitim alma durumunun İSG farkındalığı üzerindeki belirleyici etkisi ve ulaşılan dağılım verileri doğrultusunda; "Gastronomi ve Mutfak Sanatları ile Aşçılık bölümü öğrencilerinin İSG yaklaşımları, daha önce İSG eğitimi alma durumlarına göre anlamlı bir farklılık göstermektedir" şeklinde kurulan H7 hipotezi kabul edilmiştir.

5. Tartışma / Discussion

Bu çalışmada, gastronomi ve mutfak sanatları ve aşçılık programı öğrencilerinin İSG farkındalıkları, tutumları ve risk algıları "güvenlik kültürü"

ekseninde ampirik olarak incelenmiştir. Elde edilen bulgular, geleceğin mutfak profesyonelleri olan öğrencilerin teorik düzeyde belirli bir İSG bilincine sahip olduklarını; ancak bu bilincin yüksek riskli mutfak laboratuvarlarında proaktif ve kalıcı birer güvenlik davranışına dönüşmesinde ciddi bariyerler bulunduğunu göstermektedir. Güvenlik kültürünün yalnızca bilgi düzeyinde kalması, mutfak gibi dinamik, sıcak yüzeylerin ve kesici aletlerin yoğun olduğu yüksek riskli çalışma ortamlarında kazaları önlemede tek başına yetersiz kalmaktadır. Bu durum, James Reason'ın (1997) Güvenlik Kültürü modelinde savunduğu güvenlik bilincinin yalnızca bireysel bilgi düzeyinde kalamayacağı, kurumsal iklim ve örgütsel destekle bütünleşmediği sürece "savunma hatlarında delikler" oluşacağı teziyle birebir örtüşmektedir (62). Bu teorik çerçeve, Zohar'ın (2010) güvenlik ikliminin çalışanların davranışları üzerindeki belirleyici etkisini vurguladığı çalışmalarıyla da desteklenmektedir. Zohar'a göre, örgüt (veya mutfak laboratuvarı) içindeki güvenlik öncelikleri ve denetim mekanizmaları, öğrencilerin anlık risk kararlarını ve güvenlik kurallarına uyumunu doğrudan şekillendirmektedir.

Araştırmada cinsiyet değişkeninin İSG yaklaşımları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yarattığı saptanmış ve H1 hipotezi kabul edilmiştir. Kadın öğrencilerin riskleri algılama, güvenlik kurallarına riayet etme ve koruyucu donanım kullanma eğilimlerinin erkek öğrencilere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Literatür incelendiğinde bu bulgu, Işıklı ve Öztürk (2024) tarafından yapılan ve kadın çalışanların/ öğrencilerin tehlikeli iş ortamlarında daha temkinli

davrandıklarını ileri süren çalışmalarla paralellik göstermektedir. Bu sonuç aynı zamanda, uluslararası alanda yapılan ve kadınların risk alma eğilimlerinin daha düşük, kurala uyma motivasyonlarının ise daha yüksek olduğunu kanıtlayan genel iş güvenliği tutum araştırmalarıyla (Neal ve Griffin, 2006; Yılmaz ve Özkan, 2020) da tam bir uyum içindedir. Erkek öğrencilerin görece düşük puanlara sahip olması, toplumsal cinsiyet rolleri ve risk alma davranışları arasındaki bağ bağlamında değerlendirildiğinde, mutfak akademisinde erkek öğrencilere yönelik daha dinamik ve algı dönüştürücü özel eğitim stratejilerinin geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Yaş (H2) ve öğrenim görülen üniversite (H3) değişkenlerinde saptanan anlamlı farklılıklar, İSG farkındalığının hem bireysel olgunlaşma hem de kurumun sağladığı akademik güvenlik iklimi ile doğrudan ilişkili olduğunu kanıtlamaktadır. Yaş ilerledikçe risk algısının yükselmesi, bilişsel olgunluğun tehlikeleri öngörmedeki rolünü destekler niteliktedir. Benzer şekilde, farklı üniversitelerdeki öğrencilerin puanları arasındaki fark, her eğitim kurumunun atölye imkanlarının, denetim mekanizmalarının ve öğretim elemanlarının İSG'ye verdikleri önemin (kurumsal güvenlik iklimi) öğrenciler üzerinde doğrudan bir çarpan etkisi yarattığını göstermektedir. Bölüm bazlı analizlerde (H4) Gastronomi ve Mutfak Sanatları öğrencilerinin, Aşçılık programı öğrencilerine kıyasla daha yüksek bir farkındalık sergilediği görülmüştür. Bu bulgu, eğitim süresinin (lisans ve ön lisans) ve akademik derinliğin güvenlik kültürünü içselleştirmedeki olumlu etkisini doğrulamaktadır. Öğrencilerin genel bir farkındalığa sahip olmalarına rağmen, riskleri ve spesifik tehlikeleri tanımlamadaki eksiklikleri literatürdeki diğer çalışmalarla da örtüşmektedir. Nitekim Demir, Samav ve Girgin tarafından gastronomi ve aşçılık öğrencileri üzerine yürütülen benzer bir çalışmada da katılımcıların gıda hijyeni ve çapraz bulaşma konularında orta düzeyde bilgiye sahip oldukları; ancak patojenler ve bu patojenlerle ilişkili gıdalar gibi spesifik konularda bilgi düzeylerinin oldukça düşük kaldığı saptanmıştır. Ancak her iki bölüm öğrencisinin de mezuniyet sonrası benzer riskli mutfak ortamlarında bulunacağı gerçeği göz önüne alındığında, müfredatın bölümler arası ortak ve standardize bir yapıda kurgulanması gerektiği açıktır.

Araştırmanın en dikkat çekici ve tartışılması gereken çıktılarından biri, sınıf düzeyi yükseldikçe İSG yaklaşımlarında anlamlı bir gelişimin saptanamamış olması (H5 hipotezinin reddedilmesi) ve iş kazası geçirme deneyiminin farkındalık üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmamasıdır (H6 hipotezinin reddedilmesi). Öğrencilerin üst sınıflara geçmelerine ve müfredatta İSG dersleri bulunmasına rağmen davranışsal düzeyde ilerleme kaydedememeleri, mevcut eğitim modelinin "bilgi transferi" aşamasında sıkıştığını, tutum ve davranış değişikliği yaratacak "uygulama ve pratik" aşamasına geçemediğini deşifre etmektedir. Araştırmamızda sınıf düzeyi ilerledikçe farkındalıkta anlamlı bir gelişme saptanamamış olması, literatürdeki bazı bulgularla çelişmekte ve tartışmaya yeni bir boyut kazandırmaktadır. Örneğin, Akbulut ve Durlu Özkaya (2016) gastronomi öğrencileri üzerine yaptıkları araştırmada, üçüncü ve dördüncü sınıf öğrencilerinin gıda güvenliği bilgi düzeylerinin alt sınıflara göre belirgin şekilde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmamızdaki bu farklılık, gıda güvenliği eğitimleri müfredat boyunca pekiştirilirken; iş sağlığı ve fiziksel güvenlik (İSG) konularının sadece ilk yıllarda teorik bir ders olarak verilip sonrasında uygulamalı olarak desteklenmemesinden kaynaklanıyor olabilir. Araştırmanın yürütüldüğü üniversitelerde tüm öğrenciler müfredat kapsamında birinci yarıyılta zorunlu İSG dersini almakta ve eğitim programlarının bir parçası olarak 30 iş günü zorunlu staj uygulamasına katılmaktadır. Buna rağmen sınıf düzeyi ilerledikçe İSG yaklaşımlarında anlamlı bir gelişme görülmemesi, yalnızca teorik eğitimin ve mevcut staj uygulamasının güvenli davranışların kalıcı biçimde kazanılması için tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir. Nitekim, Yılmaz, Düzgün ve Olcay (2023) tarafından Türkiye'deki mutfak sanatları eğitiminde karşılaşılan sorunların incelendiği araştırmada da, müfredatın yetersizliği (%19,04) ve pratik-uygulamalı eğitim eksikliğinin (%11,11) en öne çıkan problemler olduğu belirlenmiştir. Bu durum, çalışmamızda elde edilen ve teorik bilincin uygulamalı güvenlik davranışına dönüşemediğine işaret eden bulguları güçlü bir şekilde desteklemektedir. Daha da önemlisi, literatürde yaygın olan "yaşanılan kazaların öğretici olduğu ve sonraki süreçte dikkati artırdığı" yönündeki reaktif algı, bu çalışmanın ampirik bulgularıyla sarsılmıştır. İş kazası deneyiminin farkındalığı

artırmaması, kazaların öğrenciler tarafından proaktif bir güvenlik dersi olarak kodlanamadığını, aksine mutfak mesleğinin "doğal ve kaçınılmaz bir parçası" olarak kanıksandığını göstermektedir.

Katılımcıların %66,2'sinin İSG bilgisini üniversite müfredatından edindiğinin saptanması (H7'nin kabulü), yükseköğretim kurumlarının bu alandaki birincil sorumluluğunu tescillemektedir. Buna karşın, işletme içi eğitimlerin (%8,1) ve diğer sektörel kaynakların oldukça marjinal seviyede kalması, gastronomi ve ağırlama sektörünün çalışan sağlığı ve güvenliği eğitimlerini yeterince önemsemediğini ortaya koymaktadır. Sektörel tecrübesi bir yıldan az olan öğrencilerin yoğunluğu (%61,9) düşünüldüğünde, üniversitede teorik olarak öğrenilen zayıf güvenlik bilincinin, sektördeki bu denetimsiz ortama dahil olduğunda hızla aşınacağı aşıkardır. Sonuç olarak; mutfak sanatları eğitiminde iş sağlığı ve güvenliğinin yasal bir zorunluluktan öte, üniversite-sektör iş birliğiyle desteklenen bütüncül bir "yaşam ve çalışma kültürü" olarak yeniden tasarlanması zorunluluğu tartışmasız bir gerçektir.

Bu bağlamda, çalışmadan elde edilen ampirik bulgular ve literatür destekli analizler doğrultusunda, gastronomi eğitime ve sektörel güvenlik kültürü uygulamalarına yönelik şu somut katkılar sunulmaktadır:

Müfredat Entegrasyonu: Üniversitelerdeki İSG dersleri sadece birinci sınıfta verilen teorik bir zorunluluk olmaktan çıkarılmalı; 3. ve 4. sınıflardaki ileri düzey uygulamalı mutfak derslerine entegre edilerek, güvenli çalışma pratikleri öğrencilerin dönem sonu değerlendirme ve notlandırma kriterlerinden biri haline getirilmelidir.

Proaktif Eğitim Modelleri: Öğrencilerdeki "kaza deneyimini kanıksama" yanılgısını kırmak adına, eğitimlerde sanal gerçeklik (VR) destekli kaza simülasyonları veya vaka temelli risk analizi (HACCP ve İSG entegrasyonu) senaryolarına yer verilmelidir.

Fiziksel, Psikososyal ve Ergonomik Risklerin Entegrasyonu: Literatürde mutfak ortamındaki zaman baskısı, yoğun stres ve fiziksel yorgunluğun İSG kurallarını ihlal etmede temel faktörler olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra, profesyonel mutfak

ortamının fiziksel zorlukları kas-iskelet sistemi üzerinde ciddi riskler barındırmaktadır. Abdelsalam ve arkadaşları (2023) mutfak çalışanlarında işe bağlı kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarını inceledikleri çalışmalarında, çalışanların büyük çoğunluğunun (%90,6) bel, diz ve ayak gibi bölgelerde ağır iş yükü ve çalışma duruşlarına bağlı rahatsızlıklar yaşadığını tespit etmişlerdir. Bu nedenle, öğrencilere verilecek İSG eğitimlerinde sadece akut kazalar (kesik, yanık) değil; yaş, beden kitle indeksi ve aşırı iş yüküne bağlı ergonomik riskler ile doğru çalışma duruşları da müfredatın ayrılmaz bir parçası olarak işlenmelidir.

Üniversite-Sektör İş Birliği: Staj yapılan işletmelerin yalnızca mutfak becerilerini değil, öğrencilerin İSG karnelerini de değerlendireceği "Akademik İSG Takip Sistemleri" kurulmalıdır. Böylece üniversitede atılan güvenlik kültürü temellerinin, profesyonel mutfaklarda da sürdürülebilirliği güvence altına alınacaktır.

6. Sonuç / Conclusion

Bu araştırma, gastronomi ve mutfak sanatları ile aşçılık bölümü öğrencilerinin İSG yaklaşımlarını; çok katmanlı demografik, akademik ve sektörel değişkenler üzerinden inceleyerek bütüncül bir güvenlik kültürü değerlendirmesi sunmuştur. Araştırma sonucunda elde edilen genel çıkarımlar, geleceğin mutfak profesyonellerinin teorik ve teknik bilgi birikimi ile bu bilgiyi sahada proaktif birer koruyucu eyleme dönüştürme becerileri arasında belirgin bir boşluk olduğunu ortaya koymaktadır. Öğrencilerin zihnindeki İSG algısı yasal bir zorunluluk veya teknik bir prosedür olarak konumlandırılmakta, ancak yüksek riskli mutfak laboratuvarlarında refleksif birer yaşam biçimi haline getirilmesinde yapısal bariyerlerle karşılaşmaktadır. Nitekim, gastronomi ve mutfak sanatları eğitiminde karşılaşılan sorunları merkeze alan güncel çalışmalar da bu durumu desteklemekte; müfredatın yüzeysel kalması ve pratik-uygulamalı eğitimlerin yetersizliği, güvenlik kültürünün davranışa dönüşmesinin önündeki en büyük engeller olarak öne çıkmaktadır.

Çalışma kapsamında ampirik olarak test edilen bağımsız dinamikler; cinsiyet, yaş, öğrenim görülen üniversite, branş/bölüm ve önceden İSG eğitimi alma durumunun güvenlik farkındalığı oluşturmada

temel belirleyiciler olduğunu kanıtlamıştır. Özellikle kadın öğrencilerin tehlikeleri öngörme ve koruyucu donanım kullanmadaki yüksek kural odağı, mutfak yönetiminde risk yönetim stratejileri oluşturulurken toplumsal cinsiyet duyarlılıklarının gözetilmesi gerektiğini göstermektedir. Bunun yanı sıra, öğrencilerin bilgi düzeylerindeki parçalı yapı da dikkat çekicidir; genel hijyen konularında belirli bir farkındalık bulunurken, spesifik patojenler ve risk taşıyan özel gıdalar gibi derinlemesine bilgi gerektiren konulardaki eksiklikler, mevcut teorik eğitimin daha amaca yönelik olarak detaylandırılması gerektiğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, lisans düzeyindeki (Gastronomi ve Mutfak Sanatları) akademik eğitimin sağladığı zamansal derinliğin, ön lisans (Aşçılık) düzeyine kıyasla risk algısını ve güvenlik hassasiyetini daha olumlu yönde olgunlaştırdığı saptanmıştır. Üniversiteler arasında ortaya çıkan anlamlı farklılıklar ise her eğitim kurumunun kendi bünyesinde inşa ettiği fiziksel denetim altyapısının ve kurumsal güvenlik ikliminin, öğrenciler üzerinde doğrudan bir çarpan etkisi yarattığını tescillemektedir. Üniversitelerin yaratacağı bu kurumsal güvenlik iklimi, sadece akut iş kazalarını (kesik, yanık vb.) önlemede değil; aynı zamanda ağır iş yükü, yanlış duruş ve zaman baskısına bağlı olarak mutfak çalışanlarında sıklıkla görülen kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarını (ergonomik riskleri) engellemede de hayati bir koruyucu zemin oluşturmaktadır.

Buna karşın, eğitim sürecinin kademeli olarak ilerlemesine (sınıf düzeyi) ve bizzat tecrübe edilen iş kazası deneyimlerine rağmen güvenlik kültürünün davranışsal boyuta taşınmasında ciddi bir kurumsal ve bilişsel direnç olduğu belirlenmiştir. Akademik müfredatta üst sınıflara geçilmesine rağmen İSG yaklaşımlarında doğrusal bir artışın olmaması, mevcut eğitim modelinin "bilgi transferi" aşamasında sıkıştığını, tutum ve kalıcı davranış değişikliği yaratacak "simülasyon, pratik ve deneyim" aşamasına tam anlamıyla geçemediğini deşifre etmektedir. Özellikle gıda güvenliği gibi konularda sınıf düzeyi arttıkça bilgi seviyesinin de yükseldiğini gösteren araştırmaların aksine, İSG bilincinin aynı doğrusal gelişimi gösterememesi; İSG eğitiminin yalnızca birinci sınıfta teorik bir ders olarak bırakılmasının stratejik bir hata olduğunu kanıtlamaktadır. Araştırmanın belki de en çarpıcı ve sosyal politika üretilmesi gereken çıktısı, geçmişte yaşanan iş

kazası deneyimlerinin öğrencilerde proaktif birer öğrenme mekanizması tetiklememesidir. Kazaların ve yaralanmaların farkındalık üzerinde anlamlı bir fark yaratmaması, mutfak laboratuvarlarındaki veya staj işletmelerindeki risklerin öğrenciler tarafından "mesleğin doğal, kaçınılmaz ve sıradan bir parçası" olarak kanıksandığını göstermektedir. Bu kanıksama durumu, tehlikeyi henüz ortaya çıkmadan engelleyecek kök-neden analizlerinin ve proaktif güvenlik ikliminin hem akademide hem de ağırlama sektöründe zayıf olduğunun en net göstergesidir. Bununla birlikte, araştırma kapsamındaki tüm öğrencilerin müfredat gereği birinci yarıyılta zorunlu İSG dersi almış ve eğitim programları kapsamında zorunlu 30 iş günü staj yapmış olmalarına rağmen, bu süreçlerin İSG yaklaşımlarında beklenen davranışsal gelişimi sağlamadığı görülmüştür. Bu durum, teorik eğitimin uygulamalı öğrenme süreçleriyle desteklenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca araştırmada staj yapılan işletmelerin türü, kurumsal özellikleri ve işletmeler tarafından verilen kurum içi İSG eğitimlerinin kapsamı ayrı değişkenler olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle gelecekte yapılacak çalışmalarda bu değişkenlerin de incelenmesi, öğrencilerin İSG farkındalığını etkileyen faktörlerin daha kapsamlı biçimde ortaya konulmasına katkı sağlayacaktır.

Tüm bu çok katmanlı unsurların sentezlenmesi sonucunda, öğrencilerin iş sağlığı ve güvenliğine yönelik tutumlarını belirleyen bu karmaşık yapıyı, eğitimden uygulamaya geçişteki kırılma noktalarını ve güvenlik kültürünü oluşturan temel bileşenleri bütüncül bir yaklaşımla tasvir etmek amacıyla tarafımızca özgün bir kavramsal model geliştirilmiştir. Boyutları itibarıyla Şekil 1'de şematize edilen bu model, yükseköğretim kurumları ve sektör paydaşları için iş kazalarının toplumsal ve ekonomik maliyetlerini minimize etmede proaktif bir rehber niteliği taşımaktadır.



Şekil 1. Gastronomi ve Mutfak Sanatları ile Aşçılık Öğrencilerinde Güvenlik Kültürü Boyutlarının Şematik Gösterimi

Bu kavramsal model; öğrencilerin İSG ilişkin teorik bilgi, farkındalık ve güvenli çalışma alışkanlıklarının zaman içerisinde güvenli davranışlara dönüşme sürecini ve bu süreçte etkili olan kuramsal bileşenleri özetlemektedir. Araştırmada güvenli davranış doğrudan ölçülmemekle birlikte, elde edilen bulgular öğrencilerin bilgi düzeyleri, risk farkındalıkları ve güvenli çalışma alışkanlıklarının güvenli davranışın gelişimine temel oluşturduğunu göstermektedir. Model ayrıca, sınırlı sektörel deneyimin (Deneyim Boyutu), üniversitelerde verilen eğitimin niteliğinin (Eğitim Boyutu) ve organizasyonel desteğin öğrencilerin güvenli çalışma alışkanlıklarını ve buna bağlı olarak güvenli davranış geliştirme potansiyelini etkileyen temel unsurlar olduğunu ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda üniversite-sektör iş birliğinin güçlendirilmesi, uygulamalı İSG eğitimlerinin artırılması ve güvenlik kültürünün eğitim sürecinin erken dönemlerinde kazandırılması, mezuniyet sonrasında güvenli davranışların sürdürülebilir hale gelmesine ve uzun vadede iş kazalarının azaltılmasına katkı sağlayabilecek bütüncül bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

6.1. Araştırmanın Literatüre ve Alana Katkısı

Bu araştırma hem ulusal gastronomi yazınına hem de İSG bilimsel literatürüne ve endüstriyel mutfak yönetimi uygulamalarına çok boyutlu katkılar sunmaktadır. Kuramsal açıdan bakıldığında, İSG disiplindeki ampirik çalışmaların büyük çoğunluğu ağır sanayi, inşaat, maden veya sağlık gibi geleneksel tehlike sınıflarına odaklanmış; yüksek riskli, dinamik, termal konfor baskısı barındıran ve zamana karşı yarışılan endüstriyel mutfak ortamları İSG yazınında gölgede kalmıştır. Bu çalışma, James Reason'ın (1997) "Güvenlik Kültürü" kuramsal çerçevesini doğrudan bu sektöre entegre ederek, İSG literatüründeki tematik ve sektörel çeşitlilik boşluğunu ampirik verilerle doldurmaktadır. Geliştirilen özgün kavramsal model (Şekil 1), İSG alanında çalışan araştırmacılar için soyut güvenlik bilincinin hangi kırılma noktalarında somut güvenlik eylemlerine dönüştüğünü veya nerede engellendiğini şematize ederek, hizmet sektöründe güvenlik iklimi modellerinin geliştirilmesine teorik bir altlık oluşturmaktadır.

Çalışmanın İSG bilimine sunduğu en özgün kuramsal katkılardan biri de İSG yazınındaki "öğrenilmiş dersler ve kaza deneyimi" varsayımlarını

sorgulamasıdır. Literatürde iş kazası tecrübesinin risk algısını proaktif olarak artırdığına yönelik yaygın inanışın aksine; bu çalışma, iş kazası deneyiminin farkındalık üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığını ortaya koyarak İSG literatürüne "kazaların normalleştirilmesi ve kanıksanması" (normalization of deviance) olgusuna dair kıymetli bir ampirik kanıt sunmaktadır. Uygulamalı alan ve sosyal politika boyutu açısından ise çalışmanın katkısı oldukça kritiktir. Araştırma, üst sınıflara geçilmesine rağmen güvenlik bilincinin artmadığını deşifre ederek, İSG eğitim metodolojilerinin "pasif bilgi transferi" aşamasında tıkanığına dair net bir kanıt sunmaktadır. Bu yönüyle çalışma; İSG eğitim müfredatlarının reaktif (kaza sonrası) yaklaşımlardan, proaktif (kaza öncesi) simülasyon ve senaryo esaslı modellere dönüştürülmesi için Yükseköğretim Kurulu (YÖK) ve üniversite yönetimlerine somut bir yol haritası çizmektedir. Ayrıca, işletme içi İSG eğitimlerinin son derece marjinal düzeyde kalması (%8,1) bulgusu üzerinden, turizm sektöründeki mikro ve makro düzeydeki denetim zafiyetini ortaya koymakta; Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı ile sektör paydaşlarına, stajyer statüsündeki çalışanların yasal İSG güvencelerinin ve saha denetimlerinin artırılması gerektiğine dair doğrudan rehberlik etmektedir.

Öneriler

Araştırma sonuçları doğrultusunda aşağıdaki öneriler geliştirilmiştir:

1. Gastronomi ve Aşçılık programlarında İSG dersleri yalnızca teorik içerikle sınırlı kalmamalı; uygulamalı güvenlik atölyeleri, vaka analizleri ve senaryo temelli eğitimlerle desteklenmelidir.
2. Özellikle erkek öğrencilerin güvenlik farkındalığını artırmaya yönelik davranış odaklı eğitim programları ve motivasyon çalışmaları geliştirilmelidir.
3. Üniversiteler arasında İSG eğitim standartları oluşturulmalı; uygulama mutfaklarında kullanılan ekipmanlar güvenlik kriterlerine uygun şekilde çağdaştırılmalıdır.
4. Aşçılık programlarında hız ve teknik beceri odaklı eğitim yaklaşımının yanında güvenlik kültürü odaklı içeriklere daha fazla yer verilmelidir.

5. Öğrencilere eğitim sürecinin ilk yıllarından itibaren düzenli ve zorunlu İSG eğitimleri verilerek güvenlik kültürü erken dönemde kazandırılmalıdır.

6. İşletmelerde verilen staj ve uygulama eğitimlerinde İSG uygulamaları düzenli olarak denetlenmeli; öğrencilerin güvenli çalışma alışkanlıkları geliştirmeleri sağlanmalıdır.

7. İş kazalarının öğretici bir deneyim olarak görülmesi yerine, riskleri önceden tanımaya dayalı proaktif güvenlik anlayışı eğitim süreçlerinin temel yaklaşımı haline getirilmelidir.

8. İSG konusunda farkındalık oluşturmak amacıyla seminerler, çalıştaylar, sektör buluşmaları ve uzman konuşmaları düzenlenerek öğrencilerin güvenlik kültürü sürekli desteklenmelidir.

9. İSG eğitimi almamış öğrencilerin sisteme dahil edilmesi amacıyla tüm gastronomi ve aşçılık programlarında zorunlu temel İSG sertifika programları uygulanmalıdır.

10. Gelecekte yapılacak araştırmalarda farklı bölgelerdeki üniversiteler karşılaştırılmalı, nitel görüşme teknikleri kullanılarak öğrencilerin güvenlik algıları daha derinlemesine incelenmelidir.

11. Gelecekte gerçekleştirilecek araştırmalarda öğrencilerin staj yaptıkları işletmeler; otel, restoran, zincir veya bağımsız işletme, yıldız sınıfı, kurumsallık düzeyi ve staj öncesinde verilen kurum içi İSG eğitimleri bakımından sınıflandırılarak bu değişkenlerin güv

Kaynaklar

1. Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO). İşçi güvenliği ve sağlığının iyileştirilmesi: ILO küresel raporu. Uluslararası Çalışma Örgütü. 2021. Erişim Tarihi: 01.03.2026.<https://www.ilo.org/>
2. Yıldız A. Hastane iş güvenliği uygulamalarının sağlık çalışanlarının iş güvenliği performansına etkisi. Akademik Araştırmalar ve Çalışmalar Dergisi (AKAD) 2020;12(23):566-578. doi: <https://doi.org/10.20990/kilisiiibfakademik.709754>
3. Adams J. Risk ve ahlak: Üç çerçeveleme yöntemi. RV Ericson ve A. Doyle editörlüğünde. Risk ve Ahlak. Toronto Üniversitesi Yayınları; 2003.
4. Artale A ve Cirillo T. İş kazalarının risk değerlendirmesi için çok kriterli bir yaklaşım. Güvenlik Bilimi 2016;82:144-153.
5. Orhan Ü. İş sağlığı ve güvenliği hizmetlerinin devlet tarafından desteklenmesi. Sakarya Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi 2021;9(2):149-164.
6. Yanturalı B. İş sağlığı ve güvenliğinde risk değerlendirmesi ve bir uygulama çalışması (Yüksek Lisans Tezi). Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü; 2015.
7. Tozkoparan G ve Taşoğlu J. İş sağlığı ve güvenliği uygulamaları ile ilgili işgörenlerin tutumlarını belirlemeye yönelik bir araştırma. Bursa Uludağ Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi 2011;30(1):181-209.
8. Balkır P D Z G. İş sağlığı ve güvenliği hakkının korunması: İşverenin iş sağlığı ve güvenliği organizasyonu. Sosyal Güvenlik Dergisi 2012;2(1):56-91.
9. Abdelsalam A, Wassif G, Eldin W, Abdel-Hamid M ve Damaty S. Mutfak çalışanlarında kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının sıklığı ve risk faktörleri. Mısır Halk Sağlığı Derneği Dergisi 2023;98,3. doi:<https://doi.org/10.1186/s42506-023-00128-6>
10. EURONEWS. Türkiye ve Avrupa'da iş kazaları: En fazla işçi ölümlerinin yaşandığı ülke Türkiye. 2018. Erişim Tarihi: 21.02.2026. <https://tr.euronews.com/2018>
11. Oğan H. Sağlık çalışanları için iş sağlığı ve güvenliği. Ankara: Türk Tabipler Birliği Yayınları; 2014.
12. Güler U. Peyzaj mimarlığı uygulama alanlarında iş sağlığı ve güvenliği: Ankara örneğinde şantiye hizmetlerinin değerlendirilmesi. Bartın Orman Fakültesi Dergisi 2021;23(1):323-336. doi: <https://doi.org/10.24011/barofd.822831>
13. Akkurt E. Hazır yemek sektöründe çalışanlara yönelik iş sağlığı ve güvenliğine dair farkındalık araştırması (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
14. Olcay ZF. Mutfakta iş sağlığı ve güvenliği. Anadolu Bil Meslek Yüksekokulu Dergisi 2019;14(53):21-34.
15. Ay M ve Doğan M. Investigation of the effects of kitchen hygiene training on reducing personnel-associated microbial contamination. İGÜ Sağlık Bilimleri Dergisi 2020;(11):161-177. doi: <https://doi.org/10.38079/gusabder.724266>
16. Göktaş MA. İstanbul'da bazı gıda işletmelerinde hijyenik kalitenin saptanması (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi; 2019.
17. Seçim Y ve Nizamlioğlu HF. Aşçı adaylarının gıda güvenliği temel bilgi düzeylerinin tespit edilmesi (Konya örneği). International Journal of Social and Humanities Sciences Research 2018;26(5):2605-2616. doi: <https://doi.org/10.26450/jshsr.640>
18. Ünlüönen K ve Cömert M. Otel işletmeleri mutfak çalışanlarının personel hijyeni bilgi düzeylerinin belirlenmesi. Journal of Tourism and Gastronomy Studies 2013;1(1):3-12.
19. Türker S. Türkiye'de gıda güvenliği ve gıda mevzuatının gelişim süreci. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi 2012;21:34-37.
20. Özçakmak S ve Gül O. Samsun'daki yiyecek ve içecek hizmetleri sektörünün iyi hijyen uygulamaları profili. Türk Tarım-Gıda Bilimi ve Teknolojisi Dergisi 2016;4(11):1031-1038. doi: <https://doi.org/10.24925/turjaf.v4i11.1031-1038.808>
21. Paşalıgil Y. İlinde hazır yemek sanayinin gelişimi, ekonomik yapısı ve sorunları (Yüksek Lisans Tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü; 2002.
22. Demir Ö, Samav U ve Girgin GK. Gastronomi ve aşçılık öğrencilerinin gıda hijyeni ve gıda güvenliği konusunda bilgi, tutum ve uygulama düzeylerinin ölçülmesi. Rekreasyon ve Turizm Araştırmaları Dergisi 2017;4:1-11.
23. Wassif GO, Abdelsalam A, Salah Eldin W, Abdel-Hamid MA ve Damaty SI. İki büyük öğrenci yurdundaki mutfak çalışanları arasında iş kazaları ve meslek hastalıkları. Mısır Halk Sağlığı Derneği Dergisi 2024;99(16):1-8. doi:<https://doi.org/10.1186/s42506-024-00163-x>
24. Ismail ME, Harun H, Razzaq AA, Mahazir II, Samad NA ve Othman H. Öğrencilerin aşçılık laboratuvarlarındaki güvenlik uygulamalarına ilişkin algıları, bilgileri ve tutumları. Journal of Technical and Vocational Education and Training 2018;24(1):23-31. doi: <https://doi.org/10.21831/jptk.v24i1.17672>
25. Durlu Özkaya F. ve Akbulut Ö. Gastronomi ve mutfak sanatları öğrencilerinin gıda güvenliği bilgi düzeyi. Bitlis Eren Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi 2016;5(2):21-132.

26. Haklı G ve Çakıroğlu FP. Toplu yemek üreten işletme mutfaklarının hijyen durumlarının değerlendirilmesi. DBHAD Uluslararası Hakemli Beslenme Araştırmaları Dergisi 2014;2(1):25–35.
27. Ceyhun Sezgin A ve Artık N. Toplu tüketim yerlerinde gıda güvenliği ve HACCP uygulamaları. Journal of Tourism and Gastronomy Studies 2015;57(60):56-62.
28. Direk M, Kan A ve Sert D. Hazır yemek sektörünün pazarlama yapısının irdelenmesi. Türkiye 10. Gıda Kongresi, Selçuk Üniversitesi, Konya 2008;10:611-612.
29. Özdemir H. Gastronomi atölyelerinde iş sağlığı ve güvenliği. Laboratuvar ve Atölyelerde İş Sağlığı ve Güvenliği. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2024. ss. 145-160.
30. Arslan R ve Şen Demir Ş. Gastronomi ve Mutfak Sanatları Bölümü öğrencilerinin iş sağlığı ve güvenliği konusundaki bilgi ve tutumları üzerine bir araştırma. Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi 2020;25(4):539–556.
31. Dinçer Ö ve Utlu Z. Restoran sektöründe yaşanan iş kazalarını önlemede iş sağlığı ve güvenliğinin önemi. Aydın Gastronomy Dergisi 2017;1(2):41-50.
32. Teo S, Goon AT-J, Siang LH, Lin GS ve Koh D. Singapur'daki restoran, catering ve fast-food işletmelerinde mesleki dermatitler. Meslek Tıbbı 2009;59(7):466–471. doi:https://doi.org/10.1093/occmed/kqp034
33. Coşar Ş. Toplu çalışma alanlarında biyolojik ajanlar ve çalışan üzerine etkileri: Önleme yöntemleri (İş Sağlığı ve Güvenliği Uzmanlık Tezi). Ankara: T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, İş Sağlığı Güvenliği Genel Müdürlüğü; 2012.
34. Alamgir H, Swinkels H, Yu S ve Yassi A. Sağlık sektöründe aşçılar ve yemek servisi çalışanları arasında mesleki yaralanmalar. Amerikan Endüstriyel Tıp Dergisi 2007;50(7):528-535.
35. Arocena P, Núñez I ve Villanueva M. Önleyici tedbirlerin ve örgütsel faktörlerin iş kazaları üzerindeki etkisi. Safety Science 2008;46(9):1369–1384. doi: https://doi.org/10.1016/j.ssci.2007.09.003
36. De Freitas RSG, de Almeida FC ve da Silva PR. Mutfak çalışanları neden gıda güvenliği hakkında öğrendiklerini uygulamıyorlar? Gıda Kontrolü 2022;132,108440. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108440
37. Neal A ve Griffin MA. Bireysel ve grup düzeylerinde güvenlik iklimi, güvenlik motivasyonu, güvenlik davranışı ve kazalar arasındaki gecikmeli ilişkilerin incelenmesi. Uygulamalı Psikoloji Dergisi 2006;91(4):946–953. doi:https://doi.org/10.1037/0021-9010.91.4.946
38. Sevim B ve Görkem O. Gastronomi ve aşçılık programlarında gıda güvenliği donanım altyapısının değerlendirilmesi. Uluslararası Alanya İşletme Fakültesi Dergisi 2015;7(1):59-67.
39. Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı. Güvenlik kültürü: Uluslararası Nükleer Güvenlik Danışma Grubu'nun raporu (Güvenlik Serisi No. 75-INSAG-4). IAEA; 1991.
40. Reason J. Örgütsel kazaların risklerinin yönetimi. Londra: Routledge; 1997.
41. Guldenmund FW. Güvenlik kültürünün doğası: Teori ve araştırmanın gözden geçirilmesi. Güvenlik Bilimi 2000;34(1–3):215–257. doi:https://doi.org/10.1016/S0925-7535(00)00014-X
42. Cox S ve Flin R. Güvenlik kültürü: Felsefe taşı mı yoksa saman adam mı? İş ve Stres 1998;12(3):189–201. doi: https://doi.org/10.1080/02678379808256861
43. Yule S. Güvenlik kültürü ve güvenlik iklimi: Literatür taraması. Güvenlik Bilimi 2008.
44. Flin R, Mearns K, O'Connor P ve Bryden RC. Güvenlik iklimini ölçmek: Ortak özellikleri belirlemek. Güvenlik Bilimi 2000;34(1–3):177–192. DOI:10.1016/S0925-7535(00)00012-6
45. Vinodkumar MN ve Bhasi M. Güvenlik yönetimi uygulamaları ve güvenlik davranışı: Güvenlik bilgisi ve motivasyonunun aracı rolünün değerlendirilmesi. Kaza Analizi ve Önleme 2010;42(6):2082–2093. doi: https://doi.org/10.1016/j.aap.2010.06.021
46. Clarke S. Örgütsel güvenliğe ilişkin algılar: Güvenlik kültürünün geliştirilmesi için çıkarımlar. Örgütsel Davranış Dergisi 1999;20(2):185–198.
47. Cheyne A, Cox S, Oliver A ve Tomás JM. Güvenlik faaliyeti düzeylerinin tahmininde güvenlik ikliminin modellenmesi. İş ve Stres 1998;12(3):255–271.
48. Zohar D. Otuz yıllık güvenlik iklimi araştırması: Düşünceler ve gelecek yönler. Kaza Analizi ve Önleme 2010;42(5):1517–1522. doi:https://doi.org/10.1016/j.aap.2009.12.019
49. Antonsen S. Güvenlik kültürü: Teori, yöntem ve iyileştirme. Ashgate Publishing Limited, İngiltere; 2009.
50. Haukelid K. (Güvenlik) kültürü teorileri yeniden ele alındı—Antropolojik bir yaklaşım. Güvenlik Bilimi 2008;46(3):413–426. doi:https://doi.org/10.1016/j.ssci.2007.05.014
51. Fernández-Muñiz B, Montes-Peón JM ve Vázquez-Ordás JJ. Güvenlik kültürü: Temel boyutları arasındaki nedensel ilişkilerin analizi. Güvenlik Araştırmaları Dergisi 2007;38(6):627–641. O:https://doi.org/10.1016/j.jsr.2007.09.001
52. Chen WT, Wang CW, Lu ST ve Pan NH. Güvenlik kültürünün güvenlik performansı üzerindeki etkisi: Tayvan inşaat endüstrisi örneği. Uluslararası Örgütsel İnovasyon Dergisi 2018;11(1):1–15.

53. Cavalcante JM. Yemek hizmetlerinde iş güvenliği. *Revista Brasileira de Medicina do Trabalho* 2023;21(3):1-10. yap:<https://doi.org/10.47626/1679-4435-2023-1060>
54. Alagüney ME, Yıldız AN ve Karkurt Ö. Mutfak ve yemekhanelerde iş sağlığı ve güvenliği uygulamaları. *Türkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics-Special Topics Toplu Beslenmede Gıda Sağlık ve Sektör İlişkisi Özel Sayısı* 2016;2(3):77-84.
55. Clarke S. Güvenlik iklimi ve güvenlik performansı arasındaki ilişki: Meta-analitik bir inceleme. *İş Sağlığı Psikolojisi Dergisi* 2006;11(4):315–327. doi: <https://doi.org/10.1037/1076-8998.11.4.315>
56. Karabulut C, Canbaz B ve Kandemir G. Merkezi sterilizasyon ünitesinde çalışanlarda iş sağlığı ve güvenliği uygulamaları ve risk değerlendirme çalışması. *Journal of Medical Sciences* 2021;2(3):32–41. doi: <https://doi.org/10.46629/JMS.2021.46>
57. Aslan H, Aslan İ ve Acar MN. Yemek işletmelerinde iş sağlığı ve güvenliği örnek uygulaması ve gıda güvenliği. 7. Uluslararası Gıda, Tarım ve Veteriner Bilimleri Kongresi 2024;1:19-39.
58. Cooper MD. Bir güvenlik kültürü modeline doğru. *Güvenlik Bilimi* 2000;36(2),111–136. doi:[https://doi.org/10.1016/S0925-7535\(00\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0925-7535(00)00035-7)
59. Jeong BY. Ticari restoran mutfaklarında pişirme süreçleri ve iş kazaları. *Güvenlik Bilimi* 2015;80:87–93. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ssci.2015.07.014>
60. Dilber BN. Restoran tehlike sınıflarının iş sağlığı ve güvenliği açısından incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: Yeni Yüzyıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2023.
61. Özdamar K. Paket programlar ile istatistiksel veri analizi. Eskişehir: Kaan Kitabevi; 1999.
62. Reason, J. (1997). *Managing the risks of organizational accidents*. Ashgate.
63. Iştar Işıklı, E., & Öztürk, B. (2024). Kadın Çalışanların İş Sağlığı ve Güvenliğine Yönelik Bilgi Düzeylerinin İncelenmesi. *Çalışma İlişkileri Dergisi*, 15(2), 50-73. <https://izlik.org/JA53SB59MJ>





ALAN EDITÖRLERİ / FIELD EDITORS

Prof. Dr. M. Fatih YAVUZ

Adli Tıp Alan Editörü

Prof. Dr. Tülay İREZ

Androloji Alan Editörü

Doç. Dr. Emre YÖRÜK

Biyoloji Alan Editörü

Prof. Dr. Meriç KARACAN

Cerrahi Alan Editörü

Prof. Dr. Haluk İŞERİ

Diş Hekimliği Alan Editörü

Prof. Dr. İmer OKAR

Farmakoloji ve Eczacılık Alan Editörü

Prof. Dr. Asiye NURTEN

Genel ve Dahili Tıp Alan Editörü

Prof. Dr. Ayşegül TOPAL SARIKAYA

Genetik ve Kalıtım Alan Editörü

Prof. Dr. İbrahim BALCIOĞLU

Psikiyatri Alan Editörü

Doç. Dr. İtir ERKAN

Sağlık Bilimleri ve Hizmetleri Alan Editörü

Prof. Dr. Mehmet ÜNAL

Spor Bilimleri Alan Editörü

Prof. Dr. Ömer BENDER

Temel Sağlık Hizmetleri Alan Editörü

Prof. Dr. Mine ANĞ KÜÇÜKER

Tıbbi Araştırmalar Deneysel Alan Editörü

Prof. Dr. Şeyda Şebnem ÖZCAN

Tıbbi Laboratuvar Teknolojisi Alan Editörü

Dr. Öğr. Üyesi Elif ŞAHİN

Toksikoloji Alan Editörü

**Hidroksiapatit–Glukozamin–Kondroitin Sülfat Kompozitleri: Kemik
Rejenerasyonunda Güncel Eğilimler**

Hydroxyapatite–Glucosamine–Chondroitin Sulfate Composites: Current Trends in
Bone Regeneration

**Tuğçe KÜÇÜKALİ, Hande ERENŞOY, Serap AYAZ SEYHAN,
Dilek BİLGİÇ ALKAYA**

**Simbiyotik Yapay Zeka Teşhisi: Klinik Karar Destek Sistemlerinde Makine
Öğrenmesi Modellerinin Hekimlere Gerçek Zamanlı Eğitimi İçin Bir Tersine
Mentorluk Çerçevesi**

Symbiotic AI Diagnosis: A Reverse Mentorship Framework for Clinical Decision Support
through Real-Time Physician Training by Machine Learning Models

Ufuk Burak KARCIOĞLU

**Metformin ve Sitagliptin Etkin Maddelerini İçeren Farmasötik Preparatlardaki
Nitrozamin Safsızlıklarının Araştırılması**

Investigation of Nitrosamine Impurities in Pharmaceutical Preparations Containing Metformin
and Sitagliptin Active Ingredients

Şana SUNGUR, Cansel DEMETGÜL

**Gastronomi, Mutfak Sanatları ve Aşçılık Öğrencilerinin Güvenlik Kültürü
Bağlamında İş Sağlığı ve Güvenliği Yaklaşımları**

Occupational Health and Safety Approaches of Gastronomy, Culinary Arts, and Culinary
Students within the Context of Safety Culture

Sinan CEYLAN, Ahmet YURTÇU