

# SAĞLIK BİLİMLERİNDE ULUSLARARASI AKADEMİK ÇALIŞMALAR

*Haziran 2024*

## EDİTÖRLER

PROF. DR. ENGİN ŞAHNA

PROF. DR. HASAN AKGÜL

PROF. DR. ZELİHA SELAMOĞLU

**Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana**

**Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi**

**Birinci Basım / First Edition • © Haziran 2024**

**ISBN • 978-625-6319-26-4**

**© copyright**

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

**Serüven Yayınevi / Serüven Publishing**

**Türkiye Adres / Turkey Address:** Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

**Telefon / Phone:** 05437675765

**web:** www.serüvenyayınevi.com

**e-mail:** serüvenyayınevi@gmail.com

**Baskı & Cilt / Printing & Volume**

Sertifika / Certificate No: 47083

# SAĞLIK BİLİMLERİNDE ULUSLARARASI AKADEMİK ÇALIŞMALAR

Haziran 2024

## Editörler

PROF. DR. ENGİN ŞAHNA  
PROF. DR. HASAN AKGÜL  
PROF. DR. ZELİHA SELAMOĞLU



## İÇİNDEKİLER

### Bölüm 1

#### KLİNİK ARAŞTIRMA METODOLOJİSİNDE ÇALIŞMA TASARIMLARI VE METODOLOJİK HATA KAYNAKLARI

*Eray YURTSEVEN* ..... 1

### Bölüm 2

#### TURUNÇGİL TÜRLERİNDEN LİMON'UN ESANSİYEL YAĞILARINDAN LİMONEN VE B-PİNENİN GASTROPROTEKTİF MEKANİZMALARI VE ANTİOKSİDAN ETKİNLİĞİ: DERLEME

*Serap KORKMAZ* ..... 21

### Bölüm 3

#### NÖROFİZYOLOJİK HAYVAN DENEYLERİ MODELLERİ

*Derya İŞLER, Recep ÖZMERDİVENLİ* ..... 33

### Bölüm 4

#### ADAMTS7

*Birgül KURAL, Zekeriya DÜZGÜN* ..... 63

### Bölüm 5

#### GLANDULAE MAMMARIA, LENFATİK DRENAJİ, MEME KANSERİ VE GÖRÜNTÜLEMESİ

*Serkan ÖNER, Rukiye Sümeyye BAKICI* ..... 77

### Bölüm 6

#### BAKTERİ HÜCRE DUVAR YAPISI

*Başak BAYKARA* ..... 85

### Bölüm 7

#### SEREBRAL PALSİDE GÜNCEL FİZYOTERAPİ YAKLAŞIMLARI

*Mehmet Ergun KAYIRAN, Uğur SÖZLÜ* ..... 95

Bölüm 8

VİRGİNİA SATİR AİLE TERAPİSİ MODELİNİN ÇOCUK PSİKİYATRİSİ  
ALANINDA KULLANIMI

*Erman USLU, Rukiye USLU* ..... 105

Bölüm 9

SAĞLIK TURİZMİ SEKTÖRÜNDE DEVLET TEŞVİKLERİNİN  
ÖNEMİ / ROLÜ

*Derya GÖK, Şenay AKGÜN* ..... 115

Bölüm 10

MİGREN HASTALARINDA BESLENME VE FARKLI DİYET  
YAKLAŞIMLARI

*Büşra Nur GENÇ, Yahya ÖZDOĞAN* ..... 129

Bölüm 11

ARI ÜRÜNLERİ STANDART MADDELERLE BİLEŞİMİ VE  
ÜROGENİTAL SİSTEMİN TEDAVİSİ AMACIYLA KULLANILMASI:  
DERLEME

*Serap KORKMAZ* ..... 147

Bölüm 12

KLİNİK VERİ MADENCİLİĞİ: UYGULAMALAR İÇİN ZORLUKLAR,  
FIRSATLAR VE ÖNERİLER

*Eray YURTSEVEN* ..... 155



## *Bölüm 1*

# **KLİNİK ARAŞTIRMA METODOLOJİSİNDE ÇALIŞMA TASARIMLARI VE METODOLOJİK HATA KAYNAKLARI**

*Eray YURTSEVEN<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Prof. Dr. Eray YURTSEVEN İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı.  
ORCID: 0000-0003-0565-6407

## 1. GİRİŞ

Klinik araştırmalar veri toplama zamanlamasına göre geriye dönük veya ileriye dönük olarak kategorize edilebilir. Klinik araştırmalar aynı zamanda çalışma tasarımına göre de kategorize edilebilmektedirler. Vaka kontrol çalışmalarında araştırmacılar, daha sonraki hastalık durumuna göre (genel olarak hastalığın gelişimini veya tedaviye yanıtı içerecek şekilde tanımlanır) ayırt edilen gruplar arasında önceki maruziyetleri (genetik ve diğer kişisel faktörler, çevresel etkiler ve tıbbi tedaviler dahil) karşılaştırır. Kohort çalışmalarında araştırmacılar, bir veya daha fazla maruziyetle ayırt edilen gruplar arasında hastalığın sonraki insidanslarını karşılaştırmalı klinik araştırmalar, araştırmacılar tarafından hastalara verilen tedavileri karşılaştıran prospektif kohort çalışmalarıdır. Klinik araştırma bulgularındaki hataların çoğu, büyük ölçüde ayırt edilebilen 5 metodolojik sorun sınıfından kaynaklanmaktadır. Bunlar: seçim yanlılığı, karıştırıcı faktörler, ölçüm yanlılığı, ters nedensellik ve aşırı şans değişimi.

Tıp tarihinin çoğunda, uygulama büyük ölçüde geçici olmuştur ve kişisel deneyimlerden elde edilen optimal olmayan kanıtlara ve doktorlar arasında paylaşılan anekdotlara dayanmaktadır. Her ne kadar bireysel vakalar ve deneyimler anlayışlı hekimlere sıklıkla paha biçilmez bilgiler sağlasa da, çoklu anekdotlar sistematik olarak toplanan verilerin ve organize karşılaştırmaların yerini almaz ve çoğunlukla kişisel deneyime dayalı uygulamaların çoğu zaman optimalin altında olduğu daha sonra gösterilmiştir. (Anekdotun tamamı veri değildir!) Voltaire, 1760'taki ilk tıbbi uygulamaları güzel bir şekilde özetledi ve doktorların "hakkında çok az şey bildikleri ilaçları, hakkında daha az bildikleri hastalıklar için, hakkında hiçbir şey bilmedikleri insanlara döktüklerini" yazdı. Voltaire'in yorumundan yüz yıl sonra, ancak hastalığın mikrobiyal kökeninin kabul edilmesinden oldukça önce, John Graunt'un çalışmalarından ve 16. yüzyılın ortalarında Londra'da kurulan resmi hayati istatistik sistemlerinden bilgi alan İngiliz anestezi uzmanı John Snow, sistematik, tarafsız veri toplamayı kullandı. 18. yüzyılın ortalarında Londra'daki kolera salgınlarının ana nedeninin kirli su kaynağı olduğu sonucuna varıyorduz. Sonraki yüzyılda, Koch'un mikrobiyal nedenselliği değerlendirmeye yönelik önermeleri ve Hill'in daha genel olarak nedenselliği çıkarmaya yönelik yönergeleri gibi verilerin sistematik olarak toplanması ve değerlendirilmesine yönelik ereveleler, klinik gözlemlerle birlikte daha fazla bilimsel titizliği teşvik etmiştir.

Klinik araştırma yöntemleri o zamandan beri son derece olgunlaştı. Feinstein, Sackett, ve diğerlerinin klinik epidemiyolojinin entelektüel temelleri üzerine titiz çalışması ; özellikle Hill, Chalmers, ve Cochrane tarafından yapılan randomize klinik araştırmaların (RKÇ'ler) teşvik edilmesi ve Sackett ve arkadaşlarının ebelik yaptığđı kanıtı dayalı tıbbın ortaya çıkışı, klinik anlayış ve uygulamadaki devrim niteliğindeki ilerlemelere büyük katkı sağla-



mıştır. Kanıta dayalı tıp merkezleri ve Cochrane İşbirliği aracılığıyla eğitim ve sosyal bilimlerden tıp ve epidemiyolojiye kadar resmi meta-analitik tekniklerin uygulanması, tıp camiası için araştırma kanıtlarının toplanmasını sistematik hale getirmiştir.

Dolayısıyla artık insanların nasıl çalıştığı ve hastalıklara ve ilaçlara nasıl tepki verdikleri hakkında çok şey biliyoruz. Hücrelerin ve kemirgenlerin nasıl tepki verdiğine dair çok daha fazla şey biliyoruz. Bu nedenle hekimler kanıta dayalı tıp uygulamaya teşvik edilmektedir; bu, klinik kararların, hekimin yalnızca kişisel klinik deneyiminden ziyade, tercihen insanlarda ilgili, yüksek kaliteli ve tekrarlanabilir çalışmalardan elde edilen iyi kanıtlara dayanması gerektiği anlamına gelmektedir.

Bununla birlikte, uygulamayı insanlarda güçlü kanıtlara dayanarak oluşturulan yöntemlerle sınırlamaya çalışan herhangi bir doktor, kardiyoloji ve onkoloji, Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin güçlü finansmanı ve metodolojik yeniliklerle dolu geçmişleri olmasına rağmen, mevcut tıbbi bakımın üzücü derecede az temelinin olduğunu hemen keşfeder. Klinik araştırmanın amacı, tıbbi sonuçları iyileştirmek amacıyla temel bilim ve hayvan bilimlerinin anlaşılmasından hastaların bakımına kadar kalan geniş boşluğu kapatmaktır.

En iyi klinik çalışmaların bile potansiyel sınırlamaları vardır ve çeşitli yaklaşımların güçlü ve zayıf yönlerini anlamak faydalıdır. Bununla birlikte, çalışma tasarımının sonuçları nasıl etkileyebileceğinin ve hangi tür çalışmaların en güvenilir ve dolayısıyla klinik kararlar için en iyi temel olduğunun anlaşılmasına yardımcı olur. Bildirilen sonuçların anlaşılması ve yorumlanması için bir rehber olarak klinik araştırma metodolojisinin çeşitli yönlerinin bilinmesi önem taşımaktadır. Odak noktamız klinik araştırmalardaki tasarım seçimleri ve klinik araştırma sorularına yönelik çeşitli yaklaşımların avantajları ve dezavantajları olacaktır. Tasarıma odaklanıyoruz çünkü bir çalışmanın tasarımında, veri toplanmasında ve/veya analizinde ve raporlanmasında hatalar oluşabilse de, kötü çalışma tasarımı genellikle sonraki adımlarla düzeltilmesi gerekmektedir.

Tasarıma odaklanmamızın bir sonucu olarak, körlemeyi sürdürmenin yolları, elektronik veri toplama, eksik verilerin nasıl en aza indirileceği ve bunlarla nasıl başa çıkılacağı veya manipülasyonun önlenmesine yönelik stratejiler dahil olmak üzere operasyonel konularında bilinmesi gerekmektedir.

### **Araştırma Yaklaşımları**

Klinik araştırma çalışmaları genel olarak geriye dönük veya ileriye dönük olarak kategorize edilebilir. Retrospektif çalışmalar, soruları yanıtlamak için mevcut ve geçmiş hastalarla ilgili mevcut verileri kullanır. Bu çalışmalar, geçmiş olaylara ilişkin eşzamanlı olarak kaydedilen bilgilerin bir araya geti-

rilmesi ve düzenlenmesi, daha önce saklanan biyoörneklerin analiz edilmesi ve/veya geçmişe ilişkin daha fazla bilgi için hastalara ve doktorlara geri dönülmesi yoluyla gerçekleştirilir. Prospektif çalışmalar, genellikle amaçlanan araştırmaya özgü yöntemler kullanarak, tıbbi açıdan önemli olayların meydana geldiği gelecek bir dönem boyunca mevcut ve gelecekteki hastalar hakkında yeni veriler toplayarak soruları yanıtlar.

Prospektif çalışmalar, çalışmayla ilgili tedavilerin manipüle edilmesi anlamında gözlemsel (girişimsel olmayan) veya deneysel (girişimsel) olabilir. Örneğin, gözlemsel bir çalışma, bir kan biyobelirteci konsantrasyonunun belirlenmesini ve ilgili sonuçların değerlendirilmesini içerebilir. Tersine, deneysel müdahaleler yeni bir anestezi rejiminin, intraoperatif izleme cihazının veya sıcaklık yönetimi protokolünün kullanımını içerebilir. Klinik çalışmalar aynı zamanda zamanlamayla da karakterize edilebilir. Örneğin kesitsel çalışmalarda maruziyet ve sonuç aynı anda değerlendirilir. Bu nedenle kesitsel çalışmalar esas olarak belirli bir zamandaki olayların durumunu ileriye veya geriye bakmadan araştırır. Örneğin, hipertansiyon sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha mı yaygın? Veya antiasit kullanan hastalarda reflü daha mı az görülüyor?

Kesitsel çalışmalar, hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi gibi belirli sorular için yararlı olsa da, zaman içindeki değişiklikleri yakalama konusunda yetersizdir ve dolayısıyla nedenselliği diğer ilişkilerden ayırma konusunda çok az yararlı bilgi sağlar. Ayrıca kesitsel çalışmalar, hızlı bir şekilde çalışmadan ayrılma riski taşıyan grupların hariç tutulması ve bu nedenle çalışma yürütüldüğünde artık popülasyonda temsil edilmeyebilir.

Vaka kontrol çalışmalarında araştırmacılar, belirli bir hastalığı olan veya hastalığı ilerleyen kişilerin, hastalısız kalan veya hastalığı stabil veya iyileşen kişilerden farklı önceki maruziyetlere maruz kalıp kalmadığını sorar. Örneğin, anafilaktik reaksiyonlar geliştiren cerrahi hastaların latekse maruz kalma olasılığı daha mı yüksek, yoksa intraoperatif malign hipertermi krizleri yaşayan hastaların sıcak çarpması öyküsüne sahip olma olasılığı daha mı yüksek?

Kohort çalışmalarında araştırmacılar, farklı maruziyetlerle tanımlanan gruplardaki sonuçların sıklıklarını ve ciddiyetlerini karşılaştırarak, maruziyetten sonuca kadar zaman içinde ileriye bakarlar. Örneğin, serum D vitamini konsantrasyonu düşük olan kişilerde ameliyat sonrası ciddi komplikasyonlar daha sık mı gelişiyor? Ayrım açık olmayabilir. Örneğin, araştırmacıların fibromiyaljisi olan ve olmayan hastalarda anestezi gereksinimini karşılaştırdığı bir çalışmayı düşünün. Hastalığı olan ve olmayan hastalar seçildiği için tasarım vaka kontrolü gibi görünebilir. Ancak aslında bu çalışmada maruz kalınan konu fibromiyaljidir ve sonuç da anestezi gereksinimidir. Dolayısıyla bu bir kohort tasarımıdır.

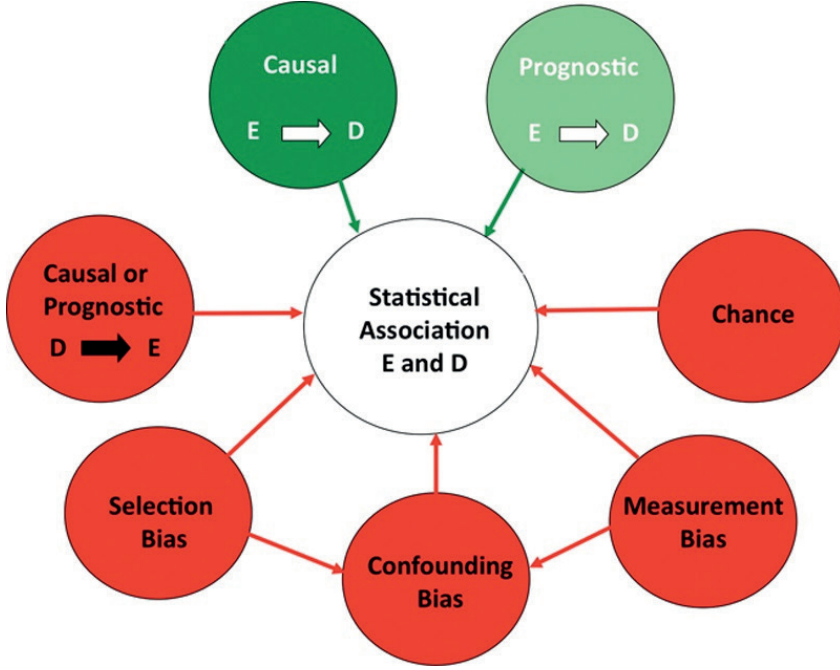
Prospektif çalışmaların bir avantajı, araştırmacıların veri toplamayı planlamalarına ve yönetmelerine olanak sağlamasıdır; bu da genellikle veri kalitesini artırır. Prospektif çalışmalar aynı zamanda araştırmacıların belirli araştırma sorularına, retrospektif araştırmalarda genellikle mümkün olandan daha doğrudan yanıt vermelerine olanak tanır. Bu faydaların karşılığında daha yüksek araştırma maliyetleri ve yanıtlar için daha uzun bekleme süreleri elde edilir.

Tedavilere ilişkin karşılaştırmalı çalışmalar, araştırmacının mevcut klinik uygulamayı basitçe gözlemleyip tanımlaması durumunda gözlemsel olabilir. Bununla birlikte, deneysel çalışmalar genellikle gözlemsel çalışmalara kıyasla sahte bulgulara daha az eğilimlidir ve ileriye dönük kohort çalışmaları, araştırmacıların tedavilerin seçimini ve kullanımını basit bir şekilde gözlemlemek yerine yönettikleri zaman deneyler haline gelir. Tedaviler hastalara rastgele (yani “rastgele”) tahsis edildiğinde sonuç, randomize klinik çalışma (RKÇ) adı verilen özel bir tür kohort çalışması olur.

Rastgeleleştirme, genellikle tedavi atamalarının çalışma katılımcılarından ve bazı araştırmacılardan gizlenmesiyle birlikte, “maskeleye” veya “körleme” tahsisi olarak bilinen bir süreçle birlikte kullanılır. Pratik olduğu ölçüde kör olan RKÇ’ler, bir terapinin etkilerine dair en açık kanıtları sağlar, ancak her zaman pratik değildir ve alternatif müdahale tasarımları da dahil olmak üzere, hataların azaltılmasına yönelik başka meşru yaklaşımlar da vardır.

### **Hata Kaynakları**

Mükemmel bir çalışma yoktur. Hepsi pratik ve etik hususlarla sınırlıdır ve tüm hata kaynaklarını kontrol etmek imkansızdır. Dolayısıyla tamamen randomize ve titizlikle körleştirilmiş araştırmalarda bile hata oluşması mümkündür. Bu nedenle, bir hipotezi ikna edici bir şekilde doğrulamak (veya çürütmek) için genellikle birden fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Klinik araştırmalardaki hataların çoğu, metodolojik problemlerin 5 ana kaynağından kaynaklanmaktadır: seçim yanlılığı, ölçüm yanlılığı, ters nedensellik, aşırı rastgele (şans) varyasyon ve karıştırıcı (Şekil 1). Bu genel sınıfların her birinde, hatırlama yanlılığı, yıpranma yanlılığı, göstergeye göre karıştırıcılık vb. gibi birçok özel hata türü vardır. Kusurlu uygulama aynı zamanda tüm insan aktivitelerinde olduğu gibi klinik araştırmayı da engeller, ancak metodolojik hata oluşturmaz ve dolayısıyla buradaki konumuz dışındadır.



Şekil 1. Hata Kaynakları.

Araştırmacılar genellikle maruziyet (obezite gibi) ile sonuç (postoperatif solunum komplikasyonları gibi) arasındaki nedensel ilişkiyi doğrulamak isterler; ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bir sonucun olası nedeninden yalnızca biridir; Bunlardan 5'i genellikle yanıltıcıdır; ancak çoğu zaman incelikli nedenlerden dolayıdır. E = maruz kalma; D = hastalık/sonuç.

Seçim yanlılığı, ölçüm yanlılığı ve ters nedensellik sistematik hata kaynaklarıdır. Bunlar bir çalışmanın tasarımının kendine özgü yönlerinden kaynaklanır ve benzer şekilde tasarlanmış çalışmaların birden fazla tekrarında benzer şekilde ortaya çıkması beklenir. Bunun aksine, şans veya rastgele hata, ölçümlerde ve ölçüm süreçlerinde kendine özgü etkilerin, insan varyasyonunun ve trend den bağımsız zaman zaman dalgalanmaların net etkisini açıklar. Dolayısıyla, bu tür şans değişkenliğinden kaynaklanan rastgele hataların, çalışmanın tekrarlanması durumunda benzer şekilde tekrarlanması beklenmeyecektir.

Karıştırma, ele alınan tıbbi durumun doğasında olabilen veya seçim yanlılığı, ölçüm yanlılığı veya şansın bir sonucu olarak ortaya çıkabilen, esasen bir maruziyetin etkisinin yanlışlıkla diğerine atfedilmesi olan bir olgudur.

### Şans

Şans hatası, herhangi bir çalışmanın sonuçlarının, rastgele varyasyon nedeniyle gerçek biyolojik durumdan bir miktar farklı olacağı gerçeğini ifade eder. Bu tür değişkenliğin tıbbi araştırmalarda birçok düzeyde meydana

geldiği bilinmektedir: bir hastadan diğerine, aynı hastanın bir zamandaki ölçümlerinden diğerine ve aynı hastanın aynı anda yapılan bir ölçümünden diğerine. Örneğin, aynı serum örneğinin bazı kısımları aynı veya farklı laboratuvarlarda birden fazla otoanalizör tarafından analiz edildiğinde sonuçlar farklı olabilir. Benzer şekilde, görüntülerin ve biyopsi örneklerinin birden fazla radyolog ve patolog tarafından yorumlanması, aynı radyolog ve patoloğların farklı zamanlarda yaptığı yorumlardan kaynaklanabileceği gibi farklılık gösterebilir. Bu tür hatalar genel olarak varsayıldığından daha yaygın ve daha büyük boyuttadır. Yanlış yerleştirilmiş ondalık rakamlardan, ters çevrilmiş rakamlardan ve klinik rapor formları ve elektronik tablolardaki yanlış alanlardan alınan transkripsiyonlardan kaynaklanan tespit edilemeyen veri kayıt hatası, çalışma sonuçlarındaki rastgele varyasyona her yerde katkıda bulunan bir faktördür.

Rastgele hatanın başka bir kaynağı, rastgele arızalar veya otomatik veri toplama cihazının uygun olmayan ayarları nedeniyle yanlış veya eksik bilgiden kaynaklanan yapay yapılar olabilir. Benzer şekilde, tanımların veritabanı kodlayıcıları tarafından rastgele yanlış anlaşılması nedeniyle otomatik olmayan veri toplamada artefakt meydana gelebilir. Bir tür ölçüm hatası olan artefaktlar, genel olarak kabul edildiğinden daha yaygındır ve analizlerin kalitesini düşürme potansiyeline sahiptir. Büyük, iyi tasarlanmış çalışmalarda, şansın tahmini tedavi etkileri ve diğer birincil çalışma sonuçları üzerindeki net etkileri genellikle sınırlıdır. Ancak bazen sadece şanssızlık nedeniyle ve özellikle az sayıda hastayla yapılan çalışmalarda ve/veya kesin olmayan ölçüm yöntemlerinde şansın etkisi önemli olabilir ve yanlış bir sonuca varılmasına (yani faydanın olmadığı, hatta zararın olduğu) yol açabilir. Sorun şu ki, bir çalışmanın tekrarı veya başka bir doğrulama biçimi olmadan, sonuçlarının aslına sadık bir şekilde “gerçek” biyolojik durumu temsil edip etmediğini veya şansın (kötü şans) ciddi şekilde yanlış bir çıkarıma yol açıp açmadığını hiç kimse bilemez.

Bir çalışmaya başlamadan önce araştırmacılar bilimsel bir hipotez geliştirirler: kanıt toplanacak biyolojik mekanizmanın veya klinik teorinin spesifik bir ifadesi. Örneğin: “deliryum, ameliyat sonrası sevofluran anestezisine kıyasla propofol ile azaltılır.” Bu temelden hareketle, çalışma tarafından toplanan kanıtların tartışacağı 2 “istatistiksel hipotez” oluşturulmuştur.

Geleneksel olarak “sıfır hipotezi  $H_0$ ” olarak adlandırılan ilki, hasta yanıtlarındaki değişimi yalnızca şansın yönettiği ve dolayısıyla bilimsel hipotezin ima ettiği bazı sistematik ilişkilerin mevcut olmadığıdır: örneğin, “ $H_0$ : Propofolden sonra deliryum eşit derecede olasıdır» ve sevofluran anestezisi.” İkincisi,  $H_{0da}$  yansıtıldığı gibi tek başına şans değişimine mantıksal bir alternatif olarak sunulan ve dolayısıyla «alternatif hipotez»  $H_A$  olarak adlandırılan, bilimsel hipotezin doğru olması durumunda beklenen ilişki türüne ilişkin bir ifadedir. Burada örneğin alternatif hipotez şu olabilir: “ $H_A$ : De-

liryum propofolden sonra sevofluran anestezisine göre daha az görülür.” Bu, benzer ameliyatlar için 2 tip anestezi alan benzer hastalardan oluşan geniş popülasyonlara ilişkin ilk bilimsel varsayımın tahmin edilen bir sonucudur ve hasta örneklerinin gözlemlenmesiyle makul bir şekilde değerlendirilebilir.

Daha az spesifik bir teoriye uygun, daha genel bir alternatif hipotez H'A olabilir: propofol ve sevofluran anestezisi sonrası deliryum vakaları farklıdır. Bu “2 taraflı” bir alternatiftir çünkü hangisinin deliryumu en iyi şekilde azalttığını belirten “1 taraflı” alternatifin aksine, her iki anesteziyi de destekleyici olarak destekleyen sıfır hipotezi H 0'dan sapmaları sayar. (Genel olarak araştırmacılar, beklenen yönsellik de dahil olmak üzere biyolojik anlayışlarıyla tutarlı en spesifik hipotezi önceden belirlemelidir.) Araştırmacılar, HA ile tutarlı yeterli veri elde ederek alternatif istatistiksel hipotezleri (HA ) ve dolayısıyla bunları üreten bilimsel hipotezleri desteklemeye çalışırlar. Bu, yalnızca şansın söz konusu olduğu verilerin çok alışılmadık türden olduğu gösterilirse etkili bir şekilde yapılır.

Ortaya çıkan çalışma örneğinde deliryumun aslında propofol sonrası sevofluran anestezisine göre daha az görüldüğünü söyleyelim. O halde soru, gözlemlenen azalmanın gerçek olup olmadığı (biyolojinin gerçek bir yansıması) veya şanstın ve/veya önyargıdan veya karıştırıcılıktan mı kaynaklandığıdır. Önyargı ve karıştırıcılığın etkisinin değerlendirilmesi zordur ve önemli olabilir; ancak rastgele hata (şans), istatistiksel araçların kullanımıyla yönetilebilir; bunlardan en yaygın olanı  $P$  değerleri ve güven aralıklarıdır.

$P$  değeri, verilerin saf şans değişimiyle ne kadar kolay açıklanabileceğini gösteren 0 ile 1 arasında bir endekstir. Spesifik olarak  $P$  değerleri, sıfır hipotezi doğru olduğunda benzer büyüklükteki bir çalışma için gözlemlenen verilerin şans değişimi aralığında beklenebileceklerle uyumlu olup olmadığını yansıtır. En yaygın durumlarda, sıfır hipotezi, tedavi etkilerinin farksızlığını veya eşitliğini temsil ettiğinde,  $P$  değeri, verilerin biyolojik aktivitesizlikle veya rakkip tedavilerin aynı ortalama etkileriyle uyumluluğunun bir indeksidir.

Bu nedenle, küçük  $P$  değerleri, temelde rastgele şansla bağdaşmayan verileri temsil ettiği ve dolayısıyla H 0'ı yanlışlayarak varsayılan tedavi etkisini desteklemede “istatistiksel olarak anlamlı” olduğu şeklinde yorumlanır.  $P$  değerinin  $<0,05$  olması geleneksel olarak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir; daha küçük değerler veri koleksiyonlarını şansla giderek daha az uyumlu hale getirir ve dolayısıyla şansın tek bir açıklama olarak giderek daha az makul olduğu anlamına gelir.  $0,05$ ’lik geleneksel  $P$  değeri eşiği esasen keyfidir ve daha küçük  $P$  değerlerine ihtiyaç duyulmasının makul olduğu durumlar (yani biyolojik olarak mantıksız ilişkiler) kesinlikle vardır. Benzer şekilde, istatistiksel olarak anlamlı olmayan farklılıklar da klinik olarak önemli olabilir.

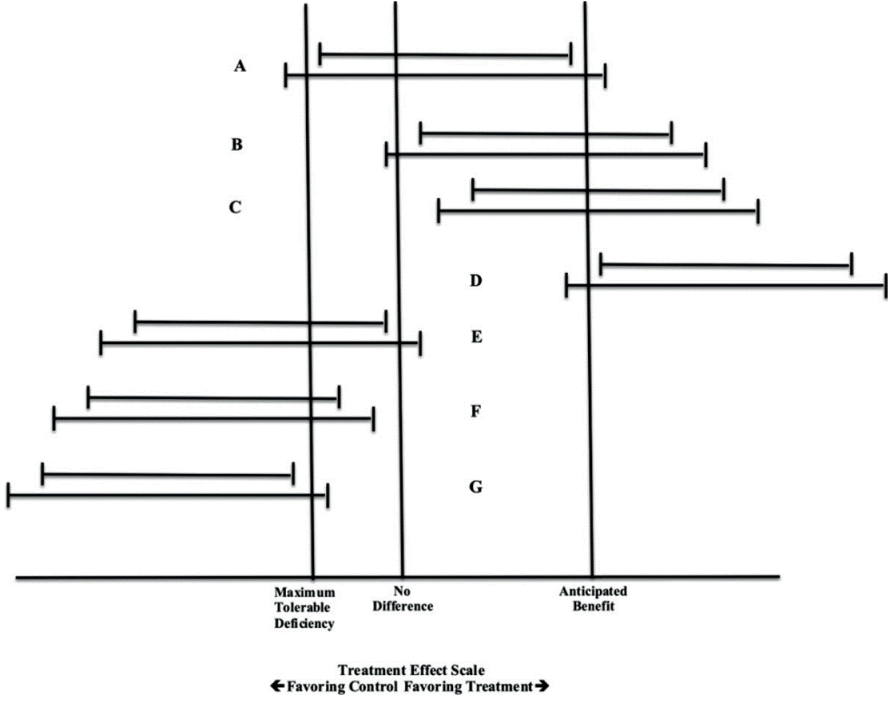
Bununla birlikte, bir  $P$  değerinin ne klinik etkinin gerçek büyüklüğünü tanımlamadığını ne de belirli bir çalışmada gözlemlenenden önemli ölçüde

farklı olan gerçek etkiyi engellemediğini not ediyoruz. Bunun nedeni, gözlemlenen sonuçların tedavi faydasına eklenen şans hatasının bir kombinasyonu olmasıdır. Dolayısıyla güven aralıkları makul tedavi etkilerinin aralığını tanımlamak için kullanılır. Örneğin, propofol veya sevofluran anestezisinden sonra postoperatif deliryum gelişen cerrahi hastaların fraksiyonlarındaki fark için %5 ile %15'lik %95'lik bir güven aralığı, çalışma verilerinin deliryum riskinde herhangi bir yerde bir azalma ile uyumlu olduğu anlamına geldiği şeklinde yorumlanır.

Resmi olarak bir güven aralığı, çalışma örneğinin elde edildiği bir popülasyonun bilinmeyen sayısal özelliklerine ilişkin bir tahmin aralığıdır. Bu aralık, aralığın parametrenin gerçek değerini içermesine ilişkin “güven katsayısı” adı verilen belirli bir şans sağlayan bir yöntem kullanılarak çalışma verilerinden belirlenir. Diğer koşullar eşit olmak kaydıyla, yüksek güven geniş aralıklar gerektirir; hedefi kaçırma olasılığının daha yüksek olduğu ve dolayısıyla güvenin azaldığı kabul edilerek dar aralıklar elde edilebilir. Teknik varsayımların doğru olduğu varsayıldığında, %95 güven aralıklarının yaklaşık %95'inin karşılık gelen gerçek hedef değerleri içermesi beklenebilir. Verilerine dayanarak propofol ile deliryum riskindeki gerçek azalmanın %5 ile %15 arasında olduğunu belirten araştırmacılar, tek hata kaynağının şans olduğunu varsayarak bu ifadenin doğru olduğundan %95 emin olabilirler. Güven aralıklarını tanımlarken %95'in kullanılması keyfidir ancak büyük ölçüde güven aralıkları ile hipotez testleri arasındaki yararlı bağlantı nedeniyle yaygın olarak kabul edilen bir tıbbi araştırma geleneği haline gelmiştir.

Ortalama yanıtlardaki bir fark veya yanıt veren kesirlerin oranı gibi istatistiksel etkileri, istatistiksel etki için güven aralığının bu değeri hariç tutması durumunda, varsayılan değeri reddederek test etmek mümkündür. Örneğin, propofol anestezisinden sonra deliryum yaşayan hastaların oranının, sevofluran anestezisinden sonra deliryum yaşayanların yarısının olduğunu varsayabiliriz. Çalışmamızdaki veriler tarafından oluşturulan propofol/sevofluran deliryum riskleri oranına ilişkin %95 güven aralığı 0,5 değerini hariç tutarsa bu hipotez reddedilecektir.

Bu şekilde tanımlanan hipotez testi, aralığın güven katsayısının kesinliğin altına düştüğü, yani %100'ün altına düştüğü miktara eşit yanlış pozitif olasılığa (yani, tip 1 hata, sembolik olarak  $\alpha$ ) sahip olacaktır. Bu nedenle, %95'lik bir güven aralığı, istatistiksel sıfır hipotezinin geleneksel  $\alpha = \%5$  düzeyindeki testinin sonucunu, diğer tüm olası hipotezlerin benzer testlerinin sonuçlarını özetleyerek genişletir: aralığın dışında varsayılan değerlere sahip olanlar reddedilir; aralıktaki varsayılan değerler korunur; ikincisinin verilerle uyumlu olarak adlandırılması bu anlamdadır (Şekil 2).



Şekil 2: Deneysel bir tedavi ile bir kontrol tedavisi arasındaki fark veya sonuçların diğer karşılaştırmalı ölçümü için güven aralıkları.

Yatay eksen, bu tedavi etkisinin olası gerçek değerlerinin bir ölçüğüdür; her güven aralığı, aralığın oluşturulduğu verilerle uyumlu bir makul değerler aralığını kapsar. Soldan sağa dikey çizgiler, deneysel tedavinin, azaltılmış risk veya maliyet, tedavilerin eşitliği ve fayda gibi diğer avantajları ışığında kabul edilebilir maksimum olan, kontrol tedavisiyle karşılaştırıldığında deneysel tedavinin göreceli eksikliğini belirtir. Her bir çizgi çifti, %95 (daha kısa) ve %99 (daha uzun) güven aralıklarını tasvir eder ve olası tedavi etkisi değerlerinin anlamlılığına ilişkin sırasıyla %5 ve %1 düzeyindeki testleri özetler; her çizgi, verilerin oluşturulduğu değer aralığını kapsar. Yorumlar: (A) gözlemlenen tedavi etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir; %5 istatistiksel anlamlılık düzeyinde veriler, dayanılmaz bir eksiklikle veya beklendiği kadar büyük bir faydayla bağdaşmaz ve %1 düzeyinde bu tür etkileri göz ardı edemez. B, Gözlemlenen tedavi etkisi %5'te istatistiksel olarak anlamlıdır ancak %1 seviyesinde değildir, beklenen deneysel tedavi faydasıyla uyumludur ve tolere edilemeyecek bir eksikliği dışlar. C, B için de istatistiksel olarak %1 düzeyinde anlamlıdır. D, Gözlemlenen tedavi etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır, tolere edilemeyecek bir eksikliği hariç tutar ve %1 seviyesinde olmasa da %5 seviyesinde beklenen tedavi faydasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi gösterir. E, Deneysel tedavi %5 seviyesinde kontrolden istatistiksel



olarak önemli ölçüde daha kötüdür ancak %1 seviyesinde değildir ve kolaylıkla tolere edilebilen ve açıkça tolere edilemeyen bir dizi tedavi eksikliğiyle uyumludur. F, E için de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde %1 seviyesinde kötüleşiyor. G, Deneysel tedavi, %5 seviyesindeki maksimum tolere edilebilir eksiklikten istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötüdür ve kontrolden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötüdür ancak yine de %1 seviyesinde tolere edilebilir eksiklikle uyumludur.

Ek ve bazen ciddi bir şans hatası kaynağı, araştırmacıların çeşitli hipotezleri gayri resmi veya resmi olarak test etmesi ve ardından “önemli” veya önyargılarıyla tutarlı olanı seçmesi sonucu ortaya çıkar. Halk dilinde “veri madenciliği” olarak bilinen bu süreç, her bir testle ilişkili geleneksel  $\alpha = \%5$ 'in ifade ettiği gibi yanlış pozitif hataya çok daha yatkındır. Temelde yatan bu “çoklu test” sorunu çeşitli şekillerde ortaya çıkıyor. Örneğin, bir hastalığın birçok olası risk faktörüyle (örn. gıdalar, mesleki maruziyetler, gen belirteçleri) ilişkileri aynı anda değerlendirilebilir. Benzer şekilde birçok farklı sonuç değerlendirilebilir veya tek bir sonuç birden fazla zaman noktasında değerlendirilebilir. Ve son olarak, bir çalışmanın biriken sonuçları periyodik olarak değerlendirilebilir.

Sorun şu ki, eğer bir dizi testin her biri, hiçbir etki mevcut olmadığında yanlış pozitif sonuç üretme şansına sahipse, o zaman hiçbir etki mevcut olmadığında en azından bazı yanlış pozitif sonuç verme şansı, teste yapılan testlerin sayısı ile birlikte artar. Sorun, yanlış pozitiflerin gerçek pozitiflerden kolaylıkla ayırt edilememesidir. Bu sorunu çözmek için çeşitli stratejiler mevcuttur. Belki de en önemlisi, toplam yanlış pozitif hatayı belirli bir  $\alpha$  seviyesinde korumak için tek bir birincil sonucun veya birden fazla sonucun uygun istatistiksel telafiyle önceden belirlenmesidir. Benzer şekilde, spesifik istatistiksel yaklaşım önceden belirlenmelidir.

Bu önemli tasarım öğelerinin önceden belirlenmesini sağlamak için çoğu dergi, klinik araştırmaları açıklayan yazıları, eğer denemeler deneme kaydı başlamadan önce kamuya açıksa dikkate alacaktır. Çeşitli çalışma kayıtları mevcuttur, ancak belki de en yaygın kullanılanı ClinicalTrials.gov adresinden erişilebilen Klinik Araştırmalardır. Adına rağmen kayıt, denemelerle sınırlı değildir ve kohort, vaka kontrolü ve diğer klinik araştırma türlerini kabul edecektir. Deneme kayıtları önemli ancak sınırlı bilgiler içerir. Araştırmacılar, önerilen çalışmaların ayrıntılı yöntemlerini giderek daha fazla ayrı ayrı yayınlıyor ve bazı büyük dergiler, çalışma protokollerinin sunulmasını ve/veya yayınlanmasını talep ediyor, böylece önsel tasarım ve analiz seçimlerini kamuya açık bir şekilde belgeliyor.

Ne yazık ki, ne  $P$  değerleri ne de güven aralıkları, genellikle tesadüfi hatalardan çok daha önemli olan sistematik hataların etkilerini engellemez veya kapsamaz. Başka bir deyişle, anlamlı rastgele hata olasılığı çok düşük olabilir.

### Seçim Önyargısı

Seçim yanlılığı, diğer açılardan uygun olan katılımcıların çalışmaya dahil edilmek üzere rastgele olmayan bir şekilde seçildiği ve/veya tedaviye yanıtlarını etkileyebilecek nedenler de dahil olmak üzere rastgele olmayan nedenlerle bir tedaviye veya diğerine atandığı durumlarda ortaya çıkar. Bu, hastalığın formlarının gözden kaçırılmasından veya tedavinin, fayda sağlama olasılığı en yüksek olan hastalara yönlendirilmesinden kaynaklanabilir.

Örneğin, daha iyi eğitime sahip veya daha güçlü destek sistemleri olan hastalar tedaviye daha erken başvurabilir veya daha agresif tedavi görebilirler. Benzer şekilde hastalar, ya etkili olmadığı algısı nedeniyle ya da yan etkiler nedeniyle belirli tedavilere uyum sağlayamayabilir veya hatta onları durdurabilir ve esasen kendilerini bir çalışmadan çıkarabilirler. Örneğin, postoperatif bilişsel eksikliklerle ilgili bir çalışmada, yürütücü işlevi tehlikeye girmiş olanlar, test için bir tekrar ziyareti organize edemeyebilirler; bunun sonucunda, yıpranma yanlılığı, test edilen grubun tüm çalışma popülasyonundan daha iyi bilişsel işleve sahip görünmesine neden olur. Bu olaylardan herhangi birinin rastgele olmayan bir şekilde ne ölçüde gerçekleştiğini değerlendirmek genellikle zordur.

Bir tedaviyi subjektif olarak fayda sağlama olasılığı en yüksek olan hastalara yönlendirmek, klinik bakımda son derece doğal ve uygun bir eğilimdir; ancak sonuçta ortaya çıkan seçim yanlılığı, gözlemsel tedavi karşılaştırmalarında “endikasyona göre karıştırıcı» olarak bilinen duruma yol açar ve sonuç olarak, tedavi sonuçlarındaki farklılıkların, tedavilerin etkilerindeki farklılıklardan mı yoksa başlangıçtaki yapısal değişikliklerden mi kaynaklandığından emin olunamaz. Deneysel çalışmalarda seçim yanlılığı, uygun randomizasyon ve ardından hastaların, bakıcıların ve araştırmacıların belirlenen tedavi tahsisini sürdürmeleri konusunda teşvik edilmesiyle büyük ölçüde önlenir.

### Ölçüm Sapması

Geriye dönük veri toplamanın kullanıldığı çalışmalarda kayıtların kalitesi genellikle düşüktür çünkü çoğu kayıt sistemi araştırmadan ziyade klinik veya idari amaçlar için tasarlanmıştır. Zorluk, mevcut kayıt kalitesinin rastgele olmayan bir şekilde değişebilmesidir. Bunun tersine, ileriye dönük olarak toplanan verilerin kalitesi, veri toplama yöntemlerinin araştırma dışındaki idari amaçlardan ziyade araştırmaya göre uyarlanabildiği iyi yürütülen çalışmalarda mükemmel olabilir.

Veri kalitesi, kullanılabilirliği veya ölçüm yönteminin herhangi bir özelliği şans dışındaki nedenlerden dolayı farklılık gösterdiğinde, ölçüm yanlılığı her türlü çalışmaya neden olabilir. Örneğin, yeni tedaviler verilen hastalar, geleneksel tedavi görenlere göre daha yakından izlenebilir ve hevesli klinis-

yenler, yeni tedavilerin faydalarını abartabilir veya ilişkili komplikasyonları hafife alabilir.

Veri yapaylıkları, veriler bozulduğunda veya rastgele olmayan bir şekilde kaybolduğunda da kolayca ölçüm yanlılığı üretebilir. Ancak önyargıya karşı savunmasızlık, tam olarak “rastgele olmayan” ile ne kastedildiğine bağlıdır. Hatalar veya kayıplar, oluşumları ve büyüklükleri ile ilgili bir bağıntı yoksa “tamamen rastgele” meydana gelir. Tamamen rastgele ortaya çıkan problemler, şans değişkenliğini artırır ancak problemin özel doğasına bağlı olarak mutlaka ölçüm yanlılığı yaratmaz. Bunun aksine, “rastgele” problemler kolaylıkla yanlılık yaratabilir, ancak eğer sorunun bağıntıları biliniyorsa ve ölçülmüşse bu tür yanlılık dikkatli bir analizle düzeltilir. Rastgele olmayan eksiklikten kaynaklanan ölçüm yanlılığı, veri analizinde düzeltilemez ve dolayısıyla araştırma sonuçlarına yönelik en büyük tehdidi oluşturur. Ancak sonuçların bu tür sorunlara duyarlılığı “duyarlılık analizleri”, yani hata üreten mekanizma hakkında farklı varsayımlar altında yapılan çoklu analizlerle araştırılabilir.

### **Karıştırıcı Faktörler**

Karıştırma, 2 faktör arasındaki görünür ilişkinin, her ikisiyle ilişkili üçüncü bir faktörün hesaba katılmamasından kaynaklanan çarpıklığıdır. Karıştırma çoğunlukla klinik veya biyolojik olarak gerçek olmayan, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ürettiğinde düşünülür ve fark edilir; ancak kafa karıştırıcı gerçek bir ilişkiyi de gizleyebilir. Kafa karıştırmak önemli ve bazen incelikli bir hata kaynağıdır çünkü bu tür alternatif etkilerden şüphelenilebilir. Retrospektif çalışmalarda potansiyel karıştırıcı faktörler iyi bilinebilir ancak klinik kayıtlara dahil edilmediğinden analiz için mevcut olmayabilir.

Önemsiz bir örnek vermek gerekirse, A bölgesinde 'ki ölüm oranı B bölgesindekinden çok daha fazladır. Bunun nedeni A bölgesinde yaşamak için daha tehlikeli bir yer olması mı? A bölgesinde ki emeklileri daha uzun bir emekliliğin tadını çıkarmak için B bölgesine mi taşınmalı? Hayır. Bunu yapmak, yanlışlıkla biyolojinin etkilerini coğrafyanın etkilerine atfetmek olacaktır. A bölgesindeki ölüm oranı daha fazla çünkü A bölgesinde ki ortalama yaşı B bölgesindekinden 7 yıl daha fazla. Başka bir deyişle, ölümlülüğün kişinin ikamet ettiği durumla ilişkisi, maruz kalma (ikamet durumu) ile sonuç (ölümlülük) arasında bağlantı kuran faktör olan yaş ile karıştırılmaktadır. Elbette araştırmacılar yaşın önemli olduğunu bilirlerse ve her eyaletteki insanların yaşlarını bilirlerse bunu telafi etmek kolaydır. Örneğin, her bölgede benzer yaşta insanlardan oluşan alt grupların ölüm oranlarını karşılaştırabilirsiniz; Farklı yaşları telafi etmek için istatistiksel ayarlamaları da kullanabilirsiniz.

Sorun, potansiyel kafa karıştırıcı faktörlerin çoğunlukla bilinmemesidir. Alternatif olarak, faktörler kafa karıştırıcı olduğundan şüphelenilebilir, ancak

yeterli istatistiksel telafi için gereken veriler mevcut olmayabilir. Bu faktörler sonuçları etkilediği ölçüde, hatanın boyutu esasen bilinmediği için sonuçlar oldukça yanlış olabilir.

Endikasyona göre karıştırmanın bir örneği olarak, kan nakilleri, ölüm dahil olmak üzere olumsuz sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bununla birlikte, en başta en hasta olan hastaların kan nakline ihtiyaç duyma olasılığı çok daha yüksektir. Uygulanan kan transfüzyonu sayısı bakımından farklılık gösteren grupların ölüm oranları karşılaştırıldığında, altta yatan hastalıkların çok farklı düzeylerde olduğu gruplar dolaylı olarak karşılaştırılmaktadır. Altta yatan hastalığın sonraki ölümlere kan naklinden daha fazla katkıda bulunması oldukça olasıdır.

Örneğin, kanser gibi kronik hastalıklara sıklıkla eşlik eden anemisi olan hastaları veya özellikle uzun ve/veya büyük ameliyatları olan hastaları düşünün. Bu hastaların kan nakline ihtiyaç duyma olasılığı diğerlerine göre daha fazladır ve kötü sonuçlara sahip olma olasılıkları daha yüksektir. Ancak bu ikisinin mutlaka doğrudan bağlantılı olması gerekmez; bunun yerine, daha büyük ameliyatlar geçiren daha hasta hastaların hem kana ihtiyaç duyma hem de kötü sonuçlara sahip olma ihtimalinin daha yüksek olması gerçeğiyle dolaylı olarak bağlantılıdır.

Önemli olan nokta, transfüzyonların kötü sonuçlarla istatistiksel olarak ilişkilendirilmesinin (yani,  $P < 0,05$ ), transfüzyonların kısıtlanmasının sonuçları iyileştireceği anlamına gelmemesidir; çünkü transfüzyonların tamamen faydalı bir nedensel etkisi, başlangıçtaki daha zayıf olanın rekabet eden nedensel etkisi tarafından gizlenebilir. Transfüzyon yapılan hastalarda istenmeyen sonuçların istisnai derecede istatistiksel olarak anlamlı fazlalığı bile, transfüzyon ihtiyacı ile olumsuz sonuçların başlangıçta ilgisiz nedenlerden dolayı kötü prognozla ayrı ilişkileri nedeniyle tamamen sahte olabilir.

Bu incelikli ve ölçülmesi zor kafa karıştırıcı faktörlerin araştırma sonuçlarına ne ölçüde katkıda bulunduğunu geriye dönük olarak belirlemek zor olabilir. Başka bir deyişle, kan nakli aslında sonuçları kötüleştirir, ancak kan nakli yapılan hastalarda, kan nakli yapılmasına yol açan faktörler nedeniyle sonuçların daha kötü olması da aynı derecede mümkündür. Bu ayırım kritiktir çünkü transfüzyonların kısıtlanması yalnızca ilk mekanizma doğruysa sonuçları iyileştirecektir. Veya daha güçlü bir ifadeyle, kan nakli politikasını sahte bir ilişkiye dayandırmak, hastaların ihtiyaç duyduğu kan nakillerini reddederek muhtemelen onlara zarar verecektir.

Biyolojik veya klinik olarak anlamlı bir temele dayanmadan, yalnızca araştırma örneğinin bileşimi nedeniyle ortaya çıkabilen istatistiksel bir problem olan karıştırıcı faktörler, doğanın karmaşıklığının bir tezahürü olan ve klinik açıdan kritik öneme sahip olabilecek “etki modifikasyonu” ile karıştırmak kolaydır.

İlk olarak, A terapisinin B terapisinden aynı derecede daha iyi performans gösterdiğini, ancak kadınların genellikle erkeklerden daha iyi performans gösterdiğini varsayalım. Hangi tedaviyi alırsa alsın, erkeklerin %10'unun, kadınların ise yalnızca %1'inin en az arzu edilen sonucu yaşadığını varsayalım. A terapisinin hoş olmayan bir yan etkisi çoğunlukla erkeklerde meydana geliyorsa ve bu nedenle erkekler B'yi kadınlardan daha fazla alıyorsa, o zaman A terapisinin göreceli faydası, A terapisinin daha sık kadın alıcıları ile B'nin daha sık erkek alıcıları karşılaştırılarak abartılacaktır. Hasta gruplarının farklı cinsiyet kompozisyonlarını dikkate almadan bu oranları karşılaştıran tecrübesiz kişiler için, A terapisi olay oranını göreceli olarak yarıya indirmiş gibi görünecektir. Her ne kadar 2 terapinin performansları aslında aynı olsa da, terapi B'ye. Bu kafa karıştırıcıdır (özellikle endikasyon açısından kafa karıştırıcıdır), daha önceki coğrafi örneğe tamamen benzer bir şekilde benzer grupları, Alaska ve Florida'nın ilgili rollerini oynayan A ve B terapileri ve oynayan erkekler ve kadınlar ile uygun şekilde karşılaştırmanın başarısızlığıdır.

İkinci olarak, altta yatan biyolojik mekanizmalar nedeniyle A terapisinin erkeklerde daha etkili ve daha az toksik olduğu, oysa B terapisinin kadınlarda daha etkili ve daha az toksik olduğu bir durumu düşünün. Veya aşırı bir örnek vermek gerekirse, tedavi edilmeyen hastalarda vaka ölüm oranının %50 olduğu bir hastalık için, A terapisi alan hastalarda vaka ölüm oranının erkeklerde %25'e düştüğünü ancak kadınlarda %75'e çıktığını varsayalım; bu sayılar tersine dönerse, vaka B terapisi alan kişilerde ölüm oranı erkeklerde %75, kadınlarda ise %25'tir. Bu, maruziyetin veya tedavinin göreceli etkisinin gruptan gruba, bu durumda cinsiyetin bir fonksiyonu olarak farklılık gösterdiği etki modifikasyonudur. Bu örnekte, A terapisinin B terapisine göre etkisi, kadınlarda vaka ölüm oranını üç katına (%75'e karşı %25) çıkarırken, erkeklerde üçte iki oranında (%25'e karşı %75) azaltmıştır. Temelde bir araştırma hatası olan kafa karıştırmacılığın aksine, etki modifikasyonu, farklı klinik sonuçları olan biyolojik durumları tanımlar ve tedavilerin en iyi şekilde uygulanması isteniyorsa anlaşılması gerekir.

Hastanın durumu veya koşullarının bazı yönleri, etki değiştiricilere adaydır. İyi bilinen bir örnek, streptokinaz ve diğer trombolitik ajanların felç sonuçlarını iyileştirmedeki faydasının, felç başlangıcından sonra geçen süreye bağlı olmasıdır. Spesifik olarak, erken uygulamayla elde edilebilecek önemli fayda, bir trombolitik çok geç verildiğinde değişir (bu durumda büyük ölçüde kaybolur).

### **Ters Nedensellik**

Ters nedensellik, neden ve sonuç rollerinin yanlış yorumlandığı, dolayısıyla sonucun neden, nedenin ise sonuç olarak karıştırıldığı özel ve nadir bir hata türüdür. Örneğin, bazı organizmalar özofagus kanseri veya kanser öncesi koşulları olan hastaların yemek borusundan sağlıklı kontrollere göre daha

sık izole edilmektedir. Bununla birlikte, bu tür organizmaların kansere neden olduğu sonucu yanlış olacaktır çünkü kanserli durum, mikro çevreyi ve dolaşımıyla özofagus mikroflorasını değiştiren doku değişiklikleri üretebilir.

Ters nedensellik hataları, araştırmacıların bir hastanın ilgilenilen bir risk faktörüne maruz kaldığı ve ilgili hastalık sonucunun ilk kez ne zaman ortaya çıktığına ilişkin zamanlamayı ve özellikle sıralamayı belirlemede zorluk yaşamaları durumunda ortaya çıkar. Bu tür hatalar en çok geriye dönük veri toplanmasına yönelik çalışmalarda endişe vericidir. Bununla birlikte, uzun vadeli maruz kalmalar ve/veya kronik hastalıklarla ilgili ileriye dönük çalışmalarda ters nedensellik hatası da ortaya çıkabilir; burada ileriye dönük olarak toplanan veriler, uzun süreli yaşam tarzını ve çevresel faktörleri ve çok daha erken ortaya çıkmış ve dizisi bilinmeyen hastalık belirtilerini veya semptomlarını yansıtabilir.

Örneğin, kanser etiyojisine ilişkin prospektif kohort çalışmaları tipik olarak takip dönemi sırasında erken teşhis edilen vakaları hariç tutar çünkü bunlar çalışmanın başlangıcında gizli kalmış olabilir ve çalışmanın maruziyet değerlendirmesinden önce başlatılmış olabilir. Bunun neden olduğu sorun sigara ve akciğer kanseri üzerine yapılan çalışmalarda açıkça görülmektedir. Bu tür çalışmalarda, akciğer kanseri, sigarayı yeni bırakmış olanlarda, halen sigara içenlere göre daha sık görülmektedir; çünkü kanserin erken belirtileri olan bazı kişiler, resmi bir teşhis konmadan sigarayı bırakmaktadır. Ters nedensellik, sigarayı bırakmanın kansere neden olduğu izlenimini veriyor, oysa gerçekte durum böyle değil.

### **Sonuç**

Klinik araştırmalar veri toplama zamanlamasına göre kategorize edilebilir: geriye dönük veya ileriye dönük. Klinik araştırmalar aynı zamanda çalışma tasarımına göre de kategorize edilebilir. Kesitsel çalışmalarda maruziyet ve sonuç eş zamanlı olarak değerlendirilir. Vaka kontrol çalışmalarında araştırmacılar, daha sonraki hastalık durumuna (hastalığın gelişimini veya tedaviye yanıtı içerecek şekilde geniş bir şekilde tanımlanır) göre ayrılan gruplar arasında önceki maruziyetleri (genetik ve diğer kişisel faktörler, çevresel etkiler ve tıbbi tedaviler dahil) karşılaştırır. Kohort çalışmalarında araştırmacılar, bir veya daha fazla maruziyetle ayırt edilen gruplar arasındaki hastalığın sonraki insidansını karşılaştırır.

Klinik araştırmalardaki ana hata kaynakları seçim yanlılığı, kafa karıştırıcı, ölçüm yanlılığı, ters nedensellik ve şansır. Seçim yanlılığı, hastaların sonuçları etkileyecek şekilde maruziyetlere rastgele olmayan şekilde tahsis edilmesinden kaynaklanır. Belirli bir maruziyet ile hastalık arasındaki açık ilişki aslında bunların başka bir şeyle olan ayrı ilişkilerinden kaynaklandığında, kafa karıştırıcı sonuçlar ortaya çıkar, buna “karışıklaştırıcı” adı verilir. Ölçüm yanlılığı, maruziyetin ve/veya hastalığın değerlendirilmesindeki rast-

gele olmayan hatalardan kaynaklanır. Ters nedensellik hataları, maruziyetin zamanlaması ve hastalık gelişiminin belirsiz olduğu durumlarda ortaya çıkar ve bir hastalık sürecinin sonucunun, katkıda bulunan bir neden ile karıştırılmasına izin verir. Şans hatası, herhangi bir çalışmanın sonuçlarının, bir hastadan diğerine, aynı hastanın bir zamandan diğerine ve bir ölçümden diğerine rastgele değişiklik göstermesi nedeniyle gerçek biyolojik durumu mükemmel şekilde yansıtmayacağı gerçeğini ifade eder.

Genel olarak klinik araştırma hataları ve özel olarak önyargılar, iyi düşünülmüş istatistiksel analizle birleştirilmiş güçlü bir çalışma tasarımıyla en iyi şekilde önlenir. İkincisi, faktörlerin bilindiği ve ölçüldüğü ölçüde kafa karışıklığını telafi edebilse de, resmi istatistiksel yöntemler, rastgele varyasyonun değerlendirilmesiyle başa çıkmada en etkili yöntemdir. Bu nedenle, tasarım ve analizin her ikisi de önemli olsa da, tasarım yoluyla önleme genellikle analiz yoluyla düzeltmeye göre daha çok tercih edilir. Bir sonraki makalemiz gözlemsel çalışma tasarımlarını ve gözlemsel çalışmalarda kafa karıştırıcı istatistiksel düzeltmelerin doğasını daha ayrıntılı olarak tartışacaktır. Üçüncü makale deneylere, özellikle de klinik araştırma hatalarının 5 ana kaynağına karşı koruma sağlamaya çalışan ve makul ölçüde başarılı olması beklenen RCT'lerin tasarım özelliklerine odaklanacaktır.

## Kaynaklar

- Graunt J Natural and political observations mentioned in a following index, and made upon the bills of morality. London: Thomas Roycroft, 1667. Available at: <http://www.edstephan.org/Graunt/o.html>. Accessed June 26, 2015
- Snow J On the mode of communication of cholera. London, England: John Churchill, 1855. Available at: <http://www.ph.ucla.edu/epi/snow/snowbook.html>. Accessed June 26, 2015
- Koch R Investigations into the Etiology of Traumatic Infective Diseases. 1880 London The New Sydenham Society
- Hill AB. The environment and disease: association or causation? *J R Soc Med.* 1965;108:32–7
- Feinstein AR Clinical Judgement. 1967 Baltimore, MD Williams & Wilkins
- Feinstein AR The Architecture of Clinical Research. 1985 Philadelphia, PA W.B. Saunders Company
- Feinstein AR Clinimetrics. 1987 New Haven, CT Yale University Press
- Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P, Guyatt G Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine. 1991 2nd edition Philadelphia, PA Lippincott, Williams and Wilkins
- Medical Research Council Investigation, Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. . Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J.* 1948;2:769–82
- Medical Research Council Investigation. . The prevention of whooping-cough by vaccination. *Br Med J.* 1951;1:1463–71
- Chalmers TC. Randomization and coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg.* 1972;14:323–7
- Chalmers TC, Eckhardt RD, Reynolds WE, Cigarroa JG Jr, Deane N, Reifenstein RW, Smith CW, Davidson CS. The treatment of acute infectious hepatitis. Controlled studies of the effects of diet, rest, and physical reconditioning on the acute course of the disease and on the incidence of relapses and residual abnormalities. *J Clin Invest.* 1955;34:1163–235
- Cochrane AL Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services. 1973 London Nuffield Provincial Hospitals Trust
- Sackett DL, Richardson SW, Rosenberg W, Haynes RB Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach. 1996 Edinburgh Churchill Livingstone
- Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA.* 1992;268:240–8
- Chalmers I, Haynes B. Reporting, updating, and correcting systematic reviews of the effects of health care. *BMJ.* 1994;309:862–5



- Ware JH. Statistical practice and statistical education in cardiology. *Circulation*. 1987;75:307–10
- Ivanova A, Rosner GL, Marchenko O, Parke T, Perevozskaya I, Wang Y. Advances in statistical approaches oncology drug development. *Ther Innov Regul Sci*. 2014;48:81–9
- Sessler DI, Kurz A. Departmental and institutional strategies for reducing fraud in clinical research. *Anesth Analg*. 2012;115:474–6
- Kopyeva T, Sessler DI, Weiss S, Dalton JE, Mascha EJ, Lee JH, Kiran RP, Udeh B, Kurz A. Effects of volatile anesthetic choice on hospital length-of-stay: a retrospective study and a prospective trial. *Anesthesiology*. 2013;119:61–70
- Chavalarias D, Ioannidis JP. Science mapping analysis characterizes 235 biases in biomedical research. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:1205–15
- Freedman M, Osicka T. Reader variability: what we can learn from computer-aided detection experiments. *J Am Coll Radiol*. 2006;3:446–55
- Whiteside JL, Hijaz A, Imrey PB, Barber MD, Paraiso MF, Rackley RR, Vasavada SP, Walters MD, Daneshgari F. Reliability and agreement of urodynamics interpretations in a female pelvic medicine center. *Obstet Gynecol*. 2006;108:315–23
- Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review. *Stroke*. 2009;40:3393–5
- Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:565–90
- Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol Rev*. 2013;93:1207–46
- Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, Kowalczykowski M, Miller FG, Kirsch I, Lembo AJ. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2010;5:e15591





## *Bölüm 2*

# **TURUNÇGİL TÜRLERİNDEN LİMON'UN ESANSİYEL YAĞILARINDAN LİMONEN VE B-PİNENİN GASTROPROTEKTİF MEKANİZMALARI VE ANTİOKSİDAN ETKİNLİĞİ: DERLEME**

*Serap KORKMAZ<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Öğr. Gör.Serap Korkmaz Kayseri Üniversitesi, Safiye Çıkrıkçıoğlu Meslek  
Yüksekokulu Veterinerlik Bölümü Orcid: 0000-0002-8119-8471  
E-mail: serap.korkmaz@kayseri.edu.tr

## GİRİŞ

Mide ülseri, stres, sigara, beslenme yetersizlikleri, alkol, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAID'ler), *Helicobacter pylori* enfeksiyonu gibi zararlı ajanlar gibi birçok faktörden kaynaklanmaktadır (J. Belaiche, A.Burette, 2002). Mide, birçok zararlı ajanın neden olduğu yaralanmalardan korunmak için mukozal savunmanın birçok mekanizmasını aktive ederek koruyabildiği bilinmektedir (T. Brzozowski, P.C. Konturek, 2005).

Bu mekanizmalar arasında ozmolarite düzenlemesi yer alırken, ayrıca sitotoksik etkilere sahip bileşikler ve enflamatuar reaksiyonlara neden olabilen bakteriyel ürünler ile de karşılaşılabilir (J.L. Wallace, D.N. Granger, 1996). Gastrik mukozal yaralanma, zararlı faktörlerin sağlam bir mukozal savunmayı aşması veya mukozal savunma mekanizmalarının bozulması durumunda meydana gelebilmektedir. Ülserasyon ayrıca gastrik mukozal defansın inhibitörleri olarak hareket eden NSAID'lerin yan etkileri yoluyla veya mukozal epitel yapısını ve işlevini manipüle ederek savunmasız bir duruma neden olabilir ( S.M. Nanjundaiah, H.N. Annaiah, 2009) . Tıbbi bitkiler, NSAID'lere karşı mide korumasında başarılı bir şekilde kullanılmıştır (S. Alqasoumi, M. Al-Sohaibani, 2009, S. Alam, M. Asad, 2009) . Ayrıca etanol ile gastrik ülser indüksiyonu, test edilen bir maddenin gastroprotektif potansiyelini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır ( C.Y. Li, H.D. Xu, 2008) .

Doğal kaynaklı ilaçlar, sağlıklarını korumak için doğal yollar arayan tüketiciler arasında giderek daha popüler hale gelmektedir. ( A.M. Whelan, T.M. Jurgens, 2009) .

Narenciye limonu *Burm. F. (Rutaceae)*, 3-6 metre yüksekliğinde bir ağaçtır. Bu bitkinin meyve kabuklarından elde edilen esansiyel yağının, sıçanlar ve insanlarda davranışsal tepkilere neden olduğu gözlemlenmiştir (A.M. Aloisi, I. Ceccarelli, 2002, I. Ceccarelli, W.R. Lariviere, 2004). Ayrıca, *Citrus aurantium* esansiyel yağının da gastrik mukozadaki bazal PGE2 seviyelerini koruyarak gastroprotektif etkisini (Moraes ve ark., T.M Moraes, H. Kushima, 2009) gösterdiği belirtilmiştir.

*Narenciye limon* esansiyel yağının (CL) fitokimyasal analizi, ana bileşiklerinin iki monoterpen, limonen ve  $\beta$ -pinen olduğunu göstermiştir. Limonen (LIM), çeşitli narenciye yağlarının ana bileşenidir. Gastrik asidi nötralize edici etkisi ve peristaltizmi iyileştirmesi nedeniyle mide ekşimesi ve gastroözofageal reflü bozukluğunun giderilmesi için kullanılmıştır. Ayrıca mide (N. Uedo, M. Tatsuta, 1999) ve kolorektal kanser ( D.M. Vighim, G.K. Poon, 1998) dahil olmak üzere birçok kanser türüne karşı kemopreventif aktivite göstermiştir. Son raporlar, monoterpenin  $\beta$ -pinenin (PIN) sıçan ileumu üzerinde antispazmodik bir etki gösterdiğini ( A. Riyazi, A. Hensel, 2007) ve antinosiseptif eylemleri tetiklediğini ( C Liapi, G. Anifantis, 2007) göstermiştir.

Bu çalışma, Citrus limon (CL) ve çoğunluk bileşikleri olan LIM ve PIN'in gastroprotektif etki mekanizmasını karakterize etmeyi ve Narenciye limon esansiyel yağının gastroprotektif etkisinin, çoğunluk bileşiği LIM'den mi yoksa tüm bileşenlerinin sinerjik aktivitesinden mi kaynaklandığını değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bu çalışma, Narenciye limonunun uçucu yağının sağlık açısından potansiyel faydalarını anlamak ve gastroprotektif etkisini daha derinlemesine incelemek için yapılmıştır.

Bitki materyali, uçucu yağ ekstraksiyonu ve bileşen tanımlaması aşağıdaki tablo 1. de verilmektedir.

*Tablo 1 . Gaz kromatografisi/kütle spektroskopisi ile Narenciye limon esansiyel yağı bileşenlerinin ve bunların nispi bolluğunun (%) tanımlanması.( F.W. McLafferty, D. Stauffer, 1989, R.P. Adams., 1995)*

Doruğa ulaşmak	Madde	%
1	$\alpha$ -Tujene	0,26
2	$\alpha$ -Pinene	1,72
3	Sabinen	1,71
4	$\beta$ -Pinen	13,19
5	$\beta$ -Mirsen	1,35
6	$\alpha$ -Terpinolen	0,11
7	p-Cimene	0,10
8	limonen	70,75
9	ni	0,11
10	$\gamma$ -Terpinen	9,19
11	terpinolen	0,22
12	ni	0,14
13	ni	0,32
14	Neral	0,30
15	$\alpha$ -Trans-bergamoten	0,20
16	$\beta$ -Bisabolen	0,16
17	ni	0,17

### **Deneysel amaçlı oluşturulabilecek gastrik ülser modelleri;**

- Etanol kaynaklı gastrik ülser (Y. Morimoto, K. Shimohara, 1991)
- İndometazin ile oluşturulan gastrik ülser (N Jahovic, G. Erkanli, 2007, M.E. Anderson 1985, H. Matsuda, Y. Li, 1999)
- Gastroproteksiyonda protein olmayan sülfhidril (NP-SH) bileşikleri veya nitrik oksit (NO) katılımı ile gastrik ülser (H. Matsuda, Y. Li, 1999, I Puscas, C. Puscas, 1997, G.H. Curtis, W.K. Macnaughton, 1995)
- Steroid olmayan antienflamatuar ilaç (indometasin) ile indüklenen mide ülseri (B.S. Park, H.K. Lee, 2006, CLSI 2008)

Mutlak etanolün neden olduğu gastrik ülserler, midenin glandüler kısmında baskındır. Etanol uygulaması lipid peroksidasyonunu artırır, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, GSH düzeylerini ve mide mukozasının koruyucu faktörlerini azaltır ( P.A. Bafna, R. Balaraman., 2004), ayrıca, mide yüzeyindeki mukusu tüketir ( T Al-Howiriny, A. Alsheikh, 2009), mikrosirkülasyonu bozar ve prostaglandin sentezini inhibe ederek ( O.M. Abdel-Salam, J. Czimmer, 2001) mide mukozasında hasara neden olur. Alkol tüketimine bağlı gastro-intestinal hastalıklar, klinik gastroenterolojide önemli bir rol oynamaktadır ( S. Siegmund, S. Haas, 2003).

CL ve LIM'in aksi takdirde mutlak etanol tarafından oluşturulan mide ülserinden kaçınıldığını bulduk, ancak PIN bu modelde gastroprotektif potansiyel göstermemiştir. Mide koruma mekanizmaları aşağıda tartışılmaktadır.

Son zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalar, gastroproteksiyonda gastrik mukusun önemini göstermektedir (I.A. Al Mofleh, A.A. Alhaider, 2008, F. Zanatta, R.B. Gandolfi, 2009). Mukus-bikarbonat-fosfolipid "bariyeri", hem yutulan materyallerin epitelyuma verdiği fiziksel hasarı azaltmak için bir yağlayıcı olarak hem de bakteriler için bir tuzak olarak bakterilerin erişim kazanma yeteneğini azaltmak için ilk mukozal savunma hattını oluşturur. Bu savunma mekanizması, mide epitelinin dış yüzeyinde bulunur ve sindirim sistemi için önemli bir koruyucu rol oynar ( J.L. Wallace, Prostaglandins, 2008). Ülserojenik maddeler, mukus jeli ve fosfolipid tabakasının dağılmasına neden olarak asit geri difüzyonuna ve mukozal hasara yol açmaktadır (R.L Darling, J.J. Romero, 2004). Koruyucu bir kaplama ile mukozal bariyerin direncinin güçlendirilmesi, Citrus limon (CL) ve limonen (LIM) tarafından sağlanan varsayılan gastrik mukozal koruma mekanizmasının bir parçasıdır. Bu mekanizma, mide mukozasını çeşitli zararlı etkenlere karşı koruyarak sağlıklı bir sindirim sistemi fonksiyonu sağlamaktadır.

HSP-70 ekspresyonu, etanol alımına yanıt olarak adaptif hücresel koruma ile ilişkilidir ( A.R. Al Moutaery, 2003) . HSP-70, normal protein yapılarını koruyarak ve hasarlı proteinleri onararak veya ortadan kaldırarak hücresel homeostatik süreçleri fizyolojik ve çevresel yaralanmalardan koruyan, 70 kDa moleküler ağırlığa sahip, memeli hücrelerinden elde edilen bir proteindir ( M. Tytell, P.L. Hooper, 2001) . "Çalışmamız, Citrus limon (CL), limonen (LIM) ve  $\beta$ -pinen (PIN) bileşenlerinin, HSP-70'in indüklediği adaptif hücresel korumayı doğruladığını göstermektedir. PIN grubunda gastroprotektif etki gözlenirse de, HSP-70 aktivasyonunun istatistiksel olarak arttığı göz önüne alındığında, bu aktivasyonun gastroproteksiyonu teşvik etmek için diğer mekanizmalarla birlikte hareket ettiği sonucuna varabiliriz."

Vazoaktif bağırsak peptidi (VIP), doku onarımı ve iyileşmesinde önemli bir aracı olan histaminin yararlı ve zararlı etkilerini dengeleyerek mide ülseri oluşumunu engellediği bilinmektedir. Ayrıca VIP, mide ülseri oluşumunu

önleyerek antioksidan ve antiinflamatuvar etkiler sunar ( N. Tunçel, M. Tunçel, 2003). Yine sonuçlarımız, CL, LIM ve PIN'in VIP üretimini uyardığını göstererek, bu etkinin gastroprotektif etki mekanizmasının bir parçası olduğunu kanıtlanmıştır.

Etanolün gastrik mukozaya saldırdığı agresif mekanizmalardan bir diğeri de GSH düzeylerinin bozulmasıdır ( P.A. Bafna, R. Balaraman, 2004).

GSH, çoğu memeli hücresinde bulunan önemli bir antioksidandır ( R.S. Devi, S. Narayan, 2007). Zararlı ajanların neden olduğu yaralanmaları önlemek ve hücreyi serbest radikallerin neden olduğu hasardan korumak için mide mukozasının bütünlüğünü korumak esastır ( C.Y. Li, H.D. Xu, 2008). Bununla birlikte, CL ve LIM'in gastroprotektif mekanizması, bu antioksidan yolda yer almamaktadır, çünkü bu tedaviler, CL veya LIM ile tedavi edilen hayvanlarda hiçbir gastrik lezyon görülmemesine rağmen, GSH'yi sahte grup seviyesinde tutmamıştır.

Endojen NP-SH bileşikleri, etanolün neden olduğu mide hasarına karşı mukozal korumada anahtar ajanlardır ( S. Szabo, P. Vattay, 1990). NP-SH bileşikleri, etanol etkisiyle oluşan serbest radikalleri bağlar ve ayrıca mukus üretiminin ve doğasının kontrolünde ( A.S. Salim, 1993) ve antioksidanların geri dönüşümünde ( D. Banerjee, B. Maity, 2008) yer alır. NO aynı zamanda, asit ve alkalın sekresyonunun, mukus sekresyonunun ve gastrik mukozal kan akımının düzenlenmesinde önemli olduğu göz önüne alındığında, lezyonların azaltılmasına katkıda bulunan bir gastroprotektif faktördür (S. Kwiecień, M.W. Pawlik, 2008). Bununla birlikte, sonuçlarımız, araç grubuna kıyasla CL ve LIM gruplarında NP-SH bileşiklerinin veya NO üretiminin bloke edilmesinden sonra mide ülseri alanında büyük azalmalar gösterdi; NO yolu tarafından aracılık edilmez.

NSAID'lerle ilişkili gastrointestinal toksisite, son farmasötik gelişmelere rağmen önemli bir tıbbi problemdir (C.J Hawkey, M.J. Langman, 2003). Motawi ve ark. ( T.K. Motawi, H.M. Abd Elgawad, 2008) gastrik asit sekresyonundaki artışın, nötrofil infiltrasyonunun, NO üretimindeki değişikliklerin ve oksidatif stresin indometasin kaynaklı ülserasyona katkıda bulunan mekanizmalar olduğunu göstermiştir. İndometasin ayrıca PGE<sub>2</sub> sentezi inhibisyonu, ROS oluşumu, lipid peroksidasyonunun başlatılması ve hemorajik ülserlerle sonuçlanan mukus üretiminde azalma yoluyla mide ülseri oluşumunu indükler ( T. Yoshikawa, Y. Naito, 1993) . CL ve LIM, indometasinin bu yan etkisini ortadan kaldıracı ve böylece mide ülseri oluşumunu önledi. Böylece, PGE<sub>2</sub> seviyeleri sıçanların mide mukozasında biyokimyasal olarak ölçüldü. Prostaglandinler, çeşitli ekstrinsik mekanizmalara yanıt olarak üretilir ve gastroprotektif etkilerinin, mukozada kan akışının iyileştirilmesi ( V Motilva, C.A. La Lastra, 2005), mukus sekresyonundaki artışlar, mukozada bikarbonat ve sülfhidril bileşikleri (2) ve vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonunun artmış stimülasyonu ( R. Hatazawa, M. Tanigami, 2007) .

Sonuçlarımız, CL'nin gastroprotektif etkisine indometasin uygulamasıyla bile PGE2 düzeylerinin korunmasını da dahil ettiğini kanıtladı. LIM grubunda indometasinin neden olduğu PGE2 seviyelerinde istatistiksel düşüş, LIM'in indometazine karşı gastroprotektif etkisinin, tek başına uygulandığında PGE2 seviyesinin idamesi ile ilişkili olmadığını gösterir. Bu sonuç, CL'nin mide mukozası üzerindeki bu yan etkiyi en aza indirmek amacıyla indometasin ile birlikte uygulanabileceğini göstermektedir.

*Marshall & Warren tarafından 1982'de (2005 Nobel Tıp Ödülü Sahibi) Helicobacter pylori bakterisinin mide ülserinin etiyolojik bir ajanı olduğunun keşfinden bu yana, patojenin kronik dahil olmak üzere değişen şiddet derecelerinde hastalık durumlarının nedensel bir ajanı olduğu gösterilmiştir. gastrit, peptik ülser hastalığı, gastrik adenokarsinom ve gastrik mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması ( R.M. Peek Jr., J.E. Crabtree, 2006) , ( O. Ustün, B. Ozçelik, 2006) . Ayrıca, gelişmekte olan ülkelerde bebeklik döneminde H. pylori enfeksiyonu insidansı yüksektir ve yetersiz beslenme, büyüme geriliği ve hipoklorhidri ile ilişkilendirilmiştir ( M. Takashima, T. Furuta, 2001). Hipoklorhidri, özellikle enterik enfeksiyonların endemik olduğu ve demir eksikliği anemisine yol açabilen gelişmekte olan ülkelerde enterik enfeksiyonlara duyarlılığı artırır. Bu nedenle, H. pylori enfeksiyonunun önlenmesi, gelişmekte olan ülkelerde ishalleri hastalıklar üzerinde potansiyel olarak önemli bir etkiye sahip olabilir ( H.J. Windle, D. Kelleher, 2007) . Literatürdeki raporlar, 250'den küçük veya eşit bir MIC'nin doğal ürünler için ilginç bir sonuç olduğunu göstermiştir ( Z.P. Lima, T.R. Calvo, 2008) , ( T.M. Moraes, C.M. Rodrigues, 2008) . Dolayısıyla, CL ve LIM'in ilgili MIC'leri 125 ve 75 µg/mL olduğundan CL ve LIM, H. pylori'ye karşı tatmin edici bir aktivite sergiledi. H. pylori göz önüne alındığında mide ülseri gelişiminde önemli bir faktör olduğundan, CL ve LIM, anti ülser tedavisinin bir parçası olan gerçek antibakteriyel tedavilerin etkinliğini artırmak için ek olarak uygulanabilir.*

CL ve çoğunluk bileşiği LIM, etanol ve indometasin kaynaklı gastrik ülserlere karşı mide korumasında benzer etkiler sergilemektedir. Bileşik PIN, hiçbir modelde gastroprotektif aktivite göstermemektedir. Test edilen üç tedavinin mide koruma mekanizması, mide koruyucu etki göstermeyen PIN durumunda olduğu gibi HSP-70 aktivasyonunu ve VIP salınımını içerir, bu nedenle mide korumasını desteklemek için diğer mekanizmalarla birlikte hareket ettiği sonucuna varmamızı sağlarken; CL, LIM ve PIN, mukus üretimini uyarır, ancak PIN, mukus salgılanmasını uyarmadığı bilinmektedir. GSH seviyelerinin korunması ve NO veya NP-SH bileşiklerinin katılımı, CL veya LIM'in gastroprotektif bir mekanizması olarak düşünülmemelidir. PGE<sub>2</sub>'nin bakımı seviyeleri CL'nin gastroprotektif mekanizmasının bir parçasıdır, ancak LIM mekanizmasının bir parçası değildir. Ayrıca CL ve LIM, H. pylori'ye karşı tatmin edici MIC sunar. Tüm bu sonuçlar birlikte alındığında, LIM'in CL'nin gastroprotektif etkisinden sorumlu bileşik olduğu sonucuna götürmektedir.



## KAYNAKLAR

- A.M. Aloisi, I. Ceccarelli, F. Masi, A. Scaramuzzino. Effects of the essential oil from Citrus lemon in male and female rats exposed to a persistent painful stimulation. *Behav. Brain Res.*, 136 (1) (2002), pp. 127-135
- A.M. Whelan, T.M. Jurgens, L. Lord. Evaluating the quality of randomized controlled trials that examine the efficacy of natural health products: a systematic review of critical appraisal instruments. *Evid. Based Complement Alternat. Med.*, 6 (4) (2009), pp. 441-448
- A.R. Al Moutaery, Protective effect of ketoconazole against experimentally induced gastric ulcers in rats. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, 113-114 (2003), pp. 5-23
- A. Riyazi, A. Hensel, K. Bauer, N. Geissler, S. Schaaf, E.J. Verspohl. The effect of the volatile oil from ginger rhizomes (*Zingiber officinale*), its fractions and isolated compounds on the 5-HT<sub>3</sub> receptor complex and the serotonergic system of the rat ileum. *Planta Med.*, 73 (4) (2007), pp. 355-362
- A.S. Salim, Sulfhydryl-containing agents: new approach to the problem of refractory peptic ulceration. *Pharmacology*, 46 (1993), pp. 281-288
- B.S. Park, H.K. Lee, S.E. Lee, X.L. Piao, G.R. Takeoka, R.Y. Wong, Y.J. Ahn, J.H. Kim. Antibacterial activity of *Tabebuia impetiginosa* Martius ex DC (Taheebo) against *Helicobacter pylori*. *J. Ethnopharmacol.*, 105 (1-2) (2006), pp. 255-262
- C.J Hawkey, M.J. Langman. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut*, 52 (2003), pp. 600-608
- C Liapi, G. Anifantis, I. Chinou, A.P. Kourounakis, S. Theodosopoulos, P. Galanopoulou. Antinociceptive properties of 1,8-Cineole and beta-pinene, from the essential oil of *Eucalyptus camaldulensis* leaves, in rodents. *Planta Med.*, 73 (12) (2007), pp. 1247-1254
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria. Tentative Standards M45-A and M02-A9. National Committee for Clinical Laboratory Standards, CLSI (2008)
- C.Y. Li, H.D. Xu, B.T. Zhao, H.I. Chang, H.I. Rhee. Gastroprotective effect of cyanidin 3-glucoside on ethanol-induced gastric lesions in rats. *Alcohol*, 42 (2008), pp. 683-687
- D. Banerjee, B. Maity, S.K. Nag, S.K. Bandyopadhyay, S. Chattopadhyay. Healing potential of *Picrorhiza kurroa* (Scrofulariaceae) rhizomes against indomethacin-induced gastric ulceration: a mechanistic exploration. *BMC Complement Altern. Med.*, 8 (2008), p. 3
- D.M. Vigushim, G.K. Poon, A. Boddy, J. English, G.W. Halbert, C. Pagonis, M. Jarman, R.C. Coombes. Phase I and pharmacokinetic study of d-limonene in

- patients with advanced cancer. Cancer Reseach Campaign PhaseI/II Clinical Trials Committee. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 42 (1998), pp. 111-117
- F.W. McLafferty, D. Stauffer. *The Wiley/NBS Registry of Mass Spectral Data*. John Wiley Sons, New York (1989)
- F. Zanatta, R.B. Gandolfi, M. Lemos, J.C. Ticona, A. Gimenez, B.K. Clasen, V. Cechinel Filho, S.F. de Andrade. Gastroprotective activity of alkaloid extract and 2-phenylquinoline obtained from the bark of *Galipea longiflora* Krause (Rutaceae). *Chem. Biol. Interact.*, 180 (2) (2009), pp. 312-317
- G.H. Curtis, W.K. Macnaughton, D.G. Gall, J.L. Wallace. Intraluminal pH modulates gastric prostaglandin synthesis. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 73 (1995), pp. 130-134
- H.J. Windle, D. Kelleher, J.E. Crabtree. Childhood *Helicobacter pylori* infection and growth impairment in developing countries: a vicious cycle? *Pediatrics*, 119 (2007), pp. e754-e759
- H. Matsuda, Y. Li, M. Yoshikawa. Roles of capsaicin-sensitive sensory nerves, endogenous nitric oxide, sulfhydryls, and prostaglandins in gastroprotection by mormodin Ic, an oleanolic acid oligoglycoside, on ethanol-induced gastric mucosal lesion in rats. *Life Sci.*, 65 (1999), pp. 27-32
- I. A. Al Mofleh, A.A. Alhaider, J.S. Mossa, M.O. Al-Sohaibani, M.A. Al Yahya, S. Rafatullah, S.A. Shaik. Gastroprotective effect of an aqueous suspension of black cumin *Nigella sativa* on necrotizing agents-induced gastric injury in experimental animals. *Saudi J. Gastroenterol.*, 14 (3) (2008), pp. 128-134
- I. Ceccarelli, W.R. Lariviere, P. Fiorenzani, P. Sacerdote, A.M. Aloisi. Effects of long-term exposure of lemon essential oil odor on behavioral, hormonal and neuronal parameters in male and female rats. *Brain Res.*, 1001 (1-2) (2004), pp. 78-86
- I. Puscas, C. Puscas, M. Coltau, R. Pasca, J. Torres, M. Marquez, E. Herrero, o. Filat, J.A. Ortiz. Comparative study of the safety and efficacy of ebrotidine versus ranitidine and placebo in the prevention of piroxicam-induced gastroduodenal lesions. *Arzneimittelforschung*, 47 (1997), pp. 568-572
- J. Belaiche, A. Burette, M. De Vos, E. Louis, M. Huybrechts, M. Deltenre. Observational survey of NSAID-related upper gastro-intestinal adverse events in Belgium. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 65 (2) (2002), pp. 65-73
- J.L. Wallace, D.N. Granger. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense. *FASEB J.*, 10 (1996), pp. 731-740
- J.L. Wallace. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol. Rev.*, 88 (2008), pp. 1547-1565
- L. Laine, K. Takeuchi, A. Tarnawski. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*, 135 (2008), pp. 41-60
- M.E. Anderson. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples. *Methods Enzymol.*, 113 (1985), pp. 548-555
- M. Takashima, T. Furuta, H. Hanai, H. Sugimura, E. Kaneko. Effects of *Helicobacter*

*pylori* infection on gastric acid secretion and serum gastrin levels in Mongolian gerbils *Gut*, 48 (2001), pp. 765-773

- M. Tytell, P.L. Hooper, Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies. *Expert Opin. Ther. Targets*, 5 (2) (2001), pp. 267-287
- N Jahovic, G. Erkanli, S. Işeri, S. Arbak, I. Alican. Gastric protection by alpha-melanocyte-stimulating hormone against ethanol in rats: involvement of somatostatin. *Life Sci.*, 80 (11) (2007), pp. 1040-1045
- N. Tunçel, M. Tunçel, H.Y. Aboul-Enein, Effects of the vasoactive intestinal peptide on stress-induced mucosal ulcers and modulation of methylation of histamine in gastric tissue of the rats. *Il Fármaco*, 58 (2003), pp. 449-454
- N. Uedo, M. Tatsuta, H. Iishi, M. Baba, N. Sakai, H. Yano, T. Otani. Inhibition by d-limonene of gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats. *Cancer Lett.*, 137 (1999), pp. 131-136
- O.M. Abdel-Salam, J. Czimmer, A. Debreceni, J. Szolcsányi, G. Mózsik. Gastric mucosal integrity: gastric mucosal blood flow and microcirculation. An overview. *J. Physiol. Paris*, 95 (1-6) (2001), pp. 105-127
- O. Ustün, B. Özçelik, Y. Akyön, U. Abbasoglu, E. Yesilada. Flavonoids with anti-*Helicobacter pylori* activity from *Cistus laurifolius* leaves. *J. Ethnopharmacol.*, 108 (2006), pp. 457-461
- P.A. Bafna, R. Balaraman. Anti-ulcer and antioxidant activity of DHC-1, a herbal formulation. *J. Ethnopharmacol.*, 90 (2004), pp. 123-127
- R. Hatazawa, M. Tanigami, N. Izumi, K. Kamei, A. Tanaka, K. Takeuchi. Prostaglandin E<sub>2</sub> stimulates VEGF expression in primary rat gastric fibroblasts through EP<sub>4</sub> receptors. *Inflammopharmacology*, 15 (5) (2007), pp. 214-217
- R.L Darling, J.J. Romero, E.J. Dial, J.K. Akunda, R. Langenbach, L.M. Lichtenberge, The effects of aspirin on gastric mucosal integrity, surface hydrophobic, and prostaglandin metabolism in cyclooxygenase knockout mice. *Gastroenterology*, 127 (2004), pp. 94-104
- R.M. Peek Jr., J.E. Crabtree. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. *J. Pathol.*, 208 (2006), pp. 233-248.
- R.P. Adams. Identification of essential oil components by Gas Chromatography/Mass Spectroscopy. Allured Publ Corp, Carol Stream, IL (1995)
- R.S. Devi, S. Narayan, G. Vani, C.S.S. Devi, Gastroprotective effect of *Terminalia arjuna* bark on diclofenac sodium induced gastric ulcer. *Chem. Biol. Interact.*, 167 (1) (2007), pp. 71-83
- S. Alam, M. Asad, S.M. Asdaq, V.S. Prasad. Antiulcer activity of methanolic extract of *Momordica charantia* L. in rats. *J. Ethnopharmacol.*, 123 (3) (2009), pp. 464-469
- S. Alqasoumi, M. Al-Sohaibani, T. Al-Howiriny, M. Al-Yahya, S. Rafatullah. Rocket *Eruca sativa*: a salad herb with potential gastric anti-ulcer activity. *World J. Gastroenterol.*, 15 (16) (2009), pp. 1958-1965

- S.I. Chandranath, S.M. Bastaki, J. Singh. A comparative study on the activity of lansoprazole, omeprazole and PD-136450 on acidified ethanol and indomethacin-induced gastric lesions in the rat. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 29 (2002), pp. 173-180
- S. Kwiecień, M.W. Pawlik, T. Brzozowski, P.C. Konturek, Z. Liwowski, W.W. Pawlik, S.J. Konturek. Nitric oxide (no)-releasing aspirin and (no) donors in protection of gastric mucosa against stress. *J. Physiol. Pharmacol.*, 59 (2) (2008), pp. 103-115
- S.M. Nanjundaiah, H.N. Annaiah, S.M. Dharmesh. Gastroprotective effect of Ginger rhizome (*Zingiber officinale*) extract: role of Gallic Acid and Cinnamic Acid in H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase/H. pylori inhibition and anti-oxidative mechanism. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* (2009)
- S. Siegmund, S. Haas, A. Schneider, M.V. Singer. Animal models in gastrointestinal alcohol research – a short appraisal of the different models and their results. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 17 (4) (2003), pp. 519-542
- S. Szabo, P. Vattay, Experimental gastric and duodenal ulcers. *Advances in pathogenesis. Gastroenterol. Clin. North Am.*, 19 (1990), pp. 67-85
- T Al-Howiriny, A. Alsheikh, S. Alqasoumi, M. Al-Yahya, K. ElTahir, S. Rafatullah. Protective effect of *Origanum majorana* L. 'Marjoram' on various models of gastric mucosal injury in rats. *Am. J. Chin. Med.*, 37 (3) (2009), pp. 531-545
- T. Brzozowski, P.C. Konturek, S.J. Konturek, I. Brzozowska, T. Pawlik. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J. Physiol. Pharmacol.*, 56 (5) (2005), pp. 33-55
- T.K. Motawi, H.M. Abd Elgawad, N.N. Shahin. Gastroprotective effect of leptin in indomethacin-induced gastric injury. *J. Biomed. Sci.*, 15 (2008), pp. 405-412
- T.M. Moraes, C.M. Rodrigues, H. Kushima, T.M. Bauab, W. Villegas, C.H. Pellizzon, A.R. Brito, C.A. Hiruma-Lima *Hancornia speciosa*: Indications of gastroprotective, healing and anti-*Helicobacter pylori* actions. *J. Ethnopharmacol.*, 120 (2008), pp. 161-168
- T.M Moraes, H. Kushima, F.C. Moleiro, R.C. Santos, L.R.M. Rocha, M.O.M. Marques, W. Vilegas, C.A. Hiruma-Lima. Effects of limonene and essential oil from *Citrus aurantium* on gastric mucosa: role of prostaglandins and gastric mucus secretion. *Chem. Biol. Interact.*, 180 (2009), pp. 499-505
- T. Yoshikawa, Y. Naito, A. Kishi, T. Tomii, T. Kaneko, S. Iinuma, H. Ichikawa, M. Yasuda, S. Takahashi, M. Kondo. Role of active oxygen, lipid peroxidation, and antioxidants in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by indomethacin in rats. *Gut*, 34 (1993), pp. 732-737
- Y. Morimoto, K. Shimohara, S. Oshima, T. Sukamoto. Effects of the new anti-ulcer agent KB-5492 on experimental gastric mucosal lesions and gastric mucosal defensive factors, as compared to those of teprenone and cimetidine. *Jap. J. Pharmacol.*, 57 (1991), pp. 495-505

- V Motilva, C.A. La Lastra, L. Bruseghini, J.M. Herrerias, S. Sánchez-Fidalgo. COX expression and PGE(2) and PGD(2) production in experimental acute and chronic gastric lesions. *Int. Immunopharmacol.*, 5 (2) (2005), pp. 369-379
- Z.P. Lima, T.R. Calvo, E.F. Silva, C.H. Pellizzon, W. Vilegas, A.R.M.S. Brito, T.M. Bauab, C.A. Hiruma-Lima Brazilian medicinal plant acts on prostaglandin level and *Helicobacter pylori* *J. Med. Food*, 11 (4) (2008), pp. 701-708





## *Bölüm 3*

# **NÖROFİZYOLOJİK HAYVAN DENEYLERİ MODELLERİ**

*Derya İŞLER<sup>1</sup>*

*Recep ÖZMERDİVENLİ<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup> *Doktora Öğrencisi Derya İşler*, Kurumu: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı ORCID ID: 0000-0001-8235-4803  
<sup>2</sup> *Prof. Dr. Recep Özmerdivenli*, Kurumu: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı ORCID ID: 0000-0001-6458-5296

Bu bölümün hazırlanma amacı oldukça karmaşık mekanizmalarıyla araştırma konusu olan nörofizyolojik hastalıkların patofizyolojisi konusunda insanlara atfedilebilecek veriler sunmak ve ileri klinik araştırmalara zemin hazırlayan deneysel hayvan çalışmalarının genel özelliklerinin tüm yönleriyle aktarılması ile araştırmacıların hayvan deneyleri tasarlarken konuyla ilgili genel bir bakış açısı kazanmalarını sağlamak, ayrıca bu çalışmaların ışığında optimum maliyet ve hedefe özgü tasarımlar yapabilmelerine katkı sunmaktır. Bölüm kapsamında literatürde sıkça çalışılmış olan kemirgen modelleri üzerinde durulacaktır. İn vitro çalışmalar ve transgenik modeller olabildiğince bölüm kapsamı dışında bırakılmıştır.

## **1: NÖROFİZYOLOJİK YARALANMA MODELLERİ**

Nörofizyolojik yaralanma modelleri periferik sinirler, spinal kord ve serebral düzeyde farklı bölgesel hasarlar oluşturulabilmektedir. Deneysel nörofizyolojik yaralanma modellerinde çoğunlukla kemirgenler kullanılmaktadır. Özellikle sıçan en yaygın kullanılan hayvan modelidir (Li vd. 2022, Vela vd. 2020). Bunun sebebi kolay ve düşük maliyetli bakımları, ameliyat sonrası enfeksiyonlara dirençli olmaları gibi özellikleridir (Li vd. 2022). Sıçanların deneysel ortamlara ve sensorimotor değerlendirmelere uyumu son derece hızlıdır. Ayrıca, yüksek kullanılabilirlik, ameliyattan sonra düşük enfeksiyon oranı ve bakım kolaylığı, fareyi translasyonel araştırma için öncelikli tercih yapar. Bu nedenle laboratuvar fareleri yaygın şekilde kullanılmaktadır (Ahmed vd. 2019).

### **1.1. PERİFERİK SİNİR YARALANMASI MODELLERİ:**

Periferik sinir sistemindeki memeli aksonlarının mikroortamının, merkezi sinir sistemindeki benzer yapılardan farklı olarak daha fazla aksonal büyümeyi destekleyen onarım ve yenilenme yeteneğine sahip olmaları birçok çalışmanın odak noktası olmuştur (Varier vd. 2022). Periferik sinir lezyonları için küçük olmaları ve sinir inervasyon uzunluklarının daha kısa olması ve dolayısıyla çalışma sürelerinin kısa olması sebebiyle kemirgenler sıkça tercih edilmektedir (Li vd. 2022). Küçük oluşları, radial, ulnar ve median gibi ön ayak sinirleri ve tibial kullanımını sınırlasa da duyu ve motor sinir yaralanmalarında özellikle daha fazla rejenerasyona sahip motor sinir değerlendirmelerinde kullanılır. Özellikle sıçanlarda sinir boyutları nisbeten büyüktür ve mikrocerrahi prosedürlerini kolaylaştırdığından median ve siyatik sinir lezyonlarında ve kavrama gücü değerlendirmelerinde kullanılır (Li vd. 2022). Deneysel İn vivo çalışmalar mikrocerrahi becerisi gerektirir. Fakat sıçanlar fare modellerine göre daha az mikrocerrahi beceri gerektirir çünkü uzuvları ve sinirleri 1,5- 2 cm boşluk onarımının çalışılmasına izin verecek kadar uzundur. Sinir rejenerasyonunu değerlendirmek için kullanılan kemirgen modellerinde, insanlarla karşılaştırıldığında üretilebilen boşluklar, insan sinir lezyonlarında yaygın olarak bulunanlardan daha kısadır, aksonal



yenilenme hızı daha fazladır, iyileşme genellikle tamamlanır, insanlarda ise eksik kalır. Hayvan modellerinde Fonksiyonel testler standardize edilmiştir. Morfolojik ve biyomoleküler tahliller de analiz edilebilir (Ronchi vd. 2019) Yaralanma modelleri Grade I, II, III, IV olmak üzere çeşitli derecelerde gerçekleştirilebilir. Grade II ve III'de kimyasal modeller kullanılabilir, grade II-IV lezyonlarında gerilme yaralanmaları kullanılır (Li vd. 2022).

Transeksiyon modelinde, grade V yaralanmaları sinirlerin transeksiyonu ve laserasyonuyla oluşturulabilir. Mikrocerrahide düzgün çalışılmış yaralanma daha iyi iyileşme gösterir. Bunlar otogreftler tübüler biyolojik ve sentetik rekonstrüksiyon materyallerin implantasyonunu, sutür onarımı, doku yapıştırıcıları ve skar doku oluşumlarını araştırmak için kullanılır. En yaygın onarım uçtan uca epinöral dikiş yöntemleridir (Li vd. 2022, Vela vd. 2020). Model, sol arka bacadan yapılan, siyatik sinirin üç terminal dalının kesilmesi (biceps femorisin açılması ile sural ortak peroneal ve tibial dallar) ile oluşturulabilir (Dowdall vd. vd. 200). Sıçanların sinirlerinin kesilmesi ve daha sonra onarılması ile rejenerasyon süreçleri izlenebilmektedir. Ayrıca sinir onarım bölgesinde uygulanan elektrik stimülasyonu 3 haftalık onarımı 8-10 haftalık onarıma eşit düzeye getirerek rejenerasyonu hızlandırmıştır. Bu yöntem sonucunda rejenerasyon sürecinde motor ve duysal liflerin inervasyonlarının doğruluk payı test edilir (Diao vd. 2004). Siyatik sinirler üzerinde tırtıklı ve tırtıksız cerrahi forceps deneyleri yapılabilmektedir. Ezilme yaralanması modellerine göre ligasyon ve transeksiyon modellerinde kendine zarar verme davranışı daha sık görülür. Ezilme modeli, mikrocerrahi gerektiren lezyonlardan daha kolaydır. Ayrıca cerrahi aletlerin farklılığı varyasyonlara yol açabilir (Li vd. 2022).

Kısa süreli kompresyonla olan crush modellerinde wallerian dejenerasyonuna yol açan aksonal bir kesinti vardır dolayısıyla dejenerasyon ve rejenerasyon süreçlerini araştırmada kullanılır. (Li vd. 2022). Bir sinirin akut kompresyonu damarların mekanik hasarına bağlı olarak intranöral mikrodolaşımın kalıcı bozulmasına neden olabileceğinden kompresyon artışı balon yardımıyla kademeli olarak sağlanabilmekte ve böylece kan akımı değişiklikleri oluşturulabilmektedir (Diao vd. 2004). Sıçanlarda sol arka ayak üzerinde 60 ve 155 g/mm<sup>2</sup> lik sıkıştırma kuvveti ile yapılan kompresyonda 7. Güne kadar birinci grupta endonöral boşluk ve miyelin kalınlaşması, ikinci grupta ise wallerian dejenerasyonu gözlenmiştir ve bunu 14. günden sonra rejenerasyon takip etmiştir (Omura 2004). Düşük basınçla kısa süreli kompresyonlar ile intranöral ödem oluşturulabilmektedir. Bu yöntem siyatik sinirde 2,4,6, ve 8 saatlik periyotlarda düşük basınçlı manşonlar kullanılarak oluşturulabilmektedir. Sıçan siyatik sinirleri şişirilebilir kelepçelerle kısa süreli kompresyona maruz bırakıldığında (2 saat), 24 saat sonra endonöral ödem ve 28 gün sonra fibröz gelişmiştir (Diao vd. 2004).

Kronik sinir sıkışmalarında demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon birlikte görülür (Liu vd. 2008). Kronik sinir sıkışmaları, epinöral fibröz, perinö-

ral kalınlaşma ve nihayetinde endonöriyal bağ dokusu değişiklikleri ile seyreder. Hayvanlarda kompresyon için sütür ve paslanmaz çelik ligatürler, dar arterler, metal yaylı klipsler, kompresyon klempleri, silikon ve polietilen tüpler kullanılabilir. Pnömatik cihazların kullanımı veya sinir çevresine ipliklerin bağlanması daha yeni yöntemlerdir. Hayvanlar birkaç hafta sonra sakrifiye edilerek, fibröz doku proliferasyonu, mikrosirkülasyon, nötrofil ve monositler gibi inflamatuvar belirteçlerin açığa çıkışı kaydedilir. Alt ekstremitede siyatik sinir bantlamaları yapılı ve sıkı bantlamalarda wallerian dejenerasyonu gözlenir. Ayrıca bantlama kan-beyin bariyerinde artan geçirgenlik ve değişikliklere neden olur (Diao vd. 2004). Endonöryum içindeki bir kompresyon hücre yapılarının korunması ve nörotransmitter taşınması için gerekli anterograd ve retrograd taşımayı durdurur. Meydana gelen nöropraksisde miyelin kılıf zarar görür fakat sinir yırtılmamıştır ve aksonomezise neden olur. Fakat uygun koşullar sağlandığında aksonlar korunan yerlerde yenilenebilir (Degrugillier vd. 2021). Orta siyatik sinirin biceps femoristen künt diseksiyonla çıkarılmasının ardından, serbestlenen sinir dokusu 1mm aralıklarla ligatürlerin ile bağlanması yoluyla oluşturulabilir (Dowdall vd. 2005). Degrugillier ve arkadaşları ise, sıçanlarda 6 hafta boyunca sıkıştırma yöntemi ile histomorfolojik ve elektrofizyolojik sonuçlarla gösterilen, miyelin dejenerasyonu, akson düzensizlikleri ve kas atrofileri açığa çıkarmışlardır (Degrugillier vd. 2021). Burada oluşturulan hasar şiddeti sıkışmanın gücüne ve süresine bağlıdır. Kısa süreli sıkışmalarda hasar geri döndürülebilirken, uzun süreli baskı endonöryumda aksonlarda kalıcı bir ödem ve hasarı indükler (Degrugillier vd. 2021). Dinh ve arkadaşları sıkışma, ezilme ve transeksiyon yaralanmaları üzerinde SFI (siyatik fonksiyon indeksi) ve BBB (Basso, Beattie ve Bresnahan) değerlendirmelerini karşılaştırmış ve transeksiyon ile ezilme modellerinde en fazla BBB düşüşü göstermişlerdir. Crush hayvanları 3 haftada önemli düzeyde iyileşirken, transeksiyon hayvanları ise 6 haftalık sürede çok hafif iyileşmeyle birlikte yüksek düzeyde sakatlık göstermeye devam etmiştir (Dinh vd. 2009). Bu modellerde sıkıştırma elektrofizyolojik çalışmaları engellemediğinden EMG kullanılarak kas aktiviteleri kaydedilebilir (Degrugillier vd. 2021). Kronik daralma yaralanması modeli yerleşik bir model olmakla beraber, intranöral ödem, fokal iskemi, aksonal (wallerian) dejenerasyonuna yol açar. Kimyasal ve ısı ile uyarılmış hiperaljezilere neden olur (Dowdall vd. 2005).

Tekrarlayan yükleme modellerinde, insan vücudundaki karpal tünel gibi epidemiyolojik bulguları taklit edilebilir. 12 hafta boyunca haftada 3 gün, günde 2 saat ve dakikada 4 kez, % 60 maksimum kuvvetle bir çubuğu çekmek üzere eğitilen fareler, 12 hafta sonunda makrofaj, kollajen ve bağ dokusu değişimleri gösterilmişlerdir. Ayrıca 12 hafta süresince grev performansı, gücü ve süresi azalmıştır (Diao 2004).

Diseksiyon ve ligasyon modelleri, tam siyatik diseksiyonunda uyluğun üst noktasında serbestlenen siyatik sinirin kromik kaktüt ile sıkıca bağlan-

ması ile oluşturulur (Dowdall vd. 2005) Spinal sinir ligasyonunda, hayvanın sırt insüzyonundan L5-L6 spinal sinirler açığa çıkarıldıktan sonra izole edilerek mersilk bağı ile sıkıca bağlanması ile oluşturulur (Dowdall vd. 2005) Kısmi sinir ligasyonunda, posterior biceps semitendinosus sinirinin ortak siyatik sinirden ayrıldığı noktanın hemen distalinde serbestlenir. Epinöryum sıkıştırılarak sinir yerine sabitlenir ve sutür yerleştirilir. Sinir kalınlığının dorsal 1/3- 1/2'si ligatür ile bağlanır (Dowdall vd. 2005). Sinir onarımı araştırmalarında iyi bir protokol, histolojik çalışma, elektrofizyolojik bir analiz ve sinir türüne uygun tüm davranış parametrelerinin gözlemlendiği bir kapsamda olmalıdır (Vela vd. 2020).

İnsanlarda sinir hasarına neden olduğu bilinen glutaraldehit içeren yapıştırıcının uygulanması sıçanlarda üç haftalık sürede üçüncü derece ciddi intranöral ve perinöral skarlaşma, yapışıklıklar ve elektrofizyolojik zirve amplitüdünde majör bozukluklara neden olmuştur. T hücre ve makrofajlar kaynaklı sinir iltihabı ve dejenerasyona paralel olarak yürüyüş parametrelerinde eksiklikler saptanmıştır (Lemke vd. 2017).

Davranış testlerinde, termal Nötr plaka testi, sıcak plaka testi, Von Frey Testi (basınç algometresi mekanik eşiği test etmek için kullanılır), iğne batması testi, aseton testi, soğuk plaka testi gibi testler uygulanır (Dowdall vd. 2005). Davranışsal uyaranlara verilen yanıt 3- 5 hafta sonra azaldığı için, periferik sinir ligasyon modeli uzun süreli çalışmalar için uygun değildir. Von Frey testi 5 cerrahi modelin hepsinde net kusurlar sergileyerek tutarlı bir gözlem sağlamıştır. Ameliyattan hemen sonra etkileri izlenebilmiştir (Dowdall vd. 2005).

Fonksiyonel değerlendirmede, kavrama testi, merdiven testi, (Kavrama testinden farklı olarak, hayvanın ameliyat öncesinde merdiven testinde eğitilmesi gerekir), Yürüme yolu analizi (bilek ve metakarpofarangingial eklem hareketini ölçen 2D digital video ile yapılır), Von Frey filament testi, Irvine, Beattie, Bresnahan (IBB) ölçek testi, merdiven basamaklı yürüme testi, Randall- Selitto testi, (Nosiseptif geri çekilme eşiğini değerlendirir), soğuk duyu testi (denemeler arası en az 1 dk) sıcak soğuk plaka testi, catwalk otomatik kantitatif yürüyüş analizi (basınçla birlikte statik ve dinamik yürüyüş parametrelerini ölçen bilgisayar destekli yöntemdir) gibi yöntemler kullanılmaktadır (Ronchi vd. 2019).

Morfolojik analizlerde, morfokantitatif analizler, sinirin enine kesitinde yapılı, toplam kesit alanı ölçülür. Miyelin lif sayısı, yoğunluğu, lif ve akson çapı, miyelin kalınlığı (akson çapı/lif çapı) ölçülür. Bir sinir günde 1 mm büyüyebilir, bu nedenle parametreler analiz noktasına göre değişir. Sinir boyunca veriler aynı konumdan alınmalıdır. Analizin zaman noktası da önemlidir. Distalde sinir dallanmaları fazlaştığından, fasiküler yapı değişir, bu nedenle sinirin anatomisi dikkate alınmalıdır (Ronchi vd. 2019). Ayrıca elektrofizyolojik, histolojik ve histomorfometrik analizler ile görüntüleme yöntemleri kullanılır (Li vd. 2022).

Bütün bunların yanında son yıllarda özel yapım hücre kültürü odaları, mikroakışkan oda sistemleri, lazer ablasyon ve aksonal germe gibi yaralanma modellerinin kullanımına odaklanan in vitro teknikler de gelişmektedir. İn vitro çalışmalar deney hayvanı kullanımını azalttığı gibi ilaç ve kullanılan materyallerin biyouyumluluğunu değerlendirmeye olanak sağlar ve bu çalışmaların in vivo çalışmalarla sürdürülmesi gerekir (Varier vd. 2022).

## 1.2: SPİNAL KORD YARALANMA MODELLERİ:

Omurilik yaralanması (SKY), omuriliğin lokomotor ve duyuşsal olarak fizyolojik fonksiyon kaybına yol açan, sinir hücrelerinin kaybı, demiyelinizasyon ve glia skarının oluşumu ile devam eden bir hastalık sürecidir (Zarei-Kheirabadi vd. 2020). Fare modelinde, bir SKY'den sonra yaralanan bölgede orta derecede bir rejenerasyon başlarken kist benzeri yapılar oluşmaz, fakat sıçanlardaki aksonal rejenerasyon ve insan olmayan primatlardan farklıdır. Sıçanlarda, SKY'den sonra rejenerasyonda insan patolojisine benzer ve sıvı dolu büyük bir kistik boşluk oluşur bu prelinik çalışmalar için önemlidir (Ahmed vd. 2019, Kjell ve Olson 2016).

Sıçan SKY deneylerinde, kompresyon, kontüzyon ve transeksiyon modelleri olmak üzere üç farklı yaralanma modeli yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında kontüzyon (Metz vd. 2000) ve kompresyon, insanlarda bulunan en yaygın yaralanma türleridir. Bu nedenle, nöronal değişiklikleri ve davranışsal sonuçları değerlendirmek için bu modeller esastır (Ahmed vd. 2019).

İnsanlarda patlama kırığıında, fleksiyon ve ekstenel kompresyon ile birlikte kemik parçaları vertebral kanala yer değiştirir ve sonuç olarak SKY meydana gelir. Örneğin, lomber seviyede kompresyon yaralanması olan erkek sıçanlarda ejakülasyon refleksi bozulur. Kalibre edilmiş forseps kompresyon, klips kompresyon ve balon kompresyon gibi sıçanlar için kompresyon modeli oluşturmanın birkaç yolu vardır (Ahmed vd. 2019).

Akut klips kompresyon modeli sıçanlarda deneysel yaralanma için sık kullanılmaktadır. (Ahmed vd. 2019, Ridlen vd. 2022). Bunun nedeni insidansının yüksek olmasıdır. Kompresyon modellerinin %50'den fazlası klips sıkıştırıcıdır (Ridlen vd. 2022). Bunun dışında daha az kullanılan balon, vida, ağırlık düşürme, uzaktan sıkıştırma, genişleyen polimerler, omurilik çemberleme gibi diğer sıkıştırma yöntemleri de vardır (Ridlen vd. 2022). Klips yöntemi, omuriliğe sıkıştırmak için özel bir klipsin kullanıldığı ucuz bir yöntemdir (Ahmed vd. 2019). Diğer benzer bir yaklaşımda ise inhalasyon anestezisi altında, kaslar geri çekilerek ve omurganın dikenli çıkıntısı ve gövdesi çıkarılarak omurganın istenen seviyesinde bir laminektomi gerçekleştirilir. Modifiye edilmiş bir anevrizma klipsi daha sonra ekstradural olarak yerleştirilir ve 60 dakika tutulur ve ardından akut bir yaralanma oluşturmak için klips çıkarılır. Daha sonra kaslar ve bağ dokuları dikilir ve cilt kapatılır (Ahmed vd. 2019). Metz ve arkadaşları, dorsal hemiseksiyon için duramateri

açarak çift taraflı dorsal lezyon ile omurilikte rubrospinal yol ve dorsal kortikospinal yolu kestikleri ve bir grup hayvanda da ağırlık düşürme aleti ile kontüzyon oluşturdukları çalışmada histopatolojik analizler, davranış testleri, BBB açık alan hareket puanı, kinematik analiz, ayak izi analizi, ızgara yürüyüşü gibi parametrelerle değerlendirmişler ve bunları standart testler olarak önermişlerdir. Fakat ameliyat sonrası ilk haftalarda sponton iyileşme derecesinin de dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadırlar (Metz vd. 2000). İnsan travmatik SKY ile benzerliği nedeniyle, sıkıştırma yaralanması modeli de translasyonel araştırma için uygundur. Bir kompresyon SKY modelinin kronik durumunda, SKY hastalarındakine oldukça benzeyen glial skarlar oluşur (Ahmed vd. 2019) Bununla birlikte, kompresyon yönteminin dezavantajı, bazı nöral yolların gereken şekilde hasar görmemesidir. Ayrıca, yaralanmadan 4 ve 6 hafta sonra, doku koruması artabilir, bu da ikincil yaralanmanın geç subakut ve erken orta evrelerinin nöroanatomik iyileşmesini sınırlayabilir (Ahmed vd. 2019).

Kontüzyon modelinde genellikle yaralanma indüksiyonu, sıçanlarda bilgisayar kontrolünde omuriliğin üzerine 10 gramlık bir çubuk düşürmek için kullanılan bir impaktör ile sağlanır. Çarpma tertibatının yüksekliği, düşme ağırlığı ve süresi, yaralanma başlamadan önce bir bilgisayarda ayarlanır (Ahmed vd. 2019). Kontüzyon, yaralanma seviyesinin altında motor ve duysal fonksiyon kaybı ile ilişkilidir (Verma vd. 2019). Kontüzyon modelinin dezavantajı tanımlanmış yolların tamamen çıkarılması mümkün değildir. Lökomotor kapasite ve refleksler arka bacak fonksiyonuna odaklanır (Metz vd. 2000). Bu yaralanma modeli oldukça stabildir ve değerlendirme yaralanmadan sonraki dört hafta içinde yapılabilir (Ahmed vd. 2019). Popovich ve arkadaşları anestezi altında laminektomi sonrası kontüzyon modelinde tüm hayvanlarda anında ve tüm arka bacakta felç ile sonuçlanan bir yer değiştirme yaratmışlardır. Yaralanma bölgesinin rostral ve kaudalinde mikrogial aktivasyon ile, MHC II varlığını göstermişlerdir. Yaralanmadan sonraki 3-7. günler arasında lezyon bölgesine T hücre sızıntısı maksimuma ulaşmış, 3-28. günlerde reaktif astrositler gözlenmesiyle, yaralanma bölgesinde zorlanmadan bağımsız olarak hızlı bir şekilde iltihap geliştiğini göstermişlerdir (Popovich ve Wei 1997). Song ve arkadaşları da anestezi altında T10 seviyesinde yaptıkları laminektomi sonrasında oluşturdukları ağırlık düşürme ile kontüzyon yaralanması modelinde 4 hafta sonra sakrifiye ettikleri hayvanların dokularını incelemişler ve 1,3 ve 7. günlerde TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin hızla arttığını ve 1. günde zirveye ulaştığını, IL-4 ve IL-10 gibi antiinflamatuar sitokinlerin ise 7 gün sonrasına kadar düşük seviyede kaldığını göstermişlerdir (Song vd. 2020). Sıçan omurilik yaralanma sürecinde nötrofil elastaz ve serbest oksijen radikalleri gibi inflamatuvar araçlar ile aktive edilmiş nötrofiller, endotel hücrelerine salınarak zarar verir (Taoka ve Okajima1998). Omurilik transeksiyon modeli, SKY'den sonra aksonal reje-

nerasyonu ve davranışsal yanıtları değerlendirmek için yararlıdır. Sıçanlarda iki ana transeksiyon modeli (tam ve eksik) kullanılır. Eksik transeksiyon modelinde (genellikle hemiseksiyon modeli olarak adlandırılır), farklı deneyler yapmak için omuriliğin lateral hemiseksiyon, dorsal hemiseksiyon ve dorsal fünükül ezmesi gibi farklı kısımları kesilir (Ahmed vd. 2019). Sıçanlarda farklı kuvvetlerle yapılan omurilik kontüzyon yaralanmasında genel olarak lökomotor fonksiyon 0-14. günlerde belirgin olup, 28-56. günlerde zirveye ulaşmıştır (Verma vd. 2019).

Veri toplamada, hayvanların belirli bir zamanda yediği pelet sayısı, kinematik ölçümler, elektrofizyolojik ölçümler, motor testi (uzuv kavrama gücü testi, ön ayaklara ulaşma görevi), lökomotor testi, (BBB ölçeği, yüzme testi), duysal test (Von Frey filament testi, sıcak ve soğuk hissi testi) ve duysal motor testi (merdivende yürüme testi, ızgarada yürüme testi, ipe tırmanma ve yürüme testi) gibi testler yapılır (Ahmed vd. 2019).

Omurilik iskemisi modeli, torakoabdominal aort cerrahisinin önemli bir komplikasyonunu taklit eder. İskeminin neden olduğu nöronal hasarda, glutamat aracılı eksitotoksiste, aşırı nitrik oksit üretimi, inflamasyon, apoptoz ve serbest radikal oluşumunun rol aldığı düşünülür. Modelde, Heparin i.v. olarak uygulandıktan sonra 12. costal seviyede omurgaya paralel cilt insizyonu ile cerrahi prosedürler uygulanarak, abdominal aort retroperitoneal yaklaşımla açığa çıkarılır ve etrafından tüp ile travmatik olmayacak şekilde bağlanır, 20 dk lık bir oklüzyondan sonra tüp çıkarılır ve insüzyon kapatılır. Bu süreçte vital fonksiyonlar kaydedilir (Çelik vd. 2002). Çelik, motor fonksiyonu reperfüzyondan 48 saat sonra sakrifiye ederek omurilikleri alınmış ve histopatolojik analizlerde iskemik nöronlar, Nissl maddesi, piknotik çekirdek kaybı ve sitoplazmik eozinofili tanımlanmıştır (Çelik vd. 2002).

### 1.3. SEREBRAL İSKEMİ MODELLERİ

İskemik inme bir beyin bölgesindeki kan akışının azalması ile gelişen karmaşık bir patofizyolojiye sahiptir (Durukan ve Tatlısumak 2007). Deneylerde insanlara olan anatomik ve fizyolojik benzerliği ve optimal büyüklükleri nedeniyle sıçanlar öncelikli tercihtir. Bu hayvanları homojen özellikler barındırırlar ve tekrarlanabilir deneyler sunarlar (Durukan ve Tatlısumak 2007). Ayrıca küçük hayvanlar daha az maliyetli olduklarından bu modeller için uygundur (Trystman 2003). Kemirgenler, ucuz, kolay bakılabilir ve kolay taşınma imkanlarından dolayı tercih edilmektedir. Serebrovasküler anatomileri ve fizyolojileri insanlarınkine benzerdir. Fizyolojik izlemeleri kolay yapılabilir, diseksiyon ve görüntüleme yöntemleri benzerdir (Canazza vd. 2014). Fokal iskemide merkezde hiç kanımı olmazken, merkez etrafında kollateral dolaşım ile bir miktar akış sağlanır (Trystman 2003). Fokal serebral iskeminin en yaygın kemirgen modellerini-orta serebral arter oklüzyonu, fototromboz ve embolik inme modelleridir (Braeuninger ve Kleinschnitz 2009, Durukan

ve Tatlısumak 2007). Her model güçlü ve zayıf yönleri ile birbirinden ayrılır ve inmenin tüm yönlerini taklit etmek olanaksızdır (Durukan ve Tatlısumak 2007). Bugüne kadar, rekombinant doku plazminojen aktivatörü kullanan trombolitik tedavi, akut iskemik inmede hala tek etkili farmakolojik tedavidir (Braeuninger ve Kleinschnitz 2009). Yaygın, fokal ve multifokal serebral iskemi modelleri intralüminal iplik, cerrahi, ligasyon, kırpm, elektrokoterizasyon, endotelin-1ve kan pıhtılarını kullanan embolizasyon gibi yöntemlerle indüklenen MCAO modelleridir (Schmidt vd. 2012). Deneysel iskemik inme, enfarkt dağılımına göre sınıflandırılabilen ve bu yaklaşımla global, fokal ve multifokal iskemi modelleri ayırt edilebilir. Multifokal serebral iskemi, emboli materyalinin beyni besleyen bir artere enjeksiyonundan kaynaklanabilir (Braeuninger ve Kleinschnitz 2009). Geçici fokal iskemiler 90-120 dk lık sürelerde oluşturulabilirken 3 saati aşan sürelerde hasar geri dönüşümsüzdür (Durukan ve Tatlısumak 2007). Serebral iskemi modellerine, suş farklılıkları, cinsiyet, yaş özellikleri dikkate alınmalıdır. Nöroprotektif ajanlar kan beyin bariyerini aşabilmelidir. Anestezi sonuçları değiştirebilir. İnhalasyon anestezi daha üstündür. Entübe soluma daha büyük enfaktüs alanları gelişir. Mekanik ventilasyon yan etkileri azaltır. Teröpatik uygulama için en uygun zaman dikkate alınmalıdır. Erken tedavi (birkaç saat, birkaç gün) veya ön tedavi iyi bir zamanlama olabilir (Braeuninger ve Kleinschnitz 2009). Hiperglisemide daha geniş enfaktüs alanları gelişir. İskemiden sonra insülin kullanımı hipogliseminin olumsuz etkilerine yol açar. Hayvanlarda iskemi sonrası hipotansiyonun indüklenmesi enfaktüs alanını genişletir, hipertansiyon daraltır (Braeuninger ve Kleinschnitz 2009). Plazminojen aktivatörü 4,5 saat içinde verildiğinde, tromboliz, mortalite ve morbiditeyi azaltır, bu sürenin kısıtlı olması vakaların sadece %5'inin fayda görmesini sağlar (Canazza vd. 2014). Hangi model kullanılırsa kullanılsın modelin tutarlılığı ve kontrol edilebilirliği açısından vital bulgular ve kan gazları sürekli takip edilmelidir. Ayrıca bu modellerde kullanılan hayvanlar genç ve sağlıklı hayvanlar olup patolojiler insana atfedildiğinden insanların başka mevcut patolojilerinin de olabileceği dikkate alınmalıdır (Trystman 2003, Sommer 2017). Küresel serebral iskemi modellerinde beynin hiçbir bölgesinde kan akımı yoktur ve savunmasız bölgelerde seçici olarak hasara neden olur. İntralüminal sütün orta serebral arter oklüzyon modelleri, sıçan ve farelerde sık kullanılır, daha az invaziv bir modeldir, kalıcı ve geçici iskemi oluşturabilir (Durukan ve Tatlısumak 2007). En sık kullanılan model filament modelidir (Llovera vd. 2014). Ön ve orta serebral arterlerin birleşme noktasına doğru iç karotid artere ortak karotid arter yoluyla tıkaçıcı bir sütün veya monofilaman ilerletilir. Böylece orta serebral arter vasküler bölgesi iskemiyeye maruz bırakılır. Geçici OSAO, tıkaçıcı sütün reperfüzyona izin verecek şekilde çeşitli zaman dilimlerinden sonra alınmasıyla, kalıcı OSAO kalıcı olarak yerinde bırakılmasıyla oluşur (Braeuninger ve Kleinschnitz 2009, Durukan ve Tatlısumak 2007). Komplikasyonları ise; subaraknoid kanama, ipsilateral retina hasarına bağlı görme

bozukluğu, dış karotid arter iskemisi, intralüminal trombus, termal düzensizlik ve hipertermi gibi durumlarıdır (Braeuninger ve Kleinschnitz 2009). Dezavantajları 2 saatten fazla süren oklüzyonlarda hayvanlarda oluşan hipotalamik yaralanma ve hipertermidir. Bunun yanında damar rüptürü ve subaraknoid kanama görülebilir (Durukan ve Tatlısumak 2007, Sommer 2017). İntralüminal suture modeli, kraniyotomi gerektirmediğinden en sık kullanılan yöntemdir. Lumen içi suture modeli, İnterkarotid arter yoluyla sokulan bir flamenin, orta serebral artere ulaştığı noktada onu tıkar. Dikişin 30 dk ile 2-24 saat yerinde bırakılması ile kalıcı veya geçici reperfüzyonlu oklüzyon modeli uygulanabilir. Kraniyotomi gerektirmediğinden kafa içi basınç ve sıcaklık üzerine etkilere neden olmaz. Fare ve sıçanlarda model sık uygulanır. Komplikasyonlar, çekirdek sıcaklık dalgalanması, komşu yapılarda hasar, kanama vb. elektrokoagülasyon ile karşılaştırıldığında lezyon bölgesi, talamus, hipokampus, substantia nigra gibi geniş alanlara yayılabilir. Bunun nedeni intralüminal ipliğin posterior karotid arter akışı üzerindeki ek bir etkisinin olabileceğidir (Canazza vd. 2014). Fareler iskemik nekroza sıçanlardan daha hassastır. 30 dk'lık OSAO, 60-120 dk içinde üretilen kadar lezyonu indükler süre sonunda serebral hemisfer hızla enfarkte olur (Canazza vd. 2014).

Cerrahi orta serebral arter oklüzyon modelleri, İntralüminal tıkaçıcı suture kullanmayan ancak ekstrasvasküler bir mekanizma kullanan (örneğin ligasyon, klipsleme veya elektrokoterizasyon) OSAO modelleridir. Bu modeller, kraniyotomi ve dura insizyonu gerektirir (Braeuninger ve Kleinschnitz 2009, Sommer 2017). Dezavantajı kraniyotominin sebep olduğu, beyni atmosfere maruz bırakarak kafa içi basıncı ve kan-beyin bariyeri işlevini etkilemesidir (Durukan ve Tatlısumak 2007, Sommer 2017). Kalıcı oklüzyon oluşturulabilirdiği gibi mikroklipler reperfüzyona olanak sağlar (Durukan ve Tatlısumak 2007, Sommer 2017). Sıçanlarda 30 ve 120 dakika süre ile geçici bir suture oluşturularak yapılan OSAO'nun ardından 2 saat, 1,7 ve 30 günlük reperfüzyonla takip edilen hayvanlarda OSAO'nun süresinin enfarktüs yayılımını ve tutarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (Popp 2009).

Fototromboz modelinde, Rose Bengal gibi ışığa duyarlı bir boyanın sistemik enjeksiyonu ve ardından kafatasının fokal ışınlanmasıyla kortikal bir beyin enfarktüsü indüklenir (Braeuninger ve Kleinschnitz 2009, Durukan ve Tatlısumak 2007, Sommer 2017). Aydınlatma, singlet oksijen ve süperoksit oluşumuna yol açan boyayı aktive eder ve endotel hasarı, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ile sonuçlanır. Aydınlatılmış bölgede hızla iskemik hücre ölümüne neden olur. Kan neyin bariyerinin hızla parçalanmasıyla eş zamanlı sitotoksik ve vasküler ödem gelişir (Sommer 2017). Işınlama bölgesi lezyon oluşturulmak istenen yer olarak seçilir ve ışınlamadan dakikalar sonra vazojenik ödem gelişir. Avantajı ise bölgenin seçilebilirliğidir (Sommer 2017). Dezavantajı arter sonunu tıkaması ve kollateral perfüzyonun arttırılmasına dirençli olmasıdır (Durukan ve Tatlısumak 2007, Sommer 2017).



Embolik serebral iske mi modelleri, Tromboembolik pıhtı veya tromboembolik olmayan mikrosfer veya makrosfer kaynaklı felç modellerini içerir (Sommer 2017). Bu model kraniotomi gerektirmez. Tromboembolizmin neden olduğu insan felçlerini taklit eder. Yaygın olarak otolog trombüslerin ekstrakraniyal arterlere enjeksiyonu ile indüklenir. Embolizasyondan yaklaşık 3 saat sonra serebral kan akışında azalma başlar. Pıhtı dışında 24 saat sonra şiddetlenen iske miye neden olan mikroküre enjeksiyonları da kullanılır (Durukan ve Tatlısumak 2007). Büyük damarların endotel hasarı, örneğin ışığa duyarlı bir boyanın uygulanmasından sonra ortak karotid arterin ışınlanmasıyla, distal vasküler bölgede lokal trombüs oluşumuna ve embolik felce yol açar (Braeuninger ve Kleinschnitz 2009). Li-Zhang ve arkadaşları donör farelerden aldıkları femoral arter kanından doğal olarak oluşturdukları allojenik pıhtının yıkanmak suretiyle RBC ve trombositlerden arındırılarak daha esnek ve beyaz fibrin içeren bir pıhtı oluşturmuş ve OSA'ya sevk ederek 24 saat içinde kan akımının azalması ile ikinci pıhtı oluşumunu gözlemledikleri bir çalışmayı tarif etmişlerdir (Li-Zhang 2015). Tromboembolitik model, otolog bir pıhtının embolizasyon tekniğinin geliştirilmesi ile insan arteriyel trombüsüne yakın hale getirilmiştir. Mikroküreler ile oluşturulan bir emboli modeli de tanımlanmış olsa da bu mikroküreler dezavantajı geri dönüşümsüz hasara neden olmalarıdır. Ayrıca kemirgenlerde en az yarısı arteriyel dolaşıma geçememektedir. Reperfüzyon çalışmaları için uygun olmasa da pıhtı modellerinde otolizin komplikasyonlarını önler. Safılaştırılmış trombin enjeksiyonu ile bu modelin tekrarlanabilirliği yüksektir (Canazza vd. 2014). Hayvan modellerinde farklı boylarda kullanılan pıhtıların hacmi, enfarktüs ve nörolojik defisitlerle kuvvetli bir kolerasyon göstermiştir (Wang vd. 2001).

Endotelin-1 modeli insandaki felç tablosunu klinik olarak taklit eden iskemik reperfüzyona yol açar. Serebral kortekse intrakortikal uygulanması, ilk 24 saatte meydana gelen korteks ile sınırlı hücre sel ve moleküler değişikliklere yol açar (Dojo Soeandy vd. 2019). Güçlü bir vazokonstriktör olan endotelinin doğrudan veya yakın uygulaması ile geri dönüşümlü oklüzyon oluşturulur. Enjeksiyon bölgesinde lezyon yapmaz, invazivliği düşüktür, ölüm oranı düşüktür, lezyonun anatomik hedeflenmesi kolaydır, anestezi gerektirmez. Anestezi uygulandığında enfarktüsü indüklemek için doz dört kat arttırılmalıdır (Canazza vd. 2014). Orta serebral arter veya bitişiğine enjekte edilir, kan akımını %70-93 azaltır, cerrahi modellere benzer bir lezyon açığa çıkarır ve iske mi doza bağlı şiddetlenir (Durukan ve Tatlısumak 2007). Ayrıca Endotelin-1 granülosit infiltrasyonu ve mikroglia aktivasyonu gibi ikincil etkilere yol açar (Dojo Soeandy vd. 2019).

Elektrokoagülasyon- cerrahi modellerinde distal OSA'nın elektrokoagülasyonu ile birlikte tek taraflı karotid arter yıkanıklığı veya çift taraflı CCA (ortak karotid arter) tıkanıklığı gibi farklı kombinasyonları kullanılabilir (Sommer 2017). Mekanik yöntemlerle tıkanıklık oluşturma modelinde ayar-

lanabilir bir cerrahi bağ veya mikroanevrizma klipsleri kullanılır. 60 dk boyunca körleştirilmiş bir iğne ile sıkıştırılarak ve ardından 24 saat reperfüzyon oluşturulur. Kraniyotomi gerektirir, fakat yine de intraluminal flamen tekniğinden daha az invazivdir. Büyük hayvanlarda neokorteksin bazal gangliyonlara oranı daha az iken, kemirgenler daha bol olan beyaz cevherleri ile insana daha yakındır. Lezyonlar en sık beyaz cevherde meydana gelir ve işlevsel iyileşme modellerinde kullanılabilir (Canazza vd. 2014). Nisbeten büyük hayvanlarda uygulanabilir. Sıçanların %20-30'u bu yöntemle defisitler oluşturulabilir (Durukan ve Tatlısumak 2007). Şus farklılıkları önemlidir. Bazı transgenik farelerde willus poligonu içinde posterior iletişim arteri olmadığından iskemik hasar derecesi etkilenmez. Enfarktüs sonrası sıcaklık etkilidir. Hipertermi nörolojik defisitleri ve nöropatiyi şiddetlendirir (Canazza vd. 2014).

Kendiliğinden vuruş modellerinde hipertansiyonun insanlarda felç oluşturma mekanizmasını taklit eder. Bunun için spontan hipertansif sıçanlar kullanılır. Bu hayvanlarda yüksek tuzlu diyet ile hipertansiyon kötüleştirilir (Sommer 2017).

Davranış testlerinde mevcut testler, motor ve duysal işlev ile bilişsel işlevin kombinasyonlarını araştırır. Dönen silindir testi (motor işlev, motor öğrenme), tel asma testi (sensoriyomotor koordinasyon, duyu- motor işlev için), yapışkan çıkarma testi (etkilenmemiş hemisoma üzerindeki yapışkan daha önce çıkarılır, diğer tarafta algılama ve performans etkilenmiştir), açık alan testi (ayakta ve yatay aktiviteler ölçülür, su labirenti testi (bozulmamış hafıza işlevi) gibi testler yapılır (Canazza vd. 2014). Embolik modellerde lezyon boyutunun fonksiyonel nörolojik sonuçlarla korelasyonu yüksek iken, endotelin-1 modelinde eşit boyutta lezyonu olan hayvanlarda farklılıklar bulunabilmektedir. Değerlendirme yöntemleri, Histopatolojik ve biyokimyasal bulgular ve görüntüleme yöntemleridir (Canazza vd. 2014).

## 2. NÖRODEJENERATİF MODELLER

Nörodejenerasyon, nöronların yapısının veya işlevlerinin ilerleyici kaybı, çeşitli beyin bozukluklarının patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar. Nörodejenerasyon, sinaps fonksiyon bozukluğu, sinir ağı ve beyinde fizyokimyasal olarak değiştirilmiş protein çeşitlerinin birikmesi ile ilişkilidir. En yaygın nörodejeneratif patolojiler arasında Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Amyotrofik lateral skleroz, Huntington hastalığı da bulunmaktadır. Nörodejeneratif bozukluklar nöron kaybıyla karakterizedir. Nörodejeneratif bozuklukların tedavisi için halihazırda onaylanmış çeşitli ilaçlar olmasına rağmen bunların büyük çoğunluğu yalnızca ilişkili semptomların giderilmesine yardımcı olmaktadır (Lamprey vd. 2022). Nörodejeneratif hastalıklar, genetik yatkınlık ile ilişkili risklerden oldukça etkilenir Alzheimer ve Parkinson genel olarak ileri yaşlara özgü belirtiler gösterir, amiyotrofik lateral skleroz ve Huntington gibi hastalıklar ise genç yaşlarda da görülebilir (Korkmaz ve Kaya 2019).

## 2.1. ALZAHİMER MODELLERİ:

Alzheimer hastalığı (AH), yetişkinlerde demansın en önemli nedenidir (Li vd. 2016). Geniş alanlarda amiloid plakların oluşumu ve hücre içi nörofibriller yumaklar ve hafıza kaybı ile seyreder, ayrıca oluşan hasar kapsamlıdır ve geri döndürülemez (Li vd. 2016). İn vivo çalışmalar dokuya erişimi sınırlar ve biyolojik değişikliklerin zaman ve mekânsal ölçümlerini etkiler. Hiçbir model hastalığın tüm yönlerini tam olarak yansıtamaz ve insanlara uyarlanabilirliği tartışmalıdır (Li vd. 2016). Temel patofizyolojisi beyin atrofisine dayanır. %95 ileri yaşlarda bulgu veren kognitif, hafıza, konuşma ve nöropsikiyatrik kayıpları içerir. Kesin tanı histopatolojik olarak konur ve intranöronal nörofibriller, beta amiloid plaklar (A $\beta$ ) (birikimi apoptozise neden olur) ve hiperfosforile Tau proteini birikimleridir. Ayrıca bu plaklar ve proteinlerin birikimi serebrospinal sıvıda da gösterilir (Korkmaz ve Kaya 2019). Senil amiloid plaklara inflamatuvar değişikliklerle aktive edilmiş mikroglia ve astrositler de eşlik eder (Petrasek 2018). Senil plaklar ve nörofibriler yumaklar hipokampus, polimodal asosiyasyon alanlarında ve bazal ön beyinde ciddi şekilde gözlenir (Li vd. 2016). Sinaptik kaybın nedeni “amiloid kaskadı hipotezi” ile açıklanır. Amiloid prokürsör proteininin hidrolizini takiben fibrojenik ve nörotoksik bir kaskad başlatılır ve AH'ye neden olur (Li vd. 2016). Hayvan modellerinde kabuklu deniz ürünleri toksinlerinden biri olan okadaik asidin sıçan beynine mikroenjeksiyonu bilişsel yetersizlik ve nörofibriler yumaklar ve oksidatif strese neden olur. Bu yönüyle okadaik asidin alzheimer'ın patolojisini incelemek için kullanılabilirliği gösterilmiştir (Kamat vd. 2013).

AH' nin doğal modellerinde hafıza kaybı yaşlılıkla ilerlediğinden modellerde yaşlı hayvanlar kullanılabilir. Bu modeller non-invaziv oldukları ve nörokimyasalla ihtiyaç olmaması sebebiyle değerlidir. Kemirgenler düşük maliyetli, temin edilebilir, manipüle edilebilir ve karakterize davranışları olmaları nedeniyle tercih edilir fakat APP işlenmesiyle üretilen Ap peptidinin birincil yapıları insandan farklıdır bu yönüyle kullanımı uzun vadeli etkileri bakımından sınırlanmaktadır (Li vd. 2016). Yaşlanmayı hızlandıran modellerde yüksek yağlı diyet kaynaklı AH modelleri kullanılır ve hayvanlarda hiperkolesterolemiye neden olunur. Bu modelleri AH' nin diğer metabolik özelliklerini içermezler. 3 aylık bir diyet sonrasında hayvanlarda demans indüklenir ve A $\beta$  birikintileri gözlenir. Kolesterol A $\beta$  peptidinin birikiminde rol oynar. Aynı zamanda oksidatif stres ve dolayısıyla inflamatuvar yanıtları tetikler ve bilişsel gerilemeye neden olur. Bu hayvanlarda aynı zamanda insülin duyarlılığı ve glukoz intoleransı da azalmakta ve bu AH riskini arttırmaktadır (Li vd. 2016). AH'nin müdahale modellerinde kolinerjik hipotezin testi için intrakraniyal madde enjeksiyonlarıyla beyinde bölgesel lezyonlar üretilir, kolinerjik fonksiyon ve öğrenme bozuklukları test edilir (Li vd. 2016). Skopolamin kolinerjik nöronlara spesifik kullanılır. NMDA(n-metil, D-aspartat) reseptörlerini aktive etmek için L-metiyonin, tau fosforilasyonu için okadaik

asit, mitokondriyal işlev bozukluğu için sodyum azit kullanılır. Bu maddeler, nöronal ve nörotransmitter yollarını bloke ederek demansı ve bilişsel hasarı tetikler. Hipokampal fimbria-fornikte çift taraflı transeksiyon yapıldığında yaralı sıçanlarda hafıza ve öğrenme bozuklukları gözlenmiştir (Li vd. 2016). Akut hastalık modellerinde sentetik ve doğal A $\beta$  peptidler serebroventriküler alana ve hipokampüse direkt enjekte edilir fakat A $\beta$  birikimi tam taklit edilemeyebilir. Enjeksiyonun analiz yapılacak bölge dışında tanımlanmış bir beyin alanına ve düşük dozlarda verilmesi önerilmektedir (Korkmaz ve Kaya 2019). Transgenik olmayan modellerde kolinerjik hasar hedeflenir ve kognitif beceriler değerlendirilir. Bu amaçla skopalamın, kolşisin, alüminyum ve p75NTR (kolinerjik sinirler için spesifik), beyin travması, bilateral hipokampal fimbrio-fariks kesilmesi, adrenalektomi, ooferektomi ve iskemi sonrası hipertermi gibi modeller kullanılabilir. Ayrıca A $\beta$  antikolları uygulanarak immün yanıt modeli oluşturulabilir (Korkmaz ve Kaya 2019). İleri dönemlerde MRG, ışık mikroskopisi de beyin dokularını incelemede kullanılır (Korkmaz ve Kaya 2019). Erken evrede hipokampus değişikliklerinin neden olduğu düşünüldüğünden değerlendirmelerde hipokampal davranış değişiklikleri ve bilişsel kayıp izlenir. A $\beta$  bazal ön beyinde nörotoksik etki ile kolinerjik yıkıma neden olur. Bunlar AH'nin bütün patolojik özelliklerini yansıtmaz. Bu nedenle transgenik modeller kullanılmıştır (Tomruk vd. 2018).

## 2.2. HANGHINGTON MODELLERİ

Hanghington hastalığı, MSS' de ağır nörodejenerasyona neden olan erken yaşta başlayabilen ve ilerleyici bir hastalıktır (Korkmaz ve Kaya 2019). İlerleyici beyin atrofisi ve esas olarak GABAerjik nöronlara yönelik striatal hücre kaybı ile karakterizedir (Gianfriddo vd. 2003). Kore, bilişsel ve davranışsal bozukluklarla seyrederek (Korkmaz ve Kaya 2019). Striatal alana direkt uygulanan glutamat reseptör agonistleri enjeksiyonu, çeşitli nörotoksinler ve mitokondriyal toksinlerin periferik uygulamaları yapılır (Korkmaz ve Kaya 2019). Mitokondriye bağımlı toksisite oluşturan maddeler, akut strial hasar oluştururlar, nörotoksisite oluşturan uygulamalar ise (kainik asit, ibutenik asit), bütün nöronları etkilemez (Korkmaz ve Kaya 2019, Tomruk vd. 2018). Sıçanlara kinolinik asit (QA) verilmesi ile 25 gün sonrasında hücre dışı adeozin seviyeleri azalmıştır (Gianfriddo vd. 2003).

## 2.3. ALS (AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ) MODELLERİ:

Amyotrofik lateral skleroz (ALS), üst ve alt motor nöronların dejenerasyonu nedeniyle somatik motor sistemin engellendiği nörodegeneratif ve ilerleyici bir hastalıktır (Gois vd. 2022, Philips 2016, Zhau 2004). Alt motor nöronların kaybı sonucu ciddi çizgili kas atrofisi, solunum yetmezliği ve sonuçta ölüm ile sonuçlanır. Genel patogenezinde oksidatif stres, sitotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon yer alır (Obal vd. 2019). Elektrik ve manyetik alana maruz kalma, pestisitler, kirli hava, ağır metaller, profesyonel sporlar,

travma, alkol, sigara etiyolojide rol oynasa da deneysel çalışmalarda transgenik modeller kullanılmaktadır (Korkmaz ve Kaya 2019), (Tomruk vd. 2018). Değerlendirmede MRG kullanılır. Elektron mikroskopisi ve immünohistokimyasal çalışmalar yapılır (Korkmaz ve Kaya 2019) Deneysel olarak hayvanlardan izole edilen IgG'ler intraperitoneal enjeksiyonlar ile farelere aktarılır. Bunlar spinal sinir motor nöronları akson terminallerinden asetilkolin salınımını artırır, IgG birikimi ve hücre içi kalsiyumun artmasına sebep olur (Obal vd. 2019). Hayvanlarda patogeneze sadece motor nöronların dahil olmadığı, aynı zamanda mikroglialar, astrositler ve oligodentositler de dahil glial hücrelerin ve diğer nöronal alt popülasyonlarında rol oynadığı öne sürülmektedir (Philips 2016).

ALS' li hastalardan alınan serebrospinal sıvının sıçanlara infüzyonu ile oluşturulan ALS modelinde, astrosit reaktivitesi, proinflamatuvar aktivitele- rin tetiklenmesi ile değişiklikler oluşturulur. Na/K kanallarının sayısı, lizozomal işlevlerde bozukluklara eden olur (Gois vd. 2022). SSS, anestezi altında lateral ventriküle kanüller implante edilerek, mikro şırınga pompaları ile 7,5 dk lık sürelerle infüze edilmiştir. Kontrol grubuna yapay BOS, bir gruba ALS olmayan insanlardan alınan BOS, diğer gruba ALS'li insanlardan alınan BOS verilmiştir. Motor testlere kadar 7 günlük iyileşme sürelerinden sonra, kavrama gücü testi, Katalepsi testi, açık alan testi gibi davranış testleri ile değerlendirilmişlerdir. ALS'li insanlardan alınan BOS infüzyonu, bu motor testlerde azalmaya neden olmuş, bu hayvanlarda katalepsi 4 hafta sonra diğer gruplardan daha fazla artmıştır. ALS grubunda torasik ve lumbal motor nöron ve mikroglia sayıları azalmıştır (Gois vd. 2022).

#### **2.4. MULTİBLE SKLEROZ (MS) MODELLERİ:**

Multiple sklerosis (MS), nöroinflamatuvar, demiyelinizan bir hastalıktır ve sakatlık oluşturması ile karakterizedir. Otoimmün T hücre aracılı bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Fakat etiyolojisi tam olarak belirli değildir ve çoklu genlerin rol oynadığı düşünülmektedir. (Bjelobaba vd. 2018). MS demiyelinizasyona neden olan hedefe seçici miyelin saldırısı ve klinik olarak motor, duysal, görsel, otonomik bozukluklar ile ortaya çıkan nöron kaybının geliştiği bir otoimmün hastalıktır (Burrows vd. 2019). MS modellerinde insanlar ve hayvanlar arasında bazı avantaj ve dezavantajlar bulunmaktadır. Hayvan MS modelleri insanlarda çoğu zaman mümkün olmayan MSS doku, biyopsi, otopsi incelemeleri gibi kısıtlılıklar açısından avantaj sağlamaktadır. Hayvan modellerinde hastalığın başlaması oldukça yapaydır, ayrıca klinik semptomların ortaya çıkış zamanı da insanlar ve kemirgenler arasında farklıdır. İnsanlarda hastalığın altında yatan fizyolojik süreçler, klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce gözlenemezken, hayvanlarda bu süreçlerde tespit edilmesine izin verir. Bu nedenle hayvanlarda tedavi protokolleri erken dönemde uygulanabilirken insanlarda daha geç dönemlerde uygulanabilmektedir (Procaccini 2015). MS'in iki ana patolojisi inflamasyon ve demiyelini-

zasyondur. Astrosit ve mikrogliaların aktivasyonu rol oynamaktadır. MS'in tüm yönleri tek bir deneysel modelde yansıtılamasa da hastalık patogeneziyle ilgili bireysel yönleri ve mekanizmaları yansıtan deneysel modeller mevcuttur (Bjelobaba vd. 2018, Lassmann ve Bradl ve Bradl 2017).

Pasif hücre aktarım modellerinde hayvanların beyin dokusu ile hassaslaştırılmasından sonra periferik bağışıklık sisteminden alınan lenfositlerin, saf alıcılarda bir nöroinflamatuvar hastalığı indükleyebildiğini göstermiştir. Elde edilen bu sonuçlar, diğer sıçan ve fare suşlarına ve diğer miyelin, astrosit veya nöronal proteinler dahil olmak üzere diğer MSS antijenlerine genişletilmiştir. Esas olarak CD4+ T-lenfositlerinin aracılık ettiği iltihaplanma ile sınırlı olması dezavantajdır (Lassmann ve Bradl 2017).

Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit (EAE) spontan modelleri: MS'in oldukça sık çalışılan hayvan modelidir. Burada merkezi sinir sistemi bileşenlerine karşı otoimmünite, duyarlı farelerde bazik miyelin proteininden türetilen öz antijenlerle immünizasyon yoluyla indüklenir (Procaccini 2015). EAE patogenezi MS'in inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve glosis gibi patolojik özelliklerini yansıtır (Constantinescu vd. Cri2011). Transgenik fareler ise, bu hayvanlar normal doğarlar ve geleneksel üreme ve barınma koşulları altında tutulduklarında, doğumdan birkaç ay sonra, fare türüne ve cinsiyete bağlı olarak %80'e varan bir sıklıkta spontan bir inflamatuvar veya inflamatuvar demiyelinizan hastalık geliştirirler. Bu tür hayvanlar mikropsuz koşullarda tutulduğunda hiçbir hastalık gelişmez, fakat bağırsakları normal bağırsak florası ile kolonize olduğunda hastalık tetiklenir (Lassmann ve Bradl 2017). Bu modelde hayvanın kendi kendine entijen ile immünize edilmesi gerekir. Akut veya kronik olabilir. İki şekilde indüklenebilir: aktif ümmünizasyon miyelin peptidleriyle veya pasif veya adaptif olarak aktarılan ensefalitogenik T hücreleriyle reaksiyona girerek elde edilir (Bjelobaba vd. 2018). MS araştırması için doğru modelin seçimi, ele alınacak soruya bağlıdır. Freund adjuvanı gibi fagosit alımını ve sunumunu büyük ölçüde uyaran güçlü adjuvanlar ile duyarlılaştırma protokolleri uygulanabilir. Deneysel otoimmün ensefalomyelitte antijen ve ardından CD4 + lenfositlerin aktivasyonu (MHC sınıf II kısıtlı) rol alır (Lassmann ve Bradl 2017). Bu model hayvan türü, suşu ve otoantijen dahil çeşitli faktörlerden etkilenir (Burrows vd. 2019). Ayrıca bu modeller proinflamatuvar ve antiinflamatuvar ajanların rollerini tanımlayabilmek için kullanılır ve iltihaplanma, demiyelinizasyon ve dejenerasyonun histopatolojik özelliklerini tarayabilmeye olanak sağlar (Mix vd. 2010). EAE merkezi sinir sisteminde demiyelinizasyon ile ilişkili inflamatuvar sızıntılarla karakterizedir. MSS materyalinin adjuvan içinde emülsifiye edilmiş, saflaştırılmış miyelin bileşenlerinin ekstranöral enjeksiyonu ile başlatılır. En yaygın kullanılan mycobacterium içeren Freund adjuvanıdır (Young ve Welsh 2008). Aktif EAE modellerinde hayvanlar deri altlarından immünize edilir. Antijen/adjuvan oranı çok önemlidir. En sık "Freund's Complete Adjuvant"

(CFA) kullanılır. Bu Th1 bağışıklığını desteklerken *Mycobacterium tuberculosis* içermez. Mikroglia ve astrositlerin belirgin aktivasyonuna neden olur. Ayrıca farelere hastalık oluşturmak için boğmaca enjeksiyonu yapılır ve aşılama gününde ve 48 saat sonra sistoksini alınır. Bu mekanizma oldukça karmaşıktır ve miyeline özgü T hücrelerinin hazırlanmasına yol açar (Bjelobaba vd. 2018). Pasif EAE modellerinde aktifleştirilmiş miyelin antijenine spesifik T hücreleriyle aşılama yapılır, antijene spesifik T hücreleri oluşturulur. İlgili T hücrelerinin farklı alt tiplerinin incelenmesinde ve antiinflamatuvar tedavilerin bulunmasında önemlidir. EAE'nin başlangıç döneminde MSS'nin beyaz maddesinde görülen perivasküler infiltrasyonla karakterizedir. İnflamasyonda mikroglia aktivasyonu eşlik eder. Demiyelinizasyon ve aksonal kayıp vardır (Bjelobaba vd. 2018).

Fokal enflamatuvar demiyelinizan lezyonların modellerinde, doğrudan travma, termal yaralanma lezyonları veya siyanürün neden olduğu demiyelinizan lezyonlarını taklit eder. Fokal merkezi sinir sistemi enjeksiyonları, normal hayvanlarda bozulmamış kan beyin bariyerini yeterince geçemeyen inflamatuvar mediatörlerin patojenik potansiyelini test etmek için de kullanılabilir. Omuriliğe fokal lipopolisakkarit (LPS) enjeksiyonu, uygulamadan sonraki ilk günlerde geçici bir inflamatuvar reaksiyona neden olur ve bunu birkaç gün sonra fokal inflamatuvar demiyelinizan lezyonların oluşumu izler (Lassmann ve Bradl 2017).

Virüs kaynaklı inflamatuvar demiyelinizasyon modellerinde, en yaygın kullanılan iki viral MS modeli, Theiler virüsü veya MHV korona virüsü tarafından indüklenen kronik ensefalomyelittir (Procaccini 2015, Lassmann ve Bradl 2017). Bu model, hayvanların virüsle doğrudan intraserebral enfeksiyonu ile indüklenir ve akut bir ensefalomyelite yol açar. Virüs antijeni beyinden temizlenir, ancak omurilikte oligodendrositlerde ve makrofajlarda varlığını sürdürür (Lassmann ve Bradl 2017).

Theiler virüsü modelleri, 1937' de ilk kez Theiller tarafından rapor edilen fare ensefalomyelit virüsüdür (Olezsak 2004). Theiler' in mürin ensefalomyelit virüsü (TMEV) kendiliğinden felç olmuş farelerin merkezi sinir sisteminden izole edilmiştir. Virüs, gri madde, serebral korteks, hipokampus ve omurilikte çekirdek parçalanması eve kromatin yoğunlaşmasına neden olur. Erken akut faz 3-12 gün sonra ortaya çıkar. Akut fazda omuriliğin beyaz maddesi etkilenmeden kalır, aksonal hasar demiyelinizasyondan önce gelir (içten dışa demiyelinizasyon modeli). Kronik faz ise 30 gün sonra açığa çıkar ve enfeksiyon ataksi ve spastik felce neden olur, artık beyaz cevher de inflamasyona uğramıştır. Yöntemin dezavantajı zaman alıcı olmasıdır (Bjelobaba vd. 2018). Klinik belirtileri insanlarda kronik ilerleyici MS'te gözlenenlere çok benzerdir ve patolojik özelliklerinde virüsün toksik etkisinin değil bağışıklık sisteminin aracılık etmesi ön plandadır. Adhezyon molekülleri, aksonal dejenerasyon, immüno-supresyon için tedavi stratejilerini araştırmaya olanak

sağlar. Fakat bu modelde virüs sadece farelerde patolojiye sebep olduğundan, insanda olmadığından viral enfeksiyonun kalıcı olmaması MS'den farklı olabilir (Procaccini 2015). TMEV'in iki ana suşu vardır; öldürücü ve kalıcı suşlar. Öldürücü GDVII türleri intrakraniyal enjekte edildiğinde 48 saat içinde ensefalit ve ölüme sebep olur. GDVII virüsü bu nedenle MSS'ye hamatojen yoldan ziyade retrograd aksonal taşınma yoluyla erişebildiği düşünülmektedir. Deneysel uygulamalar, intramuskular, intragastrik, intravenöz, intraperitoneal, intrakraniyal, intrapedal ve intralingual olarak yapılabilmektedir. İlk yanıt viral temizleme için interferon üretimidir (Young ve Welsh 2008).

Fare Hepatit (korona) virüsü (MHV) modellerinde, kronik enflamatuvar demiyelinizan hastalığa neden olur. MHV, virüs suşuna bağlı olarak hepatik, enterik, solunum veya nörolojik hastalığa neden olabilen büyük bir korona virüsüdür. Nörolojik hastalık, kafa içi veya burun enfeksiyonundan sonra ortaya çıkar. İki aşamada gelişir: ilk aşama enfeksiyondan sonraki günler içinde başlar ve virüs kaynaklı bir panensefalit ile sonuçlanır. Yaklaşık 4 hafta sonra, inflamatuvar demiyelinizan lezyonlarla birlikte nöroparalitik hastalık ile karakterize edilen ikinci aşama ortaya çıkabilir. Virüs, ilk fazın sonunda beyinden büyük ölçüde elimine edilir, ancak viral RNA, tüm hastalık boyunca geç lezyonlarda kalır. Bu modellerinin en büyük avantajlarından biri, beyin dokusu ile aktif bir duyarlılaşmadan değil, enfeksiyöz süreçten kaynaklanmalarıdır. Bu daha doğal bir süreç olabilir (Lassmann ve Bradl 2017). İntraserebral ve intranazal enjeksiyonlardan sonra virüs beyne giderse MHV ensefaliti saptanabilir patojen gen ekspresyonunun yokluğunda inflamatuvar demiyelinizasyon ile karakterizedir (Ransohoff 2012, Young ve Welsh 2008). MHV kaynaklı MS geliştirilen farelerde akut dönemde doğuştan gelen immün yanıt genleri, kronik dönemde ise, immünoğlobulin genlerinin artışı izlenmiştir (Biswas vd. 2016).

Toksin kaynaklı modellerde her ne kadar miyeline zarar verme yolları, MS'te görülen miyelinizasyona benzemese de demiyelinizasyon/ remiyelinizasyon süreçlerini değerlendirmede kullanılır ve oldukça tekrarlanabilir modellerdir (Bjelobaba vd. 2018)

Kuprizon, toksik olduğu bilinen bakır şelatlayıcı bir maddedir. En sık kullanılan toksik demiyelinizasyon modelidir ve hayvanların kuprizona sistemik olarak maruz kalmasıyla indüklenir (Bjelobaba vd. 2018, Lassmann ve Bradl 2017). C57BL/6 farelerine 4 hafta boyunca kuprizon uygulanmasıyla demiyelinizasyon ve ardından hızlı ve yaygın remiyelinizasyon indüklenir (Lassmann ve Bradl 2017). Fakat kuprizon aynı zamanda gri maddeyi de etkileyebilmektedir. Oligodentrosit ölümüne neden olur ve mikrogliosis açığa çıkarır, demiyelinizasyon süreçlerini incelemek için uygun bir modeldir. Oligodentrositlerin ölüm mekanizması, kuprizonun mitokondriyal enzimlerin fonksiyon bozukluğuna yol açması olarak görülmektedir Uygulamadan 2 gün sonra oligodentrosit apoptozu ortaya çıkar ve 3 hafta sonra belirginleşir,



demiyelinizasyondan önce zehirlenme belirtir. Demiyelinizasyon korpus kallozum ve serebral pedinküllerde belirtir. Aktifleştirilmiş mikrogliya varlığı kronik faz boyunca devam eder (Bjelobaba vd. 2018).

Lisolesitin MSS'nin beyaz cevher yollarına enjekte edilmesiyle lipid membrandan zengin miyelin kılıfına zarar veren toksinin doğrudan (deterjan) etkileri ile fokal demiyelinizasyon plaklarını indükler. (Lassmann ve Bradl 2017, Zhang vd. 2019). Bunu ilerleyici ve spontan remiyelinizasyon tepki eder. Bu çalışmalarda sağlam kontrolateral yarım küre iç kontrol görevi görebilir (Zhang vd. 2019). Membranları çözündürmesi, miyelin üretimi için seçiciliğini kanıtlar. Genellikle sırt bölgesine %1'lik lizolesitin solüsyonu enjekte edilir, ilk haftanın sonundan başlayarak birkaç hafta içinde tamamen yeniden miyelinlenme kapasitesine sahiptir. İlk 7 gün sonunda miyelinler soluklaşır ve omurilik görünür haldedir, 3 hafta sonra remiyelinizasyon başlar. Hayvan türleri arasında ve yaşla birlikte artan demiyelinizasyon süreçleri tanımlanır. Modelin sadeliği, güvenilirliği, tekrarlanabilirliği idealdir, dezavantajı bağışıklık sisteminin katılımının olmamasıdır (Bjelobaba vd. 2018).

Etidyum bromür (EtBr)'ün beyaz cevher yollarına fokal enjeksiyonunu ise, oligodendrosit remiyelinizasyonu astrositlerin varlığını gerektirir, yoksa lezyonlar Schwann hücreleri tarafından onarılır (Lassmann ve Bradl 2017). Etidyum bromür bir interkalasyon ajanı olarak çekirdeğe sahip tüm hücreler için toksiktir, DNA ile birleşerek DNA transkripsiyonunu etkiler. EtBr sterotaktik olarak torokolomber bölgeye enjekte edilir ve omuriliğin dorsak funikulusunda ve serebral pedinkülde beyaz madde yollarına iletilir ve astrosit ve oligodendrosit kaybı ve akson kaybı ile devam eder. EtBr'nin subaraknoid enjeksiyonu optik nörit oluşturur. EtBr enjeksiyonundan 3 gün sonra remiyelinizasyon süreci başlar fakat bu hayvan yaşıyla ters orantılı olarak azalır (Bjelobaba vd. 2018). Sıçanlara EtBr, hipokampal oluşumun sağ dentat girusuna enjekte edildiğinde, enjeksiyonundan 7. ve 28. gün sonraki öğrenme ve uzaysal hafıza, katedilen mesafe ve lökomotor davranış testlerinde öğrenme ve hafıza testlerinde anlamlı etkilerle birlikte, histolojik olarak oligodendrositlerde miyelin hipertrofisi, şişme, yoğun cisimler ve vakuolizasyon gözlenmiştir, ayrıca kümelenmiş kromatinler apoptozu düşündürmüştür (Goudarzvand vd. 2016).

Diğer sık kullanılmayan toksinler ise kalsiyum iyonofor iyonominin'in sırt bölgesine enjeksiyonudur. Bu yöntem lizolesitine benzer ve akson dejenerasyonuna yol açan büyük demiyelinizasyon odakları oluşturur. Lezyon doza bağımlıdır. 6-aminonikotinamid enjeksiyonu ise glial dejenerasyonu ve akson ölümlerine neden olur. Hayatta kalan demiyelinli aksonlar, schwann hücreleri tarafından remiyelinize edilir, bu nedenle çalışma için çok uygun bir model değildir. Difteri toksini enjeksiyonu modeli de demiyelinizasyon ile miyelin kılıfı inceltir. Aksonal dejenerasyon ile periferik demiyelinizasyona neden olur (Bjelobaba vd. 2018).

## 2.5: PARKİNSON MODELLERİ

Parkinson hastalığı dopaminin terminal disfonksiyonu ile ilişkili Lewy cisimleri ve nörit patolojisiyle karakterizedir (Binda vd. 2021). Klinik olarak bradikinezi, rijidite, postüral instabilite ve tremor semptomları gözlenir. Parkinsonda striatal nöronların dentritik dikenlerinin kaybı söz konusudur (Binda vd. 2021, Darbinyan vd. 2021, Gamber 2016). Bunun sonucunda striatal dopamin eksikliğidir. Bunun yanısıra kolinerjik denervasyon da Parkinsonun erken evrelerinde ortaya çıkar (Darbinyan vd. 2021). Kullanılan bazı yöntemler, 6- hidroksidopamin, 1 metil 4- fenil 1,2,3,6- tetrahidropridin, bazı böcek ilaçları (rotenon, maneb vs), psikostimülanlar, lipopolisakkarit enjeksiyonları, alfa-sinüklein vektör enjeksiyonları ve manganez inhakasyonu (Korkmaz ve Kaya 2019). Değerlendirmede MRG ve nükleer görüntüleme teknikleri kullanılabilir (Korkmaz ve Kaya 2019).

Farmakolojik modellerde kullanılan reserpin modeli, en eski modeldir. Veziküler monoamin taşıyıcı (VMAT2)'yi inhibe ederek çalışır. Nigral dopaminerjik hücre dejenerasyonu oluşturmadığından Parkinson hastalığının sadece semptomlarına yönelik çalışmalarla sınırlı kalır (Duty ve Jenner2011). Sıçanlara gün aşırı 0,1 mg/kg dozlarında verildiğinde katalepsi testinde yaşlama ve sponton aktivitelerde bozulma gözlenmiştir (Leao vd. 2017). Ayrıca D2 reseptör antagonisti olan antipsikotik haloperidolün sistemik uygulanması ile hayvanın dışarıdan uygulanan duruşları düzeltmediği davranışsal bir bradikinezi ve sertlik durumu olan katalepsiyi indükleyebilmektedir (Waku vd. 2021). Haloperidol, motor devrenin doğrudan ve dolaylı yollarındaki nöronların, dopamin D2 ve D1 reseptörlerini antagonize ederek çalışır. Striatal dopamin iletim bloğunu baskılar. Enjeksiyondan 60 dk sonra kas sertliği ve katalepsi semptomları başlar (Duty ve Jenner2011).

Toksin Kaynaklı Modellerde, en çok 1-metil-4 fenil-1,2,3,6 tetrahidropridin (MPTP) ve 6-OHDA kullanılır. Her ikisi de dopamin taşıyıcı (DAP) için substratlardır. Dopaminerjik nöron kayıp ile birlikte motor fenotipi de ortaya çıkaran modellerdir. Lewy cisimleri oluşturmazlar ve dopaminerjik kayıp dışında parkinsonda var olduğu bilinen diğer değişiklikleri değerlendirmek için kullanılmazlar (Gamber 2016).

6-OHDA, dopaminin hidroksillenmiş analogudur. Nigrostriatal yol dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna neden olur. Dopaminerjik nöronlara girdikten sonra oksidatif stres ve mitokondriyal solunumu bozarak dejenerasyonu başlatır. Nigrostriatal yolun tek taraflı lezyonlarında kullanılır, çünkü çift taraflı lezyonlar, adipsi ve afaji ile sonuçlandığından beslenme aktivitesini engeller ve intragastik tüp kullanımı gereksinimi doğurur. Nigrostriatal yolun 3 konumundan birine enjekte edilir (Substantia nigra Pars kompakta, dopaminerjik stratal yolun yükseldiği medial ön beyin demetine ve striatuma) (Duty ve Jenner 2011). 6-OHDA aynı zamanda katekolaminler, dopa-

min ve noradrenalinin yapısal bir analogudur ve etkilerini katekolaminerjik nöronlar üzerinde gösterir (Simola vd. 2007). Uygulama Askorbik asit veya salinle seyreltilebilir, infüzyon kraniyotomi ile yapılabilir ve kesik daha sonra dikilir (Binda vd. 2021). Kan beyin bariyerini rahat geçemez. Dejenerasyon doza bağlıdır. 12 saat içinde hasar başlar ve dopamin tükenmesine bağlı olarak 6 gün civarında maksimuma ulaşır ve lezyondan 4 hafta sonraya kadar stabil kalır. Hızlı etkisi nedeniyle parkinsonun yavaş ilerleyen sürecinden farklıdır. Semptomatik ajanların etkinliğini izlemek için kullanılır (Duty ve Jenner2011). Mekanik nosiseptif eşiği değerlendirmek için sıçanların kontrolateral ve ipsilateral arka ayaklarına artan kuvvet uygulanabilir. Ameliyattan sonraki haftalarda hayvanlar koşu bandı egzersizlerine alınarak egzersiz protokolleri uygulanabilir. Daha sonraki süreçlerde koşu bandı programları bittikten sonra beyin dokuları çıkarılır (Binda vd. 2021). Binda ve arkadaşları 6-OHDA enjeksiyonu ile ameliyattan 7 ve 14 gün sonra nosiseptif eşiğin önemli ölçüde azaldığını bulmuşlardır. Ayrıca sıçanlarda silindir testi ile ön ayakların kullanımında belirgin asimetri gözlemişlerdir. 6-OHDA uygulanan hayvanlarda düzenli egzersiz striatal dopamin reseptörleri üzerine etkili olmamıştır fakat ipsilateral kontrolateral striatal bağlanma oranını yükselterek 6-OHDA uygulanan hayvanların sedanter farelere göre striatum ve substantia nigradaki sinaptik yoğunluğu korumuştur (Binda vd. 2021). Dejenerasyon boyutu ölümden sonra, bozulmamış karşı taraf (kontrolateral yarım küre) ile yapılan karşılaştırma analizlerinde belirlenebilir. (Duty ve Jenner2011). Lökomotor testleri: adım testi, silindir testi, ön ayak yerleştirme testi ile ölçülen ön bacak akinezisini gösterir. Kontrolateral pençe adım alma hareketlerini başlatma becerisindeki bozukluk basamak testi ile değerlendirilir (Duty ve Jenner2011). Doz azaltılarak elde edilen kısmi lezyonlu modelleri, nigrostriatal yolda %60-70 dejenerasyona yol açar. 2 -12 hafta arasında adımlama testinde eksiklikler gösterirler (Duty ve Jenner2011). 4-6 ay sonrasında striatumda dopaminerjik liflerin filizlenmesi ile spontan rejenerasyon başlar. Uzun vadeli nöroprotektif çalışmalarda bu dikkate alınmalıdır (Duty ve Jenner2011). 6-OHTA lı farelerde L-DOPA ve apomorfin gibi dopamin agonistleri tekrar tekrar uygulandığında abartılı hiperkinetik tepkilere yol açar. Uzun vadeli L-DOPA kullanılması diskinezi gibi komplikasyonlara neden olur. Bunun için MPTP primat modelleri tercih edilir (Duty ve Jenner2011).

MPTP ise 6- OHTA'a göre ikinci olarak tercih edilir (Duty ve Jenner2011). Bu nörotoksin, oksidatif stres, inflamasyon, eksitotoksinite, inklüzyon cisimcikleri,gibi defektlerle substantia nigra pars kompaktada, Nigrostriatal yolun dopaminerjik nöronların seçici yıkımına neden olur (Mustapha ve Mat Taib 2021). Toksik metaboliti nisbeten hızlı temizlenir, bu nedenle sıçanlar dahil birçok tür MPTP toksisitesine duyarlıdır. Kan beyin bariyerini hızla geçebilen lipofilik bir nörotoksindir ve sistemik olarak enjekte edilir. Hücre dışı boşluktan dopaminerjik nöronlara geçer, mitokondride birikir, elektron

akışını engeller, ATP üretimini bozar, süperoksit ve ROS oluşumuna yol açar. Hücre ölümü ile ilgili sinyal yolları başlatılarak (P38, c-jun-N terminal kinaz, Bax) apoptoza neden olur. 6-ohmaya göre avantajları, ucuzdur, cerrahi gerektirmez, sistemik enjekte edilir, iki taraflı dejenerasyona yol açar, parkinsonun birçok biyokimyasal özelliğini taklit eder. Dezavantajları yüksek dozlarda kardiyotoksiste ile öldürücüdür (24 saat içinde) (Duty ve Jenner2011). Lökomotor testleri, kutup testi, ışın yürüme testi, genel rotarod performansı ve açık alan testi ile izlenen akinezi katalapsi belirteçleridir. Lökomotor aktivite kaybı geçicidir. 2-3 günde kaybolur ve hiperaktif duruma geçer. Bu nedenle akut modeller ilaçların semptomatik etkileri araştırılırken çok az kullanılır. Subakut dozlama 3 saat- 10 gün, kronik dozlama 2 haftadan uzun hipoaktivite ve bozulmuş rotarod performansı gösterir (Duty ve Jenner2011).

Pestisit kaynaklı rotenon modelinde, kan beyin bariyerini rahatlıkla geçen lipofilik yapıdaki rotenon mitokondriyal disfonksiyona yol açar. Glutasyon tükenmesi ve ROS oluşumu ile oksidatif stresi indükler. Uygulama yolundan bağımsız olarak yüksek ölüm oranları gözlenir (kardivasküler sistemik toksisteye bağlı). Yağ asidi aracılı bazı araçlarla kullanılması ölüm oranlarını azaltmaya yardımcı olur. Bazı fareler rotenona dirençlidir ve %50' den azında nörodejenerasyon görülür. Değerlendirmede stoplazmik inklüzyonlar veya agregatlar, dopaminerjik eksiklikler, motor ve postüral anormallikler izlenir. Kolinergik internöronlarda da %20-30 kayıp ile çoklu dejenerasyon gösterir. İntravenöz, subkutan ve intragastrik uygulamaları bulguları ve zamanını değiştirebilir (Duty ve Jenner2011). Bazı fareler rotenona dirençlidirler ve %50 nörodejenerasyon geliştirirler, bu deneyler çok sayıda hayvan gerektirir. Bu yönüyle tercihi sınırlıdır. Ozmotik pompalarla intravenöz ve intraabdominal uygulanabilir fakat intraabdominal uygulama SN'de alfa-sinüklein protein agregasyonunun birikmesine neden olur. Astrosit ve mikrogial hücrelerin aktivasyonu ile karakterize bir nörotoksiste oluşturur (Darbinyan vd. 2021). Rotenon ayçiçek yağında çözdürerek 2,5 mg/ kg dozunda i.p. 3 haftalık uygulandığında, hipokampüste elektrofizyolojik olarak tetanik bir güçlenme ve depresyon gözlemiştir (Darbinyan vd. 2021). Rotenon glutamat salınımını geri dönüşümsüz azaltarak presinaptik inhibisyona neden olabilir. Hastalığı geç dönemlerinde hareket bozukluklarının yanında demans ve kognitif bozukluklarda görülebilmektedir. Davranış değerlendirmelerinde rotenonun iki taraflı semptomlara neden olmuştur. 3 hafta sonra karşılaştırıldığında ön pençe fonksiyonunun eksik olduğu ve postüral düzensizliğe yol açtığı gözlenmiştir. Hayvanlar 3 hafta boyunca ayakta durmada stabil bir düşüş göstermişlerdir (Darbinyan vd. 2021). Rotenon 60 gün boyunca günde 2,5 mg/ kg i.p. uygulandığında elektrofizyolojik testlerde daha yüksek ateşleme hızı ve patlama, 14 gün sonra yapılan motor testlerde (askı teli testi) kavrama kuvvetinde azalma gözlenmiştir

(Wrangel vd. 2015).

Paraquat ve maneb modellerinde, Parkinsonun patogenezinde çevresel faktörlerin etkili olacağı düşünülmektedir. Kırsal alanlarda kuyu suyu tüketen kişilerde yüksek düzeyde paraquat gösterilmiştir (Cristova vd.2019). Paraquat bir herbisit, maneb ise bir fungusittir (Cicchetti vd. 2005). Paraquat hücrelere  $Na^+$ 'a bağlı alım gerçekleşmeden önce nötr aminoasit taşıyıcısı yoluyla beyne girer. Hücreler girdikten sonra redoks döngüsü yoluyla dolaylı mitokondriyal toksisiteye ve kompleks I' in doğrudan inhibisyonuna neden olur (Duty ve Jenner2011). Düzenli olarak paraquata maruz kalmak dopaminerjik nöron kaybına sebep olur. Yüksek dozlarda motor becerileri etkileyen yüksek toksisiteye sebep olur (Cristova vd. 2019). Paraquat 10 mg/kg ve paraquat ile maneb kombinasyonu 4 hafta boyunca günde 30 mg/ kg dozlarında i.p. uygulandığında her iki uygulama da sıçanların nigrasında mikrogial aktiviteye sebep olmuştur. Duruş ve hız testlerinde PQ +MB grubu parkinson benzeri anlamlı etkilere yol açarken sadece PQ grubunun davranışsal etkileri anlamlı olmamıştır (Cicchetti vd. 2005). Paraquat, günde 2,5 mg/kg lık dozda hayvanların vücuduna implante edilen pompalar ile 4 hafta boyunca kronik uygulandığında, 8. haftada (PQ infüzyonu bittikten 4 hafta sonra) striatumdaki dopamin seviyeleri %40 azalmıştır ve SNpc' nin daha çok orta bölümünde dopaminerjik nöron kaybı gözlenmiştir. Ayrıca motor performansta 1,5 kat azalma gözlenmiştir. 1 ve 8. haftalarda hem SN hem de striatumda mikrogia aktiviteleri gösterilmiştir. 5. Haftada karbonil seviyelerinin 2,8 kat atması SN'deki oksidatif DNA hasarını göstermiştir (Cristova vd. 2019). Sıçanlara üç haftalık i.p. PQ uygulanmasıyla oksidatif stres belirteçlerinin arttığı ve substantia nigra bölgesinde %65 lik bir histolojik kayıp gözlenmiştir. Ayrıca denge becerilerinde zayıflama rotarod testinde (dönen tambur) ve yürüyüş performansında azalma gösterilmiştir (Somayajulu- Nitu vd. 2009). Manep, kompleks III' ün inhibisyonu ile mitokondriyal solunumu bozar. Paraquat ve maneb sinerjik etki ile gelişmiş toksisite üretir. Kullanıldıkları coğrafi bölgelerde insanlar bu pestisitlere tek başına maruz kalmadıkları için kombinasyon modelleri kullanılabilir. Maneb konsantrasyonu beyinde artar ve paraquat klirensini azaltması sonucu gelişmiş toksisite üretirler. Paraquat 10 mg/ kg ve maneb 30 mg/kg wistar sıçanlarda 6 haftalık uygulama %25-30 nigro-striatal dejenerasyon üretir (Duty ve Jenner2011). Diğer bir çalışmada paraquata maruz kalma sıçanlarda substantia nigra pars compacta'da %41 lik dopaminerjik nöron kaybına ve %18 ve %40'lık ilerleyici dopaminerjik nörodejenerasyona neden olmuştur. 5. ve 8. Haftalarda striatumda dopamin seviyelerinde ve motor performansta 1.5 katlık bir kayıp görülmüştür. SNcp' de artan bir mikrogia aktivasyonu ve oksidatif stresin indüklendiği gözlenmiştir (Cristova vd. 2019).

## KAYNAKLAR

- Ahmed RU, Alam M, Zheng YP. Experimental spinal cord injury and behavioral tests in laboratory rats. *Heliyon*. 2019 Mar 8;5(3):e01324. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01324. PMID: 30906898; PMCID: PMC6411514.
- Binda KH, Lillethorup TP, Real CC, Bærentzen SL, Nielsen MN, Orłowski D, Brooks DJ, Chacur M, Landau AM. (2021). Exercise protects synaptic density in a rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 342:113741. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113741.
- Biswas K, Chatterjee D, Addya S, Khan RS, Kenyon LC, Choe A, Cohrs RJ, Shindler KS, Das Sarma J. (2016) Demyelinating strain of mouse hepatitis virus infection bridging innate and adaptive immune response in the induction of demyelination. *Clin Immunol*.170:9-19. doi: 10.1016/j.clim.2016.07.004.
- Bjelobaba I, Begovic-Kupresanin V, Pekovic S, Lavrnja I. (2018). Animal models of multiple sclerosis: Focus on experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res*. 96(6):1021-1042. doi: 10.1002/jnr.24224.
- Braeuninger S, Kleinschnitz C. (2009). Rodent models of focal cerebral ischemia: procedural pitfalls and translational problems. *Exp Transl Stroke Med*. 25(1):8. doi: 10.1186/2040-7378-1-8.
- Burrows DJ, McGown A, Jain SA, De Felice M, Ramesh TM, Sharrack B, Majid A. (2019). Animal models of multiple sclerosis: *From rodents to zebrafish*. *Mult Scler*. 25(3):306-324. doi: 10.1177/1352458518805246.
- Canazza A, Minati L, Boffano C, Parati E, Binks S. (2014). Experimental models of brain ischemia: a review of techniques, magnetic resonance imaging, and investigational cell-based therapies. *Front Neurol*.19(5):19. doi: 10.3389/fneur.2014.00019.
- Cicchetti F, Lapointe N, Roberge-Tremblay A, Saint-Pierre M, Jimenez L, Ficke BW, Gross RE. (2005). Systemic exposure to paraquat and maneb models early Parkinson's disease in Young ve Welsh adult rats. *Neurobiol Dis*. 20(2):360-71. doi: 10.1016/j.nbd.2005.03.018.
- Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B. (2011). Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *Br J Pharmacol*. 164(4):1079-106. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01302.x.
- Cristóvão AC, Campos FL, Je G, Esteves M, Guhathakurta S, Yang L, Beal MF, Fonseca BM, Salgado AJ, Queiroz J, Sousa N, Bernardino L, Alves G, Yoon KS, Kim YS. (2020). Characterization of a Parkinson's disease rat model using an upgraded paraquat exposure paradigm. *Eur J Neurosci*. 52(4):3242-3255. doi: 10.1111/ejn.14683.
- Çelik M, Gökmen N, Erbayraktar S, Akhisaroglu M, Konakç S, Ulukus C, Genc S, Genc K, Sagioglu E, Cerami A, Brines M. (2002). Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord

- ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 19;99(4):2258-63. doi: 10.1073/pnas.042693799.
- Darbinyan LV, Hambardzumyan LE, Manukyan LP, Simonyan KV, Badalyan SH, Sargsyan NV and Sarkisian VH. (2021). Functional, Behavioral and Morphological Changes in the Rat Model of Parkinson's Disease: Protective Effect of Curcumine. *Neurology & Neurophysiology*, 12(11):561.
- Degrugillier L, Prautsch KM, Schaefer DJ, Guzman R, Schären S, Kalbermatten DF, Madduri S. (2021). A new model of chronic peripheral nerve compression for basic research and pharmaceutical drug testing. *Regen Med*;16(10):931-947. doi: 10.2217/rme-2020-0129. 2021
- Diao MD E, MPhil AABA, Diao J. (2004) Animal models of peripheral nerve injury. *Operative Techniques in Orthopaedics* 14(3) 153-162. <https://doi.org/10.1053/j.oto.2004.08.003>
- Dinh P, Hazel A, Palispis W, Suryadevara S, Gupta R. (2009). Functional assessment after sciatic nerve injury in a rat model. *Microsurgery*;29(8):644-9. doi: 10.1002/micr.20685.
- Dojo Soeandy C, Salmasi F, Latif M, Elia AJ, Suo NJ, Henderson JT. (2019). Endothelin-1-mediated cerebral ischemia in mice: early cellular events and the role of caspase-3. Apoptosis. Aug;24(7-8):578-595. doi: 10.1007/s10495-019-01541-z.
- Dowdall T, Robinson I, Meert TF. (2005). Comparison of five different rat models of peripheral nerve injury. *Pharmacol Biochem Behav.* 80(1):93-108. doi: 10.1016/j.pbb.2004.10.016.
- Durukan A, Tatlısumak T. (2007). Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia. *Pharmacol Biochem Behav.* 87(1):179-97. doi: 10.1016/j.pbb.2007.04.015.
- Duty S, Jenner P. (2011). Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *Br J Pharmacol.* 164(4):1357-91. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01426.x.
- Gamber K. (2016). Animal Models of Parkinson's Disease: New models provide greater translational and predictive value. *BioTechniques.* 61. 10.2144/000114463.
- Gianfriddo M, Corsi C, Melani A, Pèzzola A, Reggio R, Popoli P, Pedata F. (2003). Adenosine A(2A) antagonism increases striatal glutamate outflow in the quinolinic acid rat model of Huntington's disease. *Brain Res.* 25;979(1-2):225-9. doi: 10.1016/s0006-8993(03)02942-1. PMID: 12850590.
- Gois AM, Bispo JMM, Lins L. C.R.F., Medeiros K. A.A.L., Souza MF, Santos ER, Santos JF, Ribeiro AM, Silva RH, Paixão M.O.R., Leopoldino J.F.S, Santos MMJR., Mendonça D.M.F. (2022). Motor behavioral abnormalities and histopathological findings in middle aged male Wistar rats inoculated with cerebrospinal fluid from patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis, *Current Research in Behavioral Sciences*, 3:100069, ISSN 2666-5182. [doi.org/10.1016/j.crbeha.2022.100069](https://doi.org/10.1016/j.crbeha.2022.100069).

- Goudarzvand M, Choopani S, Shams A, Javan M, Khodaii Z, Ghamsari F, Naghdi N, Piryaei A, Haghparast A. (2016) Focal Injection of Ethidium Bromide as a Simple Model to Study Cognitive Deficit and Its Improvement. *Basic Clin Neurosci.* 7(1):63-72.
- Kamat PK, Rai S, Nath C. (2013). Okadaic acid induced neurotoxicity: an emerging tool to study Alzheimer's disease pathology. *Neurotoxicology.* 37:163-72. doi: 10.1016/j.neuro.2013.05.002.
- Kjell J, Olson L. (2016). Rat models of spinal cord injury: from pathology to potential therapies. *Dis Model Mech.* 1;9(10):1125-1137. doi: 10.1242/dmm.025833.
- Korkmaz Ü ve Kaya M. (2019). Experimental Models in Neurodegenerative Diseases. *Nükleer Tıp Seminerleri cilt. 5:69-77*, doi:10.4274/nts.galenos.2019.0009
- Lamprey RNL, Chaulagain B, Trivedi R, Gothwal A, Layek B, Singh J. (2022). A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches and the Potential Role of Nanotherapeutics. *Int J Mol Sci.* 6;23(3):1851. doi: 10.3390/ijms23031851.
- Lassmann H, Bradl M. (2017). Multiple sclerosis: experimental models and reality. *Acta Neuropathol.* 133(2):223-244. doi: 10.1007/s00401-016-1631-4.
- Leão AH, Meurer YS, da Silva AF, Medeiros AM, Campêlo CL, Abílio VC, Engelberth RC, Cavalcante JS, Izídio GS, Ribeiro AM, Silva RH. (2017). Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) Are Resistant to a Reserpine-Induced Progressive Model of Parkinson's Disease: Differences in Motor Behavior, Tyrosine Hydroxylase and  $\alpha$ -Synuclein Expression. *Front Aging Neurosci.* 27;9:78. doi: 10.3389/fnagi.2017.00078.
- Lemke A, Penzenstadler C, Ferguson J, Lidinsky D, Hopf R, Bradl M, Redl H, Wolbank S, Hausner T. (2017). A novel experimental rat model of peripheral nerve scarring that reliably mimics post-surgical complications and recurring adhesions. *Dis Model Mech.* 1;10(8):1015-1025. doi: 10.1242/dmm.028852.
- Li A, Pereira C, Hill EE, Vukcevic O, Wang A. (2022). In Vitro, In Vivo and Ex Vivo Models for Peripheral Nerve Injury and Regeneration. *Curr Neuropharmacol.*;20(2):344-361. doi: 10.2174/1570159X19666210407155543.
- Li X, Bao X, Wang R. (2016). Experimental models of Alzheimer's disease for deciphering the pathogenesis and therapeutic screening (Review). *Int J Mol Med.* 37(2):271-83. doi: 10.3892/ijmm.2015.2428
- Liu ZY, Chen ZB, Chen JH. (2018). A novel chronic nerve compression model in the rat. *Neural Regen Res.*13(8):1477-1485. doi: 10.4103/1673-5374.235306.
- Llovera G, Roth S, Plesnila N, Veltkamp R, Liesz A. (2014). Modeling stroke in mice: permanent coagulation of the distal middle cerebral artery. *J Vis Exp.*31;(89):e51729. doi: 10.3791/51729.
- Metz GA, Merkler D, Dietz V, Schwab ME, Fouad K. (2000). Efficient testing of motor function in spinal cord injured rats. *Brain Res.* 17;883(2):165-77. doi: 10.1016/S0006-8993(00)02778-5.



- Mix E, Meyer-Rienecker H, Hartung HP, Zettl UK. (2010). Animal models of multiple sclerosis--potentials and limitations. *Prog Neurobiol.*, 92(3):386-404. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.06.005.
- Mustapha M, Mat Taib CN. (2021). MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: A promising direction of therapeutic strategies. *Bosn J Basic Med Sci.* 1;21(4):422-433. doi: 10.17305/bjbms.2020.5181.
- Obál I, Nógrádi B, Meszlényi V, Patai R, Ricken G, Kovacs GG, Tripolszki K, Széll M, Siklós L, Engelhardt JI. (2019). Experimental Motor Neuron Disease Induced in Mice with Long-Term Repeated Intraperitoneal Injections of Serum from ALS Patients. *Int J Mol Sci.* 25;20(10):2573. doi: 10.3390/ijms20102573.
- Oleszak EL, Chang JR, Friedman H, Katsetos CD, Platsoucas CD. (2004). Theiler virüs enfeksiyonu: multipl skleroz için bir model. *Clin Microbiol Rev.*17(1):174-207. doi: 10.1128/CMR.17.1.174-207.2004.
- Omura T, Sano M, Omura K, Hasegawa T, Nagano A. (2004). A mild acute compression induces neurapraxia in rat sciatic nerve. *Int J Neurosci.* 114(12):1561-72. doi: 10.1080/00207450490509285.
- Petrasek T, Skurlova M, MaleninskaK, Vojtechova I, Kristofikova Z, Matuskova H, Sirova J, Vales K, Ripova D and Stuchlik A. (2016). A Rat Model of Alzheimer's Disease Based on Abeta42 and Pro-oxidative Substances Exhibits Cognitive Deficit and Alterations in Glutamatergic and Cholinergic Neurotransmitter Systems. *Front. Aging Neurosci.* 8:83. doi: 10.3389/fnagi.2016.00083
- Philips T, Rothstein JD. (2015). Rodent Models of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Curr Protoc Pharmacol.* 1;69:5.67.1-5.67.21. doi: 10.1002/0471141755.ph0567s69.
- Popovich PG, Wei P. (1997). And Bradford T. Stokes. Cellular Inflammatory Response After Spinal Cord Injury in Sprague-Dawley and Lewis Rats. *The Journal Of Comparative Neurology*, 377:443-464.
- Popp A, Jaenisch N, Witte OW, Frahm C. (2009). Identification of ischemic regions in a rat model of stroke. *PLoS One.*4(3):e4764. doi: 10.1371/journal.pone.0004764.
- Procaccini C, De Rosa V, Pucino V, Formisano L, Matarese G. (2015). Animal models of Multiple Sclerosis. *Eur J Pharmacol.*, 15;759:182-91. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.042.
- Ransohoff RM. (2012). Animal models of multiple sclerosis: the good, the bad and the bottom line. *Nat Neurosci.* 26;15(8):1074-7. doi: 10.1038/nn.3168.
- Ridlen R, McGrath K, Gorrie CA. (2022). Animal models of compression spinal cord injury. *J Neurosci Res.*100(12):2201-2212. doi: 10.1002/jnr.25120.
- Ronchi G, Morano M, Fregnan F, Pugliese P, Crosio A, Tos P, Geuna S, Haastert-Talini K and Gambarotta G. (2019). The Median Nerve Injury Model in Pre-clinical Research – A Critical Review on Benefits and Limitations. *Front. Cell. Neurosci.* 13:288. doi: 10.3389/fncel.2019.00288

- Schmidt A, Hoppen M, Strecker JK, Diederich K, Schäbitz WR, Schilling M, Minnerup J.(2012). Photochemically induced ischemic stroke in rats. *Exp Transl Stroke Med.* 9;4(1):13. doi: 10.1186/2040-7378-4-13.
- Simola N, Morelli M, Carta AR.(2007). The 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Neurotox Res.* 11(3-4):151-67. doi: 10.1007/BF03033565.
- Somayajulu-Nițu M, Sandhu JK, Cohen J, Sikorska M, Sridhar TS, Matei A, Borowy-Borowski H, Pandey S. (2009). Paraquat induces oxidative stress, neuronal loss in substantia nigra region and parkinsonism in adult rats: neuroprotection and amelioration of symptoms by water-soluble formulation of coenzyme Q10. *BMC Neurosci.* 27;10:88. doi: 10.1186/1471-2202-10-88.
- Sommer CJ. (2017). Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathol.* 133(2):245-261. doi: 10.1007/s00401-017-1667-0. Epub 2017 Jan 7.
- Song, P., Han, T., Xiang, X. et al. (2020). The role of hepatocyte growth factor in mesenchymal stem cell-induced recovery in spinal cord injured rats. *Stem Cell Res Ther* 11:178 <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01691-x>
- Taoka Y, Okajima K. (1998). Spinal cord injury in the rat, *Progress in Neurobiology*, 56(3): 341-358, ISSN 0301-0082, [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00049-5](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00049-5).
- Tomruk C, Şirin C, Buhur A, Kılıç KD, Çetin EÖ, Erbaş O, Uyanıkgil Y. (2018). The four horsemen of neurodegenerative diseases Alzheimer, Parkinson, Huntington and amyotrophic lateral skleroz; clinical definition and experimental models. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*, 4(1):37-43. doi: 10.5606/fng.btd.2018.006
- Traystman RJ (2003). Animal Models of Focal and Global Cerebral Ischemia, *ILAR Journal*, 44(2): 85–95. doi.org/10.1093/ilar.44.2.85
- Varier, P; Raju, G.; Madhusudanan, P; Jerard, C.; Shankarappa, S.A. (2022). A Brief Review of In Vitro Models for Injury and Regeneration in the Peripheral Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 816. doi.org/10.3390/ijms23020816
- Vela FJ, Martínez-Chacón G, Ballestín A, Campos JL, Sánchez-Margallo FM, Abellán E. (2020). Animal models used to study direct peripheral nerve repair: a systematic review. *Neural Regen Res.* 15(3):491-502. doi: 10.4103/1673-5374.266068.
- Verma R, Viridi JK, Singh N, Jaggi AS. (2019). Animals models of spinal cord contusion injury. *Korean J Pain.* 32(1):12-21. doi: 10.3344/kjp.2019.32.1.12.
- Waku I, Magalhães MS, Alves CO, de Oliveira AR. (2021). Haloperidol-induced catalepsy as an animal model for parkinsonism: A systematic review of experimental studies. *Eur J Neurosci.* 53(11):3743-3767. doi: 10.1111/ejn.15222.
- Wang CX, Yang Y, Yang T, Shuaib A. (2001). A focal embolic model of cerebral ischemia in rats: introduction and evaluation. *Brain Research Protocols.* 7(2); 115-120, ISSN 1385-299X, [https://doi.org/10.1016/S1385-299X\(01\)00049-6](https://doi.org/10.1016/S1385-299X(01)00049-6).
- Wrangel C, Schwabe K, John N, Krauss JK, Alam M. (2015). The rotenone-induced rat model of Parkinson's disease: behavioral and electrophysiological findings. *Behav Brain Res.* 15;279:52-61. doi: 10.1016/j.bbr.2014.11.002.

- Young ve Welsh CR, Welsh CJ. (2008) Animal Models of Multiple Sclerosis. *Sourcebook of Models for Biomedical Research*.:665–76. doi: 10.1007/978-1-59745-285-4\_69.
- Zarei- Kheirabadi M, Sadrosadat H, Mohammadshirazi A, et al. (2020). Human embryonic stem cell-derived neural stem cells encapsulated in hyaluronic acid promotes regeneration in a contusion spinal cord injured rat. *International Journal of Biological Macromolecules* <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.219>
- Zhang L, Zhang RL, Jiang Q, Ding G, Chopp M, Zhang ZG. (2015). Focal embolic cerebral ischemia in the rat. *Nat Protoc*. 10(4):539-47. doi: 10.1038/nprot.2015.036.
- Zhang M, Hugon G, Bouillot C, Bolbos R, Langlois JB, Billard T, Bonnefoi F, Li B, Zimmer L, Chauveau F. (2019). Evaluation of Myelin Radiotracers in the Lysolecithin Rat Model of Focal Demyelination: Beware of Pitfalls! *Contrast Media Mol Imaging*. 29;2019:9294586. doi: 10.1155/2019/9294586.





## *Bölüm 4*

**ADAMTS7**

*Birgül KURAL<sup>1</sup>*

*Zekeriya DÜZGÜN<sup>2</sup>*

---

1 Prof. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı  
Prof. Dr. Birgül KURAL: ORCID ID 0000-0003-0730-9660

2 Dr. Öğr. Üyesi, Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim dalı  
Dr. Öğr. Üyesi Zekeriya DÜZGÜN: ORCID ID 0000-0001-6420-6292

## GİRİŞ

Hücre dışı matrisi (ECM) temel olarak hücresel büyümenin, farklılaşmanın, göçün ve dinamik dengenin düzenlenmesinde önemli etkiler sergileyen kollajen, kollajen olmayan, elastin, proteoglikan (PG) ve glikozaminoglikandan (GAG) oluşur. GAG'lar beş gruba ayrılır: hyaluronan (HA), kondroitin sülfat (CS), dermatan sülfat (DS), heparan sülfat (HS) ve keratan sülfat (KS) (Li vd., 2022).

Trombospondin tip 1 tekrarlarına sahip bir disintegrin benzeri ve metalloproteaz alanı (ADAMTS) metalloproteinazları, bir tür salgı çinko endopeptidazlardır (Li vd., 2022). ADAMTS enzimlerinde katalitik alanından önce, bir şaperon görevi gören ve enzimi korumak için katalitik çinko ile etkileşime girecek "sistein anahtarı" bulunan bir sinyal peptidi ve bir prodomain bulunur. ADAMTS katalitik alanını, substrat spesifikliğı ve lokalizasyonu sağladığı düşünülen bir dizi parçalayıcı, trombospondin, sistein açısından zengin ve ayırıcı alanlar takip eder (Mizoguchi vd., 2021). ADAMTS proteinleri oldukça homolog metalloproteaz alanlarına sahiptir ancak substrat spesifikliğini sağlayan C-terminal yapılarında önemli ölçüde değişiklik gösterir (Chung vd., 2023).

ADAMTS proteinazları insan hastalıklarında farklı roller üstlenmektedir. Çok sayıda ADAMTS proteinazlarının aterosklerozda rolleri tanımlanmıştır. Aterosklerozun başlangıç adımlarından biri, düşük dansiteli lipoproteini (LDL'yi) bağlayan proteoglikanların aracılık ettiği bir süreç olan damar sisteminin intiması içinde LDL'nin tutulmasıdır (Chung vd., 2023). Biriken kanıtlar, ADAMTS proteazlarının doku morfogenezi ve patofizyolojik yenilenme, inflamasyon ve vasküler biyolojide, özellikle de osteoartrit gibi edinilmiş hastalıklarda önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Li vd., 2022).

ADAMTS ailesi, prokollajen, hiyalektanlar ve kırık oligomerik matris proteini (COMP) gibi hücre dışı matris proteinlerini parçalayan proteolitik aktiviteye sahip 20 üyeden oluşur (Meng vd., 2020). Bunlar farklı dallara ayrılabilir: agrekanaz (ADAMTS 1, 4, 5, 8, 9, 15 ve 20); prokollajen N-peptidaz (ADAMTS 2, 3 ve 14); COMP enzimi (ADAMTS 7 ve 12); von-Willebrand faktör proteolitik enzimi (ADAMTS13) ve orfan enzimler (ADAMTS 6, 10, 16, 17, 18 ve 19) (Li vd., 2022). Proteoglikanların katalitik bölünmesi ADAMTS1, 4, 5, 8, 9, 15 ve 20 için iyi tarif edilmiştir; ancak bu bölünme aktivitesi ateroskleroz üzerinde tutarsız etki yönleri ortaya çıkarmıştır. ADAMTS5 LDL'ye bağlandığı gösterilen proteoglikanlar biglikan ve versikanı parçalayabilmektedir. ADAMTS5'in eksikliği, proteoglikanların birikmesine ve aortta LDL parçacıklarının tutulmasının artmasına neden olur. Aterosklerotik lezyonlarda ADAMTS5 seviyeleri azalmaktadır. Hem ADAMTS4 hem de ADAMTS5 proteoglikanları parçalayabilme yeteneğine sahiptir. Ancak ADAMTS5'in kaybının aterosklerozu arttırdığı, ADAMTS4'ün kaybının ise aterosklerozu azalttığı düşünülmektedir. Bu da daha yüksek seviyedeki substrat spesifikli-

ğinin henüz tam olarak aydınlatılmadığı anlamına gelmektedir. ADAMTS3, dislipidemi yoluyla ateroskleroza katkıda bulunmaktadır. Aterosklerotik hastalığın ADAMTS4 ve ADAMTS5 için farklı yönelimi ve ADAMTS3'ün dislipidemideki potansiyel rolü, ateroskleroza bu proteinazların sürekli araştırılması ihtiyacını yansıtmaktadır (Chung vd., 2023).

### ADAMTS7

Trombospondin motifi 7'ye sahip bir disintegrin ve metaloproteaz (ADAMTS7) geni, kromozom 15 (15q24.2), üzerinde bulunur (Iwanicka vd., 2024; Petrović vd., 2023). ADAMTS7 proteini başta hücre dışı matris (ECM) proteinleri olmak üzere hücre dışı substratlara karşı proteolitik aktiviteye sahip çinko metaloproteinazların ADAMTS ailesinin bir üyesidir (Iwanicka vd., 2024; Chung vd., 2023). Bu protein bir sinyal peptidi, prodomain, metaloproteinaz, disintegrin, trombospondin, sistein açısından zengin ve spacer alanlarından oluşan ortak bir organizasyona sahip, salgılanan çinko metaloproteinazdır (MacDonald vd., 2022). İnsanlarda 1686 amino asit ile 181 kDa'luk, sıçanlarda 1595 amino asit ile 176 kDa'luk ve farede 1641 amino acid ile 178 kDa'luk proteindir (Zhao vd., 2020; Hanby vd., 2013). Bu protein kas-iskelet sistemi dokularında daha yüksek oranda eksprese olur (Liu vd., 2006). ADAMTS-7, COMP içeren kemik, kırık, sinovyum ve tendonda eksprese edilmesine ilaveten menisküs, kalp, beyin, plasenta, pankreas, karaciğer yumurtalığı, böbrek, testis, akciğer ve timüs dahil olmak üzere çeşitli dokularda eksprese edilir (Bengtsson vd., 2017; Zhang vd., 2015).

ADAMTS propeptidinin konvertazlar (furin veya furin benzeri enzimler) tarafından bölünmesi tipik olarak enzim aktivitesi için gereklidir. Furin, ADAMTS7'nin olgunlaşması için gereken ana konvertazdır (Zhang vd., 2015). Sinyal peptidinin ve pro-domainin ayrılması ile aktive olur (Petrović vd. 2023). Prodomainin genellikle enzim latentliğini korumak için gerekli olduğu kabul edilir (Zhang vd., 2025). Yapısal olarak disintegrin alanı, yedi trombospondin tekrarı, sistein açısından zengin ve katalitik alanı takip eden aralayıcı alanlar, ADAMTS7'nin substrat spesifikliğini ve lokalizasyonunu düzenler (Jaiswal ve Mishra A, 2022). Bir metaloproteinaz katalitik alanı, reprotisin tipi çinko bağlama motifi, HEXXHXXG/N/SXXHD ve aktif bölgenin yapısında önemli bir rol oynayan metiyonin kalıntısı içeren bir Met dönüşü arasında yüksek derecede dizi benzerliğine sahiptir (Zhang vd., 2025).

ADAMTS7'de toplam sekiz trombospondin tip I tekrarı ve ADAMTS7 ve ADAMTS12'yi aile üyelerinden ayıran kondroitin sülfat glikosaminoglikan (CS-GAG) bulundurması ile yüksek derecede glikosile edilmiş bir mün alanı içerir. CS-GAG ile modifiye edilmiş ADAMTS7, hem hücre dışı bir proteaz hem de bir proteoglikandır (MacDonald vd., 2022; Mizoguchi vd., 2021).

Düz kas hücrelerinde ADAMTS7'nin aşırı ekspresyonu, trombospondin 1 (TSP1) proteininin seviyesinde anlamlı bir düşüşe yol açmaktadır. Bu dü-

şüş, ADAMTS7'nin TSP1'i doğrudan parçalayabilme yeteneği ile ilişkilendirilebilir. Bu bulgular, TSP1'in ADAMTS7 için potansiyel bir substrat olduğunu ve ADAMTS7'nin vasküler hastalıklardaki rolünün aydınlatılmasında önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir (Kessler vd., 2015).

ADAMTS7 makrofajlar tarafından üretilip salgılanır ve eferositoz süreci için gereklidir. Bir metaloproteinaz olarak ADAMTS7, vasküler ECM'nin bir bileşeni olan ve aynı zamanda aterosklerotik lezyonlarda da mevcut olduğu tespit edilen, trombospondin-5 (TSP5) olarak da bilinen COMP'un bozulmasından sorumludur (Petrovič vd. 2023).

Zhao vd. (2020), serum ADAMTS7 ortalama düzeylerinin erkek hastalarda kadın hastalara göre ve sigara içen hastalarda sigara içmeyen hastalara göre daha yüksek olduğunu; albümin düzeyi ile negatif, düzeltilmiş serum kalsiyumu ile pozitif korelasyon gösterdiğini; serum COMP ve ADAMTS7 seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendiğini, damarlarda ADAMTS7 ekspresyonunun artması ve vasküler kalsifikasyon sürecinde COMP bozulmasının hızlandığı, bununda kan dolaşımında COMP fragmanlarının artmasına ve ADAMTS7'nin yükselmesine neden olabileceğini belirtmişler, daha şiddetli vasküler kalsifikasyonunda daha yüksek serum ADAMTS7 seviyelerinin olabileceği ileri sürülmüşlerdir.

Fibronektin, fibrillin mikrofibrillerinin, elastik liflerin, kollajen fibrillerin ve latent dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) bağlayıcı proteinlerin birleşmesini destekleyen temel bir matris molekülüdür ve embriyonik hücre dışı matrisin önemli bir bileşenidir (Wang vd., 2019). ADAMTS7, fibronektini, 12 farklı konumda parçalayabilmektedir (Chung vd., 2023). Diğer bir ekstraselüler matris proteini olan edipermal büyüme faktörü (EGF) içeren fibulin benzeri hücre dışı matris proteini 1/Fibulin-3 (EFEMP1), ADAMTS7'nin bölünme hedeflerinden biridir. ADAMTS7, ADAMTS3, matris metaloproteinaz 3 (MMP3) ve MMP7 EFEMP1'i aynı parçalanma bölgesi tercih ederek parçalar. ADAMTS7 sadece ekstraselüler matris proteinlerini parçalamakla kalmaz ayrıca TGF- $\beta$  sinyalinin düzenlenmesinde de rol oynar (Chung vd., 2023).

Bir serum proteini olan  $\alpha$ 2-makroglobulin ( $\alpha$ 2M), spesifik olmayan bir proteaz substratı olarak kullanılan, dolaşımdaki bir endoproteinaz inhibitörüdür (Somerville vd., 2004).  $\alpha$ 2M, ADAMTS7 ile etkileşir; ADAMTS7'nin bir substratıdır. ADAMTS7'nin metaloproteinaz alanı  $\alpha$ 2M'nin bölünmesi için gereklidir (Zhang vd., 2015).

Ekstraselüler matris içindeki metaloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP'ler), MMP'ler, ADAM'ler ve ADAMTS'ler dahil olmak üzere metaloproteinazların endojen inhibitörleridir. (Chung vd., 2023).



## Kardiyovasküler Hastalıklarda ADAMTS

Koroner arter hastalığı (KAH), dünyadaki en yüksek mortaliteye sahip hastalıklardan biridir (Iwanicka vd., 2024). KAH için kritik bir risk faktörü olan LDL kolesterolün bilinen düzenleyicileri olan apolipoprotein B (APOB) ve LDL reseptörü (LDLR) gibi lipid metabolizmasında yer alan genler tanımlanmıştır. Ancak, lipidlerden bağımsız olarak KAH riskine katkıda bulunan diğer biyolojik yollar üzerinde de durulmaktadır. KAH tedavisinde lipid düşürücü tedaviler mevcut olmasına rağmen tedavilerin risk oluşturma potansiyeli nedeni ile yeni terapötiklerin belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Chung vd., 2023).

ADAMTS7 eksikliğinde aterosklerozun azalması ADAMTS7'nin proaterojenik bir metaloproteinaz olduğunu düşündürmektedir. ADAMTS7 genomik lokusu ile herhangi bir lipid parametresi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu da ADAMTS'in aterosklerozdaki rolünün lipitten bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, ateroskleroza karşı ADAMTS7'yi hedefleyen tedaviler, lipid düşürme stratejisinin dışında kalan risk azaltıcı etkili bir strateji olabilir (Chung vd., 2023). ADAMTS7'nin proaterojenitesi metaloproteinaz enzimatik fonksiyonundan kaynaklanmaktadır (Chung vd., 2023).

Bugüne kadar yaklaşık 279 genomik lokus KAH ile ilişkilendirilmiştir. Kromozom 15q25.1 genomik lokusundaki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler), KAH ile önemli ölçüde ilişkilidir. ADAMTS7 yakınındaki SNP'ler ile KAH arasında bir ilişki bulunmaktadır ve bu ilişki KAH patofizyolojisinde rol oynamaktadır (Chung vd., 2023). ADAMTS7'nin spesifik SNP'leri, düz kas hücrelerinin kan damarlarında göçünü destekleyerek aterosklerotik değişikliklerin ilerlemesine yol açabilir. Genom çaplı ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), bu genin polimorfik varyantlarının KAH'ın klinik fenotipiyle ilişkisi olduğunu ve onu terapötik müdahaleler için çekici bir hedef haline getirdiğini ortaya koymuştur (Iwanicka vd., 2024).

ADAMTS7'nin çok sayıda polimorfizmi arasında birkaçı özellikle ilgi çekici görünmektedir. ADAMTS7 geninde, koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkili olan beş adet tek nükleotid polimorfizmi (SNP) bulunmaktadır. Bu SNP'ler şunlardır: rs3825807, rs1994016, rs4380028, rs79265682 ve rs28455815. Özellikle, rs3825807 SNP'sinin risk aleli A, KAH ile güçlü bir ilişki göstermektedir. Ayrıca, rs4380028 (C aleli karşısında T aleli) ve rs1994016 (C aleli karşısında T aleli) SNP'leri de KAH'da önemli bir rol oynamaktadır (Petrovič vd. 2023).. rs3825807'nin A aleli taşıyıcılığı ile yüksek toplam kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri arasında güçlü bir sinerjistik etki mevcuttur (Iwanicka vd., 2024). Koroner arterde en az %50 tıkanıklığı olan Avrupalı kökenli hastalar üzerinde yapılan çalışmada bir intronunda SNP (rs1994016) tespit edilmiş ve bu öncü SNP'nin konumu göz önüne alındığında, lokus ADAMTS7'de olduğu ifade edilmiştir (Reilly vd., 2011). rs3825807, kodlanan

ADAMTS7 proteininin olgunlaşmasını etkileyerek onun işlevselliğini etkileyebilir (Iwanicka vd., 2024). rs3825807 ADAMTS7 gen polimorfizminin A alelinin taşınması ile KAH riskinin artması arasında bir ilişki olduğunu, benzer bir ilişkinin rs1994016 SNP'nin C alelinin taşınması durumunda da gözlemlendiği ve RS7173743 polimorfizminin analizi KAH ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı raporlanmıştır (Iwanicka vd., 2024). Rs3825807 ADAMTS7 varyantının genetik önemi KAH patogenezi de GWAS tarafından doğrulanmıştır (Schunkert vd., 2011). rs3825807 SNP'nin AA genotipinin, GG homozigotlarına kıyasla kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm yönü ile önemli bir bağımsız risk faktörüdür (Pereira vd., 2016). A'dan G'ye kodlayan bir SNP'yi temsil eden rs3825807'de Ser214'ün Pro ile değişmiştir bu da protein fonksiyonunu etkiler (Yu vd., 2022). ADAMTS7'nin prodomaininde serin yerine prolin (S214P) olması düz kas hücrelerinde ADAMTS7 salgısının azalmasına yol açar (Chung vd., 2023). ADAMTS7, güçlü bir anjiyogenez inhibitörü olan trombospondin-1'i bozar. ADAMTS7 polimorfizminin bir sonucu olarak ADAMTS7 Ser214'den Pro'ya değişimi, trombospondin-1 bozulmasını etkiler. Endotel hücrelerinde ADAMTS7-Ser214'ün artırması endotel hücre göçünü ve neo-damar tüpü oluşumunu artırır. Bu da aterogenezi destekler. ADAMTS7-Ser214'ün pro-anjiyogenik etkisi, bir trombospondin-1 bloke edici antikorun varlığında azalır (Pu vd., 2020).

Rs1994016 SNP'nin C aleli durumunda, artan kolesterol ile potansiyel olarak KAH'a zemin hazırlayabilen biyolojik etkileşimler söz konusudur (Iwanicka vd., 2024). ADAMTS7'nin transkripsiyon başlangıç bölgesinde yer alan rs7173743 intergenik varyantı da umut verici bir aday risk faktörü gibi görünmektedir. rs7173743 polimorfizminin T aleli taşıyıcılığı, serum örneklerinde anormal kolesterol seviyeleri ile KAH üzerinde sinerjistik bir etki göstermiştir. Diğer taraftan, rs1994016'de anjiyografi ile teşhis edilen KAH hastalarında tespit edilmiştir. rs1994016 varyantının, ADAMTS7'nin gen ekspresyonunu ve artan mRNA düzeylerini etkileyerek periferik arter hastalığına yatkınlık oluşturabilmektedir. Ayrıca, (Iwanicka vd., 2024).

Sigara içimi 15q25.1 lokusunun kardiyoprotektif etkisini köreltmektedir. Koruyucu alel, insan aortik endotel hücrelerinde ve lenfoblastoid hücre hatlarında ADAMTS7 ekspresyonunun azalmasıyla ilişkilidir. Sigara dumanı ekstraktı, insan koroner arter düz kas hücrelerinde ADAMTS7'nin ekspresyonunu indüklemektedir. Bu da sigara içme ile ADAMTS7 arasındaki ilişki üzerinden koroner arter hastalığı için olası mekanizma için kanıt sağlamaktadır (Saleheen vd., 2017). Veriler göz önüne alındığında, koroner arter hastalığı için nikotin reseptörleri kümesinin bu lokusta sinyalinin mekanik olarak ADAMTS7 sinyaline bağlı olması mümkündür (Chung vd., 2023).

ADAMTS7'nin aterosklerozdaki rolünü çözmek için çok fazla çalışma yapılmış ve ADAMTS7'nin pro-aterojenik olduğunu ve pro-aterojenitenin katalitik fonksiyonundan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Hücresel düzeyde ADAMTS7, vasküler hücrelerin göç hızını artırabilir. Ancak göçteki bu artış ile ateroskleroz-

daki artış arasındaki bağlantı hala çözülmemiştir (Chung vd., 2023).

Monositler ve makrofajlar aterosklerotik plak oluşumunda kritik bileşenlerdir (Karsulovic vd., 2023). ADAMTS7, makrofajlar ve monositler tarafından salgılanır ve hücre dışı matriks proteinleri ile etkileşime girerek kan damarı duvar yapısını değiştirir ve stabil olmayan ateromatöz plaklar için ortam oluşumuna katkıda bulunur (Loyola vd., 2023).

Chung vd. (2024) fare modelleri kullanarak yaptıkları çalışmada düz kas hücresinde ADAMTS7'nin düz kas hücrelerinde aşırı ekspresyonunun lipid alımı ile ilgili genlerin ekspresyonunda artışına neden olduğunu; köpük hücre oluşumunu teşvik ettiğini; lezyon oluşumu sırasında birden fazla vasküler hücre tipinde indüklediğini; aort kökü lezyonlarındaki fibröz başlık kalınlığını ve düz kas hücre içeriğini azalttığını; aşırı ekspresyonunun periferik aterosklerozda 3.5 kat artışa neden olduğu ve düz kas köpük hücrelerinin genişlemesiyle aynı zamana denk geldiğini bulmuşlardır. Bu çalışma neticesinde ADAMTS7'nin plak stabilitesini azaltıcı ancak köpük hücre oluşumu artırıcı ve aterosklerozu desteklediği sonucuna varmışlardır (Chung vd., 2024).

Toraksik aort anevrizması ve diseksiyonu (TAAD), etkili erken evre tanı ve cerrahi olmayan tedaviden yoksun, hücre dışı matriksin yeniden yapılanması ile hayatı tehdit eden bir kardiyovasküler hastalıktır. ADAMTS7 insan koroner arter aterosklerozu için yeni bir lokus olarak kabul edilmektedir. ADAMTS7 aterosklerozu, yaralanma sonrası neointima oluşumunu ve vasküler kalsifikasyonu destekler. ADAMTS7 eksikliği farelerde TAAD'ı hafifletir. ADAMTS7 eksikliği, TAAD oluşumu sırasında baskılanmış inflamatuvar yanıtı ve kompleman sistemi aktivasyonuna neden olur. Plazma ADAMTS7'deki artış, insan TAAD'ı için yeni bir biyobelirteçdir (Gong vd., 2023). Karotid hasarında tümör nekroz faktörü alfa (TNF $\alpha$ ) gibi sitokinler ADAMTS7 ekspresyonunu indüklemektedir (Wang vd., 2009).

Ma vd. (2023) ADAMTS7'ye karşı AT57vac adını verdikleri bir peptid aşısı geliştirmişlerdir: Bu aşının fare karotid arter ligasyonu modellerinde intimal kalınlaşmayı etkili bir şekilde engellediğini, neointima oluşumu hafiflettiğini; hem hiperlipidemik ApoE $^{-/-}$  hem de LDLR $^{-/-}$  farelerde lipid düzeylerini düşürmeden aterosklerotik lezyonları hafiflettiğini; ve domuzlarda stentli koroner arterlerdeki intimal hiperplaziyi belirgin şekilde azalttığını bulmuşlardır. Bu sonuçlarına göre ADAMTS7'ye karşı spesifik antikor üreten AT57vac aşısının stent içi daralmayı da hafifleten yeni bir ateroskleroz aşısı olduğunu ve aterosklerotik hastalık için mevcut lipid düşürücü stratejiye tamamlayıcı bir terapötik yol olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Ma vd., 2023).

### **Kemik ve Eklem Hastalıklarında ADAMTS7**

Osteoartrit (OA) dünya çapında ağrı ve sakatlığın başlıca nedenidir. Dejenerasyona ve kıkırdak fonksiyonunun kaybına yol açan kemiğin iltihaplanması ile karakterizedir. Osteoartrit (OA), eklem kıkırdağının dejenerasyonu,

sinovit ve subkondral kemikteki değişikliklerle karakterize kronik eklem ağrısı ve fonksiyon bozukluğu sendromuyla sonuçlanır. Diyet, yaş ve obezite gibi faktörler osteoartriti etkiler ve/veya buna yol açar (Li vd., 2022). ADAMTS, osteoartritte potansiyel bir terapötik hedef olabilir ve bu makale, osteoartrit için yeni tedavi yöntemlerinin araştırılmasına teorik bir temel oluşturabilir (Li vd., 2022). ADAMTS7 osteoartritin özelliği olan kıkırdağı bozabilmektedir. ADAMTS7 düz kas hücre göçünü artırmaktadır (Chung vd., 2023).

COMP, osteoartritte iki hibritli bir maya taraması kullanılarak tanımlanan ilk ADAMTS7 substratıdır (Liu vd., 2006). COMP, tip II ve XII kollajen ve proteoglikanın sentezini teşvik ederken, tip I ve X kollajeni inhibe edebilir; böylece bu ekstraselüler bileşenlerinin stabilitesi korunur. ADAMTS-7 ve ADAMTS-12, yalnızca COMP'u parçalayıp kıkırdak yapısını yok etmekle kalmaz, aynı zamanda farklılaşmasını da etkili bir şekilde engeller (Li vd. 2022).TNF- $\alpha$ 'nın, inflamatuvar kaskad reaksiyonlarını yönlendiren en geçerli anti-tümör efektör faktörü olduğu kabul edilir (Li vd. 2022). ADAMTS7 TNF ekspresyonu artışını düzenleyerek ekstraselüler matris dishomeostazisine ve patogeneze yol açar. ADAMTS7 ile TNF- $\alpha$  arasında patolojik koşullar altında anormal hale gelebilen pozitif geri bildirim olabilmektedir (Lai vd., 2014). Bu döngü, COMP bozulmasını ve OA'nın ilerlemesini hızlandırır (Li vd. 2022). ADAMTS7, kondrosit farklılaşma hızını düzenleyen ve endokondral kemiğe olumsuz şekilde aracılık eden paratiroid hormonuyla ilişkili proteini (PTHrP) baskılar. Ayrıca, osteoklast oluşumunu da artırır. Yani, ADAMTS7 OA'de kıkırdak dejenerasyonuna ve subkondral kemikteki değişikliklere aracılık eder (Li vd. 2022).

### **Deri Hastalıklarında ADAMTS7**

Sedef hastalığı (psoriasis), otoimmün bir cilt hastalığıdır. Deriyi ve sinovyal, gözler ve damar dokuları gibi deri dışı bölgeleri etkileyebilir (Karsulovic vd., 2023). Hastalığın ciddiyeti, deri dışı tutulumun bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar bu hastalarda önemli bir ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (Loyola vd., 2023). Psoriatik hastalar, kutanöz inflamatuvar özelliklerin varlığında bile, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkları olanlara göre daha yüksek kardiyovasküler riske sahiptir (Karsulovic vd., 2023). ADAMTS7, ateromatözde ortaya çıkan bir faktör olarak tanımlandığından, psoriatik hastalarda da ölçülmektedir. Bu hastalarda serum ADAMTS7 seviyeleri yüksektir (Loyola vd., 2023).

### **Kanser Hastalıklarında ADAMTS7**

Çeşitli kanserlerde anti-kanser aktivitelerine sahip olan microRNA-654-5p (miR-654-5p), doğrudan ADAMTS7'yi hedef alarak koroner arter hastalığında kritik olan vasküler düz kas hücrelerinin göçünü ve proliferasyonunu baskılamaktadır. ADAMTS7'nin aşırı ekspresyonu da miR-654-5p'nin düz kas hücrelerinin göçü ve çoğalması üzerindeki önleyici etkisini engellemektedir (Liv d., 2023).

Osteosarkom (OS), yüksek metastatik potansiyele sahip, çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen primer malign kemik tümörüdür. Farklılaşma kaybı ve osteoblast belirteç ekspresyonunun eksikliği, osteosarkomun (OS) öne çıkan özellikleridir. ADAMTS7, osteojenik farklılaşmaya bağlı patolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Bu protein, osteojenik kemik morfojenetik proteini (BMP)2 ve doğal inhibitör COMP arasındaki dengeyi bozarak vasküler kalsifikasyonu destekler. COMP ADAMTS7'nin iyi bilinen substratıdır. ADAMTS7 COMP'u bozarak osteojenik farklılaşmaya katkıda bulunur. COMP'un ADAMTS7 aracılı bozulması, OS tedavisi için potansiyel bir terapötik hedef sağlayabilir (Wang vd., 2020).

### **Göğüs Hastalıklarında ADAMTS7**

Jaiswal ve Mishra (2022), ADAMTS7'den yoksun (ADAMTS7<sup>-/-</sup>) farelerde ev tozu akarı uyarılmış akciğer hava yolu hastalığı oluşturarak yaptıkları çalışmada, bu farelerde, eozinofilik hava yolu inflamasyonunun, mukoza hücresi metaplazisi ve Th2 immün yanıtın arttığını; akciğer dentritik hücreler tarafından alerjen alımı ve drenaj yapan mediastinal lenf noduna göç önemli ölçüde arttığını; alerjene özgü T hücresi çoğaldığını ve efektör Th2 sitokin üretimlerinin arttığını bulmuşlardır. ADAMTS7'nin dentritik hücrelerin fonksiyonunu negatif olarak düzenlediği mekanizmanın, akciğerdeki alerjik duyarlılığı ve Th2 immün tepkilerini azaltan zayıflatılmış antijen alımı ve sunum yeteneği olduğunu belirtmişlerdir. ADAMTS7'nin alerjik hava yolu hastalığında ve Th2 bağışıklığında önemli bir rol oynadığına ve astım için çekici bir hedef olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Jaiswal ve Mishra (2022)).

ADAMTS7 KAH ve pnömonide rol oynar fakat etkisi farklı yönlerde dir. ADAMTS7 eksikliği olan farelerde, influenza viral enfeksiyonlarına karşı bozulmuş adaptif bağışıklık yanıtı mevcuttur. Hücresel bağlamda, insan A549 akciğer epitel hücre hattında ADAMTS7'nin susturulmasının influenza virüsü replikasyonunu azaltmaktadır. ADAMTS7 Ser214Pro'nun hiç sigara içmeyenlere koroner arter hastalığı koruması sağlamaktadır ancak sigara içmiş olanlara bu etki görülmemiştir. ADAMTS7 Ser214Pro'nun yalnızca sürekli sigara içenler arasında pnömoni riskini önemli ölçüde artırdığını, ancak hiç sigara içmeyenler böyle olmadığı belirlenmiştir. Bu bilgiler, ADAMTS7'nin terapötik hedeflemesi hiç sigara içmeyenlerde daha etkili olabileceği, yani pnömoni riskinde artış olmadan KAH riskinde daha fazla azalma olabileceğini göstermektedir (Yu vd., 2022).

### **Böbrek hastalıklarında ADAMTS7**

Faktör H (fH), sıvı fazda ve hücre yüzeylerinde kompleman amplifikasyonunu sınırlayan çözümlü bir kompleman düzenleyici proteindir (Heeger ve Cravedi, 2023). ADAMTS7'nin substratlarından biridir. Metaloproteaz ADAMTS7 lupus böbreklerinde kompleman faktör H'nin (KFH) kontrol proteini 1-4 alanına doğrudan bağlanır ve 1-7 alanını doğrudan bozar. CFH'nin

bozulması, kompleman aktivasyonunu ve buna bağlı böbrek hasarlarını güçlendirir. Lupus nefriti veya böbrek I/R hasarı olan farelerde böbrekte ADAMTS7 protein ekspresyonunun belirgin şekilde arttığı, ancak ADAMTS7 baskılandığında kompleman aktivasyonunu ve ilgili böbrek patolojilerini hafiflediği ancak kompleman aracılı bakterisidal aktiviteyi etkilenmediği gözlenmiştir. Fizyolojik koşullarda KFH, kompleman aktivasyonunda negatif bir düzenleyici olarak görev yapar iken kompleman aracılı hastalıklarda ADAMTS7, KFH'ye doğrudan bağlanarak bozulmasına ve bu faktörün fonksiyonlarını engellemesine neden olur; sıvı fazda ve hücre yüzeyinde kompleman aktivasyonunu güçlendirir; alternatif yolu güçlendirir (<sup>b</sup>Ma vd., 2023).

### **Kadın hastalıklarında ADAMTS7**

Gebeliğin ilk trimesterinde trofoblastlar çoğalan, göç eden ve uterusun desidual stromasını istila eden ve spiral arterleri yeniden şekillendiren embriyodan türetilen tek hücrelerdir. Başarılı gebelik için uygun göç ve istila hayati öneme sahiptir. Eksik veya aşırı trofoblast istilasısı, erken gebelik kaybı ve preeklampsi gibi bazı gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilidir (Meng vd., 2020). ADAMTS7 ve bunun substratı COMP trofoblastlarda sentezlenebilmektedir (Meng vd., 2020). Zhang vd. (2020), ADAMTS7 ekspresyonu preeklampsili kadınların plasentalarında arttığı, plasenta dokularında ADAMTS7 promoter bölgelerinin hipometillenmiş olduğu raporlanmıştır. Ayrıca, insan trofoblast hatlarına demetilasyon ajanı uyguladıklarında, trofoblastlarda ADAMTS7 ekspresyonunu arttığını, aşırı yüksek seviyede ADAMTS7 ekspresyonu olduğu durumda, trofoblastların canlılığını, göçünü ve istilasının baskılandığını, diğer taraftan, ADAMTS7 genetik susturmasının trofoblastların yaşayabilirliğini, göçünü ve istilasını arttırdığını bulmuşlardır. Meng vd. (2020), trofoblastlarda TGF- $\beta$ 1'nin baskılayarak ve interlökin 1 betanın (IL-1 $\beta$ 'nin) ise arttırarak ADAMTS-7 mRNA ekspresyonunu düzenlediğini belirlemişlerdir. Ayrıca, ADAMTS-7'nin devre dışı bırakıldığı durumda fokal adezyon kinaz (FAK) Tyr-397 fosforilasyon seviyesinin azalttığını ve bu nedenle ADAMTS7'nin FAK sinyali yoluyla trofoblast istilasını düzenleyebileceğini ileri sürmüşlerdir.

### **Diyabet ve Obezitede ADAMTS7**

Tip 2 diyabetli Slovenyalı hastalardan oluşan bir kohortta ADAMTS7 rs3825807 ile miyokard enfarktüsü arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Petrovič vd., 2023). Diğer taraftan, Taştumur vd. (2021) diabetik, prediyabetik ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark belirleyememişlerdir.

### **SONUÇ**

Bir çinko metaloproteinaz olan ADAMTS7'nin hastalıkların patogenezinde rolünün bulunması bu proteini araştırmaya değer kılmaktadır ve terapötik bir hedef haline getirmektedir.

## Kaynakça

- Bengtsson, E., Hultman, K., Dunér, P., Ascitutto, G., Almgren, P., Orho-Melander, M., Melander, O., Nilsson, J., Hultgårdh-Nilsson, A., & Gonçalves, I. (2017). ADAMTS-7 is associated with a high-risk plaque phenotype in human atherosclerosis. *Scientific reports*, 7(1), 3753. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03573-4>.
- Chung, A., Chang, H. K., Pan, H., Bashore, A. C., Shuck, K., Matias, C. V., Gomez, J., Yan, H., Li, M., & Bauer, R. C. (2024). ADAMTS7 promotes smooth muscle cell foam cell expansion in atherosclerosis. *bioRxiv : the preprint server for biology*, 2024.02.26.582156. <https://doi.org/10.1101/2024.02.26.582156>.
- Chung, A., Reilly, M. P., & Bauer, R. C. (2023). ADAMTS7: A novel therapeutic target in atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*, 25(8), 447–455. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01115-0>.
- Gong, Z., Huang, J., Wang, D., Yang, S., Ma, Z., Fu, Y., Ma, Q., & Kong, W. (2023). ADAMTS-7 deficiency attenuates thoracic aortic aneurysm and dissection in mice. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 101(3), 237–248. <https://doi.org/10.1007/s00109-023-02284-w>.
- Hanby, H. A., & Zheng, X. L. (2013). Biochemistry and physiological functions of ADAMTS7 metalloprotease. *Advances in biochemistry*, 1(3), 10.11648/j.ab.20130103.11. <https://doi.org/10.11648/j.ab.20130103.11>.
- Heeger, P. S., & Cravedi, P. (2023). Cleaving it all behind: ADAMTS7 degrades factor H. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 34(2), 182–183. <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000030>.
- Iwanicka, J., Balcerzyk-Matić, A., Iwanicki, T., Mizia-Stec, K., Bańka, P., Filipecki, A., Gawron, K., Jarosz, A., Nowak, T., Krauze, J., & Niemiec, P. (2024). The association of ADAMTS7 gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease occurrence and cardiovascular survival in the Polish population: A case-control and a prospective cohort study. *International journal of molecular sciences*, 25(4), 2274. <https://doi.org/10.3390/ijms25042274>.
- Jaiswal, A. K., & Mishra, A. (2022). ADAMTS7 attenuates house dust mite-induced airway inflammation and Th2 immune responses. *Lung*, 200(3), 305–313. <https://doi.org/10.1007/s00408-022-00538-x>.
- Karsulovic, C., Loyola, K., Cabrera, R., Perez, C., & Hojman, L. (2023). Non-canonical WNT/Wnt5a pathway activity in circulating monocytes of untreated psoriatic patients: An exploratory study of its association with inflammatory cytokines and cardiovascular risk marker-ADAMTS7. *Biomedicines*, 11(2), 577. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020577>.
- Kessler, T., Zhang, L., Liu, Z., Yin, X., Huang, Y., Wang, Y., Fu, Y., Mayr, M., Ge, Q., Xu, Q., Zhu, Y., Wang, X., Schmidt, K., de Wit, C., Erdmann, J., Schunkert, H., Aherrahrou, Z., & Kong, W. (2015). ADAMTS-7 inhibits re-endothelialization of injured arteries and promotes vascular remodeling through cleavage of thrombospondin-1. *Circulation*, 131(13), 1191–1201. <https://doi.org/10.1161/>

CIRCULATIONAHA.114.014072.

- Lai, Y., Bai, X., Zhao, Y., Tian, Q., Liu, B., Lin, E. A., Chen, Y., Lee, B., Appleton, C. T., Beier, F., Yu, X. P., & Liu, C. J. (2014). ADAMTS-7 forms a positive feedback loop with TNF- $\alpha$  in the pathogenesis of osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(8), 1575–1584. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203561>.
- Li, L., Wang, S., Wang, M., Liu, G., Yang, Z., & Wang, L. (2023). miR-654-5p suppresses migration and proliferation of vascular smooth muscle cells by targeting ADAMTS-7. *Cells, tissues, organs*, 212(4), 285–292. <https://doi.org/10.1159/000524677>.
- Li, T., Peng, J., Li, Q., Shu, Y., Zhu, P., & Hao, L. (2022). The mechanism and role of ADAMTS protein family in osteoarthritis. *Biomolecules*, 12(7), 959. <https://doi.org/10.3390/biom12070959>.
- Liu, C. J., Kong, W., Ilalov, K., Yu, S., Xu, K., Prazak, L., Fajardo, M., Sehgal, B., & Di Cesare, P. E. (2006). ADAMTS-7: A metalloproteinase that directly binds to and degrades cartilage oligomeric matrix protein. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 20(7), 988–990. <https://doi.org/10.1096/fj.05-3877fj>.
- Loyola, K., Karsulovic, C., Cabrera, R., Perez, C., & Hojman, L. (2023). New markers for cardiovascular disease in psoriatic patients: Preliminary study on monocyte phenotype, ADAMTS7, and mTOR activity. *Metabolites*, 13(1), 116. <https://doi.org/10.3390/metabo13010116>.
- Ma, Z., Mao, C., Chen, X., Yang, S., Qiu, Z., Yu, B., Jia, Y., Wu, C., Wang, Y., Wang, Y., Gu, R., Yu, F., Yin, Y., Wang, X., Xu, Q., Liu, C., Liao, Y., Zheng, J., Fu, Y., & Kong, W. (2023). Peptide vaccine against ADAMTS-7 ameliorates atherosclerosis and postinjury neointima hyperplasia. *Circulation*, 147(9), 728–742. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061516>.
- <sup>b</sup>Ma, Z., Mao, C., Jia, Y., Yu, F., Xu, P., Tan, Y., Zou, Q. H., Zhou, X. J., Kong, W., & Fu, Y. (2023). ADAMTS7-mediated complement factor h degradation potentiates complement activation to contributing to renal injuries. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 34(2), 291–308. <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000004>.
- MacDonald, B. T., Keshishian, H., Mundorff, C. C., Arduini, A., Lai, D., Bendinelli, K., Popp, N. R., Bhandary, B., Clauser, K. R., Specht, H., Elowe, N. H., Laprise, D., Xing, Y., Kaushik, V. K., Carr, S. A., & Ellinor, P. T. (2022). TAILS identifies candidate substrates and biomarkers of ADAMTS7, a therapeutic protease target in coronary artery disease. *Molecular & cellular proteomics : MCP*, 21(4), 100223. <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2022.100223>.
- Meng, Y. H., Zhang, J. B., Sun, Y. L., & Liu, X. L. (2020). ADAMTS-7 regulates the focal adhesion kinase signaling and promotes invasiveness of trophoblasts in early pregnancy. *Placenta*, 92, 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.02.010>.
- Mizoguchi, T., MacDonald, B. T., Bhandary, B., Popp, N. R., Laprise, D., Arduini, A., Lai, D., Zhu, Q. M., Xing, Y., Kaushik, V. K., Kathiresan, S., & Ellinor, P. T.



- (2021). Coronary disease association with ADAMTS7 is due to protease activity. *Circulation research*, 129(4), 458–470. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319163>.
- Pereira, A., Palma Dos Reis, R., Rodrigues, R., Sousa, A. C., Gomes, S., Borges, S., Ornelas, I., Freitas, A. I., Guerra, G., Henriques, E., Rodrigues, M., Freitas, S., Freitas, C., Brehm, A., Pereira, D., & Mendonça, M. I. (2016). Association of ADAMTS7 gene polymorphism with cardiovascular survival in coronary artery disease. *Physiological genomics*, 48(11), 810–815. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00059.2016>.
- Petrovič, D., Nussdorfer, P., & Petrovič, D. (2023). The rs3825807 polymorphism of ADAMTS7 as a potential genetic marker for myocardial infarction in Slovenian subjects with type 2 diabetes mellitus. *Genes*, 14(2), 508. <https://doi.org/10.3390/genes14020508>.
- Pu, X., Chan, K., Yang, W., Xiao, Q., Zhang, L., Moore, A. D., Liu, C., Webb, T. R., Caulfield, M. J., Samani, N. J., Zhu, J., & Ye, S. (2020). Effect of a coronary-heart-disease-associated variant of ADAMTS7 on endothelial cell angiogenesis. *Atherosclerosis*, 296, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.015>.
- Reilly, M. P., Li, M., He, J., Ferguson, J. F., Stylianou, I. M., Mehta, N. N., Burnett, M. S., Devaney, J. M., Knouff, C. W., Thompson, J. R., Horne, B. D., Stewart, A. F., Assimes, T. L., Wild, P. S., Allayee, H., Nitschke, P. L., Patel, R. S., Myocardial Infarction Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium, Martinelli, N., ... Rader, D. J. (2011). Identification of ADAMTS7 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with myocardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: two genome-wide association studies. *Lancet (London, England)*, 377(9763), 383–392. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61996-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61996-4).
- Saleheen, D., Zhao, W., Young, R., Nelson, C. P., Ho, W., Ferguson, J. F., Rasheed, A., Ou, K., Nurnberg, S. T., Bauer, R. C., Goel, A., Do, R., Stewart, A. F. R., Hartiala, J., Zhang, W., Thorleifsson, G., Strawbridge, R. J., Sinisalo, J., Kanoni, S., Sedaghat, S., ... Reilly, M. P. (2017). Loss of cardioprotective effects at the ADAMTS7 locus as a result of gene-smoking interactions. *Circulation*, 135(24), 2336–2353. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022069>.
- Schunkert, H., König, I. R., Kathiresan, S., Reilly, M. P., Assimes, T. L., Holm, H., Preuss, M., Stewart, A. F., Barbalic, M., Gieger, C., Absher, D., Aherrahrou, Z., Allayee, H., Altshuler, D., Anand, S. S., Andersen, K., Anderson, J. L., Ardissino, D., Ball, S. G., Balmforth, A. J., ... Samani, N. J. (2011). Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nature genetics*, 43(4), 333–338. <https://doi.org/10.1038/ng.784>.
- Somerville, R. P., Longpré, J. M., Apel, E. D., Lewis, R. M., Wang, L. W., Sanes, J. R., Leduc, R., & Apte, S. S. (2004). ADAMTS7B, the full-length product of the ADAMTS7 gene, is a chondroitin sulfate proteoglycan containing a mucin domain. *The Journal of biological chemistry*, 279(34), 35159–35175. <https://doi.org/10.1074/jbc.M402380200>.

- Taştemur, M., Beysel, S., Hepşen, S., Öztekin, S., Çakal, E., Akdağ, İ., & Yıldız, M. (2021). Investigating ADAMTS7 and ADAMTS12 levels in prediabetic and Type 2 diabetic patients. *Biomarkers in medicine*, 15(10), 753–760. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0161>.
- Wang, C., Chen, Y., Xiang, H., Wu, X., Tang, Q., Ma, X., & Zhang, L. (2020). ADAMTS7 degrades Comp to fuel BMP2-dependent osteogenic differentiation and ameliorate oncogenic potential in osteosarcomas. *FEBS open bio*, 10(9), 1856–1867. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12939>.
- Wang, L., Zheng, J., Bai, X., Liu, B., Liu, C. J., Xu, Q., Zhu, Y., Wang, N., Kong, W., & Wang, X. (2009). ADAMTS-7 mediates vascular smooth muscle cell migration and neointima formation in balloon-injured rat arteries. *Circulation research*, 104(5), 688–698. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.188425>.
- Wang, L. W., Nandadasa, S., Annis, D. S., Dubail, J., Mosher, D. F., Willard, B. B., & Apte, S. S. (2019). A disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motif 9 (ADAMTS9) regulates fibronectin fibrillogenesis and turnover. *The Journal of biological chemistry*, 294(25), 9924–9936. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.006479>.
- Yu, Z., Zekavat, S. M., Haidermota, S., Bernardo, R., MacDonald, B. T., Libby, P., Finucane, H. K., & Natarajan, P. (2022). Genome-wide pleiotropy analysis of coronary artery disease and pneumonia identifies shared immune pathways. *Science advances*, 8(16), eabl4602. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abl4602>.
- Zhang, L., Zhao, F., Li, C., Li, H., Tang, Q., Chen, Y., Yao, Y., Ding, Z., Xu, Y., Chen, A., & Liu, S. (2020). Hypomethylation of DNA promoter upregulates ADAMTS7 and contributes to HTR-8/SVneo and JEG-3 cells abnormalities in pre-eclampsia. *Placenta*, 93, 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.02.013>.
- Zhang, Y., Lin, J., & Wei, F. (2015). The function and roles of ADAMTS-7 in inflammatory diseases. *Mediators of inflammation*, 2015, 801546. <https://doi.org/10.1155/2015/801546>.
- Zhao, W., Wang, Y., Kong, W., & Zhao, H. D. (2020). Elevated serum cartilage oligomeric matrix protein and the metalloproteinase-ADAMTS7 levels are associated with vascular calcification in maintenance hemodialysis patients. *Seminars in dialysis*, 33(4), 322–329. <https://doi.org/10.1111/sdi.12885>.



## *Bölüm 5*

# **GLANDULAE MAMMARIA, LENFATİK DRENAJ, MEME KANSERİ VE GÖRÜNTÜLEMESİ**

*Serkan ÖNER<sup>1</sup>*

*Rukiye Sümeyye BAKICI<sup>2</sup>*

---

1 Doç. Dr., İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, serkan.oner@bakircay.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7802-880X

2 Arş. Gör. Dr., Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı, sumeyyebakici@karabuk.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-8008-7174

## 1. Giriş

Meme hem kadınlarda hem de erkeklerde bulunmasına karşın kadınlarda iyi gelişmiş bir organdır. Regio pectoralis'te yer alan fascia superficialis'in içindeki derinin özelleşmiş yapılarıdır. Sternum'dan linea axillaris mediana'ya kadar uzanmaktadır. Yağ doku, fibröz doku, süt bezleri, sinirler, kan ve lenf damarları içerir. Meme bezleri, modifiye ter bezleri olduğundan özel bir kapsülleri veya kılıfları yoktur. Meme, dikey ve yatay olarak meme ucundan geçen çizgilerle dört kadrana ayrılır. Bunlar üst-dış (supero-lateral), üst-iç (supero-medial), alt-dış (infero-lateral) ve alt-iç (infero-medial) bölüme ayrılır.

Memenin lenfatik drenajını bilmek kanserin hızla gelişimi ve devamında yayılımı (metastazı) için çok önemlidir. Meme kanseri venöz yolla veya direkt invazyonla kanser tutulumu yapabilir. Görüntüleme yöntemleri, memedeki anomalilerin saptanmasında, varyasyon durumlarında, benign ve malign patolojilerin ayırt edilmesi amacıyla kullanılan tıbbi tekniklerdir.

## 2. Glandula Mammaria (Glandula Mamma) Anatomisi

Süt bezleri yani glandula (gl.) mammaria kökeni epidermis'ten almaktadır. İnsanda cinsiyet fark etmeksizin embriyonel dönemin ikinci ayında gövde yanlarında oluşmaya başlamaktadır. Erkeklerde hayatları süresince rudimenter durumlarını korurlar. Dişilerde ise ergenlik dönemine kadar çok yavaş olarak büyürken, ovarium'un salgı yapmasıyla memelerin büyümesi hızlanır. Ayrıca gebelik durumunda salgılanan hormonların etkisiyle süt salınımına hazır hale gelir.

Gl. mammaria göğüs kafesinin ön yüzünde bilateral olarak bulunmaktadır. Fascia superficialis'in iki yaprağı arasında yer alır. Buldukları yer ve şekil bakımından ırklar, bireyler arasında farklılık gösterebildiği gibi aynı bireyin farklı yaş dönemlerinde de değişim gösterebilir. Genellikle armut, yarım küre, koni şeklinde ya da yassı veya sarkık da olabilir.

Normal pozisyonunda 2-6. (7.) costae hizasında yer almaktadır. İç kenarı sternum kenarından, dış kenarı ise linea axillaris mediana'ya kadar olan kısmı kaplar. Normal ağırlığı yaklaşık 150-200 gr, laktasyon döneminde büyüyerek 400-500 gr olabilir. Sağ meme genellikle sol memeye göre biraz daha küçüktür. Memenin %25'i meme başının medialinde, %75'i ise lateralinde bulunur. Tabanı hafif konkav olup musculus (m.) pectoralis major ve kısmen de m. serratus anterior'un ve m. obliquus externus abdominis'in üzerine oturur. Bu kaslarla meme dokusu arasında fascia profunda yer almaktadır.

Meme dokusunun m. pectoralis major'un alt-dış kenarından axilla çukuru-kadar uzanan kısmına processus (proc.) lateralis (proc. axillaris, spence kuyruğu) denilir. Memenin büyük kitlesine corpus mammae, meme başına papilla mammaria, iki meme arasındaki oluğa da sulcus intermammaris denilir. Meme başı hizası normalde 4. interkostal aralıkta yer almaktadır. Ancak kişiler arasında farklılık gösterebileceği gibi aynı kişinin gebelik ve laktasyon dönemlerinde de fark olabilir. Meme başının etrafındaki koyu renkli kısma areola mammae denir. Bu bölgenin derisinde pigment fazla olduğu için diğer

bölgelere nazaran daha koyu renklidir. Areola mammae ve papilla mammae gebelik döneminde geri dönüşümsüz olarak daha koyulaşabilir. Glandulae (gll.) areolares (Montgomery bezleri) denilen yağ bezleri areola mammae'da bulunur. Bu bezler gebelik ve laktasyon döneminde büyürler. Deride küçük kabartılar oluşturan tubercula Montgomery yağlı salgı yaparak bu bölgeyi korur ve bebeğin memeyi daha iyi kavramasını sağlayarak hava emmesini önler.

Meme, bez dokusu (gl. mammaria), bağ dokusu ve yağ dokusu olmak üzere üç kısımdan oluşur. Bir memedeki bez dokusu fibröz septumlar aracılığıyla 15-20 ayrı bezden (lobi glandulae mammariae) meydana gelmektedir. Bu her bir lob ise daha küçük lobi glandulae mammariae'dan oluşur. Meme bezlerinin aralarını ve etrafını bol miktarda yağ dokusu sarar. Memenin büyük bölümü laktasyon durumu haricinde yağ dokusundan oluşur. Memenin perifer kısmında yağ dokusu, merkezinde ise bez dokusu bulunmaktadır.

Memede bulunan bağ dokusu kısmı ise; meme bezini saran yüzeysel fasya bez dokusu arasına fibröz bölmeler gönderir. Memenin üst yarısında fascia superficialis'in derin yaprağı (tela subcutanea), meme derisinin dermis tabakasına bağlayan bantlara ligamenta suspensoria mammaria (Cooper ligament'leri) denilir. Cooper ligament'leri sayesinde meme sarkmayıp dik pozisyonunu korur. Hamilelik ve emzirme dönemlerinde memedeki bu bağlarda uzar. Ancak laktasyon döneminden sonra bu bağlar eski boylarına dönemediği için meme önceki durumuna dönemez. Bağ dokusunu tutan meme kanserlerinde bu asıcı bağlar büzülerek kasılır ve tutunduğu meme derisini içeri doğru çeker.

Memede bulunan 15-20 tane lobun kanallarına ductus lactiferi denir ve meme başına doğru uzanarak lobun drenajını sağlar. Areola mammae yakınında bulunan 5-8 mm genişliğindeki sinus lactiferi ise süt salgısı için rezervuar görevi yapar.

**Meme Gelişimi:** Embriyonel dönemin 6. haftasında vücudun antero-lateralindeki ektoderimde bir kalınlaşma ile görülür. Axilla'dan inguinal bölgeye kadar uzanan bu kalınlaşmaya crista mammaria denir. Bir müddet sonra kalınlaşan ektoderm'den derinde mezoderm'e çöküntüler oluşturarak meme taslağı gelişir. 7. haftadan sonra crista mammaria'nın sadece bu çöküntülerinin olduğu yerde meme gelişir. Fetal hayatın geri kalan kısmında epitel hücreleri tela subcutanea'da yavaş yavaş artarak belirgin hale gelir.

*Adölesan dönemdeki (13-18 yaş arası) büyüme:* Puberteye kadar her iki cinstede meme gelişimi çok yavaş olur. Buluş çağında ovaryum hormonlarının etkisiyle meme bezi ve yağ dokusunun büyümesi hızlanır. Areola mammae ve papilla mammaria büyür, rengi koyulaşır ve sensitif sinir sonlanmaları gelişerek daha duyarlı hale gelir. Bu çağla beraber her menstrual dönemde memenin şekli biraz değişiklik gösterebilir.

*Gebelik dönemindeki meme gelişimi:* Gebeliğin 2. ayından itibaren gözle görülür şekilde memede büyüme olur. Areola mammae ve papilla mammaria'da pigment artışının meydana gelmesiyle rengi koyulaşır. İlk altı ayda süt

kanallarında, son üç ayda ise süt salgısı yapacak kısımlarında gelişim gösterir. Yağ dokusu ise tamamına yakınında yerini parankim dokuya bırakır.

Doğumla beraber ilk 2-3 günde salgılanan süt, sarımtırak renkli ve daha yoğun olup colostrum denir. Daha sonraki günlerde ise normal süt salınımı olur. Laktasyon dönemi bittiğinde memedeki süt salınımı biter. Bununla beraber meme eski haline dönmeye başlar. Sinus'lar ve süt kanalları eski haline almasına karşın salgı yapan kısım ise daha gevşek bir hal alır. Meme öncekine göre daha gevşek, geniş ve sarkık durumda kalır.

*Memenin menopoza dönemindeki durumu:* Menstruasyonun kesilmesinden sonra meme bezi dokusu puberteden önceki hale döner. Ancak daha sarkık bir durumda olur.

Klinikte; meme dokusunun hiç bulunmaması amastia, meme ucunun bulunmaması athelia, meme ucu birden fazla bulunması polythelia, ikiden fazla meme bulunması ise polymastia olarak adlandırılır.

Memenin arterleri; arteria (a.) thoracica interna'nın dalı olan rami (rr.) mammaria mediales, a. thoracica laterales'in dalı rr. mammaria laterales ve a. intercostalis posterior'un dalı olan rr. mammaria laterales'ten beslenir.

Venleri; meme başının etrafında daire şeklinde olan plexus venosus areolaris yani Haller pleksusu denilir. Bu bezden ve ağdan gelen venler vena (v.) axillaris ve v. thoracica interna'ya drene olur. Venae (vv.) intercostales'ler vertebral venöz sistemle bağlantılı olduğu için meme kanseri türleri, sinir sistemine ve kemiklere metastaz yapabilirler.

Sinirleri; 2.-6. nervus (n.) intercostalis'lerin ramus (r.) cutaneus lateralis ve anterior'larından ayrılan rr. mammaria mediales ve laterales'ten innerve olur. Bu lifler sensitif liflerle beraber sempatik liflerde taşımaktadır. Memedeki süt salınımı ise gl. hypophysialis ve ovarium'dan salgılanan hormonlar tarafından kontrol edilmektedir.

### 3. Glandulae Mammaria'nın Lenfatik Drenajı

Memenin lenfatik drenajı lobları arasında bulunan bağ dokusu ve ductus lactiferi'nin duvarındaki subareolar lenfatik pleksustan başlar. Meme bezinin merkez kısmında yer alan lenf damarları, areola mammae'daki lenfatik pleksus ile bağlantı kurar. Aynı zamanda üzerine oturduğu derin fascia'daki ince lenf damarlarının oluşturduğu pleksus ile de bağlantısı vardır. Meme bezinden çıkan efferent lenf damarları koltuk altındaki lenf nodlarından nodi lymphoidei axillares pectorales'e, bir kısmı da nodi lymphoidei axillares subscapulares'e açılırlar. Meme dokusunun üst kısmından çıkan bir takım lenf damarları nodi lymphoidei axillares apicales'e açılır. Bu damarlar bazen nodi axillares deltoideopectorales (infraclaviculares) veya küçük bir kısmı nodi lymphoidei interpectoriales'e uğradıktan sonra apikal nodüllere açılır. Meme bezinin efferentlerinin %75'i koltuk altında bulunan lenf nodlarına, geriye kalanı bezin laterali ve medialinden gelen lenf damarları nodi parasternales'e (paramammarii) açılır.

Meme derisi ve areola mammae'daki lenf pleksusundan gelen lenf damarları m. serratus anterior'un yüzeyindeki lenf damarlarıyla birlikte nodi lymphoidei axillares pectorales'e açılır. Memenin medial kısmındaki deriden gelen lenf damarları nodi parasternales'e açılır ve aynı zamanda karşı memenin aynı lenf nodlarına da bağlanır. Memenin üst kısım derisinden birkaç lenf damarı clavicula'nın önünden geçerek boyunda nodi cervicales profundi inferiores'e açılır.

Kısaca memenin dış ve alt kısmı aksiller, iç kısmı parasternal ve üst kısmı da supraklavikular lenf nodüllerine açılır. Aksillar lenf nodlarından gelen lenfa infraklavikular ve supraklavikular lenf nodlarına, ardından üst ekstremitayı drene eden truncus lymphaticus subclavius'a dökülür. Parasternal lenf nodları, toraks iç organlarını drene eden truncus broncomediastinalis'e dökülür. Daha sonra bu truncus'lar kendi aralarında birleşip baş ve boynu drene eden truncus jugularis'le birleşerek sağda ductus lymphaticus dexter'de, solda ise ductus thoracicus'da sonlanır.

#### 4. Meme Kanseri

Meme lezyonları benign ve malign olarak değerlendirilir. Fibrokistik değişiklikler, meme bezinin yapısı olgunlaşma ve gerilemesi (menopoz gibi) sırasında kadınların yaklaşık %80'inde hormonal döngüdeki değişikliklere bağlı olarak iç salgı bezlerinde görülebilen benign durumları kapsayan terimdir. Fibroadenoma, genç erişkin kadınlarda sık görülen, memedeki bağ doku stromasındaki artışla seyreden bez epitelinin benign bir tümürüdür.

Meme kanseri kadınlarda özellikle menopoz sonrası dönemde daha sık görülen malign bir hastalıktır. Yayılan karsinoma Cooper bağlarını tutarak bağların çekilmesine, büzülmesine ve üzerinde bulunan deride gamzeye neden olur. Bu durum portakal kabuğu (peau d'orange) görünümüne sebep olur. Özellikle inflamatuvar meme kanserlerindeki ileri dönem bulgu görüntüsü olarak bilinmektedir. Deri altında bulunan lenfatik dolaşımda yayılması, oluşan tıkanma sonrasında görülen derideki genişleme ve ödeme neden olur. Lenfatik dolaşımda ve venöz dolaşımda meydana gelen bağlantılar sayesinde oluşan uzak metastazı akciğer, plevra, karaciğer, kemikler ve beyne olabilir.

Meme tümörleri en çok (%50-60) üst dış kadranda görülür. Meme kanserleri tipik olarak lenfatik metastaz oluşumunda öncelikle nodi lymphoidei axillares'e doğru gözlenir. Buradaki lenf nodlarına yerleşim gösteren kanser hücreleri, tümör için bir yuva oluşturur. Lenfatik damarlar ve nodi lymphatici cervicales, nodi lymphatici axillares ve nodi lymphatici parasternales aralarındaki bağlantılarla memeden nodi lymphatici supraclaviculares'e, karşı memeye veya abdomen'e metastaz görülebilir. Memenin lenfatik drenajının büyük kısmı (%75) axillar lenf nodlarına olduğu için en çok buraya metastaz yapar. Daha sonra kanser hücreleri bu lenf nodlarını geçerek infraklavikular ve supraklavikular lenf nodlarını tutmuş veya direkt genel dolaşıma katılmış olabilir. Cerrahi ile alınan axillar lenf nodları veya damarlarının radyoterapi sonucunda zarar görmesinden dolayı üst ekstremitede lenfödem ortaya çıkabilir.

Vv. intercostales posteriores, corpus vertebrae'lar boyunca yer alan v. azygos ve v. hemiazygos'a drene olurlar. Medulla spinalis'i çevreleyen plexus venosus vertebralis internus ile bağlantı kurar. Kanser hücreleri memeden vertebra'ya buradan da kafatası ve beyne metastaz yapabilirler.

Kanser hücreleri komşu organlara da invazyon gösterebilirler. Meme kanseri hücreleri spatium retromammaria'ya (bursa) yerleşebilir, m. pectoralis major'u örten fascia pectoralis'i tutar ya da interpektoral lenf nodlarına metastaz yapabilirler. Kasta meydana gelen büzülme sonucunda memenin yukarı çekilmesi meme kanserinin ilerlemiş olduğunun bir göstergesidir.

Benign meme hastalıkları; mastit, fibrokistik değişiklikler (kistler, stromal fibrozis, orta derecede epitelyal hiperplazi ve apokrin metaplazi), fibroadenoma, filloid tümör, radial skar-kompleks sklerozan lezyon, yağ nekrozu, soliter intraduktal papillom, intramammarian lenf nodu, adenozis, sklerozan adenozis yer almaktadır. Atipik hiperplazi (lobüler/ ductal), sklerozan adenom ve hiperplazi lezyonları kanser gelişimini artırmaktadır.

Malign meme hastalıkları; lobüler karsinoma in-situ, ductal karsinoma in-situ, invaziv ductal karsinom (tübüler karsinom, medullar karsinom, papillar karsinom, müsinöz karsinom) invaziv lobuler karsinom, paget, enflamatuvar meme kanseri, filloid tümör tipleridir.

Erkek meme kanserleri toplumda nadir olarak görülür. Ancak klinik seyri ağır olabilir ve ciddi metastaz yapıncaya kadar fark edilmeyebilir. Dolayısıyla memede palpasyonla kitle gelmesi, kitlenin görünür olması ya da meme başından akıntı gelmesi meme kanseri ihtimalini düşündürmelidir. Erkek meme kanserleri genellikle invaziv ductal karsinom yaygın olarak görülür. Prostat kanseri memeye en sık metastaz yapan kanserdir. Kadınlarda olduğu gibi plevra, akciğer, karaciğer, kemik ve deriye de metastazı görülebilir.

Klinikte; memedeki sadece tümörün alınmasına lumpektomi (lumpectomy), memenin alınmasına mastektomi (mastectomy), tüm memenin ve etrafındaki dokuların (axillar lenf nodları, m. pectoralis major, m. pectoralis minor, fascia ve thorax duvarının bir kısmı da dahil edilebilir) temizlenmesine radikal mastektomi (radical mastectomy) denir. Modifiye radikal mastektomi ise pektoral kasların thorax duvarında bırakıldığı ancak tüm meme dokusunun ve axillar lenf nodlarının alındığı cerrahi işlemdir. Meme cerrahisinde en çok zarar gören sinirler arasında n. thoracicus longus ve n. thoracodorsalis görülebilir.

## 5. Memenin Görüntülenmesi

**Mamografi:** Memelerin iki plak arasında bastırılarak uygulandığı X-ışını kullanılan grafi tekniğidir. Risk grubunda olmayan ve bulgusu olmayan 30 yaş altı kadınlarda yapılmaz. Bireyler için risk yoksa 40, varsa 30 yaşından sonra yıllık tarama yapılması önerilmektedir. Özellikle 40 yaş üstü bireylerdeki meme kanserinin erken teşhisinde önemli rol oynar. Rutin Mamografide her meme için mediolateraloblik (MLO) ve kraniokaudal (CC) pozisyonlarda ikişer çekim yapılır. MLO grafilerde aksiller bölgeler çekim alanına dahil edilir.



**Ultrasonografi (US):** US, dens meme dokusuna sahip kadınlarda palpasyonla ya da mamografide saptanabilen kitlenin detaylı yapısının incelenmesinde kullanılan bir noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Meme kanseri için bir tarama yöntemi değildir. Lezyonların solid-kistik ayrımında major katkı sağlar. Bu yöntemin en önemli dezavantajı ise mikrokalsifikasyonları (<0.8 mm) gösteremez. Özellikle mamografide palpable asimetrik dansite varsa mutlaka US çekilmelidir. Ayrıca US, biyopsi sırasında iğnenin yönlendirilmesinde ya da sıvı aspirasyonunda kullanılabilir.

**Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):** Meme MRG, kanser riski yüksek olan hastalarda taramada, kanser evrelemede, pektoral kas invazyon tespitinde, diğer görüntüleme yöntemlerinde negatif olan ancak axillar lenfadenopati (LAP) görülen hastalarda, rekürrens araştırılmasında, silikon rüptüründe, iğne lokalizasyonu ve biyopsi rehberliğinde endikedir. MRG radyasyon skarı/nüks ayrımında faydalıdır. Ayrıca tedavi planlanmasında ve yanlış pozitif bulguların aydınlatılmasında kullanılabilir. Neoadjuvan kemoterapiye tümörün verdiği cevabı değerlendirmede US ve mamografiye nazaran daha etkilidir. İntravenöz kontrast madde verilerek uygulanan MRG tekniğinin radyasyon içermemesi önemli bir avantajıdır.

## 6. Sonuç

Meme kanseri teşhisinde metastatik yolları bilmek teşhiste ve tedavi planlamasında hastanın hayatı için önemlidir. Cerrahi planlama yapılırken özellikle lenf nodlarındaki tutulumunun doğru şekilde görüntülenmesi buna bağlı olarak hastanın sonraki dönemde alacağı radyoterapi bireyleri etkilemektedir. Bu noktada meme kanseri görüntülenmesinde klinisyenlere ve bu alanda yetişmekte olan klinisyen adaylarına destek olması beklenmektedir.

## Kaynakça

- Arıncı K. & Elhan A. Anatomi. 2.Cilt, 7. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi. 2020. s 401-404.
- Arifoğlu Y. Her Yönüyle Anatomi. Gözden Geçirilmiş 1. Baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi. 2017. s 140-141.
- Arifoğlu Y. BRS: Gross Anatomi.1. Baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi. 2017. p. 286-291.
- Hansen J.T. (Çev. Ed: Çelik H.H. & Denk C.C.). Netter'in Klinik Anatomisi. 2. Baskıdan Çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık. 2013. s 79-82.
- Agur A.M.R. & Dalley A.F. (Çev. Ed: Gülekon İ.N. & Peker T.V.). Moore Temel Klinik Anatomisi. 6. Baskı. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. 2020 s 192-196.
- Moore K.L.& Dalley A.F. (Çev. Ed: Şahinoğlu K.). Kliniğe Yönelik Anatomi. 4. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2007. s 72-79.
- Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ et al. Computed Body Tomography With MRI Correlation. Lippincott. 2003.
- Ödev K. Thoraks Radyolojisi. Nobel. 2005.
- Sancak T. Temel Radyoloji. Güneş Tıp Kitabevleri. 2013.
- Tuncel E. Klinik Radyoloji. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. 2012.



## *Bölüm 6*

### **BAKTERİ HÜCRE DUVAR YAPISI**

*Başak BAYKARA<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Hakkari Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, [basakbaykara@hakkari.edu.tr](mailto:basakbaykara@hakkari.edu.tr), e-mail, ORCID: 0000-0003-2207-6631.

## 1. GİRİŞ

Bakteriler, prokaryotik canlılar olmalarına rağmen biyolojik özelliklerden sorumlu, birçoğu arkelerde ve kendilerinden daha büyük ökaryot canlılarda bulunmayan çok iyi gelişmiş bir hücre yapısına sahiptirler (Wong ve Amir, 2019: 2378).

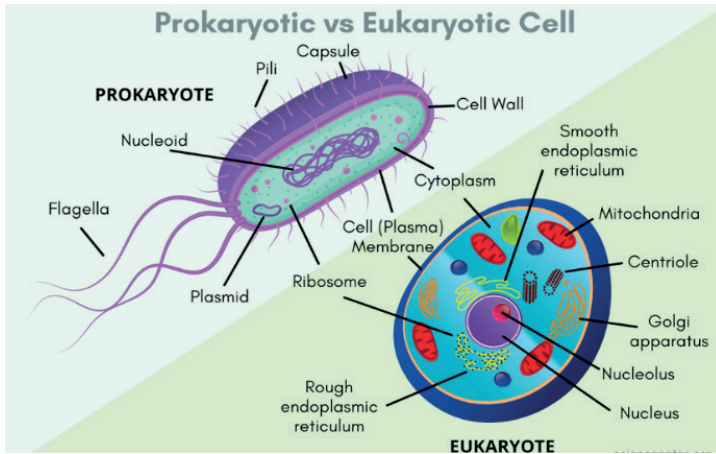
Yapılan çalışmalar çok iyi şekilde incelenen bakterilerin, yapılarında gelişmiş canlılarda da mevcut olan pek çok biyokimyasal özelliğe sahip olduğunu göstermiştir (Pickering ve diğerleri, 2019)

Hücre duvarı yapısı, canlı organizmalarda olduğu gibi bakteriye yapısal bütünlük sağlayan hücre zarfı ve hücre zarından oluşmaktadır. Hücre duvarının %95 'ini gram pozitif bakterilerde kalın bir peptidoglikan tabakası oluştururken; gram negatif bakterilerde bu oran %5-10 arasındadır (Mayer ve diğerleri, 2019).

Lipoteikoik asit gram pozitif bakterilerde hücre duvar yapısının en önemli bileşenlerinden biridir; bunun yanı sıra çoğunlukla teikoik asit ve bazı polisakaritler de bulunur. Gram negatif bakterilerde periplazmik boşluk peptidoglikan tabakaları arasında yer alarak madde alışverişinden sorumlu proteinleri ve enzimleri içerir (García-Heredia, 2023).

Bu çalışmada gram negatif ve gram pozitif bakteri hücre duvar yapısına, temel bileşenlerinin sentezine ve diğer bakteri hücre duvar yapısı elemanlarına değinilecektir.

## 2. BAKTERİ HÜCRE DUVAR YAPISININ TANIMI



Resim 1. Ökaryotik ve Prokaryotik Hücre Yapısı

(Science Notes, 2022)

Bakteri hücre duvarı yapısını, kapsül ile sitoplazmik membran arasında yer alan yapıların tümü oluşturmaktadır ve peptidoglikandan (murein) meydana gelmiştir. Hücre duvarı bakterilerde, addır. Diğer organizmalarda olduğu gibi; yapısal bütünlüğü sağlamak için bakterilerde hücre duvar yapısı bulunur (Mayer ve diğerleri, 2019: 151326).

Prokaryot canlılarda, hücre duvarı bakteriye şeklini verir ve hücre içi ve dışı protein konsantrasyon farkından dolayı oluşabilecek turgor basıncına karşı hücreyi korur. (Gale, Brown, 2015: 69-77)

### 3. GRAM BOYAMA

Gram pozitif ve negatif bakterilerin hücre duvar yapısından kaynaklı farklı boyanma özelliklerinin kullanılarak uygulandığı Gram boyama metodu pnömöni etkeni *K. pneumoniae* ile *S. pneumoniae*' i birbirinden ayırt edebilmek amacı ile Hans Christian Gram (1884) tarafından geliştirmiştir (Coico, 2005).

Gram pozitif bakterilerde çapraz örümcek ağına benzer ve üst üste çoklu tabakalar halinde sıralanmış kalın peptidoglikandan oluşan hücre duvarı kristal viyole ile muamele edildiğinde boya parçacıklarını tutar (Moyes, Reynolds, Breakwell, 2009).

Gram negatif bakterilerde hücre duvarında ince bir peptidoglikan tabakası ve alkol ile muamele edildiğinde çözünen lipid yapıda lipopolisakkarit tabakası bulunmaktadır (Alturkistani, Tashkandi, Mohammedsaleh, 2015: 72).

Gram pozitif hücre duvarı alkol ile karşılaştığında plazmolize olur ve moleküller arasına boya tanecikleri sıkışır. Gram negatif bakterilerdeki alkolün dış zardaki lipitleri çözmesi ile ince peptidoglikan tabakasındaki boya dağılarak hücrenin renginin açılmasını sağlar. Daha sonra safranin veya fuksin ikinci bir boya olarak uygulanır. Mor kristal viyole ile boyanan gram pozitif bakterilerin peptidoglikan tabakasını pembe renki fuksin etkilemez; gram pozitifler mor gram negatifler ise pembe kırmızı olur (Al-Tawil, Quiney, Pirkis, Birkett, Rooney, 2021).

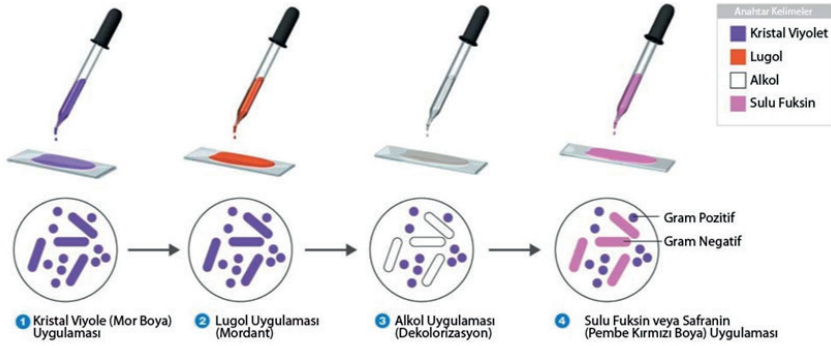
#### 3.1. Gram Boyama' nın Aşamaları

Preparat hazırlanır, lam üzerine 1 damla saf su veya serum fizyolojik damlatılır, çalışılacak mikroorganizmanın bulunduğu örnek özenin ucu ile lam üzerine alınır ve homojen olacak şekilde yayılır ardından lam kurumaya bırakılır (Lyudmila, 2018:105)

Kuruma işlemi sonrası lam bek alevinden geçirilerek fikse edilir bu sayede mikroorganizma lam üzerine akmayacak şekilde yapışmış olur. Lam üzerine kristal viyole solüsyonu dökülerek 90 saniye beklenerek, distile su yardımıyla lam ters tutularak boya uzaklaştırılır (Lyudmila, 2018:107)

Lam üzerine lugol solüsyonu dökülerek, 90 saniye beklenerek ardından distile su yardımıyla lam ters tutularak boya uzaklaştırılır. Lam üstüne alkol dökülerek 15 saniye beklenir (Bu aşamada hızlı olmak gerekir) ardından distile su ile tam ters tutularak yıkanır (Lyudmila, 2018:108)

Son olarak lam üzerine Safranin (Sulu Fuksin) dökülür 30 saniye beklenir ardından distile su yardımıyla tam ters tutularak yıkanır. Preparat kurutma kâğıdının üzerinde yatay şekilde kurumaya bırakılır (Lyudmila, 2018:109)



Resim 2. Gram Boyama aşamaları  
(Hydra Biyoteknoloji Ar-Ge, 2022)

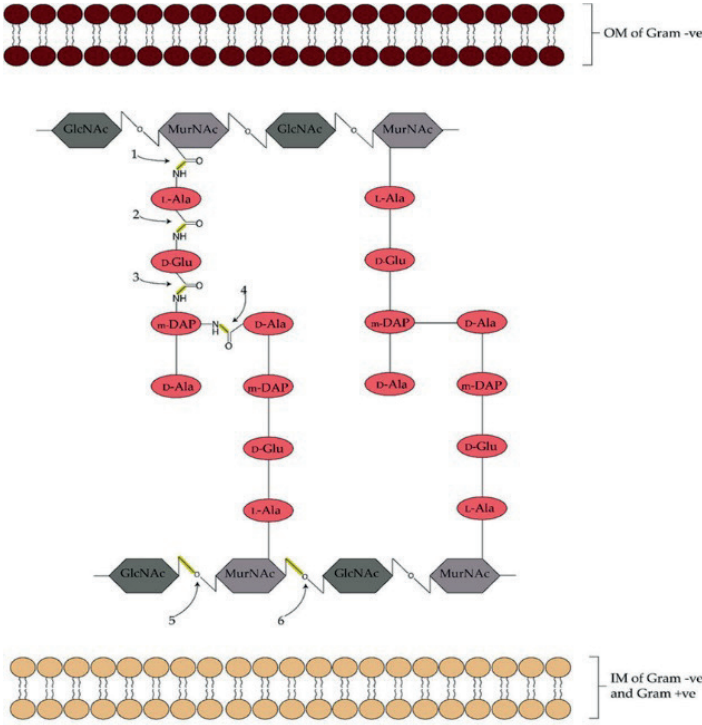
Preparata immersiyon yağı damlatılarak X100 objektifte inceleme yapılır. Mor renkli bakteriler gram pozitif, kırmızımsı pembe görülenler gram negatif bakteri olarak değerlendirilir (Lyudmila, 2018:105-110)

## 4. BAKTERİ HÜCRE DUVAR YAPISI

### 4.1. Peptidoglikan Tabakası

N-asetilmuramik asit (NAM) ve N-asetilglikozamin (NAG) 'in bir araya gelmesi ile oluşan polisakarittir yapıda tabakadır. Hücre duvarının şekli ve sıklığından sorumludur. Çok sayıda pora sahip olan bu yapı küçük yapıda maddelere karşı bariyer görevi görememektedir (García-Heredia, 2023).

Gram pozitif bakteriler sitoplazmik membranı çevreleyen peptidoglikan tabaka, böceklerin dış kabuğunu örten yapının fonksiyonuna benzer olarak ağ şeklinde bir yapıdır ancak bakteri hücre duvarında farklı olarak plazma membranına metabolitlerin geçişini sağlayacak derecede yeterli gözeneye sahiptir (Rohde, 2019).



Resim 3. Bakterileri hücre duvarı ve peptidoglikan tabakası  
(Love, Bhandari, Dobson, Billington, 2018).

Gram negatif bakterilerde ise peptidoglikan yapısı daha incedir. Peptidoglikan yapı lizozim ile muamele edildiğinde bozulmaktadır. Lizozim peptidoglikanın glikan omurgasını bozmaktadır (Bertani, Ruiz, 2018: 10).

Peptidoglikansız bakteri büyük ozmotik basınç farklarına dayanamaz, sitoplazmik membrana geçiş olur ve yapısında bozulmalar başlar, protoplast yapı ortaya çıkarak ozmotik denge oluşmadığı sürece hücre yapısındaki bozulma devam eder (Bertani, Ruiz, 2018: 10).

#### 4.2. Lipopolisakkarit Yapısı

Gram-negatif bakterilerde ince peptidoglikan yapısının üst lipopolisakkarit (LPS) tabakası bulunur, bu tabaka hastalıklarda yangının (enflamasyonun) artmasına sebep olan bir virulans (endotoksin) faktördür. Yangının şiddetine bağlı olarak septik şok meydana gelebilir (Di Lorenzo, Duda, Lanzetta, Silipo, De Castro, Molinaro, 2022).

Gram pozitif bakterilerde hücre duvarını koruyan bir dış zar bulunmadığı için lizozim peptidoglikan tabakasına zarar vererek bakterinin apoptozisine sebep olur. Gram pozitif bakteriler bu özelliklerinden dolayı penisilin gibi beta laktam antibiyotiklere gram negatiflere göre daha duyarlıdırlar (Love ve diğerleri, 2018).

### 4.3. Kapsül

Bazı bakteri türleri kapsül adı verilen protein veya hafif polisakkarit tabaka ile çevrilidir, kapsülün hafif yapışkan, kalınlığı ve yoğunluğu değişen slime tabaka (glikokaliks) olarak adlandırılır. *Bacillus anthracis* kapsülü diğer bakterilerden farklı olarak polipeptid yapıda değil protein yapıdadır (Paczosa, Meccas, 2016).

Kapsül antijenik, antifagositik ve ana virulans faktörüdür; aynı zamanda deterjan gibi toksik hidrofobik moleküllere bariyer olarak etkili olabilmekte ve konak hücre yüzeyine veya diğer bakteriler ile bağlanmayı düzenleyebilmektedir. Örneğin kapsül *Streptococcus mutans* için diş minesine yapışma ve bağlanmayı sağlar (Liu, Kimmey, Matarazzo, de Bakker, Maele Sirard, Nizet, Veening, 2021: 107-120).

## 5. BAKTERİ HÜCRE DUVAR YAPISI BİLEŞENLERİNİN SENTEZİ

### 5.1. Peptidoglikan Yapısının Sentezi

Peptidoglikan tabakası katı ağısı yapıda; peptidler ile kros bağ yapmış halat benzeri, doğrusal polisakkarit zincirleri tarafından yapılmıştır (Love ve diğerleri, 2018). Peptidoglikan N-asetil muramik asit ve N-asetilglukozaminden oluşmuş glikan omurgayla N-asetilmuramik asit (NAM)' a bağlı kısa peptid zincirlerinden oluşmaktadır (Paczosa ve Meccas, 2016).

βeta-1,4 glikozid bağları ile glikan omurgadaki tekrarlayan N-asetil muramik asit ve N-asetilglukozamin üniteleri birbirlerine bağlıdır. NAM' a bağlı diaminoasitlerin üçüncüsü diğer zincirin dördüncü ucundaki D-alanin ile NH<sub>2</sub> çapraz bağ yapar. *S. aureus* gibi gram pozitif bakterilerde bu bağları daha da uzatmak için iki aminoasit arasına bir aminoasit köprü daha ilave edilir. (Egan, Errington, Vollmer, 2020: 446-460).

Peptidoglikan sentezi beş basamakta gerçekleşmektedir. Sitoplazmada, sitoplazmik membranın iç yüzünde bulunan glukozamin enzimatik olarak MurNac' a çevrilir daha sonra UTP ile uridin difosfat-N-asetilmuramik asit üretilir (Garde ve diğerleri, 2021).

Öncüler, sitoplazmik membranda yer alan bir lipid taşıyıcıya aktarılır, disakkarit pentapeptid ünitelerinin oluşturulması ve membranın iç yüzünden dış yüzüne taşınır (Garde, Chodisetti, Reddy, 2021).

Yeni ünitenin hücre duvarındaki (gram negatiflerde periplazmik aralık) peptidoglikan zincire bağlanması ve zincirin uzaması UDP-MurNac pentapeptid uridin monofosfat (UMP) salınımı ve prifosfat bağı ile sitoplazmik membranda baktopenole (taşıyıcı bölge) bağlanmaktadır. GlcNac peptidoglikan bloğunu oluşturan disakkariti yapmak için baktopenole bağlanmış olan NAM' a bağlanır bu aşamada UDP açığa çıkar (Pazos, Peters, 2019: 92-127).

Baktopenol molekülü hücre dışında peptid proksörü olan disakkarit ile yer değiştirir, daha sonra GLcNac-MurNac disakkarit transglikozidaz enzim reaksiyonu ile oluşan enerji ile baktopenol arasındaki prifosfat linki ile bir peptidoglikan zincire bağlanır (Schneewind, Missiakas, 2019: 10).



Hücre dışında ancak membran yüzeyinin yanında olur. Bu aşamada üçüncü pozisyondaki amino asidin serbest amini (N-terminal ucu) ile prokürsörün D-alanin ucundan salınan diğer peptid zincirlerinin dördüncü pozisyonundaki D-alanin arasında peptid bağı değişimi ile çapraz bağlar oluşur burada enerjiye ihtiyaç yoktur çünkü peptid bağları değiştirilebilir (Garde ve diğerleri, 2021).

## 5.2. Teikoik Asit Sentezi

Peptidoglikan tabakasına benzer biçimde baktopenol kullanılarak yapılmış bloklardan sentezlenir. Hücrelerden bazı proteinler ve teikoik asit salınarak enzimatik olarak peptidoglikanın peptidinin N-ucuna yapışır (Caveney, Li, Strynadka, 2018: 45-58).

Teikoik ait lipoteikoik asit ile birlikte fosfatla bağlanmış, kimyasal olarak modifiye edilmiş gliserol/ riboz polimerleridir. D-alanin, şeker, kolin, antijenik belirteçler sağlayan riboz/ gliserolün hidroksiline bağlanabilir (Pazos ve Peters, 2019: 92-127). Bunlar antikorlarca ayırt edilerek bakterilerin serotipleri belirlenebilir.

## 5.3 Lipopolisakkarit Sentezi

Lipopolisakkarit; Lipit A, Kor polisakkarit (ham kor), O antijeni olmak üzere üç yapısal bölümden oluşur. (Maldonado, Sá-Correia, Valvano, 2016: 480-493).

Lipit A lipopolisakkarit için esas olan ana bileşendir ve endotoksin virulans aktivitesinden sorumludur. Yapısına yağ asidi bağlanması ile her bir dış membran fosforillenmiş glukozamin disakkarit omurgaya sahip olur (Egan, ve diğerleri, 2020: 446-460). Fosfatlar lipopolisakkarit yapıya kümelenmek amacıyla bağlanır; her bir disakkarit omurgaya karbonhidrat zinciri bağlanarak bakteriden uzayarak uzaklaşır. Bu şekilde kor polisakkariti 9-12 şekerlerden polisakkarit dallanmaları yapar (Gorman, Golovanov, 2022).

Kor bölgesinin çoğu kısmı bakterinin yaşamı için esastır. Bu bölge 2-keto-3 deoksii-oktanoat nadir bir şeker içerir. Kor dış membranını, iki değerlikli katyonlar LPS fosfatları ile bağlanarak güçlendirmiştir (Siqueira, Rôças, 2022). O antijeni kor polisakkarite bağlanmıştır ve bakteriden uzaklaşarak uzama gösterir (Maldonado ve diğerleri, 2016: 480-493).

LPS yapısından gram negatif bakterilerin sınıflandırılmasında da faydalanılmaktadır. Enterobacteriaceae ailesi üyelerinde temel yapısı itibari ile Lipit A birbiri ile ilişkili bakteriler arasında benzerlik göstermektedir. (Gorman ve Golovanov, 2022; Siqueira, Rôças, 2022).

Bakteri türlerini serotiplerine ayırmada O antijeni kullanılır. O157/H7 serotip hemolitik üremik sendrom yapan *E. coli* suşunu tanımlamaktadır (Maldonado ve diğerleri, 2016: 480-493).

Lipit A ve kor polisakkariti sitoplazmik membran yüzeyinin iç kısmında birbirini takip eden şekilde enzimatik olarak sentezlenir. O antijenin tekrar eden bölümleri bir baktopenol molekülünde toplanarak, çoğalan bir O antije-

ni zincirine transfer edilir (Garde ve diğerleri, 2021).

Bitmiş O antijen zinciri kor lipit A yapısına aktarılır. Lipopolisakkarit (LPS) molekülü dış membranın dış yüzey kısmında adezyon bölgesi boyunca yer değiştirir (Kawahara, 2021).

## **6. BAKTERİ HÜCRE DUVAR YAPISININ DİĞER BİLEŞENLERİ**

### **6.1. Flagella**

Flagellar bakteri membranlarına yerleşmiş, helikal sarmal yapmış protein alt birimlerinden meydana gelmiş iplik benzeri uzantılardır. Hareketleri membran gerilimi ile sağlanır, bakteri yüzeyinde bir veya birden fazla flagella bulunabilir (Schuhmacher, Thormann, Bange, 2015).

Flagella zehirden kaçmak ve besinlere ulaşmak için hücreye yüzme benzeri hareket yaptırarak (kemotaksis) hareketi sağlamaktadır (Belas, 2014).

### **6.2. Fimbria**

Fimbria (pili) protein alt biriminden (pilin) yapılmış, bakteri hücresinin dış kısmında saç benzeri yapıdır. Fimbria yapısal olarak halka yapmadığı için ve çapının da daha küçük olmasından dolayı morfolojik olarak flagelladan ayrılmaktadır. Bakteri yüzeyinde birkaç yüz fimbria düzenli olarak sıralanmıştır. Fimbria diğer hücrelere ve bakterilere yapışma görevini görür (Wadhwa, Berg, 2022).

**KAYNAKÇA**

- Al-Tawil, K., Quiney, F., Pirkis L., Birkett, N., Rooney, A. (2021). Gram stain microscopy in septic arthritis. *Acta Orthop Belg*, 87(3), 553-556.
- Alturkistani, A. H., Tashkandi, M. F., Mohammedsaleh M. Z. (2015). Histological Stains: A Literature Review and Case Study. *Glob J Health Sci*, 8(3), 72-9. doi: 10.5539/gjhs.v8n3p72.
- Belas, R. (2014). Biofilms, flagella, and mechanosensing of surfaces by bacteria. *Trends Microbiol*, 22(9), 517-27. doi: 10.1016/j.tim.2014.05.002.
- Bertani, B., Ruiz, N. (2018). Function and Biogenesis of Lipopolysaccharides. *EcoSal Plus*, 8(1), 10.
- Caveney, A. N., Li, F., Strynadka, N. (2018). Enzyme structures of the bacterial peptidoglycan and wall teichoic acid biogenesis pathways. *Curr Opin Struct Biol*, 53, 45-58. doi: 10.1016/j.sbi.2018.05.002.
- Coico, R. (2005). Gram staining. *Curr Protoc Microbiol*, Appendix 3. doi: 10.1002/9780471729259.mca03cs00.
- Di Lorenzo, F., Duda, A. K., Lanzetta, R., Silipo, A., De Castro, C., Molinaro, A. (2022). A Journey from Structure to Function of Bacterial Lipopolysaccharides. *Chem Rev*, 122(20), 15767-15821. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c01321.
- Egan, J. F. A., Errington, J., Vollmer, W. (2020). Regulation of peptidoglycan synthesis and remodelling *Nat Rev Microbiol*, 18(8), 446-460. doi: 10.1038/s41579-020-0366-3. Epub 2020 May 18.
- Gale, T. R., Brown D. E. (2015). New chemical tools to probe cell wall biosynthesis in bacteria. *Curr Opin Microbiol*, 27, 69-77. doi: 10.1016/j.mib.2015.07.013.
- García-Heredia, A. (2023). Plasma Membrane-Cell Wall Feedback in Bacteria. *J Bacteriol*, 205(3), e0043322. doi: 10.1128/jb.00433-22.
- Garde, S., Chodisetti, K. P., Reddy, M. (2021). Peptidoglycan: Structure, Synthesis, and Regulation. *EcoSal Plus*, 9(2). doi: 10.1128/ecosalplus.
- Gorman, A., Golovanov, P. A. (2022). Lipopolysaccharide Structure and the Phenomenon of Low Endotoxin Recovery. *Eur J Pharm Biopharm*, 180, 289-307.
- Helmenstine, A. (2022) Prokaryotic vs Eukaryotic Cells Similarities and Differences. Science Notes. <https://sciencenotes.org/prokaryotic-vs-eukaryotic-similarities-and-differences/>
- Hydra Biyoteknoloji Ar-Ge. (2022). Gram Boyama Yöntemleri <https://www.hydrabiotechnology.com/tr/blog/gram-boyama-yontemi/47> )
- Kawahara, K. (2021). Variation, Modification and Engineering of Lipid A in Endotoxin of Gram-Negative Bacteria. *Int J Mol Sci*, 22(5), 2281. doi: 10.3390/ijms22052281.
- Liu, X., Kimmey, M. J., Matarazzo, L., de Bakker, V., Maele V. L., Sirard, J., Nizet, V., Veening J. (2021). Exploration of Bacterial Bottlenecks and *Streptococcus pneumoniae* Pathogenesis by CRISPRi-Seq. *Cell Host Microbe*, 29(1), 107-120. doi:

10.1016/j.chom.2020.10.001.

- Love, J. M., Bhandari, D., Dobson, C. J. R., Billington, C. (2018). Potential for Bacteriophage Endolysins to Supplement or Replace Antibiotics in Food Production and Clinical Care. *Antibiotics*, 7(1). doi: 10.3390/antibiotics7010017.
- Lyudmila, B. (2018) Direct Gram staining and its various benefits in the diagnosis of bacterial infections. *Postgrad Med*, 130(1), 105-110. doi: 10.1080/00325481.2018.1398049.
- Maldonado, F. R., Sá-Correia, I., Valvano, A. M. (2016). Lipopolysaccharide modification in Gram-negative bacteria during chronic infection. *FEMS Microbiol Rev*, 40(4), 480-93. doi: 10.1093/femsre/fuw007.
- Mayer, C., Kluj M. R., Mühleck M., Walter A., Unsleber S., Hottmann I., Borisova M. (2019). Bacteria's different ways to recycle their own cell wall. *Int J Med Microbiol*, 309(7), 151326. doi: 10.1016/j.ijmm.2019.06.006
- Moyes, B. R., Reynolds, J., Breakwell, P. D. (2009). Differential staining of bacteria: gram stain. *Curr Protoc Microbiol*, Appendix 3C.
- Paczosa, K. M., Meccas, J. (2016). Klebsiella pneumoniae: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev*, 80(3), 629-61. doi: 10.1128/MMBR.00078-15.
- Pazos, M., Peters, K. (2019). Peptidoglycan. *Subcell Biochem*, 92:127-168. doi: 10.1007/978-3-030-18768-2\_5.
- Rohde, M. (2019). The Gram-Positive Bacterial Cell Wall. *Microbiol Spectr*, 7(3). doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0044-2018.
- Schneewind, O., Missiakas, M. D. (2019). Staphylococcal Protein Secretion and Envelope Assembly. *Microbiol Spectr*, 7(4). doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0070-2019.
- Schuhmacher, S. J., Thormann, M. K., Bange, G. (2015). How bacteria maintain location and number of flagella?. *FEMS Microbiol Rev*, 39(6), 812-22. doi: 10.1093/femsre/fuv034.
- Siqueira, F. J., Rôças N. I. (2022). Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. *Int Endod J*, 3, 512-530. doi: 10.1111/iej.13677. Epub 2022 Jan 13.
- Wadhwa, N., Berg, C. H. (2022). Bacterial motility: machinery and mechanisms. *Nat Rev Microbiol*, 20(3), 161-173. doi: 10.1038/s41579-021-00626-4.
- Wong, F., Amir, A. (2019). Mechanics and Dynamics of Bacterial Cell Lysis. *Biophys J*, 116(12), 2378-2389. doi: 10.1016/j.bpj.2019.04.040.
- Pickering, A. C., Vitry, P., Prystopiuk, V., Garcia, B., Höök, M., Schoenebeck, J., Geoghegan, J. A., Dufrêne, Y. F., Fitzgerald, R. (2019). Host-specialized fibrinogen-binding by a bacterial surface protein promotes biofilm formation and innate immune evasion. *PLoS Pathog*, 15(6), e1007816. doi: 10.1371/journal.ppat.1007816.



## *Bölüm 7*

# **SEREBRAL PALSİDE GÜNCEL FİZYOTERAPİ YAKLAŞIMLARI**

*Mehmet Ergun KAYIRAN<sup>1</sup>*

*Uğur SÖZLÜ<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup> Doctor Physiotherapist, TherapieKONZEPT Health Wellness Center, mergunkayiran@hotmail.com, ORCID No: 0000-0002-5226-0627

<sup>2</sup> Assistant Professor; Gaziosmanpaşa University, Health of Sciences, Physiotherapy and Rehabilitation Department, sozluugur@gmail.com ORCID No: 0000-0001-5171-161X

## INTRODUCTION

Serebral Palsi (SP) 500 canlı doğumdan birini etkileyen kompleks nörolojik ve ilerleyici bir üst motor nöron hasarıdır (Shepherd et al., 2017). Çeşitli risk faktörlerine bağlı gelişebildiği için doğumdan önce teşhis edilmesi zordur. Bununla beraber doğum esnasında veya doğum sonrası gelişebilecek metabolik, vasküler problemler ve travmalara bağlı olarak da gelişebilir (Swaiman K.F. 2006). SP 'nin yönetimi tipik olarak kas tonusu anomalilerine yönelik nörolojik rehabilitasyonun yanı sıra fiziksel ve iş-uğraşı terapileri içerir. Ek olarak, epilepsi, bilişsel bozukluk, görme ve işitme bozuklukları, büyüme sorunları ve gastrointestinal problemler gibi eşlik eden hastalıkların tanısı ve tedavisi, SP'li bireylerin hem klinik tablosu, hem de tedavinin seyri bakımından oldukça önemlidir (Gulati & Sondhi, 2017).

SP için terapötik müdahaleler, duyu eğitimleri, kısıtlayıcı hareket tedavisi, elektroterapi, nörogelişimsel tedavi, hiperbarik oksijen tedavisi dahil olmak üzere çok çeşitli yaklaşımları kapsar (Patel, 2005). Ayrıca SP li bireylerin rehabilitasyonunda oyun veya teknoloji destekli rehabilitasyon programları da son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Apolo-Arenas et al., 2021).

SP de spastisite ve distoninin erken tanımlanması ve tedavinin erken başlaması alınacak sonucun kalitesi açısından hayati öneme sahiptir (Miao et al., 2021).

SP 'de sıkça karşılaşılan kaba motor bozukluğun yanı sıra bireyin yaşam kalitesine ve fonksiyonel durumuna etki edebilecek birtakım farklı bozukluklar da eşlik edebilir. Sıklıkla eşlik eden ana problemler; dil ve konuşma bozuklukları, görsel ve işitsel sorunlar, duyu-algı bozuklukları, epileptik nöbetler ile uyku ve davranış sorunları olarak sayılabilir (Reddihough D.S et.al 2003).

Sonuç olarak, SP'li bireylerin çok yönlü ihtiyaçlarının karşılanması, yaşam kalitelerini ve genel refahlarını artırmak için çeşitli terapötik müdahaleleri, yönetim stratejilerini ve destek sistemlerini kapsayan kapsamlı ve çok disiplinli bir yaklaşımı gerektirir.

### Serebral Palsinin Tanımı

Serebral palsi (SP), gelişmekte olan beynin prenatal, perinatal veya postnatal dönemde maruz kaldığı hasara bağlı olarak ortaya çıkan ve kalıcı ancak değişken hareket ve postür bozuklukları ile karakterize edilen bir grup motor bozukluğu olarak tanımlanır (Bax M. Et al. 2005).

Bu durum, bireylerin günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde etkileyebilir ve hasarın meydana getirdiği lezyonların minimize edilmesi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Fizyoterapi, SP yönetiminde temel bir bileşendir ve bireylerin motor fonksiyonlarını iyileştirmeyi, hareket aralığını artırmayı ve günlük yaşam becerilerini geliştirmeyi amaçlar.

## Serebral Palsinin Tipleri

Serebral palsy, klinik özelliklerine göre farklı tiplerde sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma, motor bozuklukların türü ve vücutta etkilenen bölgeler temel alınarak yapılır. Serebral palsinin başlıca tipleri şunlardır:

**1. Spastik Serebral Palsi:** Spastik serebral palsy, kaslarda artmış tonus (hipertoni) ve kas sertliği ile karakterizedir. En yaygın görülen tip olup serebral palsy vakalarının yaklaşık %70-80 'ini oluşturur. Spastik serebral palsy de kendi içinde üç alt tipe ayrılır;

- **Spastik Hemipleji/Hemiparezi:** Vücudun bir yarısında (sağ veya sol) etkilenme görülür. Genellikle aynı taraf kol ve bacak etkilenir.
- **Spastik Diparezi/Dipleji:** Bacaklarda daha belirgin olmak üzere, her iki bacakta ve bazen kolların hafif düzeyde etkilendiği bir formdur. Prematüre doğan çocuklarda daha sık görülür.
- **Spastik Kuadripleji/Kuadriparezi:** Vücudun dört ekstremitesinde de ciddi kas sertliği ve motor bozukluklar görülür. En ağır form olarak kabul edilir ve genellikle ciddi zihinsel engel ve nöbetler eşlik eder.

**2. Diskinetik Serebral Palsi:** Diskinetik tip serebral palsy, istemsiz hareketler ve kas tonusunda dalgalanmalar ile karakterizedir. Diskinetik tip SP 'nin iki alt türü vardır;

- **Atetoid Tip:** Yavaş, kıvrılma şeklinde istemsiz hareketler görülür. Bu hareketler genellikle yüz, dil ve ekstremitelerde belirgin şekilde görülür.
- **Distonik Tip:** Kas tonusunda dalgalanmalar (hipotoni ve hipertoni arasında geçişler) ve bu dalgalanmalara bağlı postür bozuklukları ile kendisini gösterir. Hareketler daha kıvrımlı ve burulma şeklindedir.

**3. Ataksik Serebral Palsi:** Ataksik tipte serebral palsy, koordinasyon ve denge problemleri ile kendini gösterir. Yürüyüşte dengesizlik, el hareketlerinde titreme (tremor) ve ince motor beceriler sergilemede zorluklar görülür. Bu tip serebral palsinin görülme sıklığı nadir olup, vakaların yaklaşık %5-10'unu oluşturur.

**4. Karma Tip Serebral Palsi:** Karma tip serebral palsy, diğer tiplerin bir kombinasyonu olarak kendisini gösterir. En yaygın görülen kombinasyon şekli spastik ve diskinetik tip özelliklerinin bir arada görüldüğü formdur. Karma tiplerde belirtiler çeşitli motor bozuklukları içerebilir ve klinik tablo daha karmaşık olabilir.

Bu sınıflandırmalar, serebral palsili bireylerin klinik değerlendirmesi ve tedavi planlaması için rehberlik sağlar. Serebral palsinin tipleri ve alt tipleri,

beyindeki hasarın yeri ve derecesine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir (Novak I et al. 2013).

### Serebral Palside Görülen Problemler

- **Kas Zayıflığı:** Serebral palsinin fizyo-patolojisinde temel bir unsur sayılabilecek olan kas zayıflığı, kaslardaki tonus bozulmalarına sekonder olarak ortaya çıkan yaygın bir problemdir (Olsson et al. 2006).

- **Kas Tonusunda Bozulma:** Erken bebeklik döneminde hipotoniye sık rastlansa da ilerleyen zamanlarda yerini spastisiteye bırakır. Serebral palside en çok karşılaşılan kas tonusu bozulması da spastisitedir. Motor ve fonksiyonel becerilerin kısıtlı kalmasında büyük pay sahibidir. (Arı G. Et.al. 2010)

- **Postür Bozukluğu:** Kaslardaki zayıflık, tonus bozulması ve kontraktürlere bağlı olarak gelişen imbalansla birlikte gövde-baş-boyun ve uzuvların uzaydaki denge ve harmonisi de kaçınılmaz olarak bozunmaktadır. Birey kendini stabilize etmekte zorlandığı gibi statik ve dinamik dengeyi korumak da oldukça zordur.

- **Kontraktürler:** Başlangıçta yumuşak dokularda gelişen kontraktürler zamanla kemik dokuya da sirayet edebilmektedir. Kalça, diz, el bileği ve dirsek eklemlerinde fleksiyon, ayak bileğinde ekinovarus veya ekinovalgus, omurgada skolyoz en sık karşılaşılan kontraktür tipleri arasında sayılabilir (Morrel D. Et. Al. 2002)

- **Yürüme Bozuklukları:** Bükük diz yürüyüşü, tutuk diz yürüyüşü, sıçrama, makaslama, ve yürürken parmak ucuna basma SP' de sıkça karşılaşılan yürüme bozukluklarıdır. Eğer gelişmiş bir kontraktür mevcutsa, bu durum bozuklukların şiddetine etki eder. (Gracies et.al. 2005)

### Serebral Palside Kullanılan Terapi Yaklaşımları

**Geleneksel Fizyoterapi Yaklaşımları:** Geleneksel fizyoterapi yaklaşımları, özellikle motor becerilerin geliştirilmesi ve kas tonusunun yönetilmesi üzerine odaklanır. Bu yaklaşımlar arasında manuel terapi, aktif ve pasif egzersizler, denge eğitimleri ve yürüme antrenmanları sayılabilir. Yıllar içerisinde kişilerce bazı terapi modaliteleri geliştirilmiş olup bunlardan başlıcaları unlardır;

- **Bobath (Nörogelişimsel Tedavi):** Geleneksel olarak çokça tercih edilen Bobath veya Nörogelişimsel Tedavi (NGT) yaklaşımı, bireyin postür kontrolünü ve hareket koordinasyonunu geliştirmeyi hedefler. Öncelikle motor fonksiyon bozukluklarının analizi yapılarak fonksiyonel sınırlılıklara karar verilir. Bu konseptte doğru hareketin açığa çıkarılması için terapötik tutuşlar ve pozisyonlamalar yardımıyla tonusun regüle edilmesi üzerine çalışılır. Ağırlık aktarma, derin duyu, işitsel ve görsel stimülasyon ve fasilitasyon teknikleri kullanılır. (Karaduman A. Et.al 2013)



- **Brunnstrom:** Bu yöntemde kontrol edilemeyen kaba hareketlerle oluşan sinerji paternleri ve refleksler, istemli hareketin oluşturulabilmesi için gerekli aşamalar olarak görülür ve terapi programı buna göre şekillendirilir. Sinerjistik hareketler sağlıklı kişi tarafından her zaman kullanılabilir, ancak bu hareketler istemli kontrol altındadır. Refleksler (tonik boyun, tonik labirent vb), birleşik reaksiyonlar, pozisyonlama, proprioseptif ve kutaneal uyarılar (sıvazlama, tapping), direnç ve germeden yararlanılır. (Livanelioğlu et. al. 2010)
- **Kas Kuvvetlendirme:** SP 'li bireylerde aynı kasta hem zayıflık hem spastisite beraber görülmektedir. Kuvvetlendirme çalışmaları kas kuvvet artışı sağlayabilse de spastisiteyi de beraberinde artırabilmektedir. (Dod K.et.al 2002)
- **Elektroterapi:** Elektriksel uygulamalar, SP li bireylerde olmayan selektif kas kontrolünün gelişimi için kullanılabilir. (Duyamaz T.et.al. 2018)
- **Kısıtlayıcı Hareket Tedavisi:** Hemiplejik tip SP de etkilenmemiş ekstremitenin hareketi kısıtlandırılarak günlük yaşam aktivitelerini etkilenen tarafla yapmaya yönlendirilmesine dayanmaktadır. (Taub E et.al.2004)
- **Ortez Uygulamaları:** SP deki ortezlemelerde amaç rehabilitasyon programının desteklenmesidir. Bu sebeple olması gerekenden ağır olup bireyi kısıtlaması veya olması gerekenden fazla destek vererek gelişimin önünde engel teşkil etmemesi gerekir. Fonksiyonel olarak ilerleme veya gerileme olması gibi durumlarda modifiye edilerek kullanıma açık olmalıdır (Bilgili F.,2018).
- **Hiperbarik Oksijen Tedavisi:** Beyin dokusunda hasar alan bölgenin etrafındaki alanı canlandırmayı hedefleyen bir yaklaşımdır. Nöbetleri olumsuz etkilemek ve pnömotoraks, yanık oluşturma gibi yan etkileri sebebi ile kullanımı çok önerilmemektedir. (Akpınar P. 2021)

**Yenilikçi Terapi Yaklaşımları:** Son yıllarda, SP fizyoterapisinde teknolojik yeniliklerin entegrasyonu artmaktadır. Robotik cihazlar, sanal gerçeklik uygulamaları ve artırılmış gerçeklik gibi teknolojiler, terapistlerin tedavi süreçlerini desteklemekte ve bireylerin motivasyonunu artırmaktadır. Bu yaklaşımlar, özellikle hareket etme yeteneği sınırlı olan bireyler için alternatif tedavi seçenekleri sunmaktadır. Robotik yürüme cihazları ve sanal gerçeklik uygulamaları, motor öğrenmeyi ve nöroplastisiteyi desteklemek için kullanılmaktadır (Novak et. al. 2017).

- **Robotik Cihazlar:** SP 'li bireylerde motor fonksiyonların iyileştirilmesine yönelik robotik cihazlar önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin, eksoskeletonlar veya robotik destek cihazları, bireylerin ha-

reket kabiliyetini artırmak ve yürüme yeteneklerini geliştirmek için kullanılmaktadır. Bu cihazlar, terapistlerin bireysel ihtiyaçlara göre programlanabilen özelleştirilmiş tedavi seansları sağlamasına olanak tanır (Tarakçı D. Et al. 2019).

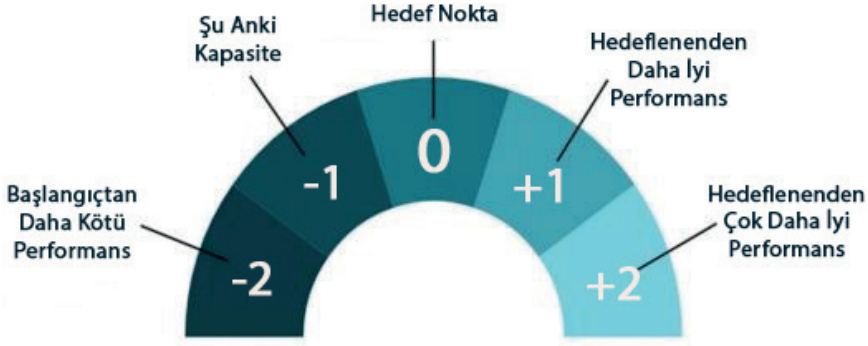
- **Sanal Gerçeklik (VR):** Sanal gerçeklik, SP 'li bireylerde motor kontrolü ve koordinasyonu geliştirmek için etkili bir araç olarak kullanılmaktadır (Novak et al 2013). VR uygulamaları, bireylerin eğlenceli ve motive edici bir ortamda çeşitli egzersizleri yapmalarını sağlayarak terapiye katılımı artırabilir. Ayrıca, sanal gerçeklik sayesinde bireylerin günlük yaşam aktivitelerini simüle etmeleri ve pratik yapmaları da mümkün olabilir (Schwartz et al.2006).
- **Artırılmış Gerçeklik (AR):** Artırılmış gerçeklik, gerçek dünya ile sanal nesnelere veya bilgilerin birbiri üzerine bindirilmesini sağlayan bir teknolojidir. SP 'li bireyler için AR uygulamaları, terapistlerce bireylerin motor becerilerini geliştirmelerine yardımcı olacak interaktif ve görsel destek sağlamasına olanak tanır. Örneğin, artırılmış gerçeklikle birlikte yapılan egzersizler, bireylerin hareket aralığını artırabilir ve koordinasyonlarını iyileştirebilir (O'Connor RJ, et al.2018).
- **Oyun Tabanlı Tedavi Uygulamaları:** SP tedavisinde oyun tabanlı uygulamalar, bireylerin tedaviye daha fazla katılımını teşvik eder ve motivasyonlarını artırır. Bu uygulamalar, özel cihazlar veya mobil uygulamalar aracılığıyla sunulabilir ve terapistler tarafından bireyin ihtiyaçlarına göre özelleştirilebilir (Kaya P. Et al 2018).

**Aile Eğitimi ve Destek Programları:** Ailelerin eğitimi ve desteği, SP 'li çocukların rehabilitasyon sürecinde çok önemlidir. Aileler, evde uygulayabilecekleri egzersizler ve günlük yaşam aktiviteleri konusunda eğitilir. Ailenin de terapi programına dahil olması hem aile içi dayanışmayı artıracak hem de en basit yaklaşımla bireyin gün içerisinde aldığı terapinin süresini uzatacaktır (Kayiran ME. 2023).

**Hedefe Yönelik Terapi Programı:** Her bireyin SP belirtileri farklıdır ve bu nedenle tedavi programları da bireye özgü olmalıdır. Bireye özgü fizyoterapi programları, bireyin spesifik ihtiyaçlarına ve hedeflerine yönelik olarak tasarlanırlar. Bu yaklaşım, tedavi etkinliğini artırabilir ve bireylerin fonksiyonel bağımsızlıklarını geliştirmeye yardımcı olabilir. Burada geliştirilecek plan kişiye özel olmalı ve eğer kooperasyon kurulabiliyorsa serebral palsli bireyin kendisiyle, kooperasyon kurulamıyorsa ailesiyle birlikte planlanmalıdır (Kayiran ME. 2023). Hedefe yönelik ilerlemenin ölçümlenebilmesi için Goal Attainment Scale (GAS) geliştirilmiştir (Şekil 1). Plan yapılırken bireyin belli bir konuda şu anda ortaya koyabildiği performans -1 puanını alırken, gerileyebileceği de göz önüne alınarak bir basamak kötü hale gelmesi -2 puanı, he-

defe koyduğumuz performans ise 0 puanını temsil eder. Beklenenden daha iyi bir performans göstermesi +1 puanı, çok daha iyi bir performans göstermesi ise +2 puanı temsil eder. (Turner-Stokes L. 2009)

Hayatın içinden ve bireyin bire bir kendi istekleri doğrultusunda planlandığı için istek ve aktiviteye katılım yüksek oranda gerçekleşmektedir.



Şekil 1. Goal Attainment Scale

## SONUÇ

Serebral palside beyinde hasar oluşan yerin lokasyonuna, etkilenen bölgenin büyüklüğüne göre çok çeşitli varyasyonlar gösterebilmektedir. Hepsi birbirinden çok farklı klinik tablolar sergileyen serebral palsili bireylerin tedavisi de kişiye özgü planlanmalıdır. Yıllardır kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış temel fizyoterapi programlarının yanı sıra teknolojinin de dahil edildiği yeni nesil yaklaşımların da aile faktörüyle birlikte çalışmaya dahil edilmesi tedavi programından alınacak verimi artıracaktır.

## Referanslar

- Apolo-Arenas, M., Jerônimo, A., Caña-Pino, A., Fernandes, O., Alegrete, J., & Parraça, J. (2021). Standardized outcomes measures in physical therapy practice for treatment and rehabilitation of cerebral palsy: a systematic review. *Journal of Personalized Medicine*, 11(7), 604. <https://doi.org/10.3390/jpm11070604>
- Gulati, S. and Sondhi, V. (2017). Cerebral palsy: an overview. *The Indian Journal of Pediatrics*, 85(11), 1006-1016. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2475-1>
- Miao, H., Mathur, A., & Aravamuthan, B. (2021). Spasticity and dystonia are under-identified in young children at high risk for cerebral palsy. *Journal of Child Neurology*, 37(2), 105-111. <https://doi.org/10.1177/08830738211059683>
- Patel, D. (2005). Therapeutic interventions in cerebral palsy. *The Indian Journal of Pediatrics*, 72(11), 979-983. <https://doi.org/10.1007/bf02731676>
- Ruhde, L. and Hulla, R. (2022). An overview of the effects of whole-body vibration on individuals with cerebral palsy. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*, 15(1), 193-210. <https://doi.org/10.3233/prm-201508>
- Shepherd, E., Salam, R., Middleton, P., Makrides, M., McIntyre, S., Badawi, N., ... & Crowther, C. (2017). Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of cochrane systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012077.pub2>
- Solanke, F. and Colver, A. (2018). Are the health needs of young people with cerebral palsy met during transition from child to adult health care?. *Child Care Health and Development*, 44(3), 355-363. <https://doi.org/10.1111/cch.12549>
- Zadnikar, M. and Kastrin, A. (2011). Effects of hippotherapy and therapeutic horseback riding on postural control or balance in children with cerebral palsy: a meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53(8), 684-691. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03951.x>
- Zhang, J. (2017). Multivariate analysis and machine learning in cerebral palsy research. *Frontiers in Neurology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00715>
- Schwartz I, et al. Virtual reality through the new looking glass: rehabilitation of cognitive and motor function through virtual reality in traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma*. 2006 Oct;23(10):1433-40. doi: 10.1089/neu.2006.23.1433.
- Duymaz, T. (2018). Hemiplejik serebral palsili çocuklarda nöromuskuler elektrik stimülasyonunun fonksiyonel hareketlilik üzerine etkisi. *Güncel Pediatri*, 16(3), 16-27.
- O'Connor RJ, et al. Virtual reality and non-immersive augmented reality for the rehabilitation of non-specific upper limb impairments in people with multiple sclerosis: a systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 19;12 . doi: 10.1002/14651858.CD012034.pub2.
- Novak I, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol*. 2013 Feb;55(2):189-210.

- Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al. "Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005." *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2005; 47(8): 571-576.
- Novak I, Morgan C, Adde L, et al. "Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment." *JAMA Pediatrics*. 2017;171(9):897-907.
- Livanelioğlu A, Kerem M. In Brunnstrom Yöntemi In(eds) Otman AS, Karaduman A, Livanelioğlu A Kerem M, Aksu S, Köse N, Aras Ö, Meriç A Hemipleji rehabilitasyonunda nörofizyolojik yaklaşımlar HÜ FTRYO Yayınları No:25 2. baskı Ankara 2010; 16-56.
- Karaduman A. Hemipleji rehabilitasyonunda nörofizyolojik yaklaşımlar ve nörogeleşimsel tedavi In: Karaduman A, Yıldırım SA, Yılmaz ÖT eds İnme sonrası fizyoterapi rehabilitasyon Ankara pelikan yayıncılık 2013; 125-154.
- Turner-Stokes, L. (2009). Goal attainment scaling (GAS) in rehabilitation: a practical guide. *Clinical rehabilitation*, 23(4), 362-370
- Kaya, P., & Tunca Yılmaz, Ö. (2018). Serebral Palsi'de İnteraktif Video Oyunlarının Denge ve Performans Üzerine Akut Etkisi. *Ergoterapi Ve Rehabilitasyon Dergisi*, 6(2), 95-104. <https://doi.org/10.30720/ered.463494>
- Gracies, J. M. (2005) . Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle over activity. *Muscle Nerve*. 31(5): 552–571. doi: 10.1002/mus.20285
- Olsson, M. C., Kruger, M., Meyer, L. H., Ahnlund, L., Gransberg, L., Linke, W. A. (2006) . Fibre type specific increase in passive muscle tension in spinal cord-injured subjects with spasticity. *J Physiol*. 577: 339-52. doi: 10.1113/jphysiol.2006.116749
- Arı, G., & Günel, M. K. (2010). SEREBRAL PALSİ'DE GÜNCEL FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON YAKLAŞIMLARI1. *Ufku Ötesi Bilim Dergisi*(1), 5-22.
- Morrell, D. S., Pearson, J. M., Sauser, D. D. (2002) . Progressive bone and joint abnormalities of the spine and lower extremities in cerebral palsy. *Radiographics*. 22(2): 257-68.
- Dodd, K. J., Taylor, N. F., Damiano, D. L. (2002) . A systematic review of the effectiveness of strength-training programs for people with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil*. 83(8):1157
- Taub, E., Ramey, S. L., DeLuca, S., & Echols, K. (2004). Efficacy of constraint-induced movement therapy for children with cerebral palsy with asymmetric motor impairment. *Pediatrics*, 113(2), 305-312.
- Tarakcı, D., Emir, A., Avcıl, E., & Tarakcı, E. (2019). Effect of robot assisted gait training on motor performance in cerebral palsy: a pilot study. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation*, 6(3), 156-162.
- Kayiran, M. E. (2023). Serebral palsili çocuklarda aile eğitiminin çocuklarda fonksiyonel düzey ve aktivite seviyesi ile aileler üzerine etkisi.

- Swaiman, K. F., Ashwal, S., & Ferriero, D. M. (2006). *Pediatric neurology: principles & practice* (Vol. 1). Elsevier Health Sciences.
- Akpınar, P. (2021). Serebral Palsi'de Tamamlayıcı Tedaviler. *Bosphorus Medical Journal/Boğaziçi Tıp Dergisi*, 8(3).
- Bilgili, F., Temelli, Y., & Akalın, N. E. (2018). Serebral palside cihazlama ve ortez kullanımı. *TOTBİD Dergisi*, 17, 437-445
- Reddihough, D. S., & Collins, K. J. (2003). The epidemiology and causes of cerebral palsy. *Australian Journal of physiotherapy*, 49(1), 7-12.



## *Bölüm 8*

# **VİRGINIA SATIR AİLE TERAPİSİ MODELİNİN ÇOCUK PSİKIYATRİSİ ALANINDA KULLANIMI**

*Erman USLU<sup>1</sup>*

*Rukiye USLU<sup>2</sup>*

---

1 Uzm. Dr., Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Uzmanı, Barış Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Lefkoşa, KKTC

2 Öğr. Gör. Uzm., Sosyal Hizmet Uzmanı, Yakın Doğu Üniversitesi Sosyal Hizmet Bölümü, Lefkoşa, KKTC

Virginia Satir, Neillsville, Wisconsin’de büyük bir çiftçi ailenin çocuğu olarak dünyaya gelmiştir (Wretman, 2015). Dört ile altı yaşları arasında ciddi bir iştirme kaybı yaşamış ve dudak okuma yeteneğini hızla geliştirmiştir. Ayrıca, kişisel yaşamında babasının alkolizmiyle ve annesinin depresyonuyla başa çıkmak gibi başka dramatik zorluklar da yaşamıştır (Brothers, 2000; Akt: Haber, 2002). Yaşamış olduğu iştirme kaybı sorunu ile sözlü olmayan iletişimi deşifre etme ve ebeveynleri nedeniyle yaşadığı sıkıntılar neticesinde de olumlu bir şekilde yeniden çerçeveleme yeteneğini sezgisel olarak kavramış olduğu düşünülmektedir (Haber, 2002).

İlkokul öğretmeni olarak ilk profesyonel işinde Virginia, performansın iyileştirilmesi için desteklerini almak üzere öğrencilerin evlerini ve ailelerini ziyaret etmiş; bu sırada tanışmış olduğu birçok sorunla doğrudan çalışma arzusu duymuş ve bir sosyal hizmet programına kaydolmuştur (Haber, 2002). Böylece, Virginia Satir, tüm kurumsal bağlantılarından ayrılan ve batı dünyasının en tanınmış aile terapisi öğretmeni haline gelen, Chicago eğitimli bir psikiyatrik sosyal hizmet uzmanı olmuştur. Televizyonda konuşmalar ve gösteriler yapmasının yanı sıra dünyanın birçok yerinde basına verdiği sayısız röportajlarla da medyada geniş yer bulmuştur (Braverman, 1986). Kendisi ayrıca, “Karizmatik bir şifacı” ve “mükemmel” bir sosyal hizmet uzmanı olarak da anılmaktadır (Bond, 2009).

Virginia Satir, 2007 yılında Psychotherapy Networker’in liderliğinde yapılan bir Amerikan araştırma anketinde beşinci en etkili terapist olarak tanımlanmıştır. Özellikle dünyada Tayland, Çin, Çek Cumhuriyeti, Slovakya, Güney Kore, Tayvan, Hong Kong ve Singapur gibi ülkelerde Satir Modelinin terapötik topluluklarının önemli bir parçası haline getirildiği gözlemlenmektedir (Banmen ve Maki-Banmen, 2014). Satir’in yöntemi, ailelerle çalıştığı yıllar boyunca çeşitli isimler almıştır: Birleşik Aile Terapisi, Satir Aile Terapisi, Satir Modeli, Satir Süreç Modeli, İnsan Büyüme Modeli ve İnsan Doğrulama Modeli (Banmen & Maki-Banmen, 2014; Cheung & Chan, 2002; Haber, 2002; Innes, 2002; Lee, 2002a; Lee, 2002b; Lum, 2002; Lum, Smith, & Ferris, 2002; Martinez, Hollingsworth, Shephard, Stanley, & Lee, 2011; Morrison & Ferris, 2002; Satir, 1983; Satir & Baldwin, 1983; Taylor, 2002; Akt: Erker, 2017).

Satir’in çalıştığı ve yazdığı dönemde Harry Stack Sullivan’ın Kişilerarası Kuramı dışında aile terapisine ilişkin çok az literatürün olması nedeniyle, onun gözlemleri ve içgöruları, tüm aileyi kapsayan psikoterapinin sağladığı dinamik etkileşimler ve açıklamalara yeni bir vurgu yapılmasının temelini atmış (Gravitz ve GantzPsyD, 2009) ve kendisi, modelini Avrupa, Kuzey Amerika, Latin Amerika ve Asya’da 15’ten fazla ülkede tercümanlar aracılığıyla uygulamış ve öğretmiştir (Bermudez, 2008).

Wood ve Martin (1984)’nin ifade ettiği üzere, Virginia Satir’in terapötik yaklaşımında sıklıkla ifade ettiği dört varsayımı bulunmaktadır. Bunlar: Her



davranışın temelinde makul veya onurlu bir sebep yatar. Herkes iyileştirilebilir ve şifa, terapötik sürecin doğasında vardır. Zihin ve beden aynı sistemin parçalarıdır; birbirlerini etkilerler. Benlik saygısı ve etkili iletişim birbirini doğurur. Satir'in sık sık ifade ettiği açık varsayımlara ek olarak, sunumlarında belirgin olan başka felsefi yönelimler de vardır. Bunlar insancılık, fenomenoloji ve gestalt teorisisidir. Hümanist yönelimi, büyümeye olan vurgusunda ve insanların doğuştan büyüme yeteneğine sahip olduğu varsayımında bulunur. Onun fenomenolojik eğilimi, insanların kendileri hakkındaki algılarının gerçekte oldukları gibi kesinlikle ilgisiz olduğuna inandığı için kolayca ortaya çıkarılabilir; böylece insanlar gerçeklik tarafından değil, algıladıklarıyla yönlendirilir. Satir'in bir tamamlanma süreci yoluyla bütünlüğü takdir etmesi biraz daha inceliklidir. Bu türden Gestalt temelli göndermeler genellikle çocukluk deneyimlerinin sonraki davranışlar üzerindeki etkilerinden söz ettiğinde ortaya çıkar. Ayrıca terapistlere, kişilerin kendilerini tamamlamadıkları yolları aramalarını tavsiye eder. Satir, öz farkındalıktaki boşlukları bulmanın, konuyla ilgili tarihsel sorunları anlamasına ve ortadan kaldırmasına yardımcı olduğunu ifade etmektedir.

Bununla birlikte, Satir'in aile terapisi modeli, "Sistem Teorisi" nin dayandığı fizik bilimlerine dayanır. Çünkü ona göre terapiye "bütünleştirici" bir bakış açısıyla yaklaşılmalıdır. Terapiye bütüncül bir bakış açısından yaklaşırsa, insan ilişkileri olarak tanımlanamayan birçok alanın varlığı fark edilebilir. Bu nedenle Satir, terapi sisteminin uygulama ve yetiştirilmesinde dans, tiyatro, din, tıp, iletişim, eğitim, konuşma (ses bilimi = fonoloji) ve davranış bilimleri ilkelerinden yararlanmaktadır. Teorik ve pratik araçların bütünlüğü kişinin gelişimi için kullanılır. Ona göre katı psikoterapi yöntemleri, kişinin sürekli değişen gelişim ihtiyaçlarını karşılamada yetersizdir. Bu nedenle, oturumların süresini ve yapısını bu sistemin yapısı ve ihtiyaçlarına göre ayarlayarak bir veya daha fazla aile üyesiyle ayrı oturumlar düzenleyerek buluşmayı tercih etmiştir. Terapi ve eğitimler sırasında yardımcı terapist ile çalışmıştır. Görüşmeleri izlenebilir hale getirmek ve kişilerin kendi davranışlarını gözlemlenmelerini sağlamak için çeşitli teknikler ve süreler, video ve ses kayıt cihazları, fotoğraf makineleri ve diğer birçok mekanik yardımcılar kullanmıştır. Ailesine dokunma, görme, duyma, hissetme ve kendini ifade etme açısından çeşitli olanaklar sağlamak için dans, beden egzersizleri, müzik, tiyatro, resim ve oyun etkinlikleri düzenlemiştir. Hiçbir teknik ve modelin ideal olmadığını belirten Satir, gelecekte her biri öncekinden daha verimli ve kullanışlı olacak daha birçok yöntem ve aracın geliştirileceğini; sistemlerin basmakalıp yapılar olmadığını, gelişmeye ve hatta tamamen değişmeye açık olduklarını ifade etmiştir (Yıldırım, 2017).

Satir'e göre modelin temel yapısı, "kişinin başkalarıyla ilişkiler yoluyla gelişimi, sürecin çevre içindeki ve dışındaki etkilerle gelişmesi ve belirli zamanlarda ve çağlarda kişiliğin değişmesidir." Eserlerinde bu modeli benim-

semîş görünen Satir, “Hastalık, sağlıksız bir sisteme uygun bir iletişimsel yanıtıtır” fikrini benimsemiştir. Dolayısıyla, sistem sağlıklı iletişim ve reaksiyona daha erişilebilir hale getirildiğinde, iyileşme kendiliğinden olacaktır (Yıldırım, 2017). Satir’in modeli, tanımlanan şekliyle duygusal olarak rahatsız olan, sosyal olarak rahatsız olan veya ruh sağlığı bozuk bir üyenin olduğu tüm ailenin bir arada grup olarak görüldüğu terapötik bir yaklaşımdır. Bu, Teşhis Edilen Hasta (identified patient) (IP) olarak belirlediğimiz hasta üyenin, semptomu ile üyesi olduğu ailenin “hasta” durumuna ilişkin bir mesaj gönderdiği teorisine dayanmaktadır. Teşhis ve tedavi çabalarımızın altında yatan temel varsayım, semptom sadece “hasta” üyeden ziyade hasta bir aile durumuyla ilgili olduğundan, teşhis ve tedavinin tüm aile hakkında kapsamlı bir çalışmayı içermesi gerektiğidir. Bu, bireysel üye veya üyelerden ziyade ailenin tedavi birimi olduğu anlamına gelir. Aile üyeleri arasındaki etkileşim birincil odak noktası haline gelir (Satir vd., 1963).

Satir, aile sisteminde üç şeyi değiştirmeye çalıştığını belirtir. Öncelikle ailenin tüm bireyleri, kendileri ve başkaları hakkında gördüklerini, duyduklarını, hissettiklerini ve düşündüklerini ailenin tüm fertleri önünde uyum içinde, tam ve dürüşte ifade edebilmelidir. İkinci olarak, herkes kendi benzersizliği içinde ele alınmalı ve ilişki, güc dengeleri ile değil araştırma ve uzlaşma yoluyla karar alınabilecek şekilde kurulmalıdır. Üçüncüsü, farklılıklar açıkça kabul edilmeli ve gelişimsel yönde kullanılmalıdır (Yıldırım, 2017).

Satir’in terapötik çalışmasında, önemli bir enerjik değişim yaratmak için terapi için gerekli olan beş terapötik süreç unsuru tanımlanmıştır (Banmen & Maki-Banmen, 2010; Akt: Banmen ve Maki-Banmen, 2014). Bunlar: (1) Deneyimsel. Terapi deneyimsel olmalıdır. (2) Sistemik. Terapi, danışanın hayatını deneyimlediği intrapsişik ve etkileşimli sistemler içinde çalışmalıdır. (3) Olumlu yön. Terapist, algıların yeniden çerçevenmesine yardımcı olmak, olasılıklar oluşturmak, evrensel özlemlerin olumlu mesajını duymak ve danışanı pozitif yaşam enerjisine bağlamak için danışanla aktif olarak etkileşim kurmalıdır. (4) Değişim odaklı. Satir terapisinin odak noktası dönüşümsel değişim olduğundan, sorulan süreç soruları değişimle ilgilidir. “Kendinizi affetmeniz için neyin değişmesi gerekir?” Gibi sorular danışana kendi intrapsişik sistemi içindeki keşfedilmemiş suları keşfetme fırsatı verir. (5) Terapistin kendisi. Terapistin uyumu, danışanların kendi ruhsal yaşam enerjilerine erişebilmeleri için çok önemlidir (Banmen ve Maki-Banmen, 2014).

Satir modeli, insanlara farklı seçimler yaparak ve daha uyumlu kalarak eski etkileşim biçimlerini dönüştürme imkânı sunar. Bu olasılık, bir kişinin kendisi hakkındaki inancını değiştirebilir, özgüvenini artırabilir ve onlara umut verebilir. Bu süreci kullanmak, terapistte en derin acısının ve çaresizliğinin ortasında empatik olarak bağlanarak, kişi içerde hareket ederken duyguları daha derin bir hissetme düzeyine geçecek bir şekilde bir kişiyle birlikte bulunma fırsatı sağlar. Kişinin o anda olup bitenlere dair kendi hissettiği his-

sine doğru ilerlemek, yeni algıları ve geçmiş olayların içsel kabulünü kolaylaştırır (Satir ve Baldwin, 1983; Akt; Sayles, 2002).

Satir (1986), her insanın özü olan benliğin, birlikte bir kişinin refahı üzerinde sürekli bir etkiye sahip olan, birbiriyle etkileşim halinde olan sekiz öge veya seviyeden oluştuğunu ileri sürmüştür. Satir, kişinin bu bölümlerinin her birinde değişen derecelerde güç aramış; bir bireyin besleyici potansiyellerine dokunarak, aşağıdaki düzeylerden bir veya daha fazlasında çalışmıştır: Fiziksel (vücut) Entelektüel (düşünceler, mantık, gerçeklerin işlenmesi, sol beyin aktivitesi) Duygusal (duygular, sezgi, sağ beyin aktivitesi) Duyusal (ses, görme, dokunma, tat, koku) Etkileşimsel (Ben-Sen kendisiyle başkaları arasındaki iletişim) Bağlamsal (renkler, ses, ışık, sıcaklık, hareket, mekan, zaman) Beslenme (enerji sağlamak için alınan katı ve sıvılar) Manevi (hayatın anlamı, ruh, yaşam gücü ile ilişkisi), (Charlock, 2013; Akt: Maabreh, ve Al-kousheh, 2020)

Satir ayrıca sorunları olan ailelerin özgüven eksikliği yaşadığını keşfetmiştir. Özgüven eksikliğinden kurtulmak için kişinin psikolojik destek yerine kendi iç dünyasını çözebilmesi gerekir. Her şeyden önce, tanınması ve kabul edilmesi gerekir. Bu aşamadan sonra sosyal hayata girmek ve diğer insanlarla bağ kurmak çok önemlidir. Olumsuz düşünceler yerine olumlu düşüncelerin gelişmesi ondan kurtulmaya yardımcı olur (Yıldırım, 2017). Danışanlar benzersiz bireysel terapötik hedeflere sahip olsalar bile, terapi sonuçlarının odak noktası olarak dört evrensel meta-hedefi kucaklar (Satir, Banmen, Gomori ve Gerber 1991; Akt: Banmen ve Maki-Banmen, 2014). Bu meta hedefler, terapistte, değişimin derin bir seviyede gerçekleştiğine dair bazı ipuçları verir. Meta hedefler: benlik saygısını artırmak, seçim yapıcı olmak, sorumlu olmak ve uyumlu olmaktır. Satir, “İçeride barış, aralarında barış.” Diyerek bu meta hedeflerin yalnızca bir bireyin yaşam kalitesini değil, aynı zamanda bireylerin yaşadığı ilişkileri ve toplulukları da etkileyeceği bir dönüşüm dizisine atıfta bulunmaktadır (Banmen ve Maki-Banmen, 2014).

Satir’e göre “biçim, yöntemin kendisi değildir”, yöntem harekettir; bu dinamik bir fenomendir. Sürekli olarak değişir ve kendisini inceleyen ve değişmesini engelleyen bazı yasakları kaldırmaya çalışır. Çocukluğundan beri sürekli kısıtlı, yasak bir ortamda büyüyen bir kişi, potansiyelinin farkında olmadan kapasitesini tam olarak gösteremez. Böyle bir sonuç, yalnızca gelişmenin engellendiği sınırlı bir ortamda ortaya çıkar. Sorun fark edildikten sonra değişiklik gerçekleşecektir. Bütün terapilerde olduğu gibi ana amaç, olumlu anları tekrarlayarak kendimizle ve bağlantılı olan sistemle (aile, toplum vb.) uyum sağlamaktır (Yıldırım, 2007). Aile, sosyal yapının temelidir. Bu sosyal yapıda kadın, erkek ve gelişmekte olan çocuklar kişilik bulur. Bu yapı ile aile, bireyin toplum içindeki yerini belirlemede etkili olduğu kadar, toplum ile birey arasında bir araç olma özelliğini de taşır. Çocuk aile içinde büyür, kafası karışır ve aile aracılığıyla sadece sosyal bir varlık olduğunun farkına varır

(Yıldırım, 2006; Akt: Yıldırım, 2007). Bu gelişim sürecinde çocuklar şiddet, ihmal, istismar gibi sorunlar yaşayabilir ve bu sorunlar tüm aileye yansiyarak bazı olumsuz süreçlere neden olabilir. Virginia Satir'in (1916-1988) eğitim ve terapi modeli de bu tür sorunlu ailenin değişmesine odaklanmıştır (Yıldırım, 2017).

Aile toplumun temel yapı taşıdır ve bu nedenle sağlıklı bir aile bütünlüğü istikrarlı bir birey ve toplum oluşmasına yol açarken, işlevsiz bir aile ise üyelerinde farklı durumlara ve olumsuz davranışlara, şiddet, bağımlılık ve sosyal sorunlar gibi birçok sosyal soruna yol açmaktadır. Aile ilişkilerinin zayıflaması evlilik içi çatışmalar, uyuşturucu bağımlılığı, nevrotik bozukluklar ve kardeş çatışmaları gibi pek çok soruna yol açmaktadır (Maabreh ve Al-kousheh, 2020). Aile, toplumun temel birimi olmasına rağmen, modernleşme çabası bir dereceye kadar ailenin istikrarını etkilemiş ve ebeveyn-çocuk ilişkisi, çocukların eğitimi, tek ebeveynli ailelerin bölünmesi gibi bir dizi sorunu ateşlemiştir (Xian, Huang ve Cheng, 2022). Özellikle modern toplumda insanlar genellikle çalışmak ve yaşamakla, dış dünyayla ve maddi refahın gelişimiyle daha fazla ilgilenmekle o kadar meşguldürler ki, çoğu zaman kendi deneyimlerini inkâr ederler ve bunun yerine otoritenin sesini kabul etmektedirler (Satir ve ark. 1991; akt: Chi, 2017). Satir aile terapisi modelinin ebeveyn-çocuk ilişkisine müdahalesi, sosyal uyum ve istikrarın desteklenmesinde, her sosyal üyenin potansiyelinin ortaya çıkarılmasında ve dolaylı olarak sosyal uyumun desteklenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu açıdan bakıldığında ebeveyn-çocuk ilişkilerine müdahale edildiğinde, onların çocukluk veya önceki aile deneyimleri, eski aile etkileşim kalıpları incelenerek kendi yaşamları ve bu tür ilişkiler üzerindeki etkisi analiz edilmelidir. Ebeveynler ve çocuklar, kendi iç etkileşim kalıplarının avantajlarını ve dezavantajlarını analiz etmeye, olumlu seçimler yapmaya ve olumsuz olanlardan vazgeçmeyi öğrenmeye teşvik edilir. Dolayısıyla bu ebeveyn sorunları çözülebilir (Xian, Huang ve Cheng, 2022).

Diğer taraftan, ebeveynler de bir zamanlar kendi ebeveynleri olan çocuklardı ve ebeveynlerin çocuklarıyla, kendi ebeveynleriyle bitmemiş işlerini nasıl yürütmeye devam ettiklerine odaklanan son araştırmalar etkileyici ve güçlüdür (Fonagy ve ark. 1995, Main 1995; Akt: Pantone, 2000). Dolayısıyla herhangi bir çocuk psikoterapisinde, çocuk muayene odasına girmeden önce bile üzerinde çalışılması gereken pek çok materyal olduğu söylenebilir. Bu yaklaşım, çocuk psikoterapisinde başarılı bir sonuç için ebeveyn düzeyinde yoğun müdahalenin gerekli bir koşul olduğunu, bazı durumlarda ise yeterli bir tedavi alternatifi olduğunu öne sürmektedir. Bu durumlarda, ebeveyn çiftiyle yapılan tedavinin ardından çocuğun bireysel olarak görülmesine gerek kalmayabilir (Pantone, 2000).

“Ebeveynler ve çocukları için danışmanlık ve eğitim, stresi azaltabilir, benlik kavramını geliştirebilir ve sosyal/davranışsal sorunları azaltabilir” (Kale ve Landreth, 1999; Akt:Miller ve McLeod, 2001). Ebeveynlik streslidir.

Bir çocuk diğer çocuklara göre daha fazla zorluk yaşadığında ebeveynlik görevleri ve stres etkenleri daha da kötüleşir. Şu anda aile terapisinin en popüler biçimlerinden biri, aynı zamanda yabancı klinik uygulamalarda da temel tedavi biçimlerinden biri olan Satir modelidir. Modelde, aile içinde kullanılan iletişim kalıplarının oyunlar, simüle edilmiş aile sohbetleri, heykeller vb. yoluyla yeniden üretilmesi için aktif yaklaşımlar ve terapötik yaklaşımlar kullanılmaktadır (Xian, Huang ve Cheng, 2022).

Çocuk psikiyatristleri klinik çalışmalarında aile terapisini giderek daha fazla kullanmaya başlamış ve iki alanın birbirine yapabileceği değerli katkıları keşfetmişlerdir (Malone, 1979). Anna Freud'un (1972, s. 622; Akt: Malone, 1979) gözlemlediği gibi, "Ebeveyn etkileri dikkate alınmadan ve bunların etkileri hakkında bilgi sahibi olunmadan hiçbir çocuğa yaklaşılmamalı, değerlendirilmemeli, tedavi edilmemeli, öğretilmemeli, düzeltilmemeli vb. Çocuğun gelişimsel başarıları ya da başarısızlıkları, uyumları ya da uyumsuzlukları gerçek ışıklarıyla görülecektir.

Aile terapisi yapan çocuk psikiyatristleri, çocuk psikiyatrisinin bilgi tabanının ve klinik becerilerinin, etkili aile terapisi yürütme becerilerinde önemli ve bazen de kritik bir rol oynadığının farkına varmışlardır. Dikkatli teşhise, çocuk gelişimi bilgisine, çocuğun kendisinin ve ailesinin sorunlarına yaptığı katkının takdir edilmesine ve çocukların hayal gücünden, oyunlarından ve sözel ifadelerinden yararlanma becerisine yapılan vurgunun aile terapisinin yürütülmesi için çok önemli olduğunu öğrenmişlerdir (Malone, 1979). Ayrıca, aile terapisi ile çocuk psikiyatristleri, çocuğun semptomlarının ebeveynlere, kardeşlere ve çocuğun kendisine sağladığı ikincil kazancı tanıma ve buna karşı koyma becerisini; ailenin sağlıklı üyelerini veya yönlerini tanımlama ve kayıt altına alma aracı sunarak terapötik potansiyelini artırmış ve problem çözme sorumluluğunu aile içinde tutarak herkesin değişmesini ve yeni bir dengeye ulaşılmasını sağlamıştır (Skynner, 1969; Malone, 1979).

Bütün bunlarla birlikte, ebeveynlerin çocuklarının psikiyatrik bir tanı alması ile yüzleşmesi, kabullenmesi ve buna uyum sağlaması zorlayıcı bir süreç olmaktadır. Ebeveynler bu zorlayıcı durumu bazen herhangi bir destek almadan, kendi öz kaynakları ile aşabilirken bazen de tamamen reddedici davranıp direnç gösterebilmektedir. Bu durumda, sıklıkla, tedavinin tamamen reddedildiği ve duymak istedikleri sözlere ulaşılması amacıyla başka bir doktor randevusu alındığı gözlemlenmektedir. Satir'in terapi modeline göre yapılan müdahalede, aile farklı aşamalardan geçerek sonunda uyum noktasına ulaşır. Bu süreçte, alınan psikiyatrik tanı ile birlikte bozulan denge, ailenin yeni iletişim kanalları keşfetmesi ve yeni algılar, beceriler kazanması ile tekrar kurulmuş olur.

Yapılan birçok araştırma da Satir Modeli'nin, bu alanda olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir. Anoreksiya hastası bir ergenin tedavisinde,

Satir'in terapi modeli uygulanmış ve sürece anne-baba ve abi de dahil edilmiştir. Süreç uzun yıllar takip edilmiş olup tanımlanan hastada (ip) ve ailede olumlu gelişmelerin yaşandığı kaydedilmiştir. Bununla birlikte, geleneksel tıbbi modelin, net bir iyileşme başarısını takdir ettiği; ancak vaka sunumunda, Satir Modeli'nin sürekli bakıma daha uygun olduğu; insanlığa ve yaşamdaki değişimlere daha fazla değer verdiği için hayata daha yakın olduğunun altı çizilmiştir (Wong ve Chan, 2016). Tıkınırcasına yeme bozukluğu tedavisinde Satir Modeli uygulanmış ve olumlu etkileri tespit edilmiştir (Krents, Chew ve Arthur, 2005). Covid 19 döneminde, ergenlere uygulanan, Satir Modeli'ne dayalı olarak grup psikolojik müdahalesi ve dans terapisinin birleşiminin yaşam depresyonu/kaygı düzeyi, psikolojik dayanıklılık üzerinde anlamlı düzeyde olumlu etkisinin olduğu tespit edilmiştir (Shao, 2021). Yeme bozukluğu üzerine yapılan bir başka araştırmada, Satir Modeli'nin çocuk ve ebeveyn arasında daha olumlu bir bağlantı yaratabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bireysel çalışma, yeme bozukluğu olan bireyin semptomları yönetmesine ve başa çıkma stratejileri geliştirmesine yardımcı olsa da aile çalışmasının, istemeden yeme bozukluğuna yol açan veya onu yerinde tutan altta yatan dinamikleri ele aldığına; aile dinamikleri önemli ölçüde değişmediğinde semptomların geri dönebileceğine, başka bir aile üyesine aktarılabilmesine ve/veya nesiller arası aktarılabilmesine dikkat çekilmektedir (Gerstein ve Pollack, 2016). Bir başka araştırmada, Virginia Satir Modeli'nin bütünleşik ülke içinde yerinden edilmiş kişilerin travma sonrası stres bozukluğu belirtilerinin azaltılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğunu tespit edilmiştir (Gitau, Mburugu, Jagera ve Kinyua, 2017).

Son olarak, aile terapisi, yalnızca tedavinin odak noktasında olan kişi için değil; çok sayıda aile üyesi için fayda sağlamaktadır. Aile terapisinin maliyet etkinliğine ilişkin araştırmanın en ilgi çekici sonuçlarından biri, aile temelli tedavinin yalnızca tedavinin odak noktası olanlara değil, çok sayıda aile üyesine fayda sağlama olasılığıdır. Tıbbi dengeleme” kavramı, psikoterapi sağlandığında diğer tıbbi hizmetlerin azaltılmasıdır ve yapılan araştırmalar bireysel psikoterapinin çoğu biçiminin tıbbi telafisinin yaklaşık yüzde 10 olduğunu tespit ederken bu oran aile terapisi söz konusu olduğunda yüzde 57'lere kadar çıkmaktadır (Law, Crane & Berge, 2003; Akt: Crane, 2011). Bu açıdan baktığımızda ise, aile terapisinin çocuk psikiyatrisi alanında uygulanmasının koruyucu-önleyici bir işlevi de bulunmaktadır ve halk sağlığı için ayrıca katkı sağlamaktadır.

**Kaynakça:**

- Banmen, J. ve Maki-Banmen, K. (2014). What Has Become of Virginia Satir's Therapy Model Since She Left Us in 1988?, *Journal of Family Psychotherapy*, 25(2), 117-131, <https://doi.org/10.1080/08975353.2014.909706>
- Bermudez, D. (2008). Adapting Virginia Satir Techniques to Hispanic Families. *The Family Journal*, 16(1), 51-57. <https://doi.org/10.1177/1066480707309543>
- Bond, S. (2009). Couple and Family Therapy: The Evolution of the Profession with Social Work at its Core, *Intervention*, 131, 128-138.
- Braverman, S. (1986). Heinz Kohut and Virginia Satir: Strange bedfellows?, *Contemp Fam Ther*, 8, 101-110, <https://doi.org/10.1007/BF00891872>
- Chi, L. (2017). Satir Theory and Sculpting in Social Work Education: Helping People to Help Themselves. *Satir Around the Globe*, 5(1), 61-66.
- Crane D.R. (2011). Does family therapy reduce health care costs for more than the identified patient?, *Clin Child Psychol Psychiatry*, 16(1), 3-4, <https://doi.org/10.1177/1359104510397607>. PMID: 21252349.
- Erker, J. (2017). A Summary of a Qualitative Study of Satir Family Therapy: Theoretical and Practical Developments over the Past 30 Years. *Satir International Journal*, 5(1), 76-8.
- Gerstein, F, Pollack, F. Two Case Studies on Family Work with Eating Disorders and Body Image Issues. *Clin Soc Work J*, 44, 69-77, <https://doi.org/10.1007/s10615-015-0566-x>
- Gitau, S. W., Mburugu, B., Jagero, N-O., ve Kinyua, S. M. (2017). Virginia Satir's Model Treatment and Reduction of Post-Traumatic Stress Disorder Symptoms among 2007/08 Post Election Violence Integrated Internally Displaced Persons in Thika Sub - County, Kenya, *International Journal of Academic Research in Psychology*, 4(1), 53-62.
- Gravitz, M. A. ve Gantz, F. E. (2009) Alladin, A. (2008). Cognitive Hypnotherapy: An Integrated Approach to the Treatment of Emotional Disorders. West Sussex, UK: Wiley & Sons, Publishers, *American Journal of Clinical Hypnosis*, 51:4, 405-406, <https://doi.org/10.1080/00029157.2009.10404321>
- Haber, R. (2002). Virginia Satir: An Integrated, Humanistic Approach. *Contemporary Family Therapy*, 24, 23-34, <https://doi.org/10.1023/A:1014317420921>
- Krentz, A., Chew, J., ve Arthur, N. (2005). Recovery from Binge Eating Disorder, *Canadian Journal of Counselling*, 39(2), 118-135.
- Maabreh, S.M., ve Al-Kousheh, F. (2020). The Effectiveness of a Counseling Program Based on the Model of Virginia Satir in Improving Quality of Life and Reducing Negative Communication Patterns among a Sample of Wives in Irbid Governorate. *Research on Humanities and Social Sciences*, 10(12), 84-96.
- Malone C. A. (1979). Child psychiatry and family therapy: an overview, *J Am Acad Child Psychiatry*, 18(1), 4-21. [https://doi.org/10.1016/s0002-7138\(09\)60474-x](https://doi.org/10.1016/s0002-7138(09)60474-x). PMID: 458067.

- Miller, L. D., ve McLeod, E. (2001). Children as Participants in Family Therapy: Practice, Research, and Theoretical Concerns, *The Family Journal*, 9(4), 375-383. <https://doi.org/10.1177/1066480701094004>
- Pantone, P. J. (2000) Treating the Parental Relationship as the Identified Patient in Child Psychotherapy, *Journal of Infant, Child, and Adolescent Psychotherapy*, 1(1), 19-37, <https://doi.org/10.1080/15289168.2000.10486331>
- Satir, V. M. (1963). The Quest for Survival A Training Program for Family Diagnosis and Treatment. *Acta Psychotherapeutica et Psychosomatica*, 11(1), 33-38. <http://www.jstor.org/stable/45107317>
- Sayles, C. (2002). Transformational Change—Based on the Model of Virginia Satir. *Contemporary Family Therapy*, 24, 93-109, <https://doi.org/10.1023/A:1014325722738>
- Shao S. (2021). Intervention Effect of Dance Therapy Based on the Satir Model on the Mental Health of Adolescents during the COVID-19 Epidemic, *Psychiatr Danub*, 33(3), 411-417. <https://doi.org/10.24869/psyd.2021.411>. PMID: 34795191.
- Wong, S. C. P. ve and Chan, E. T. (2016). The dance of family medicine and family therapy, *Satir International Journal*, 4(1), 90-96.
- Woods, M.D. ve Martin, D. (1984) The Work of Virginia Satir: Understanding Her Theory and Technique, *The American Journal of Family Therapy*, 12(4), 3-11, <https://doi.org/10.1080/01926188408250192>
- Wretman, C. J. (2016). Saving Satir: Contemporary Perspectives on the Change Process Model, *Social Work*, 61(1), 61-68, <https://doi.org/10.1093/sw/swv056>
- Xian, Z., Huang, X., & Cheng, X. (2022). The application of Satir's iceberg theory in family therapy: Evidence from the film text, dialogue and Evelyn's characteristic in Everything everywhere all at once as an example. In *2022 5th International Conference on Humanities Education and Social Sciences (ICHESS 2022)*, (pp. 2530-2540). Dordrecht: Atlantis Press. [https://doi.org/10.2991/978-2-494069-89-3\\_291](https://doi.org/10.2991/978-2-494069-89-3_291)
- Yıldırım, N. (2017). Virginia Satir's Family Education and Therapy Model, *International Journal of Social Science Studies*, 5(12), 72-79, <https://doi.org/10.11114/ijsss.v5i12.2778>





## *Bölüm 9*

### **SAĞLIK TURİZMİ SEKTÖRÜNDE DEVLET TEŞVİKLERİNİN ÖNEMİ / ROLÜ**

*Derya GÖK<sup>1</sup>*

*Şenay AKGÜN<sup>2</sup>*

---

1 Hemşire, Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alanya /Antalya

2 Doç. Dr., Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik

## GİRİŞ

Uluslararası sağlık turizmi tıbbi hizmet almak için yurtdışından başka bir ülkeye belli zaman aralığında seyahat eden, Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmayan veya Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmakla birlikte ülkesi dışında farklı bir ülkeye yerleşmiş olan bireylerin aldıkları bütün sağlık hizmeti ve destek hizmetlerini içermektedir (Resmi Gazete, 2017). Kendi ülkesinden başka bir ülkeye daha uygun fiyat ve daha kısa bekleme süresi gibi tedavi alternatiflerini kullanmak için giden kişiler “sağlık turisti” olarak adlandırılmaktadır (Tontuş, 2018). Gelişen teknoloji, ulaşımda sağlanan kolaylıklar başta olmak üzere, yaşanan yerdeki tedavi seçeneklerinin pahalı olması, daha iyi tedavi hizmeti almak ve sigorta içeriğinin yeterli olmaması gibi faktörler sağlık turizminin gelişmesinde önemli faktörler olmuştur (Bozça, Kıraç ve Kıraç, 2017). Günümüzde tüketilen hazır gıdaların artması, hareketsiz yaşam ve stres gibi faktörlerin etkisiyle bireylerin dolayısıyla toplumların sağlık problemlerinde artışlar meydana gelmiştir (Çimen, 2019). Başta ilerleyen teknolojinin sağladığı imkanlar olmak üzere günden güne sağlık konusunda bireylerin bilinç düzeyi artmış ve sağlıklarını iyileştirmek için daha iyi tedavi olanak ve fırsatlarını araştırmaya yönelmişlerdir (Çimen, 2019). Son zamanlarda başta bireylerde oluşan bu sağlık bilinci, ekonomik gelişme ve ileri yaşta olan birey sayısının artmasıyla yeni oluşan bir turizm alanı olarak sağlık turizmi faaliyetleri ortaya çıkmıştır (Doğan ve Doğan, 2020). Temel noktasının insan sağlığı ve ülkeler için ekonomik bir kaynak olarak görülmesi nedeniyle bu alana yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (Doğan ve Doğan, 2020). Bireyler yaşadıkları sağlık problemlerini kendi ülkesinde tedavi olma zorunluluğunda kalmayıp farklı bir ülkede seçtikleri hekimlerle ya da tıbbi tesislerde hizmet almayı tercih etmeye başlamışları da bu alanın büyümesinde önemli bir rol oynamıştır (Şimşek, 2020). Günden güne pek çok ülke dünya üzerinde artan sağlık turizmi faaliyetlerine yönelik pazara girebilmek için bu sektöre yoğun bir yatırım yapmaya başlamıştır (Tengilimoğlu, 2021). Bu ülkelerden biri olan Türkiye coğrafi konumu ve çeşitli konaklama alanlarına sahip olması nedeniyle diğer ülkelere göre daha avantajlı bir konumda olabileceği düşünülmektedir (Göktaş, 2018). Bu noktada tıbbi sağlık bilgi sistemlerini kendi oluşturulan ülkeler olduğu gibi, yatırımcılara teşvik sağlayan, politikalar oluşturan ve düzenlemeler yapan ülkelere de rastlanmaktadır (Yıldırım, Özdemirci ve Soydan, 2021). Birçok ülke sağlık turizminin gelişmesine yönelik farklı politika ve yatırımlarla bu sektörü desteklemektedir (Tengilimoğlu, 2021). Ülkeler tarafından sağlanan bu teşvik politikası ülkelerin sağlık turizmi alanında belirledikleri amaçlar doğrultusunda ilerlemesinde ve bu alandan sağlanacak ekonomik getirinin artırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle, ülkeler tarafından geri planda kalmış bölge ve işletmelerin eksik yanlarını ortadan kaldırmak için devlet destekleri önemli olmaktadır (Şanlıoğlu ve Özcan, 2017). Bu derlemede sağlık turizmi kavramı ve çeşitleri, devletlerin

ekonomiye müdahalesinin sebepleri, sonuçları, sağlık turizmine devletlerin verdiği teşvikler, teşviklerin sebepleri ve sonuçları hakkında bir çerçeve oluşturmak amaçlanmıştır.

### **Sağlık Turizmi**

Sağlık problemlerini tedavi etmek amacıyla ve aynı zamanda tatil yapmayı içeren tıbbi ve tıbbi olmayan yolculuklar sağlık turizmi olarak adlandırılmaktadır (Şengül ve Bulut, 2019). Bir ülkeden başka bir ülkeye gidilerek ve yirmi dört saatten daha bulunmamak kaydıyla gerçekleştirilen seyahatler olarak da tanımlanabilmektedir. Bireyler fiziksel, duygusal, sosyal ve ruhsal açıdan iyi hissetmek amacıyla sağlık turizmine yönelmişlerdir (Toptaş, 2020). Ülkelerin ekonomisine olan katkısı nedeniyle öne çıkan sağlık turizmi; hedeflerine ve yöntemlerine göre medikal turizm, kaplıca turizmi, spa-wellness, üçüncü yaş turizmi ve özel gereksinimi olan bireylere yönelik turizm gibi farklı alt dallara ayrılmaktadır (Çimen, 2018).

**Medikal turizm;** tıbbi tedavi almak için ülkelerarası seyahat eden bireylerin oluşturduğu hareketliliktir (Öztürk, Gül ve Kızılırmak, 2021). Gelişmekte olan ülkelere ya da gelişmiş ülkelere yapılan bu turizm türünde medikal turistler farklı tıbbi yöntemlerden faydalanırlar. Medikal turistler daha düşük maliyetli olan ve teknoloji açısından ilerlemiş olan ülkelere yolculuk etmeyi tercih etmektedirler. Medikal turizm kapsamı içerisinde cerrahi tedaviler, organ transplantasyonu, ağız-diş sağlığı hizmetleri, invitro fertilizasyon (IVF) uygulamaları gibi alanlarda sağlık hizmetleri sunulmaktadır (Ağaoğlu, Karagöz ve Zabun, 2019). Son zamanlarda ise kozmetik cerrahi medikal turizmde önemi hızla artan bir alan olmuştur (Orhan, 2022). Kozmetik cerrahi kapsamında meme operasyonları, göz ve çevresinin estetiğine yönelik ameliyatlar ya da işlemler, vücut inceltme ve şekillendirme operasyonları, ve saçla yönelik müdahaleler, öne çıkmaktadır (Güder ve Yılmaz, 2023). Özellikle Türkiye’de medikal turizm kapsamında; ağız-diş sağlığı operasyonları ya da müdahaleleri, plastik cerrahi, vücut inceltme ve şekillendirme operasyonları, dermatoloji, organ nakli ve kas iskelet sistemine yönelik operasyonlar sağlık turisti çeken önemli alanlardır (Alp, 2021).

**Termal turizm;** bireylerin hastalıklarına çare bulmak için ya da iyilik hallerini korumak amacıyla termal kaynakların iyileştirici etkilerinden yararlanmayı tercih ettikleri sağlık turizmi alt dalıdır (Mesci ve Sağlık, 2020). Termal kaynakların içerdiği madeni tuz ve mineraller çok çeşitli sağlık problemlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (Ağaoğlu, Karagöz ve Zabun, 2019).

Özellikle Türkiye’ye insanlar termal turizm kapsamında kaplıca kùrlelerinden faydalanmak için gelmektedirler (Büyük& Akkuş, 2022).

**Selus Per Aqua (SPA)- İyilik hali (wellness) turizmi;** suyun ve çamurun karışımından oluşan vücudun sıhhatli ve dinç olmasını ifade eden sudan ge-

len sıhhat olarak tanımlanmaktadır (Mesci ve Sağlık, 2020). Sağlık turizmi adı altında sağlık hizmeti sunan kurumlardan eğitim almış kişiler tarafından farklı yöntemlerle vücudun enerji düzeyini arttırmak için belirli zamanlarda SPA tedavisi uygulanmaktadır (Ağaoğlu, Karagöz ve Zabun, 2019).

**Üçüncü yaş sağlık turizmi;** ileri yaşta nüfusunun giderek artması, bununla birlikte kronik hastalıklardaki artış, osteoporozun sebep olduğu kırıklar, vücut işlevlerinde ortaya çıkan fonksiyon / yeti kayıpları bu grubu sağlık turizmi faaliyetlerinde özel bir alana taşımaktadır. Tıbbi tedavi ihtiyaçlarını karşılamak başta olmak üzere vücutlarının iyileşme sürecine destek olacak ve hayat kalitelerinde yükselme sağlayacak tamamlayıcı ve alternatif tedavilerden yararlanma isteği bu turizm alanının ortaya çıkmasını sağlamıştır (Bölüktaş, 2020).

**Özel gereksinimi / yaşama karşı güçlükleri olan bireylere yönelik sağlık turizmi;** dünya nüfusunda belli bir paya sahip olan normal hareketleri, davranışları uygulamada güçlükleri veya sınırlılıkları olan kişiler bu grubu oluşturmaktadır (Öztürk, Gül ve Kızılırmak, 2021). Bu turizm çeşidi ile bireyin topluma kazandırılmasına yönelik rehabilitasyon hizmetlerinin sunulması amaçlanmaktadır (Demir ve Sezgin, 2020).

### **Sağlık Turizmi ve Ekonomi**

Turizm ekonomiyi direkt olarak etkileyen bir sektördür. Gelir artışı, dış alım-satım, istihdam gibi faktörlerde turizmin önemli bir fonksiyonu bulunmaktadır (Doğan ve Aslan, 2019). Bir ülkeyi ya da bölgeyi ziyaret eden turistler sayesinde yapılan harcamalar turizme ekonomik açıdan büyük getiriler sağlamaktadır. Gelişmekte olan ülkelere döviz girişi sağlaması nedeniyle de bölgesel kalkınmada önemli bir rol üstlenmektedir (Arabacı, 2018). Turizmin sağladığı iş olanakları ise ekonomiye olan başka bir katkısıdır, yine hizmet sektöründe sağladığı desteklerle de büyük bir katma değer ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Turizm ekonomik açıdan ülkelerin ekonomilerinin gelişmesine de katkıda bulunmaktadır (Pata, 2020). Turizmin bir alt dalı olarak ortaya çıkan sağlık turizmi ise ülkelerin yürüttüğü politikalar içinde önem kazanmış ve ekonomik getiri yüksek olan bir alan olmuştur (Işık, Özsezer ve Işık, 2021). Ülkelerarası seyahat eden bireyler döviz talebini arttırmakta ülkeye gelen turistlerde döviz arzının artmasını sağlamaktadırlar (Işık, Özsezer ve Işık, 2021). Sağlık turizmini geliştirmek için ülkeler yeni girişimlerde bulunmaya başlamışlardır (Tablo 1), (Akın, 2021). Bu girişimlerden bazıları; ülkelerin uluslararası sağlık kuruluşları ile ortaklık kurmaları, yeni havalimanları yapmaları ve sağlık alanındaki faaliyetlerin tanıtılmasıdır (Çubuk, 2022).

**Tablo 1.** Sağlık Turizmini Geliştirmek Amacıyla Ülkelerin Uyguladıkları Yeni Girişimler / Yöntemler

Siyasi Açıdan	1. Sağlık kurumlarının kamu veya özel sektörle beraber hareket edilerek geliştirilmeye çalışılması 2. İleri düzeyde tıbbi şehir ve turizmi destekleyen projelerin arttırılması 3. Verilen devlet teşvikleri, sağlık için oluşturulan vizeler, akreditasyonlar
Ekonomik Açıdan	1. Sektörlerarası yapılan iş birliği ile hasta deneyiminin geliştirilmeye çalışılması 2. İnternet üzerinden medikal turizm odaklı rezervasyon sitelerinin oluşturulması 3. Dünya sağlık standartları şartlarını sağlayan Joint Comission International (JCI) akreditasyon belgesine sahip kuruluşların sayısının arttırılması
Sosyokültürel Açıdan	Sağlık turizminin sunduğu hem tedavi hem tatil gibi imkanlardan bireylerin faydalanması
Teknolojik Açıdan	1. Güncellenen tedavi yöntemlerinin takip edilmesi 2. Hastanelerin sundukları hizmetlerin kalitesi ve fiyatları yönünden karşılaştırma yapmayı sağlayan uygulamalar 3. Tedavi öncesi veya sonrasında işlemlerin takip edilmesini sağlayan uygulamalar

Kaynak: Şahin, 2021

### Sağlık Turizmini Ülkelerin Ekonomik Yaklaşımları

Türkiye Cumhuriyeti anayasada geçtiği şekliyle bir sosyal devlettir. Bu devlet modeli ekonomik açıdan yetersiz kalmış kişilerin haklarını gözeterek eşit bir gelir dağılımını hedefleyen toplumsal alanda huzurlu bir ortam oluşmasını sağlayan kültürel, sosyal ve ekonomik alanda oluşabilecek farklılıkları gidermek için politikalar ile müdahale etmektedir (Yay, 2020). Sosyal refah devletinin amaçlarından olan ekonomik kalkınmanın ve büyümenin gerçekleşebilmesi için ekonomik hareketliliklerin istihdamını tamamen sağlayabilecek seviyede olabilmesi amacıyla yatırımlara teşvik eden bir yaklaşıma sahiptir (Yay, 2020). Devlet kamusal hedefleri sağlamakla beraber iktisadi ve sosyal hedefleri icra ederek ekonomik yapıyı da düzenlemektedir. Ülkelerde devletin ekonomiye müdahale etmesi oluşabilecek sorunların doğru bir şekilde çözümlenmesini sağlamaktadır (Keyifli ve Akdede, 2020). Özel sektörün istenilen düzeyde olmadığı ve yeterli sermayeye sahip olmadığı ülkelerde de devlet bu eksiklikleri gidermek için çeşitli örgütlenme faaliyetlerinde bulunmaktadır (Kaynak, 2020). Uluslararası kurumlarla daha kolay rekabet edebilmesini sağlamak için devletler sahip oldukları sanayinin ve ihracatın korunmasını, gelişmesini de desteklemektedirler (Kaynak, 2020). Devlet sadece idari kısımda etkinliğini sürdürmemekte; kaynakların dağıtımı, ekonomik

açından ilerleme, ekonomik alanda inişli- çıkışlı dalgalanmanın düzenlenmesi, dış ticaret gibi alanlara müdahale etmektedir (Öztürk, 2020). Devletin müdahale etme sebeplerine yol açan etmenler kamusal mallar, aksak rekabet, asimetrik bilgi, dışsallıklar, risk, arz ve talep arasındaki gecikme, gelirin eşit paylaşılmaması ve ekonomik istikrarsızlıktır (Öztürk, 2020; Orer, 2015).

### **Devletlerin ekonomiye müdahale etme sebepleri**

**Kamusal mallar;** piyasa başarısızlığının oluşmasını sağlayan en önemli etmenlerden biridir (Yurdakul ve Turan, 2021). Toplumsal ihtiyaçların üretilmesinde piyasa bazen yetersiz kalır. Bunların üretilmesi ve sunulması devlet sayesinde olur. Devletin kamuya sunduğu mal ve hizmetlere kamusal mallar denir (Barış ve Barlas, 2017).

**Gelirin eşit paylaşılmaması;** sosyal refah devletinde ülkenin her bölgesinde bulunan bireylerin manevi ve maddi açıdan gelişim sağlayabilmesi için hayat koşullarının iyileştirilmesi gerekmektedir (Bayraktar, 2017). Bir ülkede sosyal barışın olabilmesi için gelir dağılımının adaletli olarak paylaşılması ve sosyoekonomik açıdan düşük gelirli bireylerin desteklenmesi gibi önemli roller devlete düşmektedir. Bu rollerin sağlanması durumunda ekonomide üretim hızlanarak büyüme gerçekleşmektedir (Bayraktar, 2017).

**Aksak rekabet;** rekabet ekonomide öne çıkan bir kavramdır (Orer, 2015). Piyasaların yarattığı negatif durumların önlenmesinde ve kaynak dağılımında yeterliliğin sağlanması için devletin müdahale etmesine aksak rekabet denir (Öztürk, 2020). Devlet sağlık turizminde de kurumları rekabete teşvik etmek ve aksak rekabet oluşmasına karşı tedbir almaktadır (Öztürk ve Bayraktar, 2009).

**Dışsallıklar;** devlet dışsallık durumunda üretimi kendi yönetebilir veya üretime pozitif ve negatif yönde etki edebilir. Pozitif dışsallık, tüketim veya üretimin süreçlerine dahil olmayan üçüncü kişiye sağladığı yarardır (Kaynak). Negatif dışsallık ise tüketim veya üretimin süreçlerine dahil olmayan üçüncü kişiye verdiği zarardır (Özbilgi, 2020). Devlet bir ürün ya da hizmetten kaynaklı zarar gören kişi sayısına, dışsallığın kapsamına göre müdahale etmektedir (Öztürk, 2020).

**Asimetrik bilgi;** piyasa başarısızlığının oluşmasına neden olan eksik bilgi demektir. Her iki tarafın hizmet veya ürün hakkında farklı bilgiye sahip olmasıdır (Kibar, 2018). Asimetrik bilgi olan bir alanda yeterlilik ve rekabet şartları istenilen düzeyde olmamaktadır (Yıldırım, 2019). Asimetrik bilginin sebep olduğu bilgi problemleri vardır. Bunlar; işlemden önce olan ters seçim ve işlemden sonra olan ahlaki tehlikedir (Yıldırım, 2019). Bireyin ürün hakkında başka bireylerden daha çok bilgiye sahip olduğunda ters seçim ortaya çıkmaktadır (Bozkurt ve Tan, 2021). Alacağı ürünün içeriği bilgisinin yetersiz olması kişinin kalite düzeyi az olan bir ürünü yüksek fiyatla alma durumun-

da kalarak yanlış seçim yapmasıdır (Bozkurt ve Tan, 2021). Asimetrik bilginin olması ile piyasa hizmet, ürün veya malın kalitesini ortaya çıkarmada aksaklık yaratmaktadır. Bu yüzden devlet koyduğu standartlarla kurumlara denetim yapmalı bu aksaklıkları en aza indirmelidir (Çevik ve Yüksel, 2021).

Devletlerin ekonomiye müdahalesi kamu düzenini korumak olduğu kadar ekonomik kalkınmayı da sağlamaktır. Sağlık turizmi ekonomik açıdan ülkelere getirisi yüksek alanlardan biridir. Bu yüzden ülkeler birbirleriyle bu alanda rekabet etmeye çalışmaktadırlar (Eryer, 2024). Sağlık turizmi Türkiye’de devletin gözetiminde yürütülmektedir.

### **Sağlık Turizmi Devlet Teşvikleri**

Sağlık turizminin son yıllarda öneminin artması Türkiye’de de Sağlık Bakanlığı tarafından sağlık turizmine yönelik mevzuatlar yayınlamış, bu alandaki sorunlar ve bu sorunların hukuksal çözümü için gereken resmi prosedürler belirlenmiştir (İzmir Ticaret Odası, 2014). Sağlık turizmi teşvikleri 2011 yılında hizmet ihracatı ile başlamıştır ve sağlık hizmetlerini içeren birçok teşvik ve destek çalışmaları yürütülmeye devam edilmektedir. “Sağlık Turizmi ve Turistin Sağlığı Kapsamında Sunulacak Sağlık Hizmetleri” konulu genelge ile aşağıda belirtilen düzenlemeler yayımlanmıştır (İzmir Ticaret Odası, 2014):

- Yurt dışında ikamet eden ve Türkiye’yi ziyaret eden turistlere birçok sağlık kurumunda sağlık hizmeti sunma imkânının mevcut olduğu ve bu tür sağlık hizmetleri almak isteyenlere, 5510 sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu ve milletler arası ikili anlaşmalar kapsamının dışında çeşitli ilkelerle sağlık hizmeti verilmesinin uygun ve gerekli olduğu ifade edilmiştir.

- Başka ülkelerden sağlık turizmi adı altında sağlık hizmeti almak için gelen bireyler ve turizm amaçlı ziyaret eden turistlerin tatilleri sırasında oluşan acil tedaviyi gerektiren turistin sağlığı adı altında sağlık hizmeti alacak kişiler olarak iki ana başlık altında değerlendirileceği belirtilmiş ve bu kapsamda yapılacak iş ve işlemlerle ilgili düzenlemelere yer verilmiştir.

Ticaret Bakanlığının yayınladığı “Döviz Kazandırıcı Hizmet Ticaretinin Desteklenmesi Tebliği” ile sağlık turizmine yönelik faaliyetler hayata geçirilmiştir (Demirbaş ve Akalın, 2022). Aşağıdaki tabloda 2015/8 sayılı Döviz Kazandırıcı Hizmet Ticaretinin Desteklenmesi Hakkında Kararın uygulama usul ve esaslarına ilişkin genelgede sağlık turizmi destek ve teşviklerine yer verilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2. Sağlık Turizmi Destek ve Teşvikleri**

Tescil ve korunma desteği	Marka/patent büro hizmetleri, danışmanlık, ürün/hizmetin ülkede başka bir şirket/kuruluş adına tescil ettirilip ettirilmediğine ilişkin araştırma harcamaları desteklenir. Tescil yenileme giderleri desteklenmez.
Rapor ve yurtdışı şirket alımına dair danışmanlık desteği	Rapor desteği için ilk destek ödemesini içeren en eski zamanlı fatura, yabancı şirket alımlarına yönelik danışmanlık desteği için ise ilk destek ödemesini içeren faaliyetin başlangıç zamanı esas alınır. Bu tarihten önceki zamana ait faturalar/faaliyetler desteklenmez.
Belgelendirme desteği	Müracaat ve doküman inceleme harcamaları, Belgelendirme tetkik harcamaları, Belge kullanım fiyatları, Zorunlu kayıt fiyatları, Danışmanlık harcamaları, Eğitim harcamaları, Gözetim harcamaları, Yenileme harcamaları, Test/analiz harcamaları desteklenir. Danışmanlık/egitim harcamaları, belgelerin bir tanesi için en fazla 15.000 Amerika Birleşik Devletleri (ABD) dolarına eşdeğerde bir para olarak desteklenir.
Reklam, tanıtım ve pazarlama desteği	Destek kapsamındaki prodüksiyon giderlerinde, prodüksiyona konu materyalin Türkiye’de de kullanılması halinde prodüksiyon harcamalarına göre destek hesaplaması harcamanın %50’si üzerinden yapılır. Destek başlangıcı olarak ilk destek ödemesini içeren faaliyetin başlangıç tarihi esas alınacak olup destek süresi, bu tarihten itibaren 48 ay sonra biter. Bu tarihten önceki döneme ait faaliyetler desteklenmez.
Yurtdışı birim desteği	6 ay ve daha fazla dönemi kapsayan kira ödemelerinin bir kerede ödenmesi halinde destek ödemesi, altı aylık dönemler halinde “Yurtdışı Birim Yeri İnceleme ve Değerlendirme Formu”nun ibrazını müteakip gerçekleştirilir. Desteğin başlangıç tarihi olarak desteğe konu edilen ilk ay esas alınacak olup destek süresi, bu tarihten itibaren 48 ay sonra biter.
Danışmanlık desteği	Danışmanlık desteğinde ilk destek ödemesine konu olan danışmanlık faaliyetinin başlangıç tarihi dikkate alınır. Bu tarihten önceki zamana ait danışmanlık faaliyetleri desteklenmez.
Acenta ve komisyon desteği	Destek başlangıcı olarak; sağlık turizmi/film/bilişim sektöründe faaliyet gösteren yararlanıcılar için ilk destek ödemesinde yer alan en eski zamanlı fatura başlangıç tarihi esas alınacak olup destek süresi, bu tarihten itibaren 48 ay sonra biter. Bu tarihten önceki yıllara ait faturalar/öğrenim dönemine ilişkin harcamalar desteklenmez.
Tercümanlık hizmetlerinin desteklenmesi	Sağlık kurumunun ortağının/ortaklarının tercümanlık hizmeti de sunması halinde ortağa/ortaklara bu kapsamda verilen ödemeler desteklenmez. Destek başlangıcı olarak ilk destek ödemesinde yer alan en eski zamanlı tercümanlık hizmetine ilişkin fatura/tercüman istihdamı dikkate alınacak olup destek süresi, bu tarihten itibaren 48 ay sonra biter. Bu tarihten önceki döneme ait fatura/istihdam desteklenmez.
Hasta yol desteği	Ülkeye geliş zamanından itibaren en fazla 7 gün içinde sağlık kurumuna giriş kaydı oluşturulmayan hastalar, desteklenmez. Destek başlangıcı olarak ilk destek ödemesine konu olan uluslararası hasta bireylerden ülkeye giriş tarihi en eski olan esas alınacak olup destek süresi, bu tarihten itibaren 48 ay sonra biter. Bu tarihten önceki zamana ait uluslararası hasta girişleri desteklenmez.



Yurtiçi tanıtım ve eğitim desteği	Organizasyona ortaklık eden yabancı konukların ekonomi sınıfı ulaşım ve transfer harcamaları, organizasyona ortaklık eden yurt dışından gelen misafirlerin günlük 150 ABD Dolarına kadar konaklama (oda ve kahvaltı) harcamaları, tercümanlık harcamaları, tanıtım/egitim faaliyet harcamaları (yer ücreti, ilgili teknik araç ve gereçlerin kira masrafları vb.), halkla ilişkiler ve danışmanlık hizmeti harcamaları, yurtdışından çağırılan eğitimciye/konuşmacıya verilen ödenek, katalog, broşür ve tanıtım malzemeleri harcamaları desteklenir.
-----------------------------------	---

**Kaynak:** T. C. Ticaret Bakanlığı, 2015

Tablo 2 incelendiğinde 2015 yılında verilen teşvik ve destek sayısı görülmektedir. Türkiye’de sağlık turizmi 2022 yılında sağlık kurumlarına, sağlık turizmi şirketlerine ve iş birliği kuruluşlara devlet destek tutarı arttırılmıştır. Sağlık turizmi için destek ve teşvikler 2011 yılında başlamıştır, 2015 yılında ise yeniden düzenlenmiştir, 2022 yılında da destek ve teşvik sayısı arttırılmıştır. Sağlık turizminin gelişmesini sağlamak için 2015 yılında 2022 yılına kadar verilen teşviklerin arttırıldığını ve politikaların genişletildiği yorumu yanlış olmayacaktır.

### Ülkelerin Devlet Teşvikleri Açısından Karşılaştırılması

Devletler sağlık turizmini verdikleri teşviklerle geliştirmeye çalışmaktadırlar. Çünkü sağlık turizmi; bir ülkenin tanıtımında ve reklamında önemli bir araçtır, uluslararası alanda ülkenin imajının güçlü olmasını sağlaması, ekonomiye kattığı değerin fazla olması, sosyokültürel açıdan etkileşim sağlaması, turizmin bütün yıl olmasını sağlaması, teknoloji ve bilimin önemini artmasını sağlaması, ülkenin piyasasının ve pazarının canlanmasını sağlaması, yeni iş alanlarının oluşmasını sağlaması, ülkelerin birbiriyle olan ilişkilerini güçlendirmesi ve sağlık için ayrılan ödenek miktarı oluşmasını sağlaması gibi nedenlerle sağlık turizmi ülkeler tarafından son derece önemsenmektedir (Doğan ve Aslan, 2019).

**TÜRKİYE:** Türkiye’de sağlık turizmi stratejik planlanması ve tanıtımı Kalkınma Bakanlığı tarafından yapılmaya başlandı, sağlık turistlerinin konaklaması ile ilgili yürütmeler Kültür ve Turizm Bakanlığı tarafından yapılmaktadır. Başlangıcı 2012 yılına dayanan “Döviz Kazandırıcı Hizmet Ticaretinin Desteklenmesi Tebliği” ile sağlık turizmi destek ve teşvikler hayata geçirilmiştir. Pazara giriş, uçuş masrafları, reklam giderleri, dijital pazarlama faaliyetleri, uluslararası akredite gibi giderler bu tebliğ ile desteklenmektedir (Demirbaş ve Akalın, 2022).

**GÜNEY KORE:** Nitelikli personel yetiştirmeye yönelik ve yabancı sermaye dikkatini çekmek için teşvikler yapılmıştır. Vergi üzerine yapılan teşvikler, teknolojiyi geliştirmek amacıyla yapılan teşvikler, personellerin eğitimi üzerine yapılan teşvikler, AR-GE teşvikleri, işsizlik için yapılan teşvikler, doğayı korumak için yapılan teşviklerdir (Öztürk ve Çelik, 2018).

POLONYA: Polonya'nın teşvik politikalarının asıl amacı ülkelere daha çok yabancı sermaye katmaları oluşturmaktadır. Özel alanlara yönelik yatırım giderlerini karşılamak için nakit desteği teşviği verilmiştir (Öztürk ve Çelik, 2018).

ALMANYA: Firmalar için ihracat kredisi verilmektedir. Nitelikli insan gücü yetiştirme devlet tarafından veya devletin yönlendirdiği organizasyonlar tarafından gerçekleştirilmektedir (Öztürk ve Çelik, 2018).

### **Sonuç ve Öneriler**

Sağlık turizmi ülkelerin ekonomisinin gelişmesinde katkısı büyük olan bir sektördür. Ülkelere döviz akışı sağlanması ve bireylere kendilerine uygun, kaliteli, gelişmiş sağlık hizmetlerinden faydalanmaları için farklı ülkelere seyahat etmeleri sağlık turizmi sayesinde olmaktadır. Başka ülkelere giden bireyler hem sağlıklarını geliştirmekte hem de tatil yapıp ruhsal durumlarını iyileştirmektedirler. Devletler de sundukları teşviklerle sağlık turizminin gelişmesini sağlamaktadır. Asimetrik enformasyon iki tarafın bir konu hakkında aynı bilgiye sahip olmamasına denir. Taraflardan birinin daha az bilgiye sahip olması da piyasalarda kaynakların daha verimsiz bir şekilde kullanılmasına sebep olur (Bakkal, 2016). Sağlık turizmi ülkelere döviz getirisi sağlayarak ülkelerin kalkınmasını sağlamaktadır. Diğer bir yandan da verilen tıbbi tedavilerin sonucunun faydalı olmaması, vaat edilen hizmetlerin sunulmaması bunların sonucunda sağlık turistlerinin negatif düşüncelerinin oluşmasına ve yasal problemlerin yaşanması da ülkeler açısından olumsuz sonuçlara sebep olabilmektedir (Dalan ve Saltık, 2021).

Asimetrik enformasyonun sağlık turizmi alanında oluşmasının önlenmesi için devlet müdahalesini gerektirmektedir. Bunun önlenmesi ülkelerin imajları için önemli bir husustur. Bu sebeple; devletler verdikleri teşvikleri arttırmalı, sağlık turizmi alanında başarısızlığı önlemek için hukuki çerçevenin sağlam bir zemine oturtulması hedef kitlenin ilgisini çekebilecek teşvikler yapılması, teknoloji ilerlemeler sağlanması, reklam ve tanıtımların arttırılması ve bu alanın daha çok devlet tarafından desteklenmesi gerekmektedir.

**KAYNAKÇA**

- Ağaoğlu, F. O. , Karagöz, N. , & Zabun, S. (2019). Sağlık Turizmi Uygulamaları ve Türkiye'ye Getirilerine İlişkin Bir Değerlendirme. Cumhuriyet Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi, 20(2), 428-450.
- Akalın, B. & Demirbaş, M. B. (2022). Sağlık Turizmi ve Hibe Destekleri: Türkiye'de Kalkınma Ajansları. Abant Sosyal Bilimler Dergisi, 22 (2) , 648- 663.
- Akın, MH (2021). Sağlık Turizmi Alanyazının Bibliyometrik Analizi (2015-2020). MANAS Sosyal Araştırmalar Dergisi, 10(3), 2026-2036.
- Alp, G. (2021). GELİŞMEKTE OLAN ÜLKELERDE MEDİKAL TURİZM VE KARŞILAŞTIRMALARI. Seyahat ve Turizm Araştırmaları Dergisi, 19(19), 47-79.
- Arabacı, H. (2018). Turizm sektörünün ekonomik büyümeye etkisi üzerine teorik bir inceleme.
- Bakkal, H. (2016). ASİMETRİK ENFORMASYON VE İÇ KONTROL-AHLAKİ TEHLİKEYİ AZATMADA İÇ KONTROLÜN ROLÜ-. Balkan Sosyal Bilimler Dergisi, 5(9), 23-36.
- Barış, A. , & Barlas, E. (2017). KAMU MALİYESİ TEORİSİNDE KÜRESEL KAMUSAL MALLAR. Sosyal Bilimler Araştırmaları Dergisi, 12(1), 129-152.
- Bayraktar, S. (2017). Kamu büyüklüğünün işsizlik üzerine etkisi: Teorik bir inceleme. Çalışma ilişkileri dergisi, 8(2), 95-117.
- Bozca, R. Kıracı, F. Ç. , & Kıracı, R. (2017). Sağlık turizmi SWOT analizi: Erzincan. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 6(3), 157-163.
- Bozkurt, Ö. Ü. İ. , & Tan, A. (2021). Sağlık Hizmetlerinde Asimetrik Bilgi, Belirsizlik Algısı ve Güven Kavramının Rolü.
- Bölüktaş, R. P. (2020). Türkiye'nin yaşlı sağlığı turizmi için fırsatları. İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 8(16), 1-15.
- Büyük, Ö. ve Akkuş, G. (2022). Türkiye'de Termal Turizm: Dijital ve Sosyal Medya Üzerinden Bir Değerlendirme. Seyahat ve Turizm Araştırmaları Dergisi, 21(21), 27-60.
- Çevik, A. , & Yüksel, C. (2021). Yarı Kamusal Mallar ve Asimetrik Bilgi Arasındaki İlişki Bağlamında Sağlık Hizmetleri. Dicle Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 11(21), 85-107.
- Çimen, H. (2018). Türk Dünyasında Sağlık Turizmi. Karadeniz Uluslararası Bilimsel Dergi, (40), 101-110.
- Çubuk, M. (2022). Türkiye'de Büyükşehirlerin Sağlık Turizmi Potansiyellerinin CRITIC ve WASPAS Yöntemleri ile Karşılaştırılması. Bingöl Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 6(2), 147-174.
- Demir, Ö. , & Sezgin, E. E. (2020). Elazığ İlinin Sağlık Turizmi Açısından Swot Analizi İle Değerlendirilmesi. Fırat Üniversitesi Harput Araştırmaları Dergisi, 7(14), 111-129

- Doğan, S. , & Doğan, T. G. B. (2020). Uluslararası Alanyazında Sağlık Turizmi Alt Bileşenleri Üzerine Bibliyometrik Bir Analiz. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 23(4), 561-586.
- Göktaş, B. (2018). Sağlık Turizmi Eğitiminin İncelenmesi. Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi, 7(2), 77-84.
- Güder, M., & Yılmaz, N. (2023). TIBBİLEŞTİRİLEN BİR ALAN OLARAK SAÇ EKİMİ: MEDİKAL HASTA DENEYİMLERİNİN NETNOGRAFİK ANALİZİ. International Journal of Health Sociology, 3(1), 205-221.
- Işık, M. ,Özsezer, Y. , & Işık, F. (2021). The Current Growth Effect Of Health Tourism Market Development İn Turkey For The Evaluation On Current Account Deficit. Pearson Journal Of Social Sciences & Humanities, 6(11), 220-240.
- İzmir Ticaret Odası. (2014). Sağlık Turizminde Mevzuat ve Değişiklikler. <https://api.izto.org.tr/storage/SectoralReport/original/dLRhL2L0MB27Aa3H.pdf> (Erişim Tarihi: 29. 05. 2023).
- Kaynak, M. (2020). Kalkınmacı Devletin Ekonomi Politikği. Ekonomi-tek, 9(2), 59-99.
- Keyifli, N. , & Akdede, S. H. (2020). Politik Kutuplaşma ve Devletin Ekonomik Boyutu. Sosyoekonomi, 28(44), 319-335.
- Kibar, A. F. (2018). Sermaye Piyasası Hukuku Açısından Asimetrik Bilgi Sorunsalı ve Çözüm Yolları. Ticaret ve Fikri Mülkiyet Hukuku Dergisi, 4(2), 187-210.
- Mesci, G. , & Sağlık, E. (2020). Sağlık turizminde dijital iletişim: JCI akreditasyon belgesini almış hastaneler üzerinde bir araştırma. Journal of Hospitality and Tourism Issues, 2(1), 74-90.
- Pata, U. K. (2020). Turizm, Finansal Gelişme, Ticari Açıklık ve Sermaye Stokunun Ekonomik Büyüme Üzerindeki Etkileri: Türkiye Örneği. Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 29(4), 151-167.
- Özbilgi, F. (2020). Piyasa Başarısızlıklarından Dışsallıklar ve Çözüm Yollarına İlişkin Değerlendirmeler. Anadolu University Journal of Faculty of Economics, 2(1),70-90.
- Orer, G. (2015). Ekonomik Kamu Düzeni ve Devletin Ekonomiye müdahalesi. Uyuşmazlık Mahkemesi Dergisi, (6), 363-393.
- Orhan, F. (2022). Sağlık turizmi yayınlarının harita bilikleme yöntemi ile bibliyometrik analizi: Sağlık turizminin bibliyometrik analizi. Sosyal ve Analitik Sağlık Dergisi, 2 (1), 33-47.
- Özçelik, A. , Gül, İ. , & Kızılrımk, İ. (2021). Sağlık turizmi işleyiş sürecinin seyahat acentaları açısından değerlendirilmesine yönelik bir uygulama, İstanbul örneği. Turizm Çalışmaları Dergisi, 3(1), 55-69.
- Öztürk, N., Bayraktar, Y. (2009). AKSAK REKABETİN ÖNLENMESİNDE DEVLETİN ROLÜ. Sosyal Bilimler Araştırmaları Dergisi. 2, (2009): 74-93
- Öztürk, L. ve Çelik, M. (2018). Dünyada Yatırım Teşvikleri Örnek Uygulamaları ve Türkiye Uygulaması. Atlas Dergisi, 4(10), 815-825.

- Öztürk, N. (2020). Piyasa Başarısızlıklar. *Öneri Dergisi*, 6(21), 173-187.
- Sağlık Turizminde Mevzuat ve Teşvikler. (2022). Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Resmi Sitesi: <https://shgmturizmdb.saglik.gov.tr/TR-23596/saglik-turizminde-mevzuat-ve-tesvikler.html> (Erişim Tarihi: 06.01.2023)
- Şahin, S. K. (2021). Sağlık Turizminin Geliştirilmesinde Sağlık Bakanlıklarının Koordinatör Kuruluşları: Türkiye, Malezya ve Güney Kore incelenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(4), 983-992.
- Şanlıoğlu, Ö. , & Özcan, E. Ö. (2017). Türkiye’de Uygulanan Turizm Teşvik Politikaları ve Sonuçları Üzerine Bir Değerlendirme. *Kırıkkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 7(2), 97-118.
- Şengül, H. , & Özcan, E. Ö. (2019). Sağlık Turizmi Çerçevesinde Türkiye’de Termal Turizm; Bir Swot Analizi Çalışması. *Estüdam Halk Sağlığı Dergisi*, 4(1), 55-70.
- Şimşek, O. (2020). Nahcivan Duzdağın Sağlık Turizmi Potansiyeli. *Kafkas Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, (25), 21, 38.
- T. C. Ticaret Bakanlığı. 2015-8 Sayılı Kararın Uygulama Usul ve Esasları Genelgesi: <https://ticaret.gov.tr/data/5e0eeba313b87658f03c992c/2015-8%20say%C4%B1%C4%B1%20Karar%C4%B1n%20Uygulama%20Usul%20ve%20Esaslar%C4%B1%20Genelgesi.pdf> (Erişim tarihi: 22. 05. 2023)
- T. C. Resmi Gazete. Uluslararası Sağlık Turizmi ve Turistin Sağlığı Hakkında Yönetmelik. 13. 7. 2017. Sayı: 301123. (Erişim Tarihi: 27. 11. 2022)
- Tengilimoğlu, D. (2021). Sağlık Turizmi ve devlet teşvikleri. *Journal of Life Economics*, 8(1), 1-10.
- Tontus, H. Ö. (2018). Sağlık turizmi tanıtımı ve sağlık hizmetlerinin pazarlanması ilkele-ri üzerine değerlendirme. *Disiplinlerarası Akademik Turizm Dergisi*, 3(1), 67-88.
- Toptaş, A. (2020). Sağlık turizminde Türkiye’nin önemi ve tercih edilme sebeplerinin belirlenmesine yönelik bir araştırma. *Türk Turizm Araştırmaları Dergisi*, 4(4), 3191-3208.
- Yay, S. (2020). Çağdaş İktisadi Düşünceler Perspektifinden Sosyal Refah Devleti. *As-ana Yayınları*.
- Yıldırım, İ. Asimetrik bilgi: Finansal piyasalardan sonra siyaset ve bürokraside duru-mu, sakıncaları ve tedbirler. *Anadolu Bil Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 14(55), 217-230.
- Yıldırım, B. F. , Özdemirci, F. , & Soydan, G. (2021). Sağlık Turizmi Hastaları İçin E-Nabız Uygulamalarının Geliştirilmesi: Bir Model Önerisi. *Bilgi Yönetimi*, 4(1), 25-55.
- Yurdakul, A. , & Turan, D. (2021). Küresel Kamusal Teorisi Bağlamında COVID-19 Pandemisi ile Mücadele Yöntemleri, Karşılaşılan Sorunlar ve Çözüm Önerileri. *Vergi Raporu*, (264), 174-188.





## *Bölüm 10*

# **MİGREN HASTALARINDA BESLENME VE FARKLI DİYET YAKLAŞIMLARI**

*Büşra Nur GENÇ<sup>1</sup>*

*Yahya ÖZDOĞAN<sup>2</sup>*

---

1 Dyt. Büşra Nur GENÇ- Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı YL., Ankara/Türkiye - ORCID ID: 0009-0003-0786-7942

2 Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN- Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara/Türkiye - ORCID ID: 0000-0002-4697-8042

## MİGREN

Migren, çoğunlukla tek taraflı olarak görülen, genellikle mide bulantısı, ses ve ışık duyarlılığı ile ilişkili orta-şiddetli baş ağrısı atakları ile karakterize nörolojik bir hastalıktır (Pescador Ruschel ve De Jesus, 2022). Migrenin, yaşam boyunca yaygınlığı %14-16 arasında değişmektedir (Schwedt, 2014). Küresel Hastalık Yüğü 'nün (GBD) 2010'da yayınlanan versiyonu, önceki GBD 2000 versiyonuna göre iki kat artışla migreni nörolojik hastalıklar arasında ilk sırada olmak üzere en çok engelleyici hastalıklar arasında sıralamaktadır. Dünya çapında belirli bir hastalığa atfedilebilen engelliliğin yaklaşık %3'ü, engelli olarak geçirilen yıllar açısından migrenden kaynaklanmaktadır (Leonardi ve Raggi, 2013).

Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırmasına (ICHD) göre migren aşağıdaki gibi alt gruplara ayrılmaktadır. En yaygın migren türü vaskülerin %75'ini oluşturan aurasız migrendir.

- **Aurasız migren**, tipik olarak tek taraflı, zonklayıcı, orta ile şiddetli yoğunlukta, fiziksel aktivite ile şiddetlenen, mide bulantısı ve ışık ile ses duyarlılığıyla bağlantılı (fotofobi ve fonofobi) 4 ile 72 saat arasında tekrarlayan bir baş ağrısı atağıdır.
- **Auralı migren**, genellikle baş ağrısı ve migren semptomlarını takip eden, tipik olarak tek taraflı semptomlardan (görsel, duyuşma ve dil, motor, beyin sapı ve retinal) bir veya daha fazlasına sahip, dakikalar süren, tekrarlayan, tamamen geri dönüşümlü ataklardır.
- **Kronik migren**, üç aydan daha uzun bir süre boyunca ayda 15 veya daha fazla gün ortaya çıkan ve ayda en az sekiz veya daha fazla gün migren özellikleri gösteren bir baş ağrısıdır.
- **Migrenin komplikasyonları**
  - Migren durumu, 72 saatten fazla süren güçten düşüren bir migren atağıdır.
  - Enfarktüssüz kalıcı aura, nörogörüntüleme enfarktüs kanıtı olmaksızın bir haftadan fazla süren bir auradır.
  - Migren enfarktüsü, tipik bir migren atağı sırasında nörogörüntüleme beyin iskemisi ile ilişkili bir veya daha fazla aura semptomudur.
  - Migren aurasıyla tetiklenen nöbet, auralı migren atağı sırasında meydana gelir ve nöbet tetiklenmesine sebep olur.
- **Olası migren**, migren benzeri atakların, yukarıda belirtilen bir migren türü veya alt türlerine ait tüm koşulları yerine getirmek için gerekli özelliklerden birinin eksik olması ve başka bir baş ağrısı bozukluğu ölçütlerini karşılamadığı semptomatik migren atağıdır.



### ○ Migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlar

- Tekrarlayan gastrointestinal rahatsızlıklar; migren ile bağlantılı olabilen tekrarlayan karın ağrısı, rahatsızlık, bulantı ve kusma ataklarıdır.
- İyi huylu paroksizmal vertigo; kısa süreli tekrarlayan vertigo ataklarıdır.
- Benign paroksizmal tortikolis; başın bir tarafa doğru tekrarlayan eğilme ataklarıdır(Pescador Ruschel ve De Jesus, 2022)((IHS), 2013).

### **Epidemiyoloji**

Kronik migren prevalansının genel popülasyonda genellikle %1-2, migrenli bireylerde ise yaklaşık %8 olduğu bildirilmektedir. Kronik migrenin genellikle atak sıklığında kademeli olarak artan ve yıllık ilerleme oranı yaklaşık %3 olan epizodik migrenden dönüştüğü düşünülmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha sık görülen kronik migren prevalansı 18-29 yaşlarında ve tekrar 40-49 yaşlarında pik yapmaktadır(May ve Schulte, 2016).

### **Risk faktörleri**

Migrenin gelişmesinde genetiğin rolü büyüktür. Akrabalarında migren olan kişilerde olmayanlara göre migren riski 3 kat daha fazladır. Ancak herhangi bir kalıtım modeli tespit edilememiştir (Pescador Ruschel ve De Jesus, 2022). Kalıtımın yanı sıra yaş, kadın cinsiyeti ve düşük eğitim durumu da kronik migren riskini artırmaktadır. Kronik migren için en önemli değiştirilebilir risk faktörleri arasında akut migren ilaçlarının aşırı kullanımı, etkisiz akut tedavi, depresyon, obezite ve stresli yaşam koşulları yer almaktadır.(May ve Schulte, 2016).

### **Patofizyoloji**

Migrenin ortaya çıkışı, nörotransmitter salınımı, kortikal yayılan depresyon, nöronal aktivasyon, vazodilatasyon ve inflamatuvar belirteçlerin salınımından oluşan karmaşık bir döngüdür. Kadınlarda daha fazla görülen migrenin oluşumunda kalıtım da önemli bir yere sahiptir(Slavin ve Ailani, 2017).Yarım yüzyıldan fazladır kabul görülen fakat günümüzde geçerli olmayan vasküler migren teorisi, baş ağrısının vazodilatasyon ve auranın vazokonstriksiyon tarafından meydana getirdiğini bildirmektedir. Genel olarak trigeminovasküler yolun (TVP) aktivasyonunun (örneğin, dolaşımdaki pro-inflamatuvar maddeler ve oksidatif durum yoluyla), serotoninin ve kalsitonin geni ile ilişkili peptidin (CGRP) migren gelişiminde anahtar role sahip olduğu düşünülmektedir (Burstein, Nosedo ve Borsook, 2015).

Migren atağı, baş ağrısıyla olan zamansal ilişkisine göre 4 aşamaya ayrılabilir:

- Önsezi evresi → Hipotalamus aktivasyonu (dopamin) ile ilişkili uyarıcı semptomlar

Migrenin önsezi evresi, migren ağrısından saatler ile birkaç gün öncesinde yaşanan rahatsız edici belirtileri içerir. Bu evrede esneme, boyun ağrısı, ruh hali değişikliği, sinirlilik, poliüri, konsantrasyon güçlüğü ve ışığa duyarlılık gibi farklı belirtiler genellikle bir migren atağı sırasında baş ağrısının başlamasından saatler önce görülmektedir(Charles, 2018).

- Aura evresi → Kortikal fonksiyon, kan dolaşımı ve nörovasküler entegrasyondaki değişiklikler
- Migren aurası, migren hastalarının üçte birini etkileyen yıkıcı, geri dönüşümlü bir nörolojik fenomendir. Duyusal, dil, motor (hemiplejik migren), beyin sapı ve retinal aura dahil olmak üzere diğer varyasyonlar iyi kurulmuş olsa da en yaygın aura türü görseldir. Aura, migren baş ağrısı olmadan ortaya çıkabileceğinden ve migren baş ağrısı aura olmadan da ortaya çıkabileceğinden, baş ağrısını tetiklemek için gerekli veya yeterli değildir. Aura, ortalama olarak beş ile altmış dakika sürmektedir, ancak daha yeni çalışmalar daha uzun aura süresi olabileceğini de göstermiştir (Schwedt, 2014).
- Baş ağrısı evresi → Beyin sapı, talamus, hipotalamus ve korteksin işlevinde ve kan dolaşımında ek değişiklikler

Genellikle tek taraflı, zonklayıcı özellikte ve ilk saatlerde şiddeti artan baş ağrısı görülür. Yoğunluğu kusma, mide bulantısı, ışık ve ses duyarlılığıyla ilişkilendirilebilir. Saatler veya günler sürebilir. Ağrı genellikle uykuda düzeldiği için hastalar karanlık yerlerde rahatlama ihtiyacı duymaktadırlar(Pescador Ruschel ve De Jesus, 2022).

- Postdrom evresi → Baş ağrısının sona ermesinden sonra semptomlarla birlikte kalıcı kan değişiklikler

Bir migren atağının ardından baş ağrısı semptomlarının çözülmesinden başlangıca dönene kadar geçen süreçtir. Bu evrede bireyler çoğunlukla duyuşsal, gastrointestinal ve nöropsikiyatrik semptomlar ile aktiviteyi sınırlayabilen genel halsizlik bildirirler. Bu dönemde en sık bildirilen semptomlar boyun sertliği, konsantrasyon güçlüğü ve yorgunluktur. Diğer semptomlar arasında ışık hassasiyeti, sinirlilik, solgunluk ve mide bulantısı yer almaktadır(Qubty ve Patniyot, 2020).

Bir atağın aşamaları birbiriyle kesişebilir veya değişken olabilir. Duyusal hassasiyet ve boyun ağrısı gibi bazı semptomlar migren atağı boyunca mevcut olabilirken aura semptomları gibi diğerleri var olup kaybolabilir(Charles, 2018).

## Migreni Tetikleyici Faktörler

Migren, içsel veya çevresel değişiklikler (tetikleyiciler) tarafından başlatılabilir. Migreni uluslararası baş ağrısı derneği (IHS) kriterlerine göre sınıflandırılan 1027 migren hastasının en büyük migren tetikleyici çalışmalarından birinde, rapor edilen migren tetikleyicileri azalan sıklık sırasına göre aşağıdaki gibi bulunmuştur. Migreni tetikleyebilecek dış veya çevresel değişikliklere bakıldığında, en yaygın tetikleyiciler arasında açlık, stres, uyku bozukluğu, hava durumu ve kadınlarda hormonlar olduğu görülmektedir(-Kelman, 2007)(Slavin ve Ailani, 2017).

- Stres (%80)
- Adet, yumurtlama ve hamilelik sırasındaki hormonal değişiklikler (%65)
- Bir öğünü kaçırmak/açlık/oruç tutmak (%57)
- Hava durumu değişiklikleri (%53)
- Uyku bozukluğu (%50)
- Parfüm veya koku (%40)
- Boyun ağrısı (%38)
- Işık (%38)
- Alkol alımı (%38)
- Sigara içimi (%36)
- Geç uyumak (%32)
- Sıcaklık (%30)
- Gıda (%27) (aspartam ve kanıtlanmamış faktörler olarak tiramin ve çikolata)
- Egzersiz (%22)
- Cinsel aktivite (%5)

## Tedavi

Migren tedavisi akut tedavi ve önleyici tedavi olarak ayrılmaktadır. Akut tedavi o anki semptomların iyileştirmesi için kullanılırken; önleyici tedavide atak sıklığının ve şiddetinin azaltılması amaçlanır(Pescador Ruschel ve De Jesus, 2022).

Akut tedavide, baş ağrısının ilerlemesinin durdurulması amaçlanır. Acele bir şekilde ve bir tek dozla migren tedavi edilir. NSAID'ler (steroid olmayan

antienflamatuar ilaçlar) genellikle mide bulantısı veya kusma olmadığında hafif ile orta şiddetli ataklar olduğunda kullanılır. Triptanlar; orta ile şiddetli ataklar için kullanılır ve aşırı ilaç kullanımını önlemek için triptanlar bir ay içinde on günden az kullanımla sınırlandırılmalıdır. Antiemetikler; acil serviste bulantı ve kusmayı azaltmak için genellikle NSAID'ler veya triptanlar ile yardımcı tedavi olarak kullanılırlar. Bu ilaçlar dışında başka ilaçlar da duruma göre tercih edilmektedir.

Profilaktik veya önleyici tedavide, atak sıklığını azaltılması, akut atakların şiddeti ile süresine yanıtın iyileştirilmesi ve sakatlığın azaltılması amaçlanır. Beta blokerler, antidepressanlar, antikonvülsanlar, kalsiyum kanal blokerleri ve kalsitonin geni ile ilişkili peptit antagonistleri gibi çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır(Pescador Ruschel ve De Jesus, 2022).

Migren, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen çok boyutlu ve karmaşık bir hastalıktır. Etkili ve güvenli olan önleyici ve tedavi stratejileri bulmak için girişimlerde bulunulmuştur. Fakat mevcut ilaçlar veya ilaç dışı stratejiler sadece kısmen faydalı olmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar, baş ağrılarını önlemek ve tedavi etmek için hayat tarzı değişikliği stratejileri geliştirmeye çalışmışlardır. Bu doğrultuda, migren ve diğer baş ağrıları için beslenme ve diyet tedavisi stratejilerine yönelik araştırmalar yapılmaktadır (Gazerani, 2020).

## **MİGREN VE BESLENME**

Baş ağrılarını önlemek veya iyileştirmek amacıyla yaşam tarzı değişikliği stratejileri oluşturmaya çalışan bilim insanları, bu doğrultuda aralarında migrenin de bulunduğu baş ağrıları için diyet tedavisi stratejilerini geliştirmişlerdir. Genel olarak migrenlerin diyetle duyarlı olduğu ve bazı diyet bileşenlerinin migren ataklarını tetiklediği kabul edilmektedir. Literatürde potansiyel diyet tetikleyicileri olarak çikolata, turunçgiller, kuruyemişler, dondurma, domates, soğan, süt ürünleri, alkollü içecekler, kahve, kafein, monosodyum glutamat (MSG), histamin, tiramin, feniletilamin, nitritler, aspartam, sükraloz ve gluten belirtilmiştir. Bu yiyeceklerden kaçınıldığında baş ağrılarının düzeldiğine inanılmaktadır ancak bu alanda tartışmalar devam etmektedir. Bir baş ağrısı hastasının belirli bir diyet tetikleyicisine yanıtı, diğer faktörlerin yanı sıra maruz kalma miktarına ve zamanlamasına bağlı olmaktadır. Bu nedenle diyet tetikleyicilerinin belirlenmesi zordur(Gazerani, 2020).

### **Çikolata**

Çikolatanın migrenin en popüler gıda tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir ve migren ataklarının tetiklenmesinde epidemiyolojik olarak rol oynamaktadır. Bu yüzden doktorlar migren hastalarına çikolatadan kaçınmayı tavsiye etmektedir. Olası bir mekanizma olarak flavanollerin eNOS (endotelial nittik oksit) aktivitesini uyarak, NO (nitrik oksit) oluşumuna ve vazoz-

dilatasyona yol açtığı varsayılr. Ancak migrenlerde vazodilatasyonun rolü belirsizdir. Çikolata ve migren atağı arasındaki bir başka olası bağlantı da serotonindir. Bu nörotransmitterin konsantrasyonları migren atağı sırasında artar. Serotonin ve onun öncüsü triptofan çikolatada bulunurken, en yüksek serotonin seviyesi %85 kakao içeriğı ile çikolatada bulunmaktadır. Teorik olarak çikolata tüketiminin serotonin seviyesini artırarak migren atağını tetiklemesi mümkündür. Bununla birlikte, mevcut çalışmalar bu teoriyi doğrulamamıştır (Nowaczewska, Wiciński, Kaźmierczak ve Kaźmierczak, 2020).

Çikolatanın migren tetikleyicisi olarak yaygınlığı 25 çalışmada değerlendirilmiştir. İki çalışmada çikolatayı tetikleyici olarak bildiren herhangi bir katılımcı bulunmazken; diğer çalışmalarda katılımcıların %1,3-33'ünde çikolatanın migren tetikleyicisi olduğu bulunmuştur. Çikolatanın migren ataklarını tetikleyip tetiklemediğı araştırılan üç çift kör çalışmada plasebo olarak keçiyoynuzu veya sentetik yağ kullanılmıştır. İki çalışmada baş ağrısına neden olma açısından çikolata ve plasebo arasında hiçbir fark bulunmamışken (Marcus, Scharff, Turk ve Gourley, 1997); diğer çalışmada ise hastaların %41,7'sinin çikolata yenmesinin ardından migren baş ağrısı yaşadığı, ancak hiçbirinin plasebo yedikten sonra baş ağrısı yaşamadığı bulunmuştur (Gibb ve diğerleri, 1991).

Migren hastalarının küçük bir kısmı çikolatayı tetikleyici faktör olarak bildirmektedir. Çikolatanın migreni etkileyebileceğı birçok olası mekanizma da mevcuttur. Fakat çikolatanın migren tetikleyicisi olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (Nowaczewska ve diğerleri, 2020).

### **Alkol**

Farklı ülkelerdeki retrospektif çalışmalarda, migren hastaların yaklaşık üçte biri alkolü migren tetikleyicisi olarak bildirmektedir. Bununla birlikte, son çalışmalar alkolün hastaların sadece %10'unda sık/sürekli bir tetikleyici olarak bulunduğunu göstermektedir (Panconesi, 2008). Alkolün migren ile ilişkisinin incelendiğı üç kesitsel çalışmada sırayla katılımcıların %17,5, %20,5 ve %35,6'sında alkol kullanımı migren ile ilişkili bulunmuştur. Alkolü içecekler arasında en yaygın tetikleyicinin kırmızı şarap (%77,8) olduğu bildirilmiştir. Japon nüfusa dayalı bir anket, yaş ve cinsiyet ayarlamasından sonra alkol ile migren arasında bir bağlantı olmadığını bildirirken başka bir çalışmada alkolün hastaların sadece küçük bir yüzdesinde migren ile ilişkili olduğunu bulunmuştur (Hindiyeh ve diğerleri, 2020).

Türkiye'de yapılan ileriye dönük bir kohort çalışmasında (N = 126), migrenli kişilerin %53,9 unda açlık; %18,3'ünde çikolata; %10,3'ünde süt ile peynir; %3,9'unda alkol ve %6,3'ünde kahve tüketiminin migrenle ilişkisi bulunmuştur (Mollaoğlu, 2013).

## Takviyeler

### Magnezyum

Magnezyum, bir dizi nörokimyasal süreci etkileyen tüm dokularda bulunan ikinci yaygın hücre içi katyondur. Bu iyon, çok sayıda protein kinaz, nükleik asit metabolizmasına katkıda bulunan proteinler veya çeşitli iyonların taşınmasında rol oynayan ATPazlar dahil olmak üzere, özellikle adenozin trifosfatın (ATP) tamamen işlevsel olmasını gerektiren 350'den fazla enzim için çok önemli bir kofaktördür. Mg eksikliği normal olarak sağlıklı bireylerde 0,7 ile 1,05 mmol/L arasında bulunan serum Mg konsantrasyonları ölçülerek belirlenir. Mg eksikliği, nörotransmitter sekresyon değişikliği, CSD (kortikal yayılan depresyon) stimülasyonu ve trombosit agregasyonunun artmasıyla migren baş ağrılarının patogeneğinde önemli bir role sahiptir (Dolati, Rikhtegar, Mehdizadeh ve Yousefi, 2020).

Mg, Amerika Birleşik Devletleri Baş Ağrısı Konsorsiyumu (USHC) tarafından migren baş ağrılarının önlenmesinde önerilen bir makro element olarak kategorize edilmiştir. Kanada Baş Ağrısı Derneği yönergeleri migren önleme için magnezyum sitrat olarak günlük 24 mmol (600 mg) elemental magnezyum kullanılmasını önermektedir. Genel olarak Amerikan Baş Ağrısı Derneği (AHS) ve Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) 2012 Yönergeleri, akut migren tedavisi için IV magnezyum tedavisini kanıt B olarak derecelendirilmiştir. Magnezyum takviyesi kullanılıyorsa, önerilen koruyucu doz en az 3-4 ay boyunca günde 400 mg ile 600 mg'dır. Mide bulantısı, ishal ve karın ağrısı Mg takviyesi kullanımında bildirilen yan etkilerdendir (Tepper, 2015).

### Riboflavin

Krebs döngüsü ve elektron taşıma zinciri sırasında flavoproteinlerin oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında kofaktör olarak görev yapan bir vitamin olan riboflavin, mitokondriyal enerji üretiminde önemli bir rolü vardır.

AAN, B Düzeyi kanıtlarına dayanarak riboflavinin yetişkinlerde migrenin önleyici tedavisi için muhtemelen etkili olduğu sonucuna varmıştır. Kanada Baş Ağrısı Derneği, klinik deneyime ve olumlu bir yan etki profiline dayanan düşük kaliteli kanıtlara rağmen yetişkinlerde riboflavin kullanımını şiddetle tavsiye etmektedir. Yetişkinlerde önerilen riboflavin dozu günde 400 mg'dır (Tepper, 2015).

### Koenzim Q10

Migrenin mitokondriyal enerji tükenmesi ve başarısızlığı ile ilişkili olduğuna dair kanıtlara dayanarak, elektron taşıma zincirindeki bir elektron taşıyıcısı olan CoQ10, mitokondriyal enerji depolarının sürdürülmesinde önemli bir kofaktör olduğu için migrenin önlenmesinde değerlendirilmiştir.

Kanıtlara dayanarak, AAN, CoQ10'un C Derecesi kanıtlara dayalı olarak muhtemelen etkili olduğunu düşünmektedir. Kanada Baş Ağrısı Derneği

kılavuzları, klinik deneyime ve düşük kaliteli kanıtlara rağmen CoQ10'un uygun yetişkin hastalarda kullanılmasını tavsiye etmektedir(Tepper, 2015). Kılavuzlara göre önerilen doz 1-3 mg/kg/gün'dür (Patel ve Minen, 2019).

Çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize, çift kör bir çalışmada migren için profilaktik tedavi olarak sabit bir magnezyum, riboflavin ve Q10 kombinasyonu içeren bir besin takviyesinin etkinliği değerlendirilmiştir. Besin takviyesi 400 mg riboflavin (B2 vitamini), 600 mg magnezyum, 150 mg koenzim Q10 ve çeşitli düşük doz multivitaminleri de içeriyordu. Ayda  $\geq$  üç migren atağı olan 18-65 yaş arası 130 migreni olan yetişkin iki tedavi grubuna randomize edilmiştir. Randomizasyondan önce ve 3 aylık tedaviden sonra, bireyler migrenli gün sayısı, migren ağrısı, hastalık yükü (HIT-6) ve etkinliğin subjektif değerlendirmesi için incelenmiştir. Aktif tedavi, migrenli günlerin sayısını başlangıç aşamasında 6,2 günden 3 aylık tedaviden sonra 4,4 güne 1,8 gün azaltabilmiştir. Ancak migren günlerindeki bu azalma, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı değildir. 3 aylık tedavinin sonunda 3 puanlık bir skalaya dayalı olarak bir migren gününün ortalama maksimum ağrı yoğunluğunu 0,24 puan azaltmıştır ve bu azalma, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. HIT-6 anketinin toplam puanını da 4,8 puan azalmış ve plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Plasebo grubundaki hiçbir hasta etkinliği çok iyi olarak değerlendirmezken tedavi edilen hastaların %18'i etkinliği çok iyi olarak değerlendirmiştir. Takviye migren günlerinin azaltılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkinlik göstermemesine rağmen migren ağrısında ve hastalık yükünde azalma sağlamıştır. Hastalar, tedavinin etkinliğini plasebodan önemli ölçüde üstün olarak değerlendirmiştir(Gaul, Diener, Danesch ve Group, 2015).

## MİGREN HASTALARINDA FARKLI DİYET YAKLAŞIMLARI

### Ketojenik Diyet

Migren dahil bazı nörolojik bozuklukların tedavisi için bir seçenek olarak görülen ketojenik diyet (KD); yüksek yağ, yeterli protein ve düşük karbonhidrat içeren bir diyet yaklaşımıdır. KD sırasında, enerji kaynağı olarak eksojen glikoz yokluğunda, yağ asitleri yağ dokusu depolarından mobilize edilmektedir ve daha sonra keton cisimciklerine (asetoasetat,  $\beta$ -hidroksibutirik asit ve aseton) dönüşmek üzere karaciğere taşınmaktadır. Keton cisimcikleri daha sonra beyin, iskelet kası ve kalp gibi vücutta metabolik olarak aktif dokulara dağıtılmakta ve burada Krebs döngüsünün substratı olan asetil-CoA'ya dönüşerek enerji üretiminde kullanılmaktadır(Moskatel ve Zhang, 2022).

Epilepsi hastalarında 1920'lerden beri nöbet sıklığını azaltmak için kullanılan KD, artık tıbbi olarak dirençli epilepsisi olan çocuklar için uygulanan bir tedavidir. Migren hastalığı da KD'den fayda sağlandığı bildirilen nörolojik durumdan biridir. KD'nin migren üzerindeki olumlu etkisinin ilk raporları 1928'lere kadar uzanmaktadır (Di Lorenzo ve diğerleri, 2019).

Ketojenik diyetin kronik migrenle ilişkisinin araştırıldığı bir deneyde 50 hasta çalışmaya alınmıştır. En az 1 ay önce profilaktik tedavisi durdurulan hastalara 3 ay boyunca günlük 30 g karbonhidrat, vücut ağırlığının kilogramı başına 1.3-1.5 g protein, lipid alımı toplam kalori miktarının %35 ila %80'i arasında değişen ve hastanın BKİ'sine bağlı olarak değişen toplam kalori alımına sahip ketojenik bir diyet verilmiştir. 38 kişi tedavi sürecini tamamlamıştır. KD ile tedaviden sonra, katılımcıların migren yaşadığı günlük saat sayısı; günde yaklaşık 24 saat sıklıktan günde ortalama 5,5 saat değerine düşmüştür ( $p < 0,001$ ). Migren/ay görülen gün sayısında; semptomların günlük varlığından (30 gün/ay) başlayarak ayda 7.5 güne kadar son derece önemli bir azalma gözlenmiştir ( $p < 0,001$ ). Atakların sıklığı ve kapsamı ile bir ayda alınan analjezik dozlarının da azaldığı, ayda yaklaşık 30 ilaç dozundan ayda yaklaşık 6 doza düştüğü bulunmuştur. Her migren epizodunun ağrı yoğunluğu ile ilgili 1 ile 3 arasında artan bir şiddet ölçeğinde müdahale öncesi 3'lük bir ağrı yoğunluğu bildirilirken müdahaleden sonra, popülasyonun yarısı 1 veya 2 değerini beyan etmiş ve sadece üç hasta ağrı yoğunluğunda herhangi bir değişiklik bildirmemiştir. 3 aylık KD'nin ilaca dirençli kronik migrenli hastaların günlük migren geçirdikleri saat sayısında, hastaların aylık migren geçirdikleri gün sayısında, aylık alınan analjezik sayısında ve ağrı şiddetinde belirgin bir azalma sağlayarak hastanın yaşam kalitesinde artış sağladığı görülmüştür (Bongiovanni ve diğerleri, 2021).

2017 tek merkezli, randomize, çift kör, kontrollü, çapraz geçişli bir çalışmada, epizodik migren hastalarında çok düşük kalorili ketojenik diyetler (VLCKD) ve çok düşük kalorili ketojenik olmayan diyetler (VLCnKD) incelenmiştir. 35 fazla kilolu obez migren hastası, rastgele sırayla 1 aylık ardışık VLCKD veya VLCnKD diyetine atanmıştır. Çok düşük kalorili ketojenik diyet, kiloya göre ayarlanmış protein ( $\geq 75$  g/gün), 30-50g karbonhidrat, sabit miktarda yağ (esas olarak zeytinyağından 20 g/gün) ve mikro besinlerden oluşurken; VLCnKD diyeti 50 g/gün protein,  $\geq 70$  g/gün karbonhidrat, sabit miktarda yağ (esas olarak zeytinyağından 20 g/gün) ve mikro besinlerden oluşmuştur. VLCKD sırasında hastalar VLCnKD'ye göre 3,73 migren gününü daha az yaşamışlardır ( $p < 0,001$ ). Migren günleri için %50 yanıt oranı VLCKD döneminde %74,28 (26/35 hasta) iken VLCnKD döneminde sadece %8,57 (3/35 hasta) olarak ölçülmüştür. VLCKD sırasında VLCnKD'ye göre migren atakları  $-3,02$  azalmıştır ( $p < 0,001$ ). Fakat 2 diyet arasında akut anti-migren ilaç tüketimi ve BKİ değişiminde hiçbir fark görülmemiştir. Bu çalışmada VLCKD'nin aşırı kilolu hastalarda migrenin hızlı, kısa süreli iyileşmesi için etkili olduğunu, VLCnKD'nin olmadığını göstermiştir (Di Lorenzo ve diğerleri, 2019).

Ketojenik diyet tedavisinin (KDT), "anti-baş ağrısı" diyet düzeninden (AHD) üstün olup olmadığının araştırıldığı pilot, randomize, kontrollü, çapraz bir çalışmada yirmi altı katılımcı çalışmaya alınmış fakat 16 katılımcı



çalışmayı tamamlamıştır. Çalışma iki diyet müdahale dönemi (1-4 ve 9-12. haftalar) ve bir arınma dönemi (5-8. haftalar) olmak üzere toplam 12 hafta ve 3 aşamadan oluşmuştur. AHD grubunda katılımcılara belirli bir yemek planı veya kalori kısıtlaması olmaksızın izin verilen veya kaçınılması gereken yiyeceklerin ve gıda maddelerinin kapsamlı bir listesi verilmiştir. KDT grubundaki katılımcılara ise 3:1 oranında (toplam yağın karbonhidrat artı proteine göre değişen gram oranları) diyet planı uygulanmaya başlanmış daha sonra uyum zorluğu nedeniyle 2:1'e ve ardından 1:1'e düşürülmüştür. Katılımcıların tümü AHD sırasında migren yaşarken, 14/16'sı KDT sırasında migren yaşamıştır. Diyet müdahale grupları arasında migren sıklığı, şiddeti veya süresindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun yanı sıra, KDT'de daha düşük migren süresine yönelik klinik olarak önemli bir eğilim gözlenmiştir (Haslam ve diğerleri, 2021).

KD'nin baş ağrısındaki etkileri üzerine 150 hastayı içeren yedi çalışmanın incelendiği bir meta analizde; altı çalışmada KD'nin migrenin atak sıklığı ve yoğunluğundaki azalmadan, migrenin kaybolmasına kadar migren profilaksisinde etkili olduğu ve hemen hemen tüm vakalarda KD'nin birkaç gün içinde etkili olmaya başladığı görülmüştür (Barbanti ve diğerleri, 2017).

### **DASH/Akdeniz Diyeti/MIND**

Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları (DASH), Akdeniz Diyeti ve MIND diyeti, orijinal olarak başka kullanımlar için tasarlanmış olsa da migren tedavisi olarak önerilen benzer müdahalelerdir. Aslen hipertansiyon için geliştirilen DASH diyeti; sodyum, tatlılar ve doymuş yağ oranı yüksek yiyecek tüketimini sınırlarken meyve, sebze ve tam tahılların tüketiminin artırılmasını isteyen bir diyet türüdür (Moskatel ve Zhang, 2022). Akdeniz Diyeti ve DASH diyetine benzerlik gösteren MIND diyeti, hayvansal ve doymuş yağ alımını sınırlandıran ve bitki bazlı beslenmeyi öneren bir diyet türüdür. Bu iki diyetten farklı olarak MIND diyeti, antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklerinin yanı sıra beta-amiloid birikimini ve nörotoksik ölümü engellediği gösterilen üzümü meyveler (berry) ve yeşil yapraklı sebzelerin tüketimini de özellikle tavsiye etmektedir (Topal, Sevim, Gümüş ve KIZIL, 2021).

Migren teşhisi konan hastalarda DASH diyeti ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin incelendiği paralel gruplu, randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır. 102 kadından 51'i DASH diyet grubuna ve 51'i olağan diyet tavsiye grubuna randomize edilerek 3 ay diyet uygulanmıştır. DASH diyetinde, toplam enerjinin %25-30'unu yağlardan, %15-20'sini proteinlerden ve %55-60'ı karbonhidratlardan hazırlanmıştır. 12 hafta boyunca DASH diyetini uygulayanlar, normal diyet tavsiyesine kıyasla nitrik oksit (NO), toplam oksidatif durum (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) dahil olmak üzere bazı oksidatif stres parametrelerini ve migren indeksi (MI, sıklık x şiddet), günlük baş ağrısı sonucu (HDR, sıklık x süre) ve migren baş ağrısı indeksi skoru (MHIS,

sıklık x süre x şiddet) dahil migrenin klinik indekslerini iyileştirmiştir. Fakat serum toplam antioksidan kapasite (TAC) ve malondialdehit (MDA) içeriği seviyelerinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (Arab, Khorvash, Karimi, Heidari ve Askari, 2021). Atieh ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada da migren hastalarında DASH diyetinin daha düşük baş ağrısı şiddeti ve süresi ile bağlantılı olduğu görülmüştür (Mirzababaei ve diğerleri, 2020).

Diyet kalitesi, diyet kalıpları (Akdeniz veya DASH) ve migren özellikleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya epizodik migren tanısı konulan 19-64 yaş arası 80 birey katılmıştır. Katılımcılara Sağlıklı Beslenme İndeksi-2010 (HEI-2010), Akdeniz Diyetine Uyum Taraması (MEDAS), DASH uyum ölçeği ve Migren Özürlülük Değerlendirme Ölçeği (MIDAS) uygulanmıştır. MEDAS puanı düşük olan bireylerin daha şiddetli yeti yitimine, daha şiddetli ve sık ataklara sahip oldukları ( $p < 0.05$ ) ve MEDAS puanı ile atak şiddeti arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğu bulunmuştur. DASH uyum ölçeği puanı düşük olan bireylerde daha şiddetli ve sık ataklar görülmüş ( $p < 0.05$ ) ve atak şiddeti ile MEDAS puanları arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur. Diyet kalitesi kötü olan bireyler diğerlerine göre daha şiddetli migren atakları geçirmiştir ( $p < 0.05$ ). Yüksek diyet kalite puanları, DASH ve Akdeniz diyet kalıpları daha düşük migren atak şiddeti ile ilişkili bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Bakırhan, Yıldırım ve Uyar Cankay, 2021).

20-50 yaşları arasındaki 262 migren hastası üzerinde yapılan kesitsel çalışmada katılımcıların diyet alımlarını değerlendirmek için onaylanmış 168 maddelik bir gıda sıklığı anketi kullanılarak dokuz diyet bileşeninden oluşan Akdeniz diyet skoru her denek için hesaplanmıştır. Baş ağrısı şiddeti, süresi, sıklığı, migren baş ağrısı indeks skoru (MHIS) ve baş ağrısı etki testi-6 (HIT-6) anketleri kullanılarak ölçülmüştür. Potansiyel kafa karıştırıcı faktörleri kontrol ettikten sonra, Akdeniz diyeti, daha düşük baş ağrısı sıklığı ve süresi ile ilişkili olma eğiliminde bulunmuştur ve en düşük kategoriye kıyasla Akdeniz diyeti puanlarının en yüksek kategorisinde olanlar için daha düşük MHIS ve HIT-6 puanı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür. Akdeniz tarzı diyete daha yüksek bağlılık, baş ağrısı sıklığı, süresi ve MHIS ile ters orantılı bulunmuşken; baş ağrısı şiddeti açısından anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (Arab, Khorvash, Karimi, Hadi ve Askari, 2021).

Migrenli hastalarda baş ağrıları ile MIND diyeti arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmaya 266 kadın katılmıştır. Diyet alımı, 147 maddelik yarı niceliksel gıda sıklığı anketi (FFQ) kullanılarak değerlendirilmiş ve bu diyet bileşenleri MIND diyet puanlarının hesaplanmasında kullanılmıştır. Baş ağrısına bağlı yeti yitimi değerlendirmek için Migren Özürlülük Değerlendirmesi (MIDAS) anketi uygulanmıştır. MIND diyeti skoru daha yüksek olan katılımcıların şiddetli baş ağrısına sahip olma ihtimallerinin daha düşük olduğu ve MIND diyet puanı ile baş ağrısı sıklığı ve süresi arasında ters bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Ancak MIDAS skoruna dayalı olarak sakatlı-

ğın şiddeti ile MIND diyeti ile anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır (Askarpour, Yarizadeh, Sheikhi, Khorsha ve Mirzaei, 2020).

### **Düşük Glisemik İndeks**

Glisemik İndeks (GI), bir besinin kan şekerini yükseltme yeteneğini ifade etmektedir. Yüksek GI'li yiyecekler, düşük GI'li yiyeceklere kıyasla, yenildikten sonraki ilk 2 saat içinde daha yüksek tokluk kan şekeri ve daha yüksek genel kan şekere sebep olmaktadır. Yaygın olarak tüketilen yüksek GI gıdalar arasında pirinç, patates, beyaz ekmek gibi işlenmiş karbonhidratlar ile ananas veya karpuz gibi meyveler bulunmaktadır. Düşük GI gıdalar arasında nişastalı olmayan sebzelerin çoğu, fasulye ve baklagiller, kuruyemişler ve bazı meyveler vardır. Migren hastaları için kan şekeriindeki sabitliğin faydalı olabileceği düşünülmektedir (Moskatel ve Zhang, 2022).

Migren hastalarının tükettiği diyetin kalitesinin ve Diyet İnflamatuar İndeksi (DII)'nin incelendiği çalışmaya 90 epizodik migreni olan ve 62 migreni olmayan kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Diyetin kalitesi, Brezilya nüfusuna uyarlanmış Sağlıklı Beslenme İndeksi (HEI)-2015 kullanılarak; diyet inflamatuvar indeksi (DII), Shivappa ve diğerleri tarafından geliştirilen yöntemle göre hesaplanmıştır. Çalışma sonunda migrenli hastaların kontrollere göre daha düşük HEI toplam puanına ve daha yüksek DII skoruna sahip olduğu bulunmuştur. Fakat HEI ve DII puanları migren sıklığı ve şiddeti ile korele bulunmamıştır (Martins ve diğerleri, 2021).

Migrenli bireylerde düşük GI diyeti ve rutin oral koruyucu ilaçlarını (propranolol, amitriptilin, flunarizin ve topiramet) değerlendiren randomize kontrollü bir çalışmada; aurasız migrenli, diyabetik olmayan 350 hasta; diyet içeren deney grubuna veya ilaç içeren kontrol grubuna randomize olarak atanmıştır. GI diyetinin uygulandığı gruptaki migren hastalarına yaşam tarzı değişiklikleri ve özellikle glisemik indeksi düşük olan diyet verilirken; kontrol grubuna ise profilaksi için propranolol, amitriptilin, flunarizin ve topiramet ilaçları verilmiştir. Diyet uygulamasından sonraki ilk ayda, migren aylık atak sıklığı her iki grupta da önemli ölçüde azalırken, VAS skoru (ağrı şiddeti) diyet grubunda azalmamıştır. Bununla birlikte 3 ay sonra VAS skoru her iki grupta da önemli ölçüde azalma göstermiştir (Evcili, Utku, Ögün ve Özdemir, 2018).

### **Glutensiz Diyet**

Glutensiz diyet, buğday, çavdar, arpa, malt ve türevlerinin tüketiminden kaçınmayı ve bunun yerine pirinç, kinoa, mısır ve patates gibi glutensiz tahıl alternatiflerinin tüketimini içeren bir diyet çeşididir. Çölyak hastalığı olan bireylerde kullanılır. Çölyak hastalığı olmayan migrenli bireylerde bu diyetin kullanımı için yeterli kanıt yoktur. Glutensiz diyetler ayrıca daha yüksek bir glisemik indekse ek olarak yağ, karbonhidrat ve sodyumdan daha yüksek ka-

lori alımına sebep olabilmektedir. Glutensiz bir diyet kilo alımına sebep olarak migren hastaları için daha kötü sonuçlara neden olabilir. Fakat kronik migren, çölyak hastalığı veya gluten duyarlılığı olan kişilerde kontrollere kıyasla daha fazla görüldüğü için çölyak hastalığı ile birlikte migreni olan bireylerin bu diyeti uygulayabileceği düşünülmektedir (Moskatel ve Zhang, 2022).

Gerilim tipi baş ağrısı veya migren ile çölyak hastalığı olan 866 hastada glutensiz diyetin baş ağrısına etkisi incelenmiştir. Glutensiz diyetin başlatılmasının ardından, migrenli katılımcılarda baş ağrısı sıklığı ve yoğunluğu, gerilim tipi baş ağrısına göre önemli ölçüde daha fazla iyileşirken; diyete uyumlu bireylerde baş ağrısı sıklığında %48'lik bir iyileşme görülmüştür. Ayrıca hastalar gluten tüketimi ile baş ağrısı arasında ilişki de bildirmişlerdir (Ameghino, Farez, Wilken ve Goicochea, 2019).

### **Düşük yağlı diyet**

Normal lipid alımı ile düşük lipid alımının migren krizlerinin sıklığı ve şiddeti üzerindeki etkisini inceleyen randomize, çapraz çalışmaya 146 migren hastası katılmıştır. Bireyler rastgele olarak günlük enerji alımının %20'sinden az olan düşük lipid diyet grubuna veya %25-30 lipid alımı olan normal yağlı gruba atanmıştır. 3 ay uygulamadan sonra diyetler çapraz edilerek 3 ay daha uygulanmıştır. İki müdahale döneminde düşük lipid diyeti alanlarda anlamlı bir farkla atak sayısında daha fazla azalma gözlenmiştir. Düşük lipid diyet sırasında atakların şiddeti ve şiddetli ağrı ataklarının sayısı daha düşük bulunmuştur (Ferrara ve diğerleri, 2015).

Düşük yağlı bitki bazlı diyet müdahalesinin migren şiddeti ve sıklığı üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmaya 42 kişi alınmıştır. Kontrol ve plasebo grubuna rastgele atanmışlardır. 16 hafta uygulamadan sonra 4 haftalık arınma ve sonrasında tekrar 16 haftalık diğer uygulamaya geçilmiştir. Kontrol grubuna düşük yağlı vegan diyeti verilmiş olup 4 hafta sonra ek olarak eliminasyon diyeti de uygulamaları istenmiş ve ardından kaçınılan gıdaları teker teker tekrar tüketmeleri istenmiştir. Plasebo grubuna ise alfa-linolenik asit ve E vitamini içeren bir kapsül verilmiştir. Ortalama baş ağrısı yoğunluğu (0-10 ölçeği) başlangıçta haftada 4.2 iken, diyet döneminde 1.0 ve takviye döneminde 0.5 azalmıştır ( $p=0.20$ ). Ortalama baş ağrısı sıklığı başlangıçta haftada 2.3 iken diyet döneminde 0,3 ve takviye döneminde 0,4 azalmıştır (0,61). Fakat fark anlamlı bulunmamıştır (Bunner, Agarwal, Gonzales, Valente ve Barnard, 2014).

### **Eliminasyon diyetleri**

Eliminasyon diyeti, tetikleyici olması muhtemel olmayan birkaç gıda dışında diğer besinleri ortadan kaldırmayı, daha düşük bir baş ağrısı sıklığında stabilize etmeyi ve ardından adım adım diyete tekrar dahil edildiklerinde tetikleyici gıdaları tanımlamayı amaçlar. Daha sonra bu besinlerin diyetten

çıkarılmasını gerektirir. Migrenin gıda tetikleyicileri düşünüldüğünde basit bir sebep-sonuç bağlantısı bulmak zordur. Yiyeceklerin dışında bir dizi başka tetikleyici de (örneğin stres, hava koşulları ve dehidrasyon) migren sürecini başlatabilir veya etkileyebilir. Literatüre göre, maruziyetten sonraki bir gün içinde vakaların  $\geq 50$ 'sinde baş ağrısı meydana gelirse, bir gıda tetikleyici olarak kabul edilmektedir. Bir hastada birden fazla tetikleyici faktör mevcut olabilir ve özellikle bazı faktörler birbirini etkileyeceğinden tek bir tetikleyicinin belirlenmesi zor olmaktadır. Ayrıca, bazı yiyecekler karmaşık yapıya sahip olmakta ve birçok bileşen içermektedir, bu nedenle belirli bir bileşeni tetikleyici olarak belirlemek zordur. Bir eliminasyon diyeti, yetersiz protein, enerji ve mikro besinlerin alımı ile uzun sürede yetersiz beslenmeye de sebebiyet verebilmektedir (Gazerani, 2020) (Slavin ve Ailani, 2017).

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde migrenin kesin tedavisi bulunamamıştır. Akut olarak ağrı varlığında ağrı kesiciler kullanılırken; profilaktik ilaçlar ise migren oluşmasının önlenmesi veya migren sıklığı ve şiddetinin azaltılması için kullanılmaktadır. Fakat bu tedaviler kısmen fayda sağlamaktadır. İlaçların yanında magnezyum, riboflavin ve koenzim Q10 takviyeleri de migren semptomlarının iyileştirilmesi veya azaltılması için alternatif tedavi olarak kullanılabilir.

Bazı besinlerin tüketiminde veya beslenme eksiklikleri ile fazlalıklarından kaynaklanan olumsuz etki riski her zaman bulunmaktadır. Kanıta dayalı sonuçlar elde edilene kadar, migrenin ilerlemesini önlemek veya geciktirmek için kullanılabilir yaşam tarzı ve davranış değişikliklerine dikkat edilmelidir. Migren hastaları için ketojenik diyet, akdeniz diyeti, düşük glisemik indeks diyeti, glutensiz diyet, düşük yağlı diyet ve elimisayon diyetleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Özellikle ketojenik diyet ve Akdeniz/DASH/MIND diyeti migren önleme için umut verici bir terapötik araç olarak görülebilir. Fakat bu diyetlerin etkilerinin doğrulanması ve ilgili bazı klinik noktalara yanıtlar sağlanması için büyük popülasyonlar üzerinde iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunun yanında migren hastalarının tüketilen besinler ve tetikleyici durumlar açısından günlük tutması, migrene neden olan durumların belirlenmesi ve ardından uzak durulması açısından faydalı olabilir.

**KAYNAKLAR**

- (IHS), H. C. C. of the I. H. S. (2013). The international classification of headache disorders, (beta version). *Cephalalgia*, 33(9), 629–808.
- Ameghino, L., Farez, M. F., Wilken, M. ve Goicochea, M. T. (2019). Headache in Patients with Celiac Disease and Its Response to the Gluten-Free Diet. *Journal of Oral & Facial Pain & Headache*, 33(3).
- Arab, A., Khorvash, F., Karimi, E., Hadi, A. ve Askari, G. (2021). Associations between adherence to Mediterranean dietary pattern and frequency, duration, and severity of migraine headache: A cross-sectional study. *Nutritional neuroscience*, 1–10. doi:10.1080/1028415X.2021.2009162
- Arab, A., Khorvash, F., Karimi, E., Heidari, Z. ve Askari, G. (2021). The effects of the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on oxidative stress and clinical indices of migraine patients: a randomized controlled trial. *Nutritional Neuroscience*, 1–10.
- Askarpour, M., Yarizadeh, H., Sheikhi, A., Khorsha, F. ve Mirzaei, K. (2020). Associations between adherence to MIND diet and severity, duration and frequency of migraine headaches among migraine patients. *BMC research notes*, 13(1), 341. doi:10.1186/s13104-020-05181-4
- Bakırhan, H., Yıldıran, H. ve Uyar Cankay, T. (2021). Associations between diet quality, DASH and Mediterranean dietary patterns and migraine characteristics. *Nutritional Neuroscience*, 1–11.
- Barbanti, P., Fofi, L., Aurilia, C., Egeo, G. ve Caprio, M. (2017). Ketogenic diet in migraine: rationale, findings and perspectives. *Neurological Sciences*, 38(1), 111–115. doi:10.1007/s10072-017-2889-6
- Bongiovanni, D., Benedetto, C., Corvisieri, S., Del Favero, C., Orlandi, F., Allais, G., ... Fadda, M. (2021). Effectiveness of ketogenic diet in treatment of patients with refractory chronic migraine. *Neurological Sciences*, 42(9), 3865–3870. doi:10.1007/s10072-021-05078-5
- Bunner, A. E., Agarwal, U., Gonzales, J. F., Valente, F. ve Barnard, N. D. (2014). Nutrition intervention for migraine: a randomized crossover trial. *The journal of headache and pain*, 15(1), 69. doi:10.1186/1129-2377-15-69
- Burstein, R., Noseda, R. ve Borsook, D. (2015). Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience*, 35(17), 6619–6629.
- Charles, A. (2018). The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *The Lancet Neurology*, 17(2), 174–182. doi:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0
- Di Lorenzo, C., Pinto, A., Ienca, R., Coppola, G., Sirianni, G., Di Lorenzo, G., ... Pierelli, F. (2019). A Randomized Double-Blind, Cross-Over Trial of very Low-Calorie Diet in Overweight Migraine Patients: A Possible Role for Ketones? *Nutrients*, 11(8), 1742. doi:10.3390/nu11081742
- Dolati, S., Rikhtegar, R., Mehdizadeh, A. ve Yousefi, M. (2020). The Role of Magnesi-

- um in Pathophysiology and Migraine Treatment. *Biological Trace Element Research*, 196(2), 375–383. doi:10.1007/s12011-019-01931-z
- Evcili, G., Utku, U., Öğün, M. N. ve Özdemir, G. (2018). Early and long period follow-up results of low glycemic index diet for migraine prophylaxis. *Agri : Agri (Algoloji) Derneği'nin Yayın organidir = The journal of the Turkish Society of Algology*, 30(1), 8–11. doi:10.5505/agri.2017.62443
- Ferrara, L. A., Pacioni, D., Di Fronzo, V., Russo, B. F., Speranza, E., Carlino, V., ... Ferrara, F. (2015). Low-lipid diet reduces frequency and severity of acute migraine attacks. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 25(4), 370–375. doi:10.1016/j.numecd.2014.12.006
- Gaul, C., Diener, H.-C., Danesch, U. ve Group, M. S. (2015). Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *The journal of headache and pain*, 16, 516. doi:10.1186/s10194-015-0516-6
- Gazerani, P. (2020). Migraine and Diet. *Nutrients*, 12(6), 1658. doi:10.3390/nu12061658
- Gibb, C. M., Davies, P. T., Glover, V., Steiner, T. J., Clifford Rose, F. ve Sandler, M. (1991). Chocolate is a migraine-provoking agent. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 11(2), 93–95. doi:10.1046/j.1468-2982.1991.1102093.x
- Haslam, R. L., Bezzina, A., Herbert, J., Spratt, N., Rollo, M. E. ve Collins, C. E. (2021). Can Ketogenic Diet Therapy Improve Migraine Frequency, Severity and Duration? *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 9(9), 1105. doi:10.3390/healthcare9091105
- Hindiyeh, N. A., Zhang, N., Farrar, M., Banerjee, P., Lombard, L. ve Aurora, S. K. (2020). The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. *Headache*, 60(7), 1300–1316. doi:10.1111/head.13836
- Kelman, L. (2007). The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 27(5), 394–402. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x
- Leonardi, M. ve Raggi, A. (2013). Burden of migraine: international perspectives. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 34 Suppl 1, S117-8. doi:10.1007/s10072-013-1387-8
- Marcus, D. A., Scharff, L., Turk, D. ve Gourley, L. M. (1997). A double-blind provocative study chocolate as a trigger of headache. *Cephalalgia*, 17(8), 855–862.
- Martins, L. B., Braga Tibães, J. R., dos Santos Rodrigues, A. M., Hassanzadeh Keshteli, A., Karam Vono, C., Borges e Borges, J., ... Matos Ferreira, A. V. (2021). The quality and inflammatory index of the diet of patients with migraine. *Nutritional Neuroscience*, 1–8. doi:10.1080/1028415X.2021.1939935
- May, A. ve Schulte, L. H. (2016). Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature reviews. Neurology*, 12(8), 455–464. doi:10.1038/nrneurol.2016.93
- Mirzababaei, A., Khorsha, F., Togha, M., Yekaninejad, M. S., Okhovat, A. A. ve Mirza-

- ei, K. (2020). Associations between adherence to dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and migraine headache severity and duration among women. *Nutritional neuroscience*, 23(5), 335–342.
- Mollaoğlu, M. (2013). Trigger factors in migraine patients. *Journal of health psychology*, 18(7), 984–994. doi:10.1177/1359105312446773
- Moskatel, L. S. ve Zhang, N. (2022). Migraine and Diet: Updates in Understanding. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. doi:10.1007/s11910-022-01195-6
- Nowaczewska, M., Wiciński, M., Kaźmierczak, W. ve Kaźmierczak, H. (2020). To Eat or Not to Eat: A Review of the Relationship between Chocolate and Migraines. *Nutrients*, 12(3), 608. doi:10.3390/nu12030608
- Panconesi, A. (2008). Alcohol and migraine: trigger factor, consumption, mechanisms. A review. *The journal of headache and pain*, 9(1), 19–27. doi:10.1007/s10194-008-0006-1
- Patel, P. S. ve Minen, M. T. (2019). Complementary and Integrative Health Treatments for Migraine. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 39(3), 360–369. doi:10.1097/WNO.0000000000000841
- Pescador Ruschel, M. A. ve De Jesus, O. (2022). Migraine Headache. Treasure Island (FL).
- Qubty, W. ve Patniyot, I. (2020). Migraine Pathophysiology. *Pediatric Neurology*, 107, 1–6. doi:https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.12.014
- Schwedt, T. J. (2014). Chronic migraine. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, g1416. doi:10.1136/bmj.g1416
- Slavin, M. ve Ailani, J. (2017). A Clinical Approach to Addressing Diet with Migraine Patients. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(2), 17. doi:10.1007/s11910-017-0721-6
- Tepper, S. J. (2015). Nutraceutical and other modalities for the treatment of headache. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 21(4), 1018–1031.
- Topal, G. G., Sevim, S., Gümüş, D. ve KIZIL, M. (2021). Huzurevi Menülerinin Besin Ögesi Örüntü Profili ve MIND Diyetine Uyumunun Değerlendirilmesi. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal*, 8(2), 362–384.





## *Bölüm 11*

# **ARI ÜRÜNLERİ STANDART MADDELERLE BİLEŞİMİ VE ÜROGENİTAL SİSTEMİN TEDAVİSİ AMACIYLA KULLANILMASI: DERLEME**

*Serap KORKMAZ<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Serap KORKMAZ Orcid: 0000-0002-8119-8471 Kayseri Üniversitesi, Safiye Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksekokulu

## GİRİŞ

Günümüzde, ürogenital sistem tedavisi modern tıp için halen öncelikli bir konudur, özellikle prostat ve prostat adenomu gibi prostat bozuklukları giderek daha yaygın hale gelmekte olup erkekler arasında en yaygın ve ciddi patolojilerden biri olarak kabul edilir. Adenom ve kronik prostatit hastalıklarını tedavi etmek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır; ancak bu dönemde ortaya çıkan şiddetli vakalar için etkili tedavi seçenekleri mevcut değildir (Arslanov, M. M., Kamalov, 2011, Sharykina, N. I., 2013, Solihov, D. N., 2009). Kronik prostatit tedavisinin temel ilkeleri, etiyoloji ve patogenezin tüm bağlantılarını birleştirmeyi, inflamatuvar süreç muhasebesinin kategorisini, etkinliğini ve kapsamını belirlemeyi ve karmaşık farmakolojik önlemleri içermektedir (Arslanov, M. M., Kamalov, 2011, Sharykina, N. I., 2013).

Bazı bilim adamları, kronik prostatitin etiyolojisi, patogenezi ve patofizyolojisinin çoğu durumda hala belirsiz olduğuna inanmaktadır (Sharykina, N. I., 2013). Bununla birlikte, kronik prostatitin etyopatogenez faktörleri arasında en önemli olarak prostatın, kronik üretrit sırasında hastalıkları ile ilişkilendirilmesi kabul edilmektedir. Vakaların neredeyse %90'ında prostat bezinde iltihaba neden olan mikroorganizmaların, üretradan bez kanallarına sızdığı ve diğer ekonomik yollarından bulaşmanın son derece nadir olduğu yerlerde bulunmaktadır (Solihov, D. N., 2009, Bratchikov, O. I., Shestakov, S. G., 2008). Ayrıca bu durumda ciddi mikrodolaşım komplikasyonları ve diğer nörotrofik anormallikler gözlemlenebilir. Alerji, vücuttaki hormonal ve immünolojik dengesizlikler gibi faktörlerin yanı sıra kendine zararlılık gibi çeşitli etkenlerle ilişkilendirilebilmektedir (Arslanov, M. M., Kamalov, 2011, Solihov, D. N., 2009, Bratchikov, O. I., Shestakov, S. G., 2008).

Bu şekilde, yoğun ve uzun süreli tedavi dahi enfeksiyonun klinik ve sanitasyonu için yeterli olmayabilir. Bu nedenle, çeşitli bileşenlerin karmaşık bir şekilde birleştirilmesi, kronik prostatitin tedavisi olumlu sonuçlar sağlar (Solihov, D. N., 2009). Bu problemin çözümünün bir yolu, minimum yan etkilere sahip, antiinflamatuvar ve onarıcı yapıya sahip, karmaşık, etkili yeni ve yüksek verimli yerli preparatların geliştirilmesidir (Sharykina, N. I., 2013, Solihov, D. N., 2009).

Bu bağlamda, umut verici ürünler arasında, arı ürünleri standartlaştırılmış maddelere dayanan sistemler öne çıkmaktadır. Bu doğal sistemler, farklı yön etkilerine sahip olmaları nedeniyle Ukrayna ilaç pazarında giderek daha fazla kullanılmaktadır (Solihov, D. N., 2009, Bratchikov, O. I., Shestakov, S. G., 2008, Al'-Shukri, S. Kh., Petlenko, 2016).

Günümüzde önemli bir sağlık sorunu olan ve özellikle erkeklerde yaygın olarak görülen prostatitis ve prostat adenomu gibi hastalıkların tedavisinin önemini vurgulamaktadır (Arslanov, M. M., Kamalov, 2011, Solihov, D. N., 2009, Tikhonov, A. I., Tikhonova, 2010). Yapılan çalışmalardan elde edilen

verilere göre, bu hastalıkların görülme sıklığının arttığına dair modern tıbbın bu alandaki önemli bir sorunu olarak karşılaşılmaktadır (Tikhonov, A. I., Tikhonova, 2010). Ayrıca prostatit ve prostat adenomu gibi rahatsızlıkların etkili tedavisi için doğal maddelerin, standartlaştırılmış arı ürünlerinin, özellikle bal tozunun (HP), propolisin fenolik hidrofobik preparatının (PPHP) ve arı polenin (BP) kullanımının etkisi olabileceği kanıtlanmıştır (Tichonov, A. I., Jarnych, 2005). Literatürden elde edilen verilere bakılarak bu ürünlerin prostatit ve prostat adenomu gibi hastalıkların tedavisinde etkili olabileceği sonucuna varılmaktadır (Tichonov, A. I., Jarnych, 2005, Tichonow, A. I., Sod-zawiczny, 2008, Shpychak, O. S., 2016).

Araştırma, prostatit ve prostat adenomu gibi genitoüriner sistem hastalıklarının tedavisi için yeni bir doğal kökenli ulusal tıbbi ürünün akut toksisitesini ve güvenilirliğini incelemektedir (Shpychak, O. S., 2016, Shpychak, O. S., Tykhonov, 2015). Deneysel kısımda, bu doğal maddelerin içeriğine sahip olan bu ürünün, dayanıklılık ve güvenlik üzerine, sunulan bakım malzemeleri ve yöntemler detaylı bir şekilde sonuçları sunulmaktadır. Araştırmada farmakolojik, fizyolojik, enstrümental araştırma yöntemleri ve matematiksel istatistik yöntemleri kullanılmıştır (Shpychak, O. S., Tykhonov, 2015).

Bu araştırma, genito-üriner sistem hastalıklarına yönelik yeni bir tedavi seçeneğinin geliştirilmesine ışık tutan önemli bilgiler sunmaktadır (Shpychak, O. S., Tykhonov, 2015, Spychak, O. S., Tykhonov, 2014). Bu bilgiler aşağıdaki yöntemlerden oluşmaktadır.

### **1. Doğal Maddelerin Hazırlanması:**

- Bal tozu (HP), propolis fenolik hidrofobik preparatı (PPHP), ve arı poleni (BP) standart prosedürlere göre elde edilmiş ve uygun şekilde formüle edilmiştir (Spychak, O. S., Tykhonov, 2014).

### **2. Hayvanlar:**

- Denede kullanılan sıçanlar, sunma amacına uygun olarak seçilmiş ve belirlenmiş bir sayıda sağlıklı erkek sıçandır (Spychak, O. S., Tykhonov, 2014, Tykhonov, O. I., Yudin, 2015).

### **3. Deneysel Grubu Oluşturma:**

- Kontrollü laboratuvar koşullarında, kaydedilen dozlarda doğal maddeler içeren bir karışım, deney çeşitleriki sıçanlara sunulur (Tykhonov, O. I., Yudin, 2015, Yudin, O. I., 2010).

### **4. Laboratuvar Ekipmanları:**

- Farmakolojik testler için uygun cihazlar
- Fizyolojik parametreleriniz için enstrümanlar
- Bilgisayar ve yazılım için istatistik analizörleri (Stefanov, O. V., 2001)

### 5. Akut Toksikite Testleri:

- Birim dozlarda doğal özelliklerine uygulanarak akut stres seviyeleri belirlendi (Yakovleva, L. V., 1992).

### 6. Fizyolojik ve Farmakolojik Parametrelerin İncelenmesi:

- Sıçanların değişim durumları gözlemlenmiş, organ içeriği değerlendirilmiş ve farmakolojik etkiler gözlenmiştir (Kovalenko, V. N., 2017).

### 7. Matematiksel İstatistik Analizörü:

- Elde edilen veriler, uygun değerleri analiz edilmiş ve sonuçların sürdürülmesi açısından anlamlı bir şekilde değerlendirilmiştir (Karateev, A. E., 2012).

Yapılan çalışma, prostatitis ve prostat adenomu gibi yaygın hastalıkların tedavisi için kullanılan doğal, maddelerin (bal tozu, propolis fenolik hidrofobik preparatı ve arı poleni) hazırlanması, deney gruplarının oluşturulması, akut toksisite testlerinin yapılması, fizyolojik ve farmakolojik parametrelerin incelenmesi ve elde edilen verilerin matematiksel istatistik analizlerinin gerçekleştirildiği akademik çalışmaların tüm değerleri üzerine dayanıklılığını ve güvenliğini detaylı bir şekilde değerlendirmiş ve literatüre katkı sağlamak hedeflenmiştir (Tykhonov, O. I., 2015, Stefanov, O. V., 2001, Zaharevskij, A. S., 1962).

### Sonuçlar ve tartışma:

Standartlaştırılmış arıcılık maddeleri (HP, PPHP ve BP) içeren ürünler formundaki API karışımının 100 mg/kg dozunda spesifik toksisitesinin incelenmesi, gonadotoksik ve alerjenik etkiye sahip olmadığını göstermektedir (Shpychak, O. S., 2014). API formülünün mide mukozasının salgı fonksiyonunu ve durumunu etkilemediği ayrıca göz mukozasıyla temas ettiğinde tahriş edici bir etkiye neden olmadığı tespit edilmiştir (Lar'yanovskaya, Yu. B., 1999). Arı ürünlerinin standart maddeleri olan (HP, PPHP ve BP) bileşenlerinin farmakolojik aktivitesi ve spesifik toksisitesine ilişkin yapılan çalışmaların sonuçları, yeni bir ilacın klinik uygulamaya ve endüstriye girmesine olanak sağlayacak düzeyde umut verici bir tablo oluşturmaktadır (Shpychak, O. S., 2014, Lar'yanovskaya, Yu. B., 1999, Bomko, T. V., 2002). Bu sonuçlar, böyle bir ilacın üretiminin mümkün olduğu yönünde öne sürerken, aynı zamanda daha fazla klinik öncesi araştırmanın tanıtım izni almasına olanak sağlamaktadır (Gus'kov, A. R., 2008).

Sıçanların testisleri ve sperm fonksiyonel durumu üzerinde yapılan morfolojik çalışmaların analizi, deney grubuyla kontrol grubu arasında morfolojik ve fonksiyonel indekslerde herhangi bir değişiklik olmadığını göstermektedir (Gus'kov, A. R., 2008). Bu çalışmalara dayanarak, 100 mg/kg dozundaki arı ürünleri standardize madde bileşimi formundaki aktif farmasötik içeriklerin

(API'ler) karışımının, erkek sıçanlarda spermatogenez üzerinde hiçbir toksik etki göstermediği sonucuna varabiliriz (Bomko, T. V., 2002, Gus'kov, A. R., 2008).

İncelenen bileşimin aynı dozdaki alerjenik aktivitesinin sonuçları, ani tip reaksiyonlarda aşırı duyarlılık olmadığını ve kanda homositotrofik antikor birikimi olmadığını ve buna bağlı olarak "konjunktival test" ile de doğrulanan hassaslaştırıcı aktivite olmadığını gösterir. Bu sonuçlar, kobaylarda denenmiştir (Gus'kov, A. R., 2008, Bent, H. H., 2002).

API karışımının mukoza üzerindeki lokal tahriş edici etkisinin araştırılması, tavşanların gözüne tek bir uygulamadan sonra böyle bir etkinin bulunmadığını göstermektedir (Gus'kov, A. R., 2008, Bent, H. H., 2002).

Testislerin ve sıçan sperminin fonksiyonel durumunun morfolojik çalışmalarının analizi, deney grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında morfolojik ve fonksiyonel göstergelerde herhangi bir değişiklik olmadığını göstermektedir (Gus'kov, A. R., 2008, Bent, H. H., 2002).

Bu çalışmanın sonuçlarına bakılarak, arıların standartlaştırılmış maddeleri ile ürünler formundaki aktif farmasötik bileşenlerin (API) 100 mg / kg dozunda, erkek sıçanlarda spermatogenez üzerinde herhangi toksik bir etki göstermediği sonucuna varılabilmektedir. Çalışılan bileşimin aynı dozda alerjenik aktivitesinin incelenmesinin sonuçları, ani tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının meydana gelmediği ve kanda homositotrofik antikorların birikiminin bulunmadığı tespit edilmiş ve buna bağlı olarak duyarlılaştırıcı aktivitenin bulunmadığını göstermektedir (Gus'kov, A. R., 2008, Bent, H. H., 2002). Ayrıca Gine domuzu üzerinde yapılan "konjunktival test" ile de doğrulandı. API karışımının mukoza üzerindeki lokal tahriş edici etkisinin incelenmesi, tavşanların gözünde tek bir uygulama sonrasında böyle bir etkinin bulunmadığını göstermektedir. Kısaca yapılan çalışmalar, erkek sıçanlarda arı ürünleri içeren bir farmasötik bileşimin spermatogenez üzerinde herhangi bir toksik etki sergilemediğini ve alerjenik aktivite göstermediğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, mukoza üzerindeki tahriş edici etkisinin olmadığı da belirtilmiştir (Serov, V. V., 1995).

## KAYNAKÇA

- Al'-Shukri, S. Kh., Petlenko, S. V., Borovets, S. Yu., Rybalov, M. A., Soroka, I. V., & Stukan', N. I. (2016) Effect of Prostatilene® AC and Prostatilene® on the ejaculate level of antisperm antibodies in the treatment of patients with chronic abacterial prostatitis and concomitant reproductive dysfunctions. *Andrology and genital surgery*, 1(17), 40–43. doi: <http://dx.doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-1-40-43>.
- Arslanov, M. M., Kamalov, I. I., & Fattakhov, V. V. (2011) Fizioterapevticheskie metody lecheniya khronicheskogo prostatita [Physiotherapy treatment of chronic prostatitis]. *Prakticheskaya medicina*, 1(49), 22–24.
- Bent, H. H. (2002) The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology and Therapeutics*, 96(2–3), 167–202. doi: 10.1016/S0163-7258(02)00298-X.
- Bratchikov, O. I., Shestakov, S. G., Shumakova, E. A., & Makhov, S. V. (2008) The increase of clinico-immunological efficiency in complex therapy of patients with chronic prostatitis. *Urology*, 2, 44–49.
- Bomko, T. V., Maslova, N. F., Kozlova, N. G., Dolgaya, I. N., & Pyatikop, A. B. (2002) Famakologicheskoe izuchenie suppozitoriev s maslom semyan tykvy na modeli e'ksperimental'nogo prostatita [Pharmacological study of suppositories with pumpkin seed oil on the model of experimental prostatitis]. *Visnyk farmatsii*, 2(30), 90–92.
- Gus'kov, A. R. (2008) Istoki khronicheskogo prostatita [The origins of chronic prostatitis]. Moscow: Medica.
- Karateev, A. E., Uspensky, Yu. P., Pakhomova, I. G., & Nasonov, E. L. (2012) Kratkij kurs istorii NPVP [A concise course of the history of NSAIDs]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 3(52), 101–106.
- Kovalenko, V. N. (Ed) (2017) *Kompendium 2015 – lekarstvennye preparaty [Compendium 2016 – medicines]*. Kyiv: MORION.
- Lar'yanovskaya, Yu. B., Dranova, I. N., Kishinec, N. V., Dzyuba, I. P., & Butenko, I. G. (1999) Holodovaya travma predstatel'noj zhelezy krysy kak e'ksperimental'naya model' prostatita [Cold injury of the prostate gland of the rat as an experimental model of prostatitis]. *Proceedings of the V National Congress of Pharmacists of Ukraine*. Kharkiv: Prapor.
- Serov, V. V., & Paukov, V. S. (1995) *Vospalenie. Rukovodstvo dlya vrachej [Inflammation. Guidelines for doctors]*. Moscow: Medicina.
- Sharykina, N. I. (Ed) (2013) *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. Kyiv. Retrieved from <http://www.drlz.kiev.ua>
- Shpychak, O. S. (2016) *Teoretychne ta eksperymentalne obhruntuvannia skladu i rozrobka tehnolohii likarskykh apipreparativ dlia zastosuvannia u sportyvnyii medytsyni. (Avtoref. dis... dokt. farm. nauk) [Theoretical and experimental*

study of composition and development of medical technology apipreparativ for use in sports medicine Dr. pharm. sci. diss.]. Kharkiv. [in Ukrainian].

- Shpychak, O. S., Tykhonov, O. I., Zupanets, I. A., & Shebeko, S. K. (2015) The experimental study of the anti-inflammatory properties of combined aerosols with the propolis phenolic hydrophobic drug. *The Pharma Innovation*, 3(11), 26-29.
- Shpychak, O. S., Tykhonov, O. I., Zupanets, I. A., & Shebeko, S. K. (2015) The study of the analgesic properties of combined aerosols with the propolis phenolic hydrophobic drug in the experiment. *The Pharma Innovation*, 4(3), 78-81.
- Spychak, O. S., Tykhonov, O. I., Kotov, A. H., et al. (2014) *Med [Honey]*. *Derzhavna farmakopeia Ukrainy*, (Vol. 2), (P. 436-439).
- Shpychak, O. S., & Tikhonov, O. I. (2014) Eksperymentalne doslidzhennia spetsyfičnoi farmakolohichnoi dii kombinovanoho heliu «Artproment» [The experimental study of the specific pharmacological action of «Artproment®» combined gel]. *Zaporozhye medical journal*, 4(85), 103-106.
- Solihov, D. N. (2009) Vobenzim v lechenii khronicheskogo bakterial'nogo prostatita [Vobenzim and treatment of chronic prostatitis]. *Doklady akademii nauk Respubliki Tadzhikistan*, 52(5), 400-402.
- Stefanov, O. V. (Ed) (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of drugs]. Kyiv: Avitsenna.
- Tichonov, A. I., Jarnych, T. G., Czernych, W. P. et al. (2005) *Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych*. Kraków: Marka.
- Tichonow, A. I., Sodzawiczny, K., Tichonowa, S. A., Jarnych, T. G., Bondarczuk, L. I., & Kotenko, A. M. (2008) *Pylek kwiatowy obnoze pszczele w farmacji i medycynie. Teoria, technologia, zastosowanie lecznicze*. Kraków: Apipol-Pharma.
- Tikhonov, A. I., Tikhonova, S. A., Yarnykh, T. G., Shpychak, O. S., et al. (2010) *Med natural'nyj v medicine i farmacii (proiskhozhdenie, svojstva, primenenie, lekarstvennye preparaty)* [Honey natural in medicine and pharmacy (origin, properties, applications, medicinal products)]. Kharkiv: Original. [in Russian].
- Tykhonov, O. I., Yudin, O. I., Yarnykh, T. H., Shpychak, O. S., et al. (2015). TUU 10.8-39834691-001:2015 *Med poroshkopodibnyi*.
- Yakovleva, L. V. (1992) *Poisk i izuchenie novykh NPVP – proizvodnykh dikarbonovykh kislot (Dis... dokt. farm. nauk)* [Search and study of new NSAID – derivatives of dicarboxylic acids. Dr. farm. sci. diss.] Kharkiv.
- Yudin, O. I. (2010) *Innovacionnye tekhnologii i konstruktivnye osobennosti oborudovaniya dlya polucheniya pischevykh poroshkov* [Innovative technologies and design features of equipment for obtaining food powders]. Kharkiv.
- Zaharevskij, A. S. (1962) *Vliyanie nekotorykh proizvodnykh indola na nervnyuyu sistemu (Dis...kand. med. nauk)* [Influence of some indole derivatives on the nervous system. Dr. med. sci. diss. Minsk].







## *Bölüm 12*

# **KLİNİK VERİ MADENCİLİĞİ: UYGULAMALAR İÇİN ZORLUKLAR, FIRSATLAR VE ÖNERİLER**

*Eray YURTSEVEN<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Prof. Dr. Eray YURTSEVEN İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı.  
ORCID: 0000-0003-0565-6407

## 1. GİRİŞ

Tahmine dayalı modellerin klinik veri madenciliği, risk sınıflandırması, tanı, sınıflandırma ve hayatta kalma tahmini gibi çeşitli klinik uygulamalarda büyük potansiyele sahip olduğu yaygın bir görüştür. Ancak, bu potansiyelin tam anlamıyla gerçeğe dönüştürülmesi için önemli engeller bulunmaktadır. Aşağıda bu zorluklar ve bu alanın çevirisel uygulamalarının sınırlamalarının bazı nedenleri belirtilmektedir.

### 1. Veri Kalitesi ve Tutarlılığı:

Klinik araştırmalarda kullanılan veriler genellikle farklı kaynaklardan gelir ve tutarsızlıklar, eksiklikler ve hatalar içerebilir. Eksik veriler, hatalı veri girişleri ve farklı formatlar, veri madenciliği modellerinin güvenilirliğini ve doğruluğunu olumsuz etkileyebilir.

### 2. Veri Mahremiyeti ve Güvenliği:

Klinik verilerin kişisel ve hassas olması, gizlilik ve veri güvenliği endişelerini beraberinde getirir. Veri madenciliği modellerinin, hasta bilgilerinin gizliliğini koruyarak çalışması için katı veri koruma düzenlemelerine uyum sağlaması gerekmektedir.

### 3. Veri Kaynaklarının Entegrasyonu ve Standartlaşması:

Klinik veri kaynaklarının çeşitliliği ve farklı formatlarda olması, veri madenciliği modelleri için zorluklar oluşturur. Bu verilerin entegrasyonu ve standartlaştırılması, verilerin birlikte çalışabilirliğini ve karşılaştırılabilirliğini sağlar.

### 4. Modelin Karmaşıklığı ve Açıklana Bilirliği:

Karmaşık makine öğrenimi ve derin öğrenme modelleri, klinik uygulamalarda zorlayıcı olabilir. Klinik kararlar için kullanılan modellerin açıklanabilir ve güvenilir olması gerekir, çünkü doktorlar ve sağlık çalışanları bu modellere dayanarak karar vermektedir.

### 5. Klinik Uygulamalar ile Veri Madenciliğinin Senkronizasyonu:

Klinik ihtiyaçlar ve veri madenciliği alanında gelişen teknolojiler genellikle farklı hızlarda ilerler. Veri madenciliği modellerinin klinik uygulamalara uyarlanması için sağlık hizmeti sağlayıcıları ve veri bilimcileri arasında daha iyi bir işbirliği ve iletişim gereklidir.

### 6. Düzenleyici Zorluklar ve Klinik Onay:

Klinik veri madenciliği modellerinin kullanılabilmesi için düzenleyici kurumlar tarafından onaylanması gerekebilir. Bu süreç, modellerin klinik olarak doğrulanması ve güvenilirliğinin sağlanmasını gerektirir.

Bu zorlukları aşmak için, klinik ve veri bilimcileri arasında daha güçlü bir işbirliği, veri standartlarının benimsenmesi ve düzenleyici süreçlerin

optimize edilmesi gereklidir. Böylelikle, tahmine dayalı modellerin klinik uygulamalar üzerindeki etkisi artırılarak, hasta bakımının iyileştirilmesine katkıda bulunulabilir.

Klinik veri madenciliği alanında yenilikçi öngörüler elde etmek için kullanılan ileri teknolojiler, doğrudan yerel tıbbi kurumlara uygulanırken çeşitli zorluklarla karşılaşabilir. Tahmin modellerinin bilimsel geçerliliğini ve klinik değerini sağlamak için analitik iş akışlarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir. Bu bağlamda, klinik veri madenciliğinin amaçlarını, süreçlerini ve ilkelerini sistematik olarak ele alan bir yaklaşımın benimsenmesi gerekir.

İş akışları genellikle klinik sorulara yanıt vermek için geliştirilirken, yanlış uygulamalar ve model doğrulama eksiklikleri veri madenciliği sonuçlarının klinik değeri üzerinde olumsuz bir etki yaratabilir. Klinik veri madenciliğinde ortaya çıkan ana zorlukları ve çevirisel uygulamayı geliştirmek için önerilen dört ilkedен oluşаn hedefler:

#### 1. Klinik Bağlamsal (Clinical Contextual):

Veri madenciliği sonuçlarının klinik bağlamda anlamlı olması gerekir. Bu, klinik ihtiyaçlara uygun modellerin geliştirilmesini ve bu modellerin sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından kolayca anlaşılabilmesini içerir. Model geliştirme sırasında klinik uzmanların geri bildirimini alınarak, modellerin klinik sorunları çözmeye yönelik olması sağlanmalıdır.

#### 2. Alt Grup Odaklı (Subgroup-Focused):

Tahmin modellerinin, farklı hasta alt gruplarını dikkate alarak geliştirilmesi önemlidir. Bu, özellikle farklı klinik sonuçlara sahip olabilecek alt grupların doğru şekilde tanımlanmasını ve modellenmesini sağlar. Alt grup odaklı yaklaşım, hastalara daha kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları sunma potansiyelini artırır.

#### 3. Karıştırıcı ve Yanlış Pozitif Kontrollü (Confounding and False-Positive ve Controlled):

Modellerin doğruluğunu artırmak ve hatalı öngörülerin önüne geçmek için, karıştırıcı değişkenlerin etkilerini kontrol altına almak ve yanlış pozitif sonuçları azaltmak gerekir. Bu, modelin istatistiksel sağlamlığını artırır ve klinik uygulamalarda güvenilir sonuçlar elde etmeyi sağlar.

#### 4. Model Doğrulama (Model Validation):

Tahmin modellerinin geliştirilmesinden önce, modellerin geçerliliğini ve güvenilirliğini sağlamak için titizlikle doğrulanması gereklidir. Bu, modelin farklı veri kümeleri üzerinde test edilmesini ve sonuçlarının bağımsız olarak doğrulanmasını içerir. Model doğrulama sürecinin eksikliği, yanlış veya yanıltıcı sonuçlara yol açabilir.

Bu dört ilkeyle, klinik veri madenciliği uygulamalarında çevirisel süreci geliştirmeye yönelik sağlam bir çerçeve sağlanır. Ayrıca, bu çerçeve, klinik uygulamalar ve veri madenciliği teknikleri arasında daha iyi bir senkronizasyon sağlar ve hastalara daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri sunulmasına yardımcı olur. Büyük veri, günümüzde tıbbın pek çok alanını dönüştürüyor. Klinik yönetimden hastalık fenotiplerinin analizi ve hasta tarafından üretilen verilerden moleküler düzeyde bilgi elde etmeye kadar, tıbbi alan, elektronik sağlık kayıtları (EHR) ve hasta tarafından oluşturulan bilgileri içeren geniş bir veri setinin dijital dönüşümüne tanık oluyor. Bu veriler, randomize kontrollü çalışmalarla (RKÇ) karşılaştırıldığında çeşitli sınırlamalara sahip olsalar da, gerçek dünya verileri olarak kabul edilir. EHR verileri, Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (SEER) gibi büyük ölçekli tıbbi veri tabanlarının temelini oluşturur. SEER, geniş bir coğrafi bölgede kanser vakalarını ve hasta sonuçlarını takip eder, bu da araştırmacılara çeşitli klinik sorulara yanıt verebilecek benzersiz bir veri kaynağı sağlar. Kanser Genom Atlası (TCGA) gibi veri tabanları ise moleküler verileri temsil eder. TCGA, farklı kanser türlerinin genomik profillerini inceleyerek, araştırmacıların belirli genetik varyasyonların hastalık progresyonu ile ilişkisini anlamalarına olanak tanır.

Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler de klinik veri madenciliği için giderek daha önemli hale geliyor. RKÇ'ler, ilaçların ve tedavilerin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için altın standart olarak kabul edilir. Bununla birlikte, EHR gibi gerçek dünya verileri, geniş bir hasta grubunu temsil etmesi nedeniyle, klinik ortamlarda daha geniş bir uygulama alanı sunar.

Makine öğrenimi ve yapay zeka, büyük verinin analizinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu teknolojilerin uygulanması, büyük veri setlerinden öngörücü modeller geliştirme olasılığını artırmış ve tıbbi araştırmaların kapsamını genişletmiştir. Makine öğrenimi teknikleri, hastalık tanısı ve sınıflandırması, hastalık risk değerlendirmesi, hasta sonuçlarının öngörülmesi ve klinik karar destek sistemleri gibi çeşitli alanlarda kullanılmaktadır.

Örneğin, makine öğrenimi modelleri kullanılarak hasta riskleri değerlendirilirken, hasta popülasyonları arasında belirli risk faktörlerini ve kılıplarını tanımlamak mümkün hale gelir. Bu, doktorların tedavi kararlarını iyileştirmelerine ve hastalar için daha iyi sonuçlar elde etmelerine yardımcı olabilir.

Sonuç olarak, büyük veri ve makine öğrenimi, tıp alanında büyük bir etki yaratmaya devam etmektedir. Klinik veri madenciliği, tıbbi araştırmaları hızlandırmak, hasta bakımını iyileştirmek ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının klinik kararlarını kolaylaştırmak için önemli bir araç haline gelmiştir. Bununla birlikte, bu teknolojilerin tıpta yaygın olarak kullanılabilmesi için veri güvenliği, mahremiyet ve etik gibi zorlukların ele alınması gerekmektedir. Biyosentezlenen gümüş nanopartiküllerin sitotoksitesinin tahmini, klinik veri madenciliği ve makine öğrenimi tekniklerinin sağlık alanındaki yeni-

likçi kullanımlarına örnek olarak düşünülebilir. Gümüş nanopartiküllerin anti-kanser ve antibakteriyel aktiviteleri ile sitotoksiteleri, sağlık uygulamalarında önemli konulardır. Bu nanopartiküllerin insan sağlığına etkilerini daha iyi anlamak için verilerin sistematik olarak gözden geçirilmesi ve istatistiksel entegrasyonu gerekmektedir. Makine öğrenimi ile bu verilerin analizi, risk tahmininin doğruluğunu artırarak, nanotoksiste ile ilgili risklerin fazla veya az tahmin edilmesini önleyebilir.

Ancak klinik veri madenciliği ve makine öğrenimi modelleriyle elde edilen bilgilerin klinik uygulamalara uygulanmasında çeşitli zorluklar ve endişeler bulunmaktadır. Özellikle klinisyenler ve veri bilimciler arasındaki işbirliğinin yetersizliği, veri madenciliğinin klinik bağlamdan kopuk kalmasına neden olabilir. Bu konuda iki temel endişe bulunmaktadır:

#### 1.Klinik İhtiyaçlara Göre Değil, Mevcut Verilere Göre Hareket Etmek:

Veri madenciliği genellikle mevcut veriler üzerinden çalışır, bu da klinik ihtiyaçların doğrudan yanıtlanamayabileceği anlamına gelir. Veri madenciliği projelerinde klinisyenlerin aktif katılımı olmadan, modellerin klinik bağlamda uygulanabilirliği sınırlı kalabilir. Buna karşın, klinisyenlerin işbirliği ile geliştirilen veri madenciliği çalışmaları, klinik rehberlikler tarafından kabul edilmiş ve bu yaklaşımın klinik uygulamalarda değerli olduğu kanıtlanmıştır.

#### 2.Tahmin Modellerinin Yerel Hastanelerde Uygulanabilirliği:

Harici olarak doğrulanan ve istatistiksel olarak başarılı olan modeller bile, yerel hastanelerdeki mevcut hasta popülasyonlarında her zaman etkili olmayabilir. Veri madenciliği modelleri, mekansal, zamansal ve sağlık hizmetleri bağlamlarındaki heterojenliği dikkate alarak geliştirilmediği sürece, evrensel uygulanabilirlikte zorluklar yaşanabilmektedir.

Bu endişeleri hafifletmek için bazı önemli standartlar ve düzenleyici gereklilikler geliştirilmiştir. Örneğin, STROBE (Gözlemsel Çalışmalar için Güçlendirilmiş Raporlama Standartları), TRIPOD (Tahmin Modelleri için Raporlama Standartları) ve FDA'nın (Gıda ve İlaç İdaresi) tahmin modeli onayı için düzenleyici gereklilikleri, klinik veri madenciliği alanında doğru ve güvenilir uygulamaları teşvik etmektedir. Ancak akademik çevrelerde bu düzenlemelerin fizibilitesi ve katılımı konusunda bazı anlaşmazlıklar devam etmektedir.

Bu nedenle, tahmin modellerinin klinik uygulamalar için gerçekten güvenilir olması için daha fazla iç ve dış doğrulama, klinisyenlerin aktif katılımı ve modellerin farklı bağlamlarda test edilerek evrensel uygulanabilirliğinin sağlanması gereklidir. Bu süreç, klinik veri madenciliği ve makine öğrenimi modellerinin, hasta bakımını iyileştirmek için güvenilir araçlar olarak kabul edilmesine yardımcı olabilmektedir. Önerdiğiniz çerçeve, klinik veri madenciliği ve tahmin modellerinin, klinik ortamda kullanıma uygun olmasını sağla-

mak için önemli bir yönelim sağlar. Tıbbi Konu Başlıkları (MeSH) terimlerini kullanarak PubMed’de yaptığınız sistematik literatür taraması sonucunda ortaya koyduğunuz “Klinik Bağlamsal, Alt Grup Odaklı, Karıştırmacı ve Yanlış Pozitif Kontrollü (CSCF)” ilkeleri, veri madenciliği projelerinin sağlam ve klinik bağlamda uygulanabilir olmasına yardımcı olabilmektedir.

CSCF İlkeleri:

#### 1. Klinik Bağlamsal:

Veri madenciliği çalışmalarının ve tahmin modellerinin klinik ihtiyaçlara uygun olması gerekir. Bu, modellerin yalnızca veri yoğunluğuna dayanarak değil, klinik uzmanların işbirliği ve klinik bağlamın dikkate alınmasıyla geliştirilmesini sağlar. Klinik bağlamsallık, modelin tıbbi ortamlarda etkin bir şekilde kullanılabilmesi anlamına gelir.

#### 2. Alt Grup Odaklı:

Tahmin modelleri, farklı hasta alt gruplarını dikkate almalıdır. Hastalıkların ve hasta popülasyonlarının heterojenliğini kabul ederek, modellerin alt grup odaklı bir yaklaşımla geliştirilmesi, kişiselleştirilmiş tedavi ve hasta sonuçlarına daha iyi odaklanmayı sağlar.

#### 3. Karıştırmacı ve Yanlış Pozitif Kontrollü:

Tahmin modellerinin güvenilir olması için, karıştırmacı değişkenlerin etkilerini kontrol etmek ve yanlış pozitif sonuçları minimize etmek gerekir. Bu ilke, istatistiksel sağlamlığı ve modelin klinik bağlamda güvenilirliğini artırır.

#### 4. Yanlış Pozitif Kontrollü:

Modelin yanlış pozitif sonuçlara yol açmamasını sağlamak için sıkı kontrollerin uygulanması önemlidir. Yanlış pozitifler, yanlış klinik kararlarla sonuçlanabilir ve hasta bakımında ciddi sonuçlara yol açabilir.

Önerilen CSCF ilkeleri, klinik veri madenciliği için sağlam bir çerçeve sunar. Çerçevenin amacı, klinik veri madenciliği ve tahmin modellerinin klinik uygulamalara uygun ve kullanılabilir olmasını sağlamak için bir rehberlik sağlamaktır. Bu çerçeve, geleneksel klinik araştırma standartlarının yerine geçmeyi hedeflemez; aksine, klinik veri madenciliğinin önde gelen ilkelerini vurgulayarak, klinik sorunları çözmeye yönelik analitik iş akışlarının nasıl olması gerektiğine dair kavramsal yenilikler önermektedir.

Bu önerilen çerçeve, klinik veri madenciliği çalışmalarının klinik ortamlarda daha etkili ve uygulanabilir olmasını sağlamak için önemli bir katkı sağlar. CSCF ilkeleri, veri madenciliği projelerinin daha pratik ve klinik ihtiyaçlara yönelik olmasına yardımcı olurken, klinik sonuçların daha iyi olmasına katkı sağlayabilir. Bu ilkeler ve çerçeve, gelecekteki klinik veri madenciliği araştırmalarına rehberlik ederek, tıbbi karar verme süreçlerini destekleyecek modellerin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

## Verilerin Klinik Uygulamaya Entegre Edilmesi

Elektronik Sağlık Kayıtları (EHR'ler), Laboratuvar Bilgi Sistemleri ve Re-sim Arşivleme ve İletişim Sistemleri gibi Hastane Bilgi Sistemleri, klinik ortamlarda büyük miktarda verinin üretilmesine yol açar. Bu verilerin madenciliği, klinik soruları çözmek ve klinik uygulamaya tahmine dayalı modelleri entegre etmek için değerli bir araç sağlar. Klinik veri madenciliği, önleme, teşhis, tedavi ve prognoz gibi hastalık yönetiminin birçok aşamasını kapsayarak, klinik sorulara yanıt bulmada etkili olabilir.

Öngörücü modellerin klinik ortamlarda kullanımının bazı yaygın örnekleri şunlardır:

- Tedavi Edilebilir Faktörlerin Belirlenmesi:

Öngörücü modeller, hastaların tedavi edilebilir faktörlerini belirleyebilir. Bu, doktorların tedavi stratejilerini kişiselleştirmelerine ve hastalar için daha uygun tedavileri önermelerine olanak tanır.

-Tanı ve Sınıflandırma:

Makine öğrenimi tabanlı modeller, klinik verilerden tanı ve prognostik sınıflandırmalar oluşturabilir. Bu, doktorların hastalıkları daha hızlı ve doğru bir şekilde teşhis etmelerine yardımcı olur.

-Fenotipik Oluşum ve Risk Değerlendirmesi:

Veri madenciliği, hastalık fenotiplerinin ve hastalık riski altındaki hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu, klinisyenlerin risk altındaki hastaları erken tespit etmelerini ve uygun önleyici önlemleri almalarını sağlar.

-Profesyonel Müdahalelerin Etkinliği:

Tahmine dayalı modeller, sağlık hizmeti sağlayıcılarının müdahalelerinin etkinliğini değerlendirebilir. Bu, tıbbi müdahalelerin klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini anlamak için önemlidir.

Klinik veri madenciliği, sağlık hizmetlerinde büyük potansiyel sunar, ancak bu potansiyelin gerçekleştirilmesi için çeşitli zorluklar aşılmalıdır. Klinik uygulamalara veri madenciliği ve tahmine dayalı modelleri sorunsuz bir şekilde entegre etmek için, veri kalitesi, gizlilik, güvenlik, klinik uzmanların katılımı ve model doğrulama gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Bu unsurlar, klinik veri madenciliğinin güvenilir ve etkin bir şekilde kullanılmasını sağlar.

## Klinik Soruyu Gündeme Getirmek ve Tanımlamak

Klinik veri madenciliği, klinik problemleri çözmek ve klinik karar verme süreçlerini desteklemek için büyük potansiyel taşır. Ancak bu alandaki çalışmalar, başlangıçtan itibaren klinik ortamın tam anlamıyla anlaşılmasını gerektirir. Klinik veri madenciliğinin doğrudan klinik sorunları ele alması ve bu sorunlara yönelik çözümler sunması gerektiği fikri, klinik problemden

yola çıkılarak veri madenciliğinin başlatılması ve sonlandırılması gerektiğini ifade eder. İşte bu yaklaşımın detayları:

### **Klinik Problemin Anlamı ve Doğası:**

Klinik veri madenciliği çalışmaları, klinik problemleri anlamaktan ve bu sorunlara çözüm aramaktan başlar. Ancak klinik sorunları çözmek için veri madenciliğinin uygulanması genellikle karmaşıklıklar içerir. Veri madenciliği için mevcut veri setlerinde klinik karar verme süreçlerinin izlenmemesi, bu karmaşıklığın başlıca nedenlerinden biridir. Klinik veri madenciliği, hekimin hastayı değerlendirirken dikkate aldığı tüm faktörleri anlayamayabilir. Bu nedenle klinik problemleri belirlemek ve doğru şekilde tanımlamak için klinisyenlerle etkili bir işbirliği ve iletişim şarttır.

### **Klinik Veri Madenciliği ve Klinik İhtiyaçlar:**

Veri madenciliği çalışmaları genellikle büyük veri setlerine dayanır. Ancak klinik ortamda elde edilen verilerin doğrudan klinik ihtiyaçları yanıtması için klinisyenlerin sürece aktif olarak dahil olması gerekir. Klinik sorunun doğru bir şekilde tanımlanması, verilerin doğru yorumlanması ve analiz edilmesi için kritik öneme sahiptir. Klinisyenlerle erken aşamada işbirliği, klinik problemin kapsamını belirlemek için gerekli olan katılımcılar, müdahaleler ve sonuçlar gibi unsurları netleştirebilir. Bu şekilde, veri madenciliği çalışmaları klinik gerçekliklerle daha iyi uyum sağlayabilir.

### **Klinik Veri Madenciliğinde Tasarım İlkeleri:**

Klinik sorunun bileşenlerini belirlemek için, Randomize Kontrol-lü Çalışma (RCT) tasarım ilkeleri faydalı olabilir. Bu bileşenler genellikle katılımcılar, müdahaleler ve sonuçlar olarak tanımlanır. Ek olarak, PIOC (Population, Intervention, Outcome, Comparison) gibi karşılaştırma ilkeleri, klinik veri madenciliği çalışmalarının yapılandırılmasında yol gösterici olabilir. Klinik sorunların belirlenmesi ve tanımlanması, veri madenciliği sürecinin kalitesini artırır. Klinisyenlerle işbirliği, veri madenciliği sürecinin her aşamasında klinik düşüncenin etkin bir şekilde yürütülmesini sağlar.

### **Klinik Veri Madenciliğinde Zorluklar:**

Klinik veri madenciliği sırasında, klinik ortamın karmaşıklığı ve disiplinler arası çalışma zorlukları ortaya çıkabilir. Bu, klinik sorunların ve hastalık fenotiplerinin tanısının birden fazla klinik alt uzman ve farklı disiplinlerden gelen bakış açılarına bağlı olabileceği anlamına gelir. Bu nedenle, veri madenciliği çalışmaları, klinik bağlamı doğru bir şekilde yakalamak için kapsamlı bir yaklaşım gerektirir.

Klinik veri madenciliği, klinik problemleri çözmek ve klinik uygulamaları geliştirmek için büyük bir potansiyele sahiptir. Ancak bu potansiyelin gerçekleştirilmesi için klinisyenlerle etkili bir işbirliği, klinik ortamın tam



anlamıyla anlaşılması ve veri madenciliği sürecinin klinik bağlamda yapılandırılması gerekmektedir.

Klinik sonuçlar, genellikle çeşitli subjektif ve objektif araçlarla ölçülür ve birkaç alt türe ayrılır. Bu alt türler, klinik veri madenciliği ve tahmin modeli eğitimi için kritik öneme sahiptir. Tanımlanan üç ana alt tür şunlardır:

#### 1. Tedavi Etkinliğinin Ölçüsü:

Bu, genellikle bir tedavinin veya müdahalenin etkinliğini değerlendirmek için kullanılır. Üç yıllık rehabilitasyon süresi veya hastaların hayatta kalma oranları gibi uzun vadeli ölçümler, tedavi etkinliğini ölçmek için yaygın olarak kullanılır.

#### 2. Yan Etkilerin Ölçüsü:

Bu alt tür, bir tedavi veya müdahalenin istenmeyen etkilerini değerlendirmeyi içerir. Yan etkiler, niteliksel (örneğin, hasta şikayetleri veya semptomları) ya da niceliksel (örneğin, laboratuvar sonuçları) olabilir.

#### 3. Hasta Etkisinin Ölçüsü:

Bu ölçü, hastaların klinik yönergeleri takip eden profesyonel ölçeklerdeki genel yürüncesini ele alır. Hastaların tedavi süreçlerindeki ilerlemesi ve yaşam kalitesi gibi faktörler burada değerlendirilir.

Klinik veri madenciliği ve tahmin modeli eğitimi için optimal ölçüyü belirlemek, bir dizi farklı sonuç türünü dikkate almayı gerektirir. Her bir alt türün kendi klinik değeri olduğu için, araştırmacıların her birini ayrı ayrı anlaması ve klinik veri madenciliği projelerini buna göre yapılandırması önemlidir. Bu süreç, veri madenciliğinin klinik uygulama ihtiyaçlarına hizmet etmesini sağlar.

#### **Karşılaştırma İlkesi ve Klinik Sorular:**

Bir klinik problemi ele alırken, karşılaştırmanın temel ilkesi, hem müdahale hem de sonuç değişkenlerinin ikiden fazla olası değere sahip olmasıdır. Yani bir hastanın birden fazla tedavi seçeneği olabilir ve sonuçları olumlu ya da olumsuz olabilir. Bu nedenle, klinik veri madenciliği projelerinde, yalnızca tek bir tedavi veya tek bir sonuç ile sınırlı olmayan katılımcıları dikkate almak önemlidir.

Klinik veri madenciliği projelerinde, klinik sonuçların doğru bir şekilde tanımlanması ve farklı alt türlerin dikkate alınması, klinik uygulamalar için daha sağlam ve kullanışlı tahmin modelleri geliştirilmesine yardımcı olur.

Araştırmacıların, klinik ihtiyaçları anlamak ve klinik uygulamaya yönelik veri madenciliği projeleri tasarlamak için klinisyenlerle işbirliği yapması önemlidir.

Klinik veri madenciliği çalışmaları, farklı tedavi seçeneklerini ve olası sonuçları dikkate alarak geniş bir perspektifle ele alınmalıdır.

Bu çerçeve, klinik veri madenciliği ve tahmin modellerinin klinik uygulamalar için daha uygun ve kullanışlı olmasını sağlamak için temel bir yol haritası sunar. Araştırmacılar ve klinisyenler arasındaki etkili işbirliği, klinik sorulara yanıt verecek ve hasta sonuçlarını iyileştirecek veri madenciliği projeleri oluşturmak için kritik öneme sahiptir.

### **Tedavi Etkinliğinin Çok Boyutlu Heterojenliği**

Klinik problemi tanımlarken karşılaştığımız en yadsınamaz problem, klinik uygulama gerçekliğinde yüksek derecede boyutsal heterojenliği tam olarak kavramaktır. Veri madenciliğinin karşı karşıya olduğu heterojenlik iki kaynaktan gelir: hastaların risk faktörü, genotip ve fenotip açısından mevcut varyasyonu ve bir ölçüm sistemi tarafından veri yakalamanın yapay varyasyonu cihazlar, algoritmalar ve tanımlar dahildir. İkincisini makul bir seviyede kontrol etmek, ilkinin tanımlamanın ön koşuludur ve veri madenciliğinin çoğu model doğrulamasını şartırtıcı olmayan bir şekilde engelleyen aşılabilir bir zorluktur.

İlaçların veya tıbbi cihazların saha dışında kullanılması büyük ölçüde yüksek maliyetlerden, yüksek risklerden ve bunların geliştirilmesinin uzun döngülerinden kaynaklanmaktadır ve büyük verinin yeni çağında tahmine dayalı model için gerekli görünmüyor. Sonuç olarak, bir bakıma yerli olmayan bir tahmin modelinin tanıtılmasına, yerli tahmin modelinin geliştirilmesine yönelik maliyetin çok düşük olması nedeniyle neredeyse hiç gerek gereksinim yoktur. Ayrıca, hastane operasyonel sistemlerinin verimlilik açısından heterojenliği, teknolojik ve malzeme kaynaklarının aynı şekilde kullanılmasının çeşitli çıktılara yol açabileceği anlamına gelir ve bu, bir hastanenin hizmet kalitesinin, tahmin modelleri yoluyla iyileştirilmesi beklenebilecek şekilde belirler.

Yukarıdakiler, tedavi etkinliğindeki heterojenlik sorununu muazzam derecede ağırlaştırıyor ve klinik veri madenciliğinde tahmine dayalı modellerin harici olarak doğrulanması için büyük belirsizliği beslemektedir.

### **Klinik Pratikte En Etkili Model**

Model geliştirme sırasında heterojenliği etkili bir şekilde yönetmek için, yerel bir klinik veri kümesini, yerel doktorların hastalarını yönetmek için kullanabileceği bir tahmin modeline dönüştürmenizi öneriyoruz; yani en iyi modeller sorunsuz bir şekilde uygulanan, klinik karar almaya önemli ölçüde yardımcı olan ve mevcut uygulamadaki klinik yolları iyileştiren modellerdir. Hedeflerden biri de sizi, eğitim verileriyle aynı kişilerden alınan klinik verileri kullanarak analitik iş akışının tahmine dayalı tekrarlanabilirliğini doğrulamak için dahili doğrulamanın gerekli olduğuna ikna etmektir. Öte yandan dış geçerlilik, klinik uygulamada aşırı katı ve çekingen olduğundan sorunlu görünmeyebilir.

Klinik veri madenciliğinde tahmine dayalı bir modelin doğrulanmasının değerlendirilmesi daha yeni bir zorluktur. Şimdiye kadar, klinik veri madenciliğinde tahmine dayalı model performansının dışarıdan doğrulanması ku-

ralını neyin oluşturduğu ve dış geçerlilik için benzersiz bir standartlar dizisine ihtiyacımız olup olmadığı konusunda bilimsel bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bize göre, veri madenciliğine dayalı tahmin modelinin kesinliği, dış geçerlilik yapılırken klinik verilerin yapay çeşitliliğine biyobelirteçten daha duyarlıdır, geliştirme yapılırken ise maliyeti biyobelirteçten daha düşüktür.

### **Yerleştirilmiş Modeller Geliştiren Optimum Nakledilebilir İş Akışı**

Klinik tahmin modelleri tipik olarak, hesaplama gücüne dayalı olarak çeşitli türlerdeki büyük miktardaki klinik verileri işleyen analitik iş akışlarının geliştirilmesinin ürünleridir. İç ve dış doğrulama, hem doğal hem de yapay varyasyonlardan kaynaklanan etkilerin ortadan kaldırılmasını mutlaka garanti etmez, bu da kaçınılmaz olarak klinik tahmin modellerinin doğruluğunu engeller. Tahmine dayalı modeller geliştirmenin analitik iş akışları, yani süreç akışı veya iş akışı, klinik verilerin bu varyasyonlarına karşı dayanıklıdır. Bu nedenle, yeni modellerin taşınmasına yönelik mevcut odağın, geniş çapta yayılmış, uygulanabilir bir şekilde yürütülen ve gerçekçi bir şekilde varsayılan algoritmalarından oluşan şeffaf bir analitik iş akışına odaklanması gerektiğini öneriyoruz. Bazı klinik problemler genel modellerin geliştirilmesine izin verebilir, bazıları ise yalnızca genel geliştirme iş akışlarına izin verebilir. Hiç şüphe yok ki, genel bir modele izin veren şey aynı zamanda genel bir iş akışına da izin verir, ancak bunun tersi geçerli değildir. Bu, eğitim klinik veri setinin kanıtladığı gibi, öngörücü modellerinin zaten profesyonel doktorların bilgi ve deneyimlerini birleştirdiği iddia edilebilir. Buna yanıt olarak, bu uzmanlara danışarak ve klinik uygulamalarımızı revize ederek, tahmine dayalı modelin eğitilmesinden önce klinik verilerimizin kalitesinin önemli ölçüde artırılacağına inanılmaktadır.

### **Klinik olarak anlamlı alt grupları tanımlamayı Amaçlıyoruz**

Klinik açıdan önemli alt grupların belirlenmesi, kişiselleştirilmiş tıbbın temel taşıdır ve tedavilerin, terapötik sonuçları etkileyen hasta özelliklerine göre uyarlanmasını sağlar. Klinik uygulamada, bir hasta alt grubunun mevcut tedaviden zarardan daha fazla fayda elde etme olasılığı daha yüksektir, oysa bazılarının tam tersi bir durumla karşılaşma olasılığı daha yüksektir. Benzersiz bir özdeğere veya etkiye sahip bir hasta alt grubunun tanımlanması, geniş bir tıbbi alan yelpazesinde sürekli olarak ortaya çıkmaktadır, sıklıkla hasta risk sınıflandırmasını belirlemek ve çeşitli hastalar için optimal karar vermeyi kolaylaştırmak amacıyla ortaya çıkmaktadır. Ek olarak, birincil sonlanım noktasını karşılayamayan RCT çalışmalarının verileri, belirli katılımcı alt gruplarında olası faydaları araştırmak için yeniden kullanılabilir ve RCT'lerde zayıf bir şekilde temsil edilen alt grup, örneğin komorbiditeleri olan genç hastaların azınlıkları, klinik veri madenciliğinde alt grup analizlerine izin verecek kadar yeterli sayıda bulunmaktadır. Sonuçta, klinik olarak anlamlı bir alt grubun tanımlanması, klinik uygulamada olumlu değişikliğe yol açabilir; bu, veri madenciliğinin başarısının bir işaretidir.

Klinik verilerin paylaşılmasının bir alt grubu tespit etmek veya keşfetmek için çeşitli fırsatlar sunduğuna şüphe yoktur. Planlanmamış alt grup analizleri yapılarak klinik veri madenciliğinden yeni hipotezlerin ortaya çıkarılması mümkündür. Daha da önemlisi, ciddi komorbiditeleri veya hassasiyetleri olan ve RCT'lerden hariç tutulan hastaların, lansman sonrasında farklı terapötik faydalar elde ettiklerinin maskesini ortaya çıkaracaktır.

Hastaların klinik alt gruplarını tanımlamak için yeni bir değişkenden yararlanmak, klinik veri madenciliğinde bir tahmin modeli geliştirmenin temelini oluşturur. Bir alt grubu tanımlamak için bir değişkeni kullanmanın iki yolu vardır. Bunlardan ilki, yaş ve cinsiyet gibi demografik değişkenlerin yanı sıra hastalık şiddeti ve komorbiditeler gibi önemli klinik fenotipleri içeren temel temel özellikleri doğrudan kullanmaktır, alt grupları ayrı ayrı veya birleştirilmiş şekilde tanımlamaktır. Doğal özelliklere dayalı alt grup analizleri yapılarak, hedef hastalar arasındaki müdahale etkilerinin heterojenliğini ortaya çıkarmak ve böylece müdahaleden en fazla fayda görecektir olanların seçilmesini sağlamak mümkündür. Alternatif olarak, iyileştirilmiş terapötik yanıtlar veya daha az tedaviyle ilişkili komplikasyon gibi yararlı özelliklere sahip alt grupları tanımlamak için alt gruplara bölmek için bir arka değişken kullanılabilir.

Hasta alt gruplarının aynı tanımını korumak, klinik veri madenciliği ile ilgili farklı araştırma raporlarında benzer alt gruplar arasındaki sonuçların karşılaştırılmasına olanak tanır. Alt grupları tanımlamak için sürekli değişkenlerin kullanılması yaygın bir uygulamadır ve referansta olduğu gibi önceden var olan veya yayınlanmış kesme değerlerinin kullanılması tavsiye edilmektedir.

Bunun en klasik örneği, klinik çok değişkenli tahmin modelinin yeni sürekli tahmin skorunun, hastaları faydalı veya olumsuz sonuç açısından düşük ve yüksek riske göre sınıflandırmak için kullanılacağıdır. Bu nedenle, iki alt grup arasındaki sonuçlar veya müdahale yararları arasındaki eşitsizliği en üst düzeye çıkarmak için en uygun kesme noktası seçilmelidir.

Klinik veri madenciliği iki tür alt grup analizine olanak tanır: bir hipoteze dayanan doğrulayıcı bir analiz (hipotez odaklı) ve bir hipotez oluşturmak için keşfedici bir analiz (veri odaklı). Doğrulayıcı durumlarda, alt gruplar, hipotezlerin sağlam kanıtlarına göre açıkça önceden belirlenmeli ve alt gruba özgü tedavi etkilerine ilişkin son noktalar belirlenmelidir. Ayrıca, araştırmadan önce tip I hata oranını sınırlayan ve alt grup tedavi etkilerini test etmek için yeterli gücü sağlayan bir strateji oluşturulmalıdır.

Ancak alt grup analizi, alt grupları tanımlayan değişkenler üzerinde yanlılık yaratma ve yorumlamayı zorlaştırma olasılığını artırır. Sonuç olarak, açıklanamayan alt grup analizleri ile uygun şekilde yürütülen analizler arasında ayırım yapmak hayati önem taşımaktadır. Elbette, bir alt grup

analizinin RCT'lere yönelik mevcut düzenlemelerin tamamını veya hiçbirini karşılaması olası değildir.

Gözlemsel çalışmalarda bu düzenlemelerin her birine verilen değer ve önem konusunda henüz bir fikir birliğine varılamamıştır. Buna rağmen, alt grup analizlerinde ve alt grupları bölmek için keyfi kesme noktalarının mantıksız yokluğunda yüksek oranda metodolojik yetersizlik vardır. Etkileşimi test etme açısından, çarpımsal ve toplamsal etkileşimler tamamen farklı etkilere ve klinik yorumlara sahip olabilir, dolayısıyla bunların nasıl düzgün bir şekilde yürütüleceğini ve yorumlanacağını anlamak önemlidir.

Klinik veri madenciliği, mevcut tedavilere farklı yanıt verebilecek hasta gruplarını belirlemek için geçmiş verilerden yararlanarak RCT'leri tamamlar ve böylece kişiselleştirilmiş bakım için kanıt tabanını zenginleştirir. EHR'lerin veri madenciliğinin, klinik çalışmaların bulgularını tekrarlayabildiği ve hastaların büyüklüğü ve çok çeşitliliği göz önüne alındığında, RCT'lerden daha gerçekçi bir şekilde değerlendirilebildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, veri madenciliğinin ölçülmemiş veya kabaca ölçülen değişkenlerden kaynaklanan dengesizlik karıştırıcılarını kontrol etmede RCT'ler kadar iyi olmadığına gerekçesi olarak, RCT'lerin yerini alması pek olası değildir; daha ziyade onları tamamlayıcı niteliktedir.

Klinik veri madenciliği çalışmaları için iki analitik çerçeve mevcuttur: her ikisi de doğası gereği gözlemsel olan tarihsel bir kohort çalışması ve bir vaka kontrol çalışması. Tarihsel kohort çalışmaları, hasta verilerinin zaman içinde düzenlenmesini ve sunulmasını gerektirir; bu, genellikle geçici bir veri tabanı olarak anılır ve parçalanmış veri depolamayla ilgilenen klinik veri yönetiminin bir sonucudur. Bunun aksine, vaka kontrol çalışmaları mutlaka herhangi bir sistematik veri yönetimi gerektirmez ve bu nedenle klinik veri madenciliğinde tarihsel kohort çalışmalarından çok daha yaygın olarak kullanılır.

Klinik veri madenciliğinde kullanılan analiz çerçeveleri ne olursa olsun, araştırmacılar hastaları tedavi görecektir şekilde rastgele seçemezler; daha doğrusu, hastalar geçmiş klinik uygulamalarda tedavileri eğilimli olarak almışlardır. Ne yazık ki, çoğu durumda, tedavi seçimine ilişkin bu spesifik bilgi, klinik veri madenciliği için EHR'lerde de gözden kaçırılıyor veya kaydedilmiyor. Örneğin, ciddi fenotipe sahip hastalar genellikle yoğun tedavi görmektedir, ancak bu durum sıklıkla uygulamada olumsuz sonuçlara yol açmakta ve yoğun tedavinin daha kötü sonuçlar doğurduğu yanılgısına yol açmaktadır. Bu, en yaygın önyargı sorununa, yani bir tür seçim yanlılığı olan ve katılımcıları belirli faktörlerin varlığına göre seçerken ortaya çıkan gösterge yanlılığını ortaya çıkaran tedavi alma mekanizmasına yol açmıştır.

Üstelik, RCT'lerle karşılaştırıldığında, veri kalitesi kontrolü özellikle karmaşıktır ve etkisinin değerlendirilmesi zordur, bu da özellikle EHR'lerden

yapılandırılmamış klinik verilerin toplanmasında kaçınılmaz olarak önyargı oluşmasına neden olur. Sonuç olarak, veri toplama ve işleme de dahil olmak üzere kasıtlı adımlar atılmadan kafa karıştıricılığı veya iç geçerliliğe yönelik tehdidi önlemek neredeyse imkansızdır. Klinik veri madenciliği çalışmaları, etkili tasarım şemaları açısından avantajlıdır, ancak kontrol grubunun, katılımcıların alındığı popülasyondaki katkıda bulunanların dağılımını yansıtmada başarısız olması durumunda önyargılı olabilir. Bu popülasyonun yerini belirlemek genellikle zordur ve kontroller kolaylık sağlamak amacıyla belirli bir dereceye kadar seçilebilir. Tüm klinik sorular için tek bir kontrol stratejisinin optimal olmadığı ve hepsinin belirli dezavantajları olduğunun bilincinde olmalıyız.

## Kaynaklar

- Juhn Y, Liu H. EHR tabanlı klinik araştırmaları ilerletmek için doğal dil işlemeyi kullanan yapay zeka yaklaşımları. *J Alerji Kliniği İmmunol.* 2020;145(2):463–9.
- Rodemund N, Wernly B, Jung C, Cozowicz C, Koköfer A. Salzburg yoğun bakım veritabanı (SICdb): açık olarak erişilebilen bir kritik bakım veri seti. *Yoğun Bakım Med.* 2023;49(6):700–2.
- Doll KM, Rademaker A, Sosa JA. Cerrahi veri kümeleri için pratik kılavuz: sürveyans, epidemiyoloji ve son sonuçlar (SEER) veritabanı. *JAMA Cerrahi.* 2018;153(6):588–9.
- Kanser Genomu Atlası Araştırması, Weinstein, JN, Collisson EA, Mills GB, Shaw KR, Ozenberger BA, ve diğerleri. Kanser genom atlası pan-kanser analiz projesi. *Nat Genet.* 2013;45(10):1113–20.
- Saesen R, Van Hemelrijck MJ, Bogaerts CM, Booth CM, Cornelissen JJ, Dekker A, ve diğerleri. Kanser klinik araştırmalarında gerçek dünya verilerinin rolünün tanımlanması: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü'nün konumu. *Eur J Kanser.* 2023;186:52–61.
- Banoei MM, Lee CH, Hutchison J, Panenka W, Wellington C, Wishart DS, ve diğerleri. 3. ve 12. aylarda ciddi travmatik beyin hasarı sonucunu (GOSE) tahmin etmek için metabolomik kullanımı. *Kritik Bakım.* 2023;27(1):295.
- Guman NAM, Mulder FI, Ferwerda B, Zwinderman AH, Kamphuisen PW, Büller HR, ve diğerleri. Birleşik Krallık Biobank kohort çalışmasında kansere bağlı venöz tromboembolizmin tahmini için poligenik risk puanları. *J Tromb Haemost.* 2023;S1538–7836:00571–8.
- Yang X, Kar S, Antoniou AC, Pharoah PDP. Kanserde poligenik skorlar. *Nat Rev Kanser.* 2023;23(9):619–30.
- Sarkar R, Martin C, Mattie H, Gichoya JW, Stone DJ, Celi LA. ABD'de farklı etnik kökenler arasında yoğun bakım ünitesi ciddiyet puanlama sistemlerinin performansı: retrospektif gözlemsel bir çalışma. *Lancet Rakam Sağlığı.* 2021;3(4):e241–9.
- Miller WD, Han X, Peek ME, Charan Ashana D, Parker WF. Irklara göre hastane içi mortalite için sıralı organ yetmezliği değerlendirme puanının doğruluğu ve kriz bakım standartlarıyla uygunluğu. *JAMA Netw Açık.* 2021;4(6):e2113891.
- Tanguay-Sabourin C, Fillingim M, Guglietti GV, Zare A, Parisien M, Norman J, ve diğerleri. Kronik ağrının gelişimi ve yayılması için prognostik risk skoru. *Nat Med.* 2023;29(7):1821–31.
- Swanson K, Wu E, Zhang A, Alizadeh AA, Zou J. Modellerden hastalara: kanser tanısı, prognozu ve tedavisi için klinik makine öğrenimindeki gelişmeler. *Hücre.* 2023;186(8):1772–91.
- Sinka L, Abairra L, Imbach LL, Zieglgänsberger D, Santamarina E, Álvarez-Sabín J, ve diğerleri. İskemik inme sonrası akut semptomatik nöbet tipi ile mortalite ve epilepsi riski arasındaki ilişki ve güncellenmiş bir prognostik model. *JAMA Nörol.* 2023;80(6):605–13.

- Baran A, Keskin C, Baran MF, Huseynova I, Khalilov R, Eftekhari A, et al. *Ananas comosus* meyve kabukları kullanılarak gümüş nanopartiküllerin çevre dostu sentezi : antikanser ve antimikrobiyal aktiviteler. *Bioinorg Kimya Uyg.* 2021;2021:2058149.
- Gunashova GY. Kelbecer bölgesinin (Azerbaycan) Yukhari istisu kaynağından izole edilen termofilik bir bakteri suşu kullanılarak gümüş nanopartiküllerin sentezi. *Av. Biol Earth Sci.* 2022;7(3):198–204.
- Baran A, Fırat Baran M, Keskin C, Hatipoğlu A, Yavuz Ö, İrtegün Kandemir S, vd. *Cicer arietinum* L. Yeşil yaprak ekstraktından elde edilen gümüş nanopartiküllerin (AgNP'ler) antimikrobiyal ve sitotoksik özelliklerinin araştırılması ve spesifikasyonu . *Ön Biyoeng Biyoteknoloji.* 2022;10:855136.
- Bilgi E, Karakus CO. Gümüş nanopartiküllerin toksisitesinin makine öğrenimi destekli tahmini: bir meta-analiz. *J Nanopart Arş.* 2023;23:157.
- Kelly CJ, Karthikesalingam A, Suleyman M, Corrado G, King D. Yapay zeka ile klinik etki yaratmanın temel zorlukları. *BMC Med.* 2019;17(1):195.
- Gill SK, Karwath A, Uh HW, Cardoso VR, Gu Z, Barsky A ve diğerleri. Kardiyovasküler sağlık hizmetleri yelpazesinde klinik değeri artırmak için yapay zeka. *Eur Heart J.* 2023;44(9):713–25.
- Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, ve diğerleri. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen enfeksiyon şüphesi olan yetişkinler arasında hastane içi mortalite için SOFA skoru, SIRS kriterleri ve qSOFA skorunun prognostik doğruluğu. *JAMA.* 2017;317(3):290–300.
- Xu H, Feng G, Han Y, La Marca A, Li R, Qiao J. POvaStim: yumurtalık stimülasyonunda kişiselleştirilmiş FSH dozlarını yönlendirmeye yönelik çevrimiçi bir araç. *Yenilik (Camb).* 2023;4(2):100401.
- Liu Y, Chen PC, Krause J, Peng L. Makine öğrenimini kullanan makaleler nasıl okunur: tıp literatürüne yönelik kullanıcı kılavuzları. *JAMA.* 2019;322(18):1806–16.
- Panch T, Pollard TJ, Mattie H, Lindemer E, Keane PA, Celi LA. “Evet ama hastalarım için işe yarayacak mı?” Karşılaştırmalı veri kümeleriyle klinik açıdan anlamlı araştırmaları desteklemek. *NPJ Rakam Med.* 2020;3:87.
- Cohen JP, Cao T, Viviano JD, Huang CW, Fralick M, Ghassemi M, ve diğerleri. Makine öğrenimi modellerinin sağlık hizmetlerinde uygulanmasındaki sorunlar. *CMAJ.* 2021;193(35):E1391–4.
- Van Calster B, Steyerberg EW, Wynants L, van Smeden M. Doğrulanmış bir tahmin modeli diye bir şey yoktur. *BMC Med.* 2023;21(1):70.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP ve diğerleri. Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanmasının Güçlendirilmesi (STROBE) beyanı: gözlemsel çalışmaların raporlanmasına yönelik yönergeler. *Ann Stajyer Med.* 2007;147(8):573–7.
- Collins GS, Moons KGM. Yapay zeka tahmin modellerinin raporlanması. *Lancet.* 2019;393(10181):1577–9.



- FDA. Tıbbi bir cihaz olarak yapay zeka/makine öğrenimi tabanlı yazılımlarda yapılacak değişiklikler için önerilen düzenleyici çerçeve; 2019.
- ENCEPP. Farmakoepidemiyolojide metodolojik standartlara ilişkin kılavuz rev8; 2022.
- Parikh RB, Obermeyer Z, Navathe AS. Tıpta tahmine dayalı analitiklerin düzenlenmesi. *Bilim.* 2019;363(6429):810–2.
- Cao X, You X, Wang D, Qiu W, Guo Y, Zhou M ve diğerleri. Ortamdaki ozon maruziyetinin Ganzhou, Çin'deki dolaşım hastalıkları nedeniyle günlük hastaneye yatışlar üzerindeki kısa vadeli etkileri: bir zaman serisi çalışması. *Kemosfer.* 2023;327:138513.
- Ao L, Zhang Z, Guan Q, Guo Y, Guo Y, Zhang J, ve diğerleri. Göreceli ekspresyon sıralamalarına dayalı olarak hepatoselüler karsinomun erken tanısına yönelik niteliksel bir imza. *Karaciğer Uluslararası* 2018;38(10):1812–9.
- Xue Z, Yang S, Luo Y, He M, Qiao H, Peng W, ve diğerleri. Tümör immün mikro ortamının immün skor imzası, lokal ileri rektum kanserinde klinik sonuçları öngörür *Ön Oncol.* 2022;12:993726.
- Chen R, He J, Wang Y, Guo Y, Zhang J, Peng L, ve diğerleri. Pluripotent kök hücre kaynaklı kardiyomyositlerin olgunluk derecesini değerlendirmek için nitel transkripsiyonel imzalar. *Kök Hücre Res Ther.* 2019;10(1):113.
- Seyed Tabib NS, Madgwick M, Sudhakar P, Verstockt B, Korcsmaros T, Vermeire S. IBD'de büyük veriler: klinik uygulama için büyük ilerleme. *Bağırsak.* 2020;69(8):1520–32.
- Corti C, Cobanaj M, Dee EC, Criscitiello C, Tolaney SM, Celi LA, ve diğerleri. Kanser araştırmalarında ve hassas tıpta yapay zeka: adil ve tarafsız bakım sunumunda dönüşümü teşvik edecek uygulamalar, sınırlamalar ve öncelikler. *Kanser Teda-visi Rev.* 2023;112:102498.
- Jia P, Xue H, Liu S, Wang H, Yang L, Hesketh T, ve diğerleri. Küresel sağlık için büyük veriyi kullanmanın fırsatları ve zorlukları. *Sci Bull (Pekin).* 2019;64(22):1652–4.
- Rivo E, de la Fuente J, Rivo Á, García-Fontán E, Cañizares MÁ, Gil P. Veri madenciliği için sektörler arası standart süreç, akciğer kanseri cerrahisi alanına uygulanabilir ve karar vermenin yanı sıra bilgi ve kalite yönetimini geliştirir. *Clin Transl Oncol.* 2012;14(1):73–9.
- Chen LH, Leder K, Wilson ME. Seyahat tıbbındaki boşluğun kapatılması: Araştırma sorularının yeni bir dönem için yeniden çerçevelenmesi. *J Seyahat Med.* 2017;24(4):1.
- Calow P. Ortak yapımcılar yanıtları değil, araştırma sorularını çerçevelemeye yardımcı oluyor. *Doğa.* 2018;562(7728):494.
- Lauer MS, Gordon D, Wei G, Pearson G. Klinik araştırmaların ve epidemiyolojik araştırmaların verimli tasarımı: mümkün mü? *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(8):493–501.
- Hemming K, Eldridge S, Forbes G, Weijer C, Taljaard M. Verimli kümelenmiş randomize çalışmalar nasıl tasarlanır. *BMJ.* 2017;358:j3064.

- Verweij J, Hendriks HR, Zwierzina H. Kanser ilacı geliştirme forumu. Onkoloji klinik deneme tasarımında yenilik. *Kanser Tedavisi Rev.* 2019;74:15–20.
- Reyna MA, Nsoesie EO, Clifford GD. Tanısal tıpta yapay zeka için algoritma performans ölçümlerinin yeniden düşünülmesi. *JAMA.* 2022;328(4):329–30.
- Korn EL, Allegra CJ, Freidlin B. Klinik fayda ölçekleri ve deneme tasarımı: bazı istatistiksel konular. *J Natl Kanser Enstitüsü* 2022;114(9):1222–7.
- Wang Y, Wang D, Zhang L, Sun W, Zhang Z, Chen W, ve diğerleri. COVID-19 hastalarında SARS-CoV-2 popülasyonlarının konak içi varyasyonu ve evrimsel dinamikleri. *Genom Med.* 2021;13(1):30.
- Thompson MJ, Capilla-Lasheras P, Dominoni DM, Réale D, Charmantier A. Kentsel ortamlarda fenotipik çeşitlilik: mekanizmalar ve çıkarımlar. *Trendler Ecol Evol.* 2022;37(2):171–82.
- Kong C, Liang L, Liu G, Du L, Yang Y, Liu J, ve diğerleri. Entegre metagenomik ve metabolomik analiz, erken başlangıçlı kolorektal kanserde farklı bağırsak mikrobiyomundan türetilmiş fenotipleri ortaya koymaktadır. *Bağırsak.* 2023;72(6):1129–42.
- Poldrack RA. Tekrarlanabilirliğin maliyetleri. *Nöron.* 2019;101(1):11–4.
- Taylor SC, Nadeau K, Abbasi M, Lachance C, Nguyen M, Fenrich J. Nihai qPCR deneyi: ilk seferde yayın kalitesi ve tekrarlanabilir veriler üretmek. *Trendler Biyoteknoloji.* 2019;37(7):761–74.
- Kaminski MF, Robertson DJ, Senore C, Rex DK. Dünya çapında kolorektal kanser taramasının kalitesini optimize etmek. *Gastroenteroloji.* 2020;158(2):404–17.
- McDermott MBA, Wang S, Marinsek N, Ranganath R, Foschini L, Ghassemi M. Sağlık araştırmaları için makine öğreniminde tekrarlanabilirlik: Hala gidilecek bir yol. *Sci Transl Med.* 2021;13(586):1655.
- Xu C, Doi SAR, Zhou X, Lin L, Furuya-Kanamori L, Tao F. Veri tekrarlanabilirliği sorunları ve bunların uyku tıbbında randomize kontrollü çalışmaların kanıt sentezlerinden elde edilen sonuçlar üzerindeki potansiyel etkisi. *Sleep Med Rev.* 2022;66:101708.
- Dirnagl U, Duda GN, Grainger DW, Reinke P, Roubenoff R. Verimli ve güvenilir biyomedikal teknoloji çevirisinin önündeki engeller olarak tekrarlanabilirlik, uygunluk ve güvenilirlik. *Adv İlaç Teslimatı Rev.* 2022;182:114118.
- Jaiyesimi IA, Owen DH, Ismaila N, Blanchard E, Celano P, Florez N, ve diğerleri. Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserinin sürücü değişikliği olmadan tedavisi: ASCO yaşam kılavuzu, Versiyon 2022.3. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):e21–e30.
- Van Calster B, McLernon DJ, van Smeden M, Wynants L, Steyerberg EW, STRATOS girişiminin ‘Tanı testleri ve tahmin modellerinin değerlendirilmesi’ Konu Grubu. Kalibrasyon: Tahmine dayalı analitiğin Aşıl topuğu. *BMC Med.* 2019;17(1):230.
- Ramspek CL, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C, van Diepen M. Prognostik modellerin dış doğrulaması: ne, neden, nasıl, ne zaman ve nerede? *Clin Böbrek J.* 2020;14(1):49–58.

- de Hond AAH, Shah VB, Kant IMJ, Van Calster B, Steyerberg EW, Hernandez-Bousard T. Klinik öngörücü algoritmaların doğrulanmasına ilişkin perspektifler. *NPJ Rakam Med.* 2023;6(1):86.
- Wray CM, Carmody JB. Eşit ve artık ayrı değil: Osteopatik ve alopatik doktorlar tarafından sağlanan bakımın kalitesinin incelenmesi. *Ann Stajyer Med.* 2023;176(6):868–9.
- Gilmore B, Dsane-Aidoo PH, Rosato M, Yaqub NO Jr, Doe R, Baral S. Bakım kalitesi için topluluk katılımının kurumsallaştırılması: retoriğin ötesine geçmek. *BMJ.* 2023;381:e072638.
- Lee CS, Lee AY. Sürekli öğrenme makine öğreniminin klinik uygulamaları. *Lancet Rakam Sağlığı.* 2020;2(6):e279–81.
- Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, ve diğerleri. Uluslararası Ig, IgA nefropatisinde yeni bir uluslararası risk tahmin aracını değerlendiriyor. *JAMA Stajyer Med.* 2019;179(7):942–52.
- Baldwin DR, Gustafson J, Pickup L, Arteta C, Novotny P, Declerck J, ve diğerleri. Pulmoner nodüllerde maligniteyi tahmin etmek için evrişimli bir sinir ağı yapay zeka aracının harici doğrulanması *Göğüs.* 2020;75(4):306–12.
- Slieker RC, van der Heijden AAWA, Siddiqui MK, Langendoen-Gort M, Nijpels G, Herings R, ve diğerleri. Tip 2 diyabetli kişilerde nefropatiye yönelik tahmin modellerinin performansı: sistematik inceleme ve harici doğrulama çalışması. *BMJ.* 2021;374:n2134.
- Dvijotham KD, Winkens J, Barsbey M, Ghaisas S, Stanforth R, Pawlowski N, ve diğerleri. Klinisyenlere tamamlayıcılık odaklı erteleme yoluyla yapay zeka destekli teşhisin güvenilirliğini ve doğruluğunu artırmak. *Nat Med.* 2023;29(7):1814–20.
- Antoniou T, Mamdani M. Tıpta makine öğrenimi çözümlerinin değerlendirilmesi. *CMAJ.* 2021;193(36):E1425–9.
- Poldrack RA, Huckins G, Varoquaux G. Tahmin kanıtı için en iyi uygulamaların oluşturulması: bir inceleme. *JAMA Psikiyatrist.* 2020;77(5):534–40.
- Shaikh N, Hoberman A, Shope TR, Jeong JH, Kurs-Lasky M, Martin JM, ve diğerleri. Akut sinüzit için antibiyotiklerden fayda görmesi muhtemel çocukların belirlenmesi: randomize bir klinik çalışma. *JAMA.* 2023;330(4):349–58.
- Khoa Ta HD, Nguyen NN, Ho DKN, Nguyen HD, Ni YC, Yee KX ve diğerleri. Diabetes Mellitus'un erken başlangıçlı kolorektal kanserle ilişkisi: 10 milyon birey ve 30.000 olayı içeren 19 çalışmanın sistematik bir incelemesi ve meta-analizi. *Diyabet Metab Syndr.* 2023;17(8):102828.
- Wang H, Wang B, Tu XM, Feng C. Genel ve alt grup analizleri arasındaki tutarsızlık. *Gen Psikiyat.* 2022;35(3):e100732.
- Held G, Thurner L, Poeschel V, Ott G, Schmidt C, Christofyllakis K, ve diğerleri. Primer mediastinal B hücreli lenfomada R-CHOP'un radyasyonu ve doz yoğunlaştırılması: UNFOLDER çalışmasının alt grup analizi. *Yarımküre.* 2023;7(7):e917.
- Blay JY, Chevret S, Le Cesne A, Brahmi M, Penel N, Cousin S, ve diğerleri. Nadir ve

- ultra-nadir sarkomlu hastalarda (AcSe Pembrolizumab) Pembrolizumab: randomize olmayan, açık etiketli, faz 2, sepet denemesinden bir alt grubun analizi. *Lancet Oncol.* 2023;24(8):892–902.
- Tan YY, Papez V, Chang WH, Mueller SH, Denaxas S, Lai AG. Klinik deneme popülasyonunun temsil edilebilirliğinin gerçek dünya popülasyonlarıyla karşılaştırılması: İngiltere'deki 989 benzersiz ilaç ve 286 hastalıkta 43.895 denemeyi ve 5.685.738 kişiyi kapsayan bir dış geçerlilik analizi. *Lancet Sağlıklı Longev.* 2022;3(10):e674–89.
- Siembida EJ, Fladeboe KM, Ip E, Zebrack B, Snyder MA, Salsman JM. Ergen ve genç yetişkin kanser araştırmalarında yaş alt gruplarını bilgilendirmeye yönelik gelişimsel bir bilim yaklaşımı. *J Ergen Sağlığı.* 2023;73(3):543–52.
- Hilberink JR, van Zeventer IA, Chitu DA, Pabst T, Klein SK, Stussi G, ve diğerleri. 10 günlük desitabin ile tedavi edilen yaşlı AML ve yüksek riskli MDS hastalarında yaş ve cinsiyet, sonuçla ilişkilidir. *Kan Kanseri J.* 2023;13(1):93.
- Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, Mayer C, Capuano G, Ways K, ve diğerleri. Tip 2 diyabetli hastalarda bir sodyum glukoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörü olan canagliflozin ile genital mikotik enfeksiyonlar: klinik çalışmaların havuzlanmış bir analizi. *Curr Med Res Görüşü.* 2014;30(6):1109–19.
- Bergamaschi L, Foà A, Paolisso P, Renzulli M, Angeli F, Fabrizio M, ve diğerleri. Nonobstrüktif Koroner Arterlerin Olduğu Miyokard İnfarktüsünde Erken Kardiyak Manyetik Rezonansın Prognostik Rolü. *JACC Kardiyovasküler Görüntüleme.* 2023: S1936–878X(23)00242-5.
- Hanlon P, Butterly EW, Shah AS, Hannigan LJ, Lewsey J, Mair FS, ve diğerleri. Komorbiditeye bağlı tedavi etkisi modifikasyonu: 120 randomize kontrollü çalışmanın bireysel katılımcı verileri meta-analizleri. *PLoS Med.* 2023;20(6):e1004176.
- Guo Y, Jiang W, Ao L, Song K, Chen H, Guan Q ve diğerleri. Lokal ileri rektal kanserlerde neoadjuvan kemoradyoterapiye patolojik yanıtı tahmin etmeye yönelik niteliksel bir imza. *Radiother Oncol.* 2018;129(1):149–53.
- Otero Sanchez L, Zhan CY, Gomes da Silveira Cauduro C, Cauduro C, Crenier L, Njimi H, ve diğerleri. Yetişkinlerde başlayan diyabetin makine öğrenimine dayalı bir sınıflandırması, karaciğerle ilişkili komplikasyon riski taşıyan hastaları tanımlar. *JHEP Temsilcisi* 2023;5(8):100791.
- Wand H, Lambert SA, Tamburro C, Iacocca MA, O'Sullivan JW, Sillari C, ve diğerleri. Risk tahmini çalışmalarında poligenik puanlar için raporlama standartlarının iyileştirilmesi. *Doğa.* 2021;591(7849):211–9.
- Patel AP, Wang M, Ruan Y, Koyama S, Clarke SL, Yang X ve diğerleri. Çok soylu poligenik risk skoru, koroner arter hastalığı için risk tahminini iyileştirir. *Nat Med.* 2023;29(7):1793–803.
- Johansson Å, Andreassen OA, Brunak S, Franks PW, Hedman H, Loos RJJ, ve diğerleri. Karmaşık hastalıklarda hassas tıp-Gelişmiş tahmin ve tedavi sınıflandırması için moleküler alt gruplandırma. *J Stajyer Med.* 2023;294(4):378–96.

- Stefan N, Schulze MB. Metabolik sağlık ve kardiyometabolik risk kümeleri: tahmin, önleme ve tedaviye yönelik çıkarımlar. *Lancet Diyabet Endokrinol.* 2023;11(6):426–40.
- Guntupalli SR, Spinosa D, Wethington S, Eskander R, Khorana AA. Kanserli hastalarda venöz tromboembolizmin önlenmesi. *BMJ.* 2023;381:e072715.
- Kim Y, Chang Y, Cho Y, Chang J, Kim K, Park DI ve diğerleri. Serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri ve kolorektal kanser riski: yaşa göre sınıflandırılmış bir analiz. *Gastroenteroloji.* 2023;165(4):920–31.
- Hall WA, Li J, You YN, Gollub MJ, Grajo JR, Rosen M, ve diğerleri. Rektal adenokarsinom için total neoadjuvan tedavide manyetik rezonans tümör regresyon derecesinin patolojik sonuçlarla prospektif korelasyonu. *J Clin Oncol.* 2023;41(29):4643–51.
- Cheong JH, Yang HK, Kim H, Kim WH, Kim YW, Kook MC ve diğerleri. Rezeke edilebilir mide kanserinde kemoterapi yanıtına yönelik öngörücü test: çok kohortlu, retrospektif bir analiz. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):629–38.
- Luo XJ, Zhao Q, Liu J, Zheng JB, Qiu MZ, Ju HQ ve diğerleri. Evre II/III kolorektal kanserde prognostik ve prediktif öneme sahip yeni genetik ve epigenetik biyobelirteçler. *Mol Ther.* 2021;29(2):587–96.
- Huntley C, Torr B, Sud A, Rowlands CF, Way R, Snape K ve diğerleri. Birleşik Krallık kanser taramasında poligenik risk puanlarının faydası: bir modelleme analizi. *Lancet Oncol.* 2023;24(6):658–68.
- Segan L, Canovas R, Nanayakkara S, Chieng D, Prabhu S, Voskoboinik A, ve diğerleri. Yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon tahmini: HARMS2-AF risk puanı. *Eur Heart J.* 2023;44(36):3443–52.
- Li C, Wirth U, Schardey J, Ehrlich-Treuenstätt VV, Bazhin AV, Werner J, ve diğerleri. Kolorektal kanserli hastalarda prognozu tahmin etmek için bağışıklıkla ilişkili bir gen prognostik indeksi. *Ön İmmünol.* 2023;14:1156488.
- Yang D, Zhao F, Su Y, Zhou Y, Shen J, Zhao K ve diğerleri. Pankreas kanseri TME ortamında ve immünoterapide M2 makrofajla ilişkili risk puanı imzasının analizi. *Ön Mol Biosci.* 2023;10:1184708.
- Yip WK, Bonetti M, Cole BF, Barcella W, Wang XV, Lazar A, ve diğerleri. Sürekli, ikili ve sayım sonuçları için alt popülasyon tedavi etki modeli grafiği (STEPP) analizi. *Klinik Denemeleri.* 2016;13(4):382–90.
- Dehbi HM, Hackshaw A. Randomize klinik çalışmalarda alt grup etkilerinin araştırılması. *J Clin Oncol.* 2017;35(2):253–4.
- Wallach JD, Sullivan PG, Trepanowski JF, Sainani KL, Steyerberg EW, Ioannidis JP. Rastgele klinik araştırmalarda alt grup iddialarının istatistiksel desteğine ve doğrulanmasına ilişkin kanıtların değerlendirilmesi. *JAMA Stajyer Med.* 2017;177(4):554–60.