

SAĞLIK BİLİMLERİ

Alanında Uluslararası Çalışmalar

EDİTÖR

PROF. DR. HASAN AKGÜL
PROF. DR. ZELİHA SELAMOĞLU

Horizon 2025

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel

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

Birinci Basım / First Edition • © Haziran 2025

ISBN • 978-625-5897-40-4

© 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.seruvenyayinevi.com

e-mail: seruvenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 42488

SAĞLIK BİLİMLERİ

ALANINDA ULUSLARARASI ÇALIŞMALAR

EDİTÖRLER

PROF. DR. HASAN AKGÜL
PROF. DR. ZELİHA SELAMOĞLU

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

TAMARILLO (SOLANUM BETACEUM) MEYVESİNİN ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİ VE KULLANIM ALANLARI

Serap KORKMAZ —1

Bölüm 2

SAĞLIK HARCAMALARI, NÜFUS YAPISI VE ACİL SERVİS MORTALİTELERİ: TÜRKİYE-AB KARŞILAŞTIRMASI

Türker KARABOĞA —15

Bölüm 3

COVID-19'A YÖNELİK TUTUM, YAŞAM TATMİNİ VE ANKSİYETE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Damla KOÇ, Gülcan ŞANTAŞ—31

Bölüm 4

SAFRAN BİTKİSİNİN FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN FARMAKOLOJİK YÖNDEN İNCELENMESİ

Serap KORKMAZ —51

Bölüm 5

MATRİKS METALOPROTEİNAZ 12 (MMP12)

Birgül KURAL, Zekeriya DÜZGÜN —65

Bölüm 6

DENEY HAYVANLARI ANATOMİSİ, FİZYOLOJİSİ VE BİYOKİMYASINA GENEL BAKIŞ

*Şeyda SEÇGİN, Yusuf SEÇGİN²,
Halil Şaban ERKARTAL³, Şeyma TOY⁴,
Tahir KAHRAMAN⁵—87*

Bölüm 7

BEBEKLERDE MİZAÇ GELİŞİMİYLE İLGİLİ YURTDIŞINDA YAPILAN ÇALIŞMALARININ DERLEMESİ

Yavuz Selim KARASU —97

Bölüm 8

MAITLAND MANUEL TERAPİ YAKLAŞIMI: İLKELER, TEKNİKLER VE KANITA DAYALI UYGULAMA

Harun GENÇOŞMANOĞLU—109

Bölüm 9

İNTERFERONLAR VE ANTİVİRAL ETKİ MEKANİZMALARI

Selda DURAN-YELKEN, Feray ALKAN —143

Bölüm 10

VİTEX-AGNUS CASTUS HAKKINDA GENEL BİLGİ VE OVARYUM ÜZERİNE ETKİSİ

*Halil Şaban ERKARTAL, Melike TATLI2,
Şeyda SEÇGİN3, Yusuf SEÇGİN4, Şeyma TOY5—165*

Bölüm 11

AFFERENT YOLLARIN ANATOMİK ORGANİZASYONU

Mustafa Furkan ÖZTÜRK—175

Bölüm 12

YAŞLILARDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE YÖNETİMİ

Canan AYDOĞAN—185

Bölüm 13

MEDULLA SPİNALİS ANATOMİSİ

Mustafa Furkan ÖZTÜRK—201

Bölüm 1

TAMARILLO (SOLANUM BETACEUM) MEYVESİNİN ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİ VE KULLANIM ALANLARI

Serap KORKMAZ¹

¹ Öğr. Gör. Kayseri Üniversitesi, Safiye Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksekokulu Veterinerlik Bölümü Orcid: 0000-0002-8119-8471

Giriş

Tamarillo (*Solanum betaceum*), Solanaceae ailesine ait, besin değeri yüksek, egzotik bir meyvedir. Yüksek oranda vitamin, mineral ve biyo-aktif bileşenler içermesi nedeniyle sağlığa olumlu etkileri bulunmaktadır. Güney Amerika kökenli olan bu meyve, özellikle Ekvador, Kolombiya, Peru ve Bolivya gibi ülkelerde yetiştirilmekte olup, dünyanın birçok farklı bölgesinde giderek popüler hale gelmektedir. Tamarillo, oval şekilli ve ince kabuklu bir meyve olup, kabuğunun rengi sarıdan kırmızıya kadar değişebilir. Eti, tatlı ve ekşi arasında bir lezzet dengesi sunar ve birçok gıda ürünüde kullanılabilir.

Tamarillo, tarihsel olarak yerli Güney Amerika halkları tarafından besin kaynağı olarak tüketilmiş olup, geleneksel tıpta da çeşitli sağlık sorunlarına karşı kullanılmıştır. (Gomez, R., & Pinto, S.2017).

Özellikle bağışıklık sistemini destekleyici, sindirimi düzenleyici ve genel vücut sağlığını güçlendirici özellikleri nedeniyle, tamarillo meyvesi hem halk hekimliğinde hem de modern bilimsel araştırmalarda ilgi odağı haline gelmiştir.

Tamarillo, *Solanum* meyvesi, içerdiği bioaktif bileşiklerle besin değeri yüksek olması ve antioksidan özellikleri nedeniyle son yıllarda sağlık alanında artan ilgiyle dikkat çekmiştir. (Kumar, A., Pandey, ve ark.,2015) Solanaceae familyasında yer alan bu meyve, fenolik bileşikler, flavonoidler, alkaloidler ve karotenoidler gibi çeşitli fitokimyasal bileşikler bakımından zengindir. İçeriğinde bulunan zengin vitamin ve mineral bileşenlerinin yanı sıra, önemli antioksidan özelliklere sahip olduğu da keşfedilmiştir (Lee, J. H. ve ark.,2020).

Özellikle antioksidan kapasitesi, bağışıklık sistemini destekleme potansiyeli, kardiyovasküler hastalıkları önlemeye yardımcı etkileri ve metabolik hastalıklarla savaşma yeteneği dikkat çekmektedir. Ayrıca, tamarillonun fenolik bileşenler, flavonoidler, karotenoidler ve C vitamini bakımından oldukça zengin olması, bu meyvenin besinsel değerini artıran temel faktörler arasında yer almaktadır.

Tamarillo meyvesinin antioksidan özellikleri, vücudu serbest radikallere karşı koruyarak hücresel hasarı önlemeye yardımcı olur. Serbest radikaller, yaşlanma sürecini hızlandıran ve çeşitli kronik hastalıkların oluşumuna neden olan reaktif moleküllerdir (Reddy, S. N ve ark.,2018). Bu bağlamda, tamarillo gibi güçlü antioksidan içeriğine sahip meyveler, sağlıklı bir yaşam sürdürmek için önemli bir besin kaynağı olabilir. Aynı zamanda, tamarillonun antioksidan özelliklerinin, kanser, diyabet ve nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde rol oynayabileceği belirtilmektedir.

Günümüzde tamarillo, yalnızca besin kaynağı olarak değil, aynı zamanda sağlık destekleyici bileşenleri nedeniyle fonksiyonel gıda ürünlerinde, farmakolojik araştırmalarda ve kozmetik endüstrisinde de değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, tamarillo'nun antioksidan özellikleri incelenmiş ve potansiyel sağlık yararları ile farklı kullanım alanları detaylı bir şekilde ele alınarak, kullanım alanları bilimsel temellere dayanarak açıklanacaktır. (Kumar et al., 2015).

Tamarillo'nun Botanik Özellikleri

Tamarillo, Solanaceae familyasında yer alır ve Güney Amerika kökenlidir. Tropikal ve subtropikal bölgelerde yetişen bu bitki, solunum hızını artıran ve su buharlaşmasını engelleyen özellikleriyle tanınır (Silva et al., 2019). Bu meyve, genellikle kırmızı, sarı ve turuncu renklerde bulunur. Tamarillo, Solanaceae familyasının bir üyesidir. *Solanum* cinsine ait olan bu meyve, dik ağaçlar veya çalılarda yetişir. Genellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde yetişir ve ortalama 2-4 metreye kadar boylanabilir. Tamarillo'nun meyveleri, oval veya yuvarlak şekilde olup, kırmızı, sarı, turuncu, mor veya kahverengi tonlarında olabilir.

Tamarillo'nun bitkisel özellikleri, tarımı ve hasadı üzerinde etkili olan faktörlerdir. Meyve, nemli iklimlerde daha iyi yetişir ve güçlü güneş ışığına ihtiyaç duyar (Wu, X., Beecher, G. R., Holden, ve ark.,2004). Bu bölümde, tamarillo'nun yetişme koşulları, botanik özellikleri ve farklı türlerine dair bir genel bakış sunulacaktır.

Kimyasal ve Biyokimyasal İçerik

Tamarillo, zengin bir vitamin ve mineral kaynağıdır. İçeriğinde C vitamini, potasyum, fosfor, kalsiyum ve magnezyum gibi besin öğeleri bulunur. Aynı zamanda flavonoidler, fenolik asitler ve alkaloid bileşikler gibi bioaktif maddeler içerir (Kumar et al., 2015).

Tamarillo'nun kimyasal bileşenleri, onu besin değeri yüksek bir meyve yapmaktadır (Silva, D., Lima ve ark.,2019). İçeriğinde yüksek miktarda C vitamini, potasyum, fosfor, kalsiyum ve magnezyum gibi mineraller bulunur. Ayrıca, tamarillo, lif, protein ve yağ asitleri açısından da zengindir. Bunun yanı sıra, flavonoidler, alkaloidler ve fenolik asitler gibi bioaktif bileşikler de önemli bir yer tutar.

Tamarillo'nun Fitokimyasal Özellikleri

Tamarillo, içerdiği geniş spektrumlu fitokimyasal bileşikler nedeniyle potansiyel sağlık yararları gösteren bir meyvedir. Tamarillo, fenolik bileşikler, flavonoidler, karotenoidler ve C vitamini bakımından zengin bir meyvedir. Bu bileşenler, meyvenin güçlü antioksidan özellikler gös-

termesine katkıda bulunur. Ayrıca, lif açısından da zengin olan tamarillo, sindirim sağlığını destekleyici özelliklere sahiptir. İçeriğindeki biyoaktif bileşenler sayesinde antioksidan, anti-inflamatuvar, antimikrobiyal ve antikanser etkiler göstermektedir (Kumar et al., 2015).

Biyoaktif bileşenler, meyvenin besin değerini artıran ve sağlık açısından önemli fonksiyonel özelliklere sahip olan bileşenlerdir. Tamarillo meyvesinde bulunan bu bileşenler, oksidatif stresin azaltılmasına, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesine ve hastalıkların önlenmesine katkı sağlayabilir (Kumar et al., 2015).

Ayrıca, tamarillo içeriğindeki yüksek lif miktarı sayesinde sindirim sisteminin düzenli çalışmasına yardımcı olur ve bağırsak mikrobiyotasını destekleyerek sindirim sistemi sağlığı üzerinede iyileştirici özelliğe sahiptir.

Tamarillo Meyvesinin Biyoaktif Bileşenleri;

Fenolik Bileşikler

Tamarillo'nun fenolik bileşenleri, onun güçlü antioksidan özelliklerine katkı sağlar. Fenolik bileşikler, serbest radikallerle reaksiyona girerek oksidatif stresi azaltır ve hücreleri korur. Tamarillo meyvesinde bulunan başlıca fenolik bileşikler arasında klorojenik asit, kafeik asit ve gallik asit bulunmaktadır. Fenolik asitler, özellikle klorojenik asit ve kafeik asit gibi bileşikler, vücuttaki serbest radikalleri nötralize eder ve oksidatif hasarı engeller (Reddy & Narayan, 2018). Bu bileşikler, DNA hasarını önlemeye yardımcı olarak kanser riskini azaltmada rol oynayabilir. Ayrıca, fenolik bileşiklerin anti-kanser, anti-diabetik ve anti-inflamatuvar etkinlikleri de rapor edilmiştir (Silva et al., 2019). Ayrıca bu bileşiklerin, DNA hasarını önlemeye yardımcı olarak kanser riskini azaltmada rol oynadığı ve Fenolik bileşiklerin antioksidan etkileri, vücuttaki iltihaplanmayı azaltabilir ve bağışıklık sisteminin daha verimli çalışmasını sağladığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir..

Flavonoidler

Flavonoidler, tamarillo'nun fitokimyasal yapısında önemli bir yer tutar. Bu bileşikler, vücutta serbest radikal oluşumunu engelleyen güçlü antioksidanlar olarak bilinir. Flavonoidler antioksidan özelliğine ek olarak antiinflamatuvar ve kardiyoprotektif özellikleriyle de bilinir. Tamarillo, yüksek miktarda kuersetin, mirisetin ve luteolin içermektedir. Özellikle kuersetin, kaempferol ve rutin gibi flavonoidlerin kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve yaşlanma karşıtı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Lee & Kim, 2020). Flavonoidlerin ayrıca vücutta iltihaplanmayı azaltıcı özel-

likleri bulunur. Flavonoidler, serbest radikalleri nötralize ederek oksidatif stresin neden olduğu yaşlanma belirtilerini geciktirici etkilere sahiptir (Carrillo-Perdomo, E., ve ark.,2021). Bu bileşikler aynı zamanda damar sağlığını koruyarak kalp hastalıklarının önlenmesine yardımcı olur. Flavonoidlerin beyin sağlığı üzerindeki olumlu etkileri de bilinmektedir; nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Karotenoidler

Karotenoidler, tamarillo'nun içerdiği başka bir önemli fitokimyasal gruptur. Karotenoidler, özellikle likopen ve beta-karoten bakımından zengin olup, görme sağlığını destekler ve antioksidan aktivite gösterir (Reyes, M. T., Vásquez, ve ark.,2010). Karotenoidler, aynı zamanda hücrelerin oksidatif stresten korunmasına katkıda bulunarak kronik hastalıkların oluşum riskini azaltabilir. Beta-karoten, A vitamini öncüsü olarak bilinir ve bağışıklık sisteminin güçlenmesine yardımcı olur. Bu bileşik, A vitamini öncüsü olarak bilinir ve özellikle göz sağlığı için faydalıdır. Likopen ve beta-karoten gibi karotenoidler, aynı zamanda güçlü antioksidanlar olup, vücudun serbest radikallerle mücadele etmesine yardımcı olur (Silva et al., 2019). Ayrıca, likopenin kanser önleyici etkileri olduğu bilinmektedir ve tamarillo bu bileşiği yüksek miktarda içermektedir.

Alkaloidler

Tamarillo'nun alkaloid bileşenleri de fitokimyasal çeşitliliğini arttırır. Bu bileşikler, özellikle solanin gibi alkaloidler, meyvenin zararlı mikroorganizmalara karşı korunmasını sağlar. Ancak, alkaloidlerin toksik olma potansiyeli de olduğu için, bunların konsantrasyonu önemlidir (Gomez & Pinto, 2017)

C Vitamini Tamarillo, bağışıklık sistemini destekleyen ve serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltan yüksek miktarda C vitamini içerir. C vitamini, kolajen sentezini destekleyerek cilt sağlığını iyileştirir ve bağışıklık sisteminin daha güçlü çalışmasını sağlar. (Bravo, K., Sepúlveda-Ortega ve ark.,2019). C vitamini, demirin vücutta daha iyi emilmesini sağladığı için kansızlık (anemi) riskini azaltmada önemli bir role sahiptir. Ayrıca, C vitamini eksikliğinin yol açtığı bağışıklık sistemi zayıflamasını önleyerek enfeksiyonlara karşı koruma sağlar.

Tüm bu biyoaktif bileşenler, tamarillo meyvesinin sağlık açısından oldukça değerli bir besin kaynağı olmasını sağlamaktadır (Vasco, C., Avila, J., ve ark.,2014). Bu bileşenler, vücuttaki hücresel yaşlanmayı yavaşlatırken aynı zamanda birçok hastalığın önlenmesine ve tedavi edilmesine yardımcı olabilir.

Sağlık Üzerindeki Potansiyel Etkiler

Tamarillo'nun fitokimyasal bileşenlerinin sağlık üzerindeki etkileri çok çeşitli olabilir. Fenolik bileşikler ve flavonoidler, özellikle antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri sayesinde, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi hastalıkların önlenmesinde rol oynar (Kumar et al., 2015). Karotenoidler ise göz sağlığını iyileştirir ve yaşlanma sürecini yavaşlatabilir.

Tamarillo'nun sağlık üzerindeki etkileri, özellikle antioksidan özellikleriyle ilişkilidir. Bu bölümde, tamarillo'nun çeşitli hastalıklar üzerindeki etkileri ele alınacaktır.

Tamarillo'nun içerdiği antioksidan bileşikler, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve yaşlanma ile ilişkili sağlık sorunlarını engellemeye yardımcı olabilir. Fenolik bileşikler, anti-inflamatuar etkiler göstererek, vücuttaki iltihaplanmayı azaltır (Gomez & Pinto, 2017).

Burdan yola çıkarak Tamarillo, fitokimyasal çeşitliliği ve sağlık üzerindeki potansiyel faydaları ile dikkat çeken bir meyvedir (Yang, J., Guo, J., ve ark.,2008). Fenolik bileşikler, flavonoidler, karotenoidler ve alkaloidler, bu meyvenin antioksidan, anti-kanser, anti-inflamatuar ve anti-diyabetik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Gelecekte yapılacak klinik çalışmalar, bu bileşiklerin terapötik potansiyelini daha iyi anlayabilmemize yardımcı olacaktır.

Antioksidan Özellikleri

Tamarillo'nun antioksidan kapasitesi, içeriğinde bulunan çeşitli bileşiklere dayanmaktadır. Bunlar arasında fenolik bileşikler, flavonoidler, ve karotenoidler yer alır (Prior, R. L., Wu, X., & Schaich, K. 2005). Araştırmalar, bu bileşiklerin hücrel oksidasyonu engellediğini ve vücutta serbest radikal birikimini azaltarak, birçok kronik hastalığın önlenmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir (Kumar et al., 2015).

Fenolik bileşikler, tamarillo meyvesinin en güçlü antioksidan bileşenleri arasında yer almaktadır. Bu bileşikler, oksidatif stresin yol açtığı hücrel hasarı engelleyerek, inflamasyonu azaltabilir ve bağışıklık sisteminin güçlenmesine yardımcı olabilir (Reddy & Narayan, 2018). Ayrıca, tamarillo meyvesinin içeriğindeki karotenoidler, özellikle likopen ve beta-karoten, serbest radikallere karşı güçlü bir koruma sağlar (Silva et al., 2019).

Tamarillo meyvesi, oksidatif stresin önlenmesine yardımcı olan güçlü antioksidan bileşikler içermektedir (Rodríguez-Amaya, D. B. 2019). Antioksidan aktivitesi, çeşitli analizlerle doğrulanmıştır:

- **DPPH Serbest Radikal Giderme Kapasitesi:** Tamarillo ekstresi, yüksek DPPH inhibisyon oranı göstererek güçlü bir antioksidan potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Cevallos-Casals, B. A., & Cisneros-Zevallos, L. 2003).
- **FRAP (Ferrik Redükleme Kapasitesi) Analizi:** Tamarillo özlerinin yüksek ferrik redükleme kapasitesine sahip olduğu belirlenmiştir.
- **ORAC (Oksijen Radikali Absorbans Kapasitesi) Testi:** Tamarillo, oksidatif strese karşı güçlü koruma sağlayan yüksek ORAC değerine sahiptir (Espin, J. C., García ve ark.,2007).
- **Lipofilik ve Hidrofilik Antioksidan Kapasitesi:** Tamarillo meyvesi, hem lipofilik hem de hidrofilik fazlarda yüksek antioksidan kapasiteye sahiptir, bu da yağ ve su bazlı sistemlerde etkili koruma sağladığını göstermektedir (Fu, L., Xu, B. T., ve ark.,2011).

Bununla birlikte, tamarillo tüketiminin antioksidan etkileri, insan metabolizmasında oksidatif stresin azaltılmasına yönelik uzun vadeli olumlu etkiler gösterebilir.

Tamarillo'nun antioksidan kapasitesi, vücutta serbest radikallerin birikmesini engelleyen özelliklere dayanır (Chang, S. K., Alasalvar ve ark.,2016). Antioksidanlar, hücreleri oksidatif stresten koruyarak, hücre hasarını engeller ve yaşlanma sürecini yavaşlatabilir. Araştırmalar, tamarillo'nun bu özelliği sayesinde çeşitli sağlık yararları sunduğunu ortaya koymuştur.

Fenolik Bileşikler ve Antioksidan Aktivite

Fenolik bileşikler, tamarillo'nun en güçlü antioksidan bileşenlerinden- dir. Bu bileşiklerin, serbest radikalleri nötralize etme kapasitesinin yanı sıra, kanser hücrelerinin büyümesini engelleyici etkileri olduğu da kanıtlanmıştır (Jimenez-Garcia, S. N., Guevara ve ark., 2013). Fenolik bileşiklerin vücuttaki oksidatif hasarı engellediği, iltihaplanmayı azaltabileceği ve bağışıklık sistemini güçlendirdiği bilinmektedir.

Flavonoidlerin Antioksidan Rolü

Flavonoidler, antioksidan özellikleri ve inflamasyonu azaltıcı etkileriyle bilinen bileşiklerdir (Giusti, M. M., & Wrolstad, R. E. 2003). Tamarillo'nun flavonoid içeriği, bu meyvenin sağlık yararlarını artıran diğer bir önemli bileşendir (Bravo, L. 1998). Flavonoidlerin kalp sağlığı üzerinde olumlu etkileri, kan basıncını düşürmesi ve damar sağlığını iyileştirmesi gibi faydaları olduğu rapor edilmiştir.

Karotenoidler ve Diğer Bioaktif Bileşenler

Tamarillo, karotenoidler açısından da zengindir (Singleton, V. ve ark.,1965). Bu bileşikler, özellikle göz sağlığı için önemlidir ve vücutta A vitamini sentezi için gereklidir. Tamarillo'da bulunan likopen ve beta-karoten, serbest radikalleri nötralize ederek antioksidan etkinlik sağlar.

Sağlık Üzerine Tamarillo'nun Diğer Etkileri

Kanser

Tamarillo'nun antioksidan bileşenleri, kanser hücrelerinin büyümesini engellemeye yardımcı olabilir. Fenolik bileşikler, hücrelerdeki DNA hasarını azaltarak kanserin önlenmesinde potansiyel bir etki gösterir (Andre, C. M ve ark.,2010). Tamarillo'nun fenolik bileşenleri, kanser hücrelerinin büyümesini engeller ve kalp hastalıkları riskini azaltmaya yardımcı olabilir. Flavonoidler, kan basıncını düzenlerken, damar sağlığını da iyileştirir (Reddy & Narayan, 2018).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Flavonoidler ve diğer antioksidanlar, damar sağlığını iyileştirir ve kan basıncını düşürür. Bu özellikler, kalp hastalıkları riskini azaltmada önemli rol oynar (Lila, M. A. 2004).

Diyabet

Tamarillo, kan şekerini dengelemeye yardımcı olabilir. Bunun yanında, antioksidan bileşikler, diyabetin neden olduğu oksidatif stresi azaltabilir. Tamarillo'nun antioksidan bileşenleri, diyabetin neden olduğu oksidatif stresi azaltabilir. Ayrıca, cilt sağlığı üzerinde olumlu etkiler yaratabileceği için, yaşlanma karşıtı kozmetik ürünlerde kullanımı yaygındır (Silva et al., 2019).

Yaşlanma ve Cilt Sağlığı

Tamarillo'nun içerdiği antioksidanlar, cildin serbest radikallerden korunmasına yardımcı olabilir, böylece yaşlanma belirtilerinin geciktirilmesine katkıda bulunabilir. Cilt bakım ürünlerinde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır Lila, M. A. (2004). (Balasundram, N. Samman, ve ark., 2006). Antioksidan özellikleri sayesinde, tamarillo, yaşlanma karşıtı ve cilt bakım ürünlerinde kullanılmaktadır. Fenolik bileşiklerin cildi koruyucu etkileri, bu meyvenin kozmetik endüstrisinde önemli bir yer edinmesini sağlamıştır (Lee & Kim, 2020).

Antioksidan Özellikler

Tamarillo'nun antioksidan kapasitesi, fenolik bileşiklerin, flavonoidlerin ve karotenoidlerin etkisiyle artmaktadır. Bu bileşikler, hücresel oksidasyonu engeller ve vücutta serbest radikallerin birikmesini önler (Lee & Kim, 2020). Fenolik bileşikler, serbest radikalleri nötralize eder ve bu sayede kanserin önlenmesinde de önemli bir rol oynar.

Kozmetik ve Farmasötik Uygulamalar

Antioksidan özellikleri sayesinde, tamarillo'nun cilt bakımında kullanımı arttı. Özellikle yaşlanma karşıtı kremler, serumlar ve maskelerde kullanılmaktadır (Vasco, C., Ruales, J., & Kamal-Eldin, A. 2008). Bunun yanı sıra, tamarillo'nun anti-inflamatuar özellikleri, bazı deri hastalıkları tedavilerinde de potansiyel olarak faydalı olabilir.

Gıda Endüstrisinde Kullanım

Tamarillo'nun gıda endüstrisindeki rolü, besin değerinin yüksekliği ve tat profilinin çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır (Aras, 2014). Meyve, tatlılar, içecekler ve konserveler gibi pek çok üründe kullanılmaktadır. Ayrıca, tamarillo'nun antioksidan özellikleri, gıda koruma alanında da önem taşır. Tamarillo, gıda endüstrisinde genellikle meyve suyu, tatlılar, jeller ve reçeller gibi ürünlerde kullanılmaktadır. Bu meyve, içerdiği yüksek antioksidan seviyeleri sayesinde, gıda ürünlerinde doğal koruyucu olarak kullanılabilir (Gomez & Pinto, 2017).

Gelecek Araştırma Yönleri

Tamarillo'nun potansiyel sağlık yararları üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Özellikle, biyolojik aktiviteleri, mekanizmaları ve farmasötik uygulamaları üzerine daha ayrıntılı klinik çalışmalar gerekmektedir. Tamarillo'nun potansiyel sağlık yararları özellikle, klinik araştırmaların sonuçları, bu meyvenin terapötik etkilerini doğrulayabilir (Kumar et al., 2015).

Tamarillo, antioksidan özellikleri ve sağlık yararları ile oldukça değerli bir meyvedir. İçerdiği fenolik bileşikler, flavonoidler ve karotenoidler sayesinde, çeşitli sağlık sorunları üzerinde olumlu etkiler yaratmaktadır (Salihler, K. 2019). Gıda, kozmetik ve farmasötik alanlarında geniş bir uygulama potansiyeline sahiptir.

Tamarillo'nun Endüstriyel Kullanım Alanları

Beslenme ve Gıda Endüstrisi Tamarillo, taze tüketiminin yanı sıra meyve suları, reçeller, tatlılar ve soslarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Ayrıca, gıda takviyesi olarak da değerlendirilmektedir (Ercan, N., Polat, E., & Akıllı, M. 1995).Tamarillo tozu, çeşitli gıda ürünlerine antioksidan desteği sağlamak amacıyla eklenebilir.

Sağlık ve Tıbbi Kullanımlar Tamarillo'nun içerdiği fenolik bileşenler ve vitaminler, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve diyabetin yönetimi gibi çeşitli sağlık alanlarında kullanılmasını desteklemektedir (Sener, C. 2015). Aynı zamanda, tamarillo ekstresi farmakolojik araştırmalarda antiinflamatuvar ve nöroprotektif özellikleriyle dikkat çekmektedir.

Kozmetik ve Cilt Bakımı Yüksek antioksidan içeriği nedeniyle, tamarillo ekstresi cilt sağlığını koruyucu ve yaşlanma karşıtı kozmetik ürünlerde kullanılmaktadır. Özellikle anti-aging kremler, cilt serumları ve güneş koruyucularında aktif bileşen olarak yer almaktadır. Tamarillo ekstraktının cildi serbest radikal hasarına karşı koruyarak kırışıklıkları azalttığı bilinmektedir (Buran, A., Durğun, ve ark.,2024).

Tarım ve Hayvan Besleme Tamarillo, hayvan besleme alanında doğal katkı maddesi olarak kullanılmakta ve hayvan sağlığını destekleyici özellikler göstermektedir. (Şimşek, 2010). Özellikle antioksidan ve bağışıklık destekleyici etkileri sayesinde, hayvan yemlerine doğal bir katkı olarak eklenebilir.

Sonuç ve Değerlendirme

Tamarillo, yüksek besin değeri ve güçlü antioksidan kapasitesi ile sağlık açısından önemli bir meyvedir. İçeriğinde bulunan fenolik bileşikler, flavonoidler, karotenoidler ve C vitamini gibi biyoaktif bileşenler, bu meyveyi fonksiyonel bir gıda haline getirmektedir.

Bu meyvenin düzenli tüketimi, bağışıklık sistemini destekleyebilir, oksidatif stresle mücadelede önemli bir rol oynayabilir ve kronik hastalıkların önlenmesine katkı sağlayabilir.

Tamarillo, yalnızca besleyici bir gıda değil, aynı zamanda sağlığı destekleyici özellikleri nedeniyle fonksiyonel bir besin kaynağı olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle, tarım ve gıda endüstrisinde daha fazla yaygınlaştırılması ve tüketiminin teşvik edilmesi önerilmektedir.

Tamarillo, güçlü antioksidan özelliklere sahip, sağlık açısından faydalı ve çok yönlü bir meyvedir. Fenolik bileşiklerin, flavonoidlerin ve karotenoidlerin sağlık üzerindeki faydaları, gıda, kozmetik ve farmasötik endüstrilerinde bu meyvenin potansiyelini artırmaktadır.

Ayrıca, tamarillo meyvesinin farmasötik ve kozmetik sektörlerinde kullanımı giderek artmaktadır. Yapılan bilimsel çalışmalar, tamarillonun tıbbi potansiyelini desteklemekte olup, gelecekte daha fazla araştırma ile bu meyvenin sağlık üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmaları beklenmektedir.

Gelecekte yapılacak araştırmalar, tamarillo'nun terapötik etkilerini daha ayrıntılı olarak ortaya koyacaktır.

KAYNAKÇA

1. Andre, C. M., Larondelle, Y., & Evers, D. (2010). "Dietary antioxidants and oxidative stress from a human and plant perspective: A review." *Current Nutrition & Food Science*, 6(1), 2-12.
2. Aras, E. (2014). *Rubus sanctus schreber bitkisi üzerinde yapılan fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışmaları* (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
3. Balasundram, N., Sundram, K., & Samman, S. (2006). "Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses." *Food Chemistry*, 99(1), 191-203.
4. Bravo, K., Sepúlveda-Ortega, S., Lara-Guzmán, O. J., Navas-Arboleda, A. A., & Osorio, E. (2019). "The polyphenol-rich extract from tamarillo (*Solanum betaceum* Cav.) induces cellular antioxidant responses in human dermal fibroblasts." *Antioxidants*, 8(9), 403.
5. Bravo, L. (1998). "Polyphenols: Chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance." *Nutrition Reviews*, 56(11), 317-333.
6. Buran, A., Durğun, M. E., Karataş, M., & Aydoğmuş, E. (2024). Optimization and Characterization of Environmentally Friendly Biocomposites Reinforced with *Solanum muricatum* Wastes.
7. Carrillo-Perdomo, E., Mendiola, J. A., Ibáñez, E., & Cifuentes, A. (2021). "Health benefits of tree tomato (*Solanum betaceum* Cav.): Phytochemical compounds and functional properties." *Food Research International*, 140, 109978.
8. Cevallos-Casals, B. A., & Cisneros-Zevallos, L. (2003). "Stoichiometric and kinetic studies of phenolic antioxidants from Andean purple corn and red-fleshed sweetpotato." *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(11), 3313-3319.
9. Chang, S. K., Alasalvar, C., & Shahidi, F. (2016). "Review of dried fruits: Phytochemicals, antioxidant efficacies, and health benefits." *Journal of Functional Foods*, 21, 113-132.
10. Ercan, N., Polat, E., & Akıllı, M. (1995). Pepinoda (*Solanum muricatum* Ait.) Bazı Olgunluk Kriterlerinin Belirlenmesi. *Akdeniz University Journal of the Faculty of Agriculture*, 8(1), 104-111.
11. Espin, J. C., García-Conesa, M. T., & Tomás-Barberán, F. A. (2007). "Nutraceuticals: Facts and fiction." *Phytochemistry*, 68(22-24), 2986-3008.
12. Fu, L., Xu, B. T., Xu, X. R., Gan, R. Y., Zhang, Y., Xia, E. Q., & Li, H. B. (2011). "Antioxidant capacities and total phenolic contents of 62 fruits." *Food Chemistry*, 129(2), 345-350.
13. Giusti, M. M., & Wrolstad, R. E. (2003). "Acylated anthocyanins from edible sources and their applications in food systems." *Biochemical Engineering Journal*, 14(3), 217-225.

14. Gomez, R., & Pinto, S. (2017). Potential health benefits of tamarillo (*Solanum meyendesi*) consumption: A review. *Journal of Food Science and Technology*, 54(6), 1623-1631. <https://doi.org/10.1007/s11483-017-0575-5>
15. Jimenez-Garcia, S. N., Guevara-Gonzalez, R. G., Pandey, V., Singh, S. P., & Torres-Pacheco, I. (2013). "Fruits: A source of phytochemicals and their health benefits." *International Journal of Pharmacology*, 9(7), 311-318.
16. Kumar, A., Pandey, R., & Sharma, M. (2015). Antioxidant activity of tamarillo fruit extract and its potential as a functional food. *Journal of Medicinal Plants Research*, 9(18), 482-490. <https://doi.org/10.5897/JMPR2015.4754>
17. Lee, J. H., & Kim, Y. H. (2020). The role of antioxidant-rich natural extracts in skin aging and photoaging prevention. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(7), 1541-1549. <https://doi.org/10.1111/jocd.13442>
18. Lila, M. A. (2004). "Anthocyanins and human health: An in vitro investigative approach." *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2004(5), 306-313.
19. Prior, R. L., Wu, X., & Schaich, K. (2005). "Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements." *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(10), 4290-4302.
20. Reddy, S. N., & Narayan, P. (2018). Phytochemical constituents and antioxidant properties of tamarillo (*Solanum meyendesi*). *Food Research International*, 110, 127-133. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.04.016>
21. Reyes, M. T., Vásquez, L., & Cisneros-Zevallos, L. (2010). "Phenolic composition and antioxidant capacity of tamarillo (*Solanum betaceum* Cav.) fruit." *Scientia Horticulturae*, 123(4), 414-419.
22. Rodríguez-Amaya, D. B. (2019). "Update on natural food pigments—A mini-review on carotenoids, anthocyanins, and betalains." *Food Research International*, 124, 200-205.
23. Salihler, K. (2019). *Ülkemizde yetişen vaccinium myrtillus L.(Yaban mersini) bitkisinin yaprak ve meyvelerinin gıda ve kozmetik endüstrisi tarafından değerlendirilme çalışmaları* (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
24. Sener, C. (2015). *Bazı bitki aktivatörlerinin biberde patates Y virüsüne karşı etkilerinin belirlenmesi* (Master's thesis, Bursa Uludağ University (Turkey)).
25. Silva, D., Lima, D., & Torres, D. (2019). Carotenoids and flavonoids in tamarillo and their role in antioxidant activity. *Plant Foods for Human Nutrition*, 74(1), 57-63. <https://doi.org/10.1007/s11130-019-00761-4>
26. Singleton, V. L., & Rossi, J. A. (1965). "Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents." *American Journal of Enology and Viticulture*, 16(3), 144-158.
27. Şimşek, M. (2010). *Pepino Meyvesi ve Pepinodan Elde Edilen Meyve*

Suyunun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri (Master's thesis, Sakarya Üniversitesi (Turkey)).

28. Vasco, C., Avila, J., Ruales, J., & Kamal-Eldin, A. (2014). "Tamarillo (*Solanum betaceum* Cav.)—A review on its physicochemical composition and bioactivity." *Journal of Functional Foods*, 6, 376-390.
29. Vasco, C., Ruales, J., & Kamal-Eldin, A. (2008). "Total phenolic compounds and antioxidant capacities of major fruits of Ecuador." *Food Chemistry*, 111(4), 816-823.
30. Wu, X., Beecher, G. R., Holden, J. M., Haytowitz, D. B., Gebhardt, S. E., & Prior, R. L. (2004). "Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States." *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(12), 4026-4037.
31. Yang, J., Guo, J., & Yuan, J. (2008). "In vitro antioxidant properties of rutin." *LWT - Food Science and Technology*, 41(6), 1060-1066.

Bölüm 2

SAĞLIK HARCAMALARI, NÜFUS YAPISI VE ACİL SERVİS MORTALİTELERİ: TÜRKİYE-AB KARŞILAŞTIRMASI

Türker KARABOĞA¹

¹ Uzm.Dr. Esenyurt Necmi Kadioğlu Devlet Hastanesi ORCID: 0000-0001-8518-837X

1. Giriş

Sağlık sistemlerinin temel amaçlarından biri, bireylerin yaşam kalitesini artırmak ve ölüm oranlarını azaltmaktır. Bu bağlamda, **acil sağlık hizmetleri**, hem bireysel sağlığın korunmasında hem de toplum genelinde beklenmeyen ve hayati risk taşıyan sağlık sorunlarına anında müdahale edilmesinde hayati bir rol üstlenmektedir. Kazalar, ani hastalık atakları, intihar girişimleri gibi acil müdahale gerektiren durumlarda, ilk temas noktası olarak acil servisler; hızlı, etkin ve kaynaklara erişimi olan bir yapı ile donatılmış olmalıdır (1). Bu yönüyle acil servisler, yalnızca bir sağlık hizmeti alanı değil, aynı zamanda sağlık sisteminin etkinliğinin ve dayanıklılığının bir yansımasıdır.

Acil sağlık hizmetlerinin başarısı çoğu zaman, **mortalite oranları** ile ölçülmektedir. Özellikle trafik kazaları, intiharlar ve ölümcül hastalıklara bağlı ölümler, acil servislerde karşılaşılan başlıca ölüm nedenleri arasında yer alır. Bu tür ölümlerin sayısı ve oranları, sadece hizmet kalitesini değil; aynı zamanda toplumun sağlık okuryazarlığını, sosyal destek ağlarını, ekonomik düzeyini ve genel refah seviyesini de yansıtır (2). Dolayısıyla mortalite oranları, sağlık hizmetlerinin doğrudan çıktılarında biri olmakla birlikte, daha geniş bir sosyoekonomik ve yapısal bağlamın da göstergesidir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve **Dünya Bankası** gibi uluslararası kuruluşlar, sağlık sistemlerinin değerlendirilmesinde mortalite oranlarını anahtar performans göstergeleri arasında kabul etmekte ve bu verileri düzenli olarak yayımlamaktadır (3). Bu oranlar sayesinde ülkeler arası karşılaştırmalar yapılabilmekte, güçlü ve zayıf yönler ortaya konulabilmekte, böylece sağlık politikalarının yeniden şekillendirilmesi mümkün hale gelmektedir. Türkiye ve Avrupa Birliği (AB) ülkeleri, ekonomik ve demografik yapıları itibarıyla farklı sosyo-politik sistemler içinde yer almalarına rağmen, her iki taraf da sağlık sistemlerinin güçlendirilmesi konusunda benzer hedefler taşımaktadır. Bu ortak hedefe rağmen, **sağlık harcamaları, kırsal nüfus oranları ve nüfus artış hızları gibi temel yapısal göstergelerde belirgin farklar mevcuttur.**

Örneğin, Türkiye’de kişi başına düşen sağlık harcaması AB ortalamasına göre oldukça düşüktür. Buna karşılık Türkiye’nin nüfus artış hızı ve kırsal nüfus oranı AB ülkelerine göre daha yüksektir. Bu yapısal farklar, sağlık hizmetlerinin sunumu kadar mortalite oranlarını da etkilemektedir. Nitekim yapılan araştırmalar, **intihar oranlarının AB ülkelerinde Türkiye’ye kıyasla çok daha yüksek, buna karşılık hastalık kaynaklı ölüm oranlarının Türkiye’de daha yaygın olduğunu ortaya koymaktadır** (4). Bu durum, sadece sağlık hizmeti sunumu ile değil; aynı zamanda kültürel, sosyal, ekonomik ve yapısal dinamiklerle de ilişkilidir.

Bu kitap bölümü, Türkiye ile Avrupa Birliği ülkeleri arasında, **sağlık harcamaları, kırsal nüfus oranı ve nüfus artış hızının; kazaya, intihara ve hastalıklara bağlı acil servis mortalite oranları üzerindeki etkilerini** karşılaştırmalı olarak analiz etmeyi amaçlamaktadır. Bölümde, Dünya Bankası tarafından yayımlanan 2002–2021 verileri kullanılarak çok değişkenli istatistiksel analizler ışığında, söz konusu ilişkiler değerlendirilecektir. Elde edilen bulguların, **her iki sistem için de politika geliştirme, kaynak tahsisi ve acil servis planlamasına yönelik rehberlik etmesi** hedeflenmektedir. Ayrıca bu analizlerin, sağlık sistemlerinde daha etkili müdahale stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

2. Kuramsal ve Kavramsal Çerçeve

2.1. Mortalite Kavramı: Türleri ve Göstergeleri

Mortalite, belirli bir zaman diliminde belirli bir nüfus grubunda meydana gelen ölüm oranlarını ifade eder ve halk sağlığı araştırmalarında temel bir ölçüt olarak kabul edilir. Ölüm nedenleri genel olarak **kaza, intihar ve hastalık** kaynaklı olarak üç ana grupta sınıflandırılır.

- **Kaza mortalitesi**, genellikle trafik kazaları, iş kazaları ve ev kazaları gibi ani ve beklenmeyen olaylara bağlı ölümleri kapsar.
- **İntihar mortalitesi**, bireyin kendi yaşamına son vermesiyle ortaya çıkan ölüm durumlarını ifade eder ve psikiyatrik, sosyal ve ekonomik birçok faktörle ilişkilidir.
- **Hastalık mortalitesi** ise bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar (kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet, solunum yolu hastalıkları vb.) nedeniyle gerçekleşen ölümleri içerir (1).

Bu üç tür ölüm, özellikle acil servislerin doğrudan müdahale ettiği ve sonuçlarının en belirgin gözlemlendiği mortalite türleridir. Bu nedenle, acil servis performansını ölçmede sıkça bu göstergeler kullanılmaktadır (2).

2.2. Acil Servisler: Tanımı, İşlevi ve Hasta Yönetimi Süreçleri

Acil servisler, ani gelişen hastalık, travma ya da başka acil durumlar nedeniyle hızlı tanı, tedavi ve stabilizasyon gereken bireylerin ilk başvuru noktasıdır. Bu birimler, sağlık sistemlerinin ön cephesini oluşturmakla birlikte, ölüm riski taşıyan durumlara karşı ilk müdahale sorumluluğunu üstlenirler. Acil servislerde **triyaj, hekim değerlendirmesi, görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri, tedavi uygulamaları ve yatış/transfer kararları** gibi bir dizi hasta yönetimi süreci işletilir (5). Bu süreçlerin hızlı, etkili ve koordineli şekilde yürütülmesi, mortalite oranlarını doğ-

rudan etkileyebilir.

Acil servislerin aynı zamanda, **yoğun nüfus artışı, kırsal bölgelerde sağlık erişimi zorlukları ve sisteme yük getiren gereksiz başvurular** gibi dinamiklerle de mücadele ettiği bilinmektedir (6).

2.3. Sağlık Harcamaları: Kamu-Özel Ayrımı, Kişi Başı Harcama ve Bütçe Oranı

Sağlık harcamaları; doğrudan bireyin ödediği ücretler, sosyal güvenlik sistemleri aracılığıyla finanse edilen kamu harcamaları ve özel sağlık sigortaları yoluyla karşılanan giderler olmak üzere üç ana grupta ele alınabilir. Gelişmiş ülkelerde genellikle **kamu harcamalarının toplam sağlık harcamaları içindeki payı daha yüksektir**, bu durum sosyal devlet anlayışının bir yansıması olarak görülmektedir (7).

Kişi başı sağlık harcaması, ülkelerin sağlık sistemlerine ne kadar kaynak ayırdığını gösteren önemli bir göstergedir. AB ülkelerinde kişi başına sağlık harcaması binlerce doları bulurken, Türkiye'de bu rakam daha düşük düzeylerde (8). Bu fark, sağlık hizmetlerinin kalitesi, erişilebilirliği ve sonuçları üzerinde belirleyici olabilir.

2.4. Demografik Yapılar: Kırsal Nüfus, Nüfus Artışı ve Yaş Dağılımı

Demografik yapı, sağlık sistemlerinin talep düzeyini belirleyen temel değişkenler arasında yer alır. **Kırsal nüfus**, sağlık hizmetlerine erişim, acil servis kullanım sıklığı ve ölüm oranları üzerinde doğrudan etkili olabilir. Kırsal bölgelerde sağlık altyapısının yetersizliği, acil müdahale sürelerini uzatabilir ve mortalite oranlarını artırabilir (9).

Nüfus artışı, özellikle genç nüfusun yüksek olduğu ülkelerde sağlık sistemine yönelik talebi artırır. Buna karşılık, **yaşlı nüfusun yüksek olduğu bölgelerde** ise kronik hastalık yükü fazladır. AB ülkeleri, yaşlanan bir nüfusa sahip olduklarından dolayı, sağlık harcamaları ve hastalık mortalitesi ile daha fazla karşı karşıyadır (10). Türkiye ise daha genç ve hızlı büyüyen bir nüfusa sahiptir; bu da acil sağlık hizmetlerinin kapsamını ve yoğunluğunu doğrudan etkilemektedir.

2.5. Türkiye ve AB'nin Sağlık Hizmetleri Bağlamında Farklılaşan Yapıları

Türkiye ve AB ülkeleri, sağlık sistemlerinin yapısı, finansman biçimleri, hizmet sunumu ve hasta profilleri açısından belirgin şekilde farklılaşmaktadır. AB ülkelerinde genellikle **yaygın sosyal sağlık sigortası sistemleri** bulunurken, Türkiye'de sistemin dönüşüm süreci hâlâ devam etmektedir. Ay-

rica, AB’de **kamu harcamalarının toplam sağlık harcamaları içindeki payı ortalama %75 civarındayken**, Türkiye’de bu oran daha düşüktür (11).

Bu farklılıklar, sadece hizmetin organizasyonunu değil, aynı zamanda **hizmetin kalitesini, erişim süresini ve ölüm oranlarını** da etkilemektedir. Türkiye’de hastalık mortalitesinin yüksek oluşu, AB’de ise intihar oranlarının fazlalığı; bu yapısal farkların doğal bir sonucu olarak değerlendirilebilir (2, 4).

3. Yöntem ve Veri Kaynakları

3.1. Kullanılan Veri Setlerinin Tanıtımı

Bu çalışmada kullanılan veri seti, 2002–2021 yılları arasını kapsayan ve hem Türkiye’yi hem de Avrupa Birliği (AB) ülkelerini içeren uzunlamasına bir zaman serisine dayanmaktadır. Veri seti, Dünya Bankası’nın (World Bank) *World Development Indicators* veri tabanı ve Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) *Global Health Estimates* raporları gibi uluslararası geçerliliği yüksek kaynaklardan elde edilmiştir (12).

Dünya Bankası verileri, özellikle sağlık harcamaları, kırsal nüfus yüzdesi ve nüfus artış oranı gibi sosyoekonomik göstergeler açısından güvenilir, zaman uyumlu ve karşılaştırılabilir bilgiler sağlamaktadır. WHO’nun yayımladığı küresel sağlık tahminleri ise mortalite verilerini yaş, cinsiyet, neden ve ülke düzeyinde ayrıntılı olarak sunmaktadır. Bu iki kurumun veri setleri, ulusal istatistik kurumları ve sağlık bakanlıklarının sağladığı resmi verilerin sentezlenmesi yoluyla oluşturulduğundan dolayı güvenilirlik açısından yüksek bir standarda sahiptir (13).

Araştırmada her ülkeye ait yıllık veriler alınarak, Türkiye ile AB ülkelerinin ortalama değerleri kıyaslanmış; bu sayede zaman içinde değişimlerin gözlemlenmesi ve karşılaştırmalı analiz yapılması mümkün olmuştur. Veri setinde eksik ya da hatalı gözlemler bulunmadığından, herhangi bir imputasyon ya da düzeltme işlemi yapılmasına gerek duyulmamıştır.

3.2. Değişkenler

Çalışmada yer alan değişkenler, Türkiye ve AB ülkelerindeki acil servis kaynaklı mortalite durumlarını etkileyebilecek temel sosyoekonomik ve demografik faktörleri kapsamaktadır. Değişkenler, analiz stratejisine uygun olarak bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır.

3.2.1. Bağımlı Değişkenler

Bağımlı değişkenler, acil servislerde doğrudan karşılaşılabilecek mün-

kün olan ve sağlık sisteminin performansını doğrudan yansıtan üç ana mortalite türüdür:

- **Kaza mortalitesi:** Yol kazalarına bağlı ölümleri ifade eder. Dünya Bankası tarafından “road traffic injury death rate per 100,000 population” biçiminde sunulmaktadır. Trafik kazaları, acil müdahale gerektiren başlıca durumlardan biri olduğu için bu veri, acil servislerin etkinliği açısından kritik bir gösterge kabul edilmiştir .

- **İntihar mortalitesi:** Bireyin kendi yaşamına son vermesi sonucu gerçekleşen ölümleri kapsamaktadır. WHO tarafından yayımlanan verilerde her 100.000 kişi başına düşen intihar oranı olarak ifade edilir. Bu oran, özellikle ruh sağlığı hizmetlerinin kalitesi, erişilebilirliği ve toplumsal yapı ile yakından ilişkilidir .

- **Hastalık mortalitesi:** Kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet ve kronik solunum yolu hastalıkları gibi bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı, 30–70 yaş arası bireylerde meydana gelen ölümleri ifade eder. Bu veri WHO tarafından “% of population between ages 30–70” olarak ölçülmektedir ve genellikle sağlık sisteminin genel etkinliği ve erken tanı-tedavi süreçlerinin başarısıyla doğrudan ilişkilidir .

Bu üç değişkenin seçilme nedeni, hem Türkiye’de hem de AB ülkelerinde acil servislerin en sık karşılaştığı ve sonuçları doğrudan mortalite ile ilişkili olan alanları temsil etmesidir.

3.2.2. Bağımsız Değişkenler

Bağımsız değişkenler, mortalite oranlarını etkileyebilecek sosyoekonomik ve demografik faktörlerdir:

- **Sağlık harcamaları (current US\$):** Kişi başına düşen yıllık sağlık harcaması, ülkenin sağlık sistemine ne derece kaynak ayırdığını gösterir. Kamu ve özel sağlık yatırımlarının toplamını yansıtır. AB ülkelerinde bu harcama genellikle yüksektir; Türkiye ise düşük düzeyde sağlık harcaması yapan ülkeler arasında yer almaktadır .

- **Kırsal nüfus (%):** Toplam nüfus içinde kırsal bölgelerde yaşayan kişilerin oranıdır. Kırsal alanlarda sağlık hizmetlerine erişim olanaklarının kısıtlı olması nedeniyle, bu oran sağlık hizmetlerinin etkinliği ve mortalite ile ilişkili olabilir (1).

- **Nüfus artış oranı (%):** Yıllık toplam nüfus artış hızını yansıtır. Hızlı nüfus artışı, özellikle genç nüfusun yüksek olduğu ülkelerde sağlık hizmetlerine olan talebi artırabilir ve acil servislerin yükünü etkileyebilir.

Bu değişkenler, hem doğrudan sağlık sistemine ilişkin kaynak tahsisini hem de dolaylı olarak sağlık hizmetlerinin sunumunu etkileyen yapısal faktörlerdir.

3.3. Analiz Yöntemleri

Araştırma, betimsel ve ilişkisel istatistiksel yöntemlerin bir kombinasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Öncelikle, her bir değişken için **tanımlayıcı istatistikler** hesaplanarak Türkiye ve AB ülkelerinin ortalama değerleri, standart sapmaları ve dağılım aralıkları elde edilmiştir. Bu analiz, yapısal farklılıkların ilk düzeyde değerlendirilmesini sağlamıştır.

Veri setindeki değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığını belirlemek amacıyla **Kolmogorov-Smirnov testi** uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için **Mann-Whitney U testi**, normal dağılım gösteren değişkenler için ise **bağımsız örneklem t-testi** kullanılmıştır. Bu testler aracılığıyla, Türkiye ile AB ülkeleri arasındaki farkların istatistiksel anlamlılığı değerlendirilmiştir.

Değişkenler arasındaki ilişkilerin yönünü ve gücünü analiz etmek amacıyla **Spearman's rho korelasyon analizi** tercih edilmiştir. Bu yöntem, değişkenler arasındaki monoton ilişkileri ölçmek için uygundur ve parametrik olmayan bir yöntem olduğundan normal dağılım şartı aranmaz.

Ayrıca, yıllara bağlı etkileri kontrol altına almak amacıyla **yıl kontrollü kısmi korelasyon (partial correlation)** analizleri uygulanmıştır. Bu analiz, zaman değişkeninin araya girici etkisini ortadan kaldırarak, değişkenler arasındaki doğrudan ilişkilerin belirlenmesini sağlamıştır.

Tüm istatistiksel analizler **SPSS 25.0** paket programı ile gerçekleştirilmiş olup, anlamlılık düzeyi **%95 güven aralığında $p < 0.05$** olarak belirlenmiştir.

4. Bulgular ve Karşılaştırmalı Analiz

4.1. Türkiye ve AB'de Ölüm Nedenlerinin Dağılımı

Araştırma kapsamında incelenen ölüm nedenleri; kaza, intihar ve hastalık kaynaklı mortalite oranları olarak sınıflandırılmıştır. **Kaza mortalitesi** her iki bölgede de benzer düzeyde bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Türkiye'de kaza mortalitesi ortalaması 8.1/100.000 iken, AB ülkelerinde bu oran 8.6/100.000 olarak hesaplanmıştır ($p > 0.05$) (1).

Buna karşın, **intihar mortalitesi** oranları AB ülkelerinde Türkiye'ye

kıyasla oldukça yüksek bulunmuştur. Türkiye’de intihar mortalitesi 2.64/100.000 iken, AB ortalaması 13.30/100.000’dir ($p < 0.001$). Bu fark, toplumsal yapı, ruh sağlığı hizmetlerinin niteliği ve sosyal destek sistemleri gibi birçok faktörle ilişkilendirilebilir.

Hastalık mortalitesi ise Türkiye’de daha yüksek seyretmiştir. Türkiye’de hastalık mortalitesi oranı %17.67 iken, AB ülkelerinde bu oran %14.53 olarak ölçülmüştür ($p < 0.001$). Bu durum, özellikle kronik hastalıkların yönetimi, erken tanı ve tedaviye erişim gibi sağlık hizmetlerinin etkinliği açısından önemli bir gösterge niteliğindedir (1).

4.2. Sağlık Harcamalarının Mortalitenin Üzerindeki Etkisi

Sağlık harcamaları açısından, Türkiye ve AB arasında belirgin bir fark gözlemlenmiştir. Türkiye’nin kişi başına düşen sağlık harcaması ortalama 413,25 USD iken, AB ülkelerinde bu değer 2870,28 USD seviyesindedir ($p < 0.001$).

Bu farkın mortalite oranları üzerindeki etkisi analiz edildiğinde, **sağlık harcamalarının artması ile intihar ve hastalık mortalitelerinin azaldığı** görülmektedir. Türkiye için sağlık harcamaları ile:

- İntihar mortalitesi arasında güçlü bir negatif korelasyon bulunmuştur ($r = -0.710$; $p < 0.01$).
- Hastalık mortalitesi ile de anlamlı bir negatif ilişki saptanmıştır ($r = -0.486$; $p < 0.01$).

Benzer şekilde, AB ülkelerinde de sağlık harcamaları:

- Kaza mortalitesi ile negatif ilişkili ($r = -0.798$; $p < 0.01$),
- İntihar mortalitesi ile negatif ilişkili ($r = -0.683$; $p < 0.01$),
- Hastalık mortalitesi ile oldukça güçlü negatif korelasyon göstermiştir ($r = -0.821$; $p < 0.01$) (1).

Bu sonuçlar, sağlık sistemlerine ayrılan kaynakların mortalite üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

4.3. Kırsal Nüfus ve Nüfus Artışının Etkileri

Kırsal nüfus oranı Türkiye’de %29.06, AB ülkelerinde ise %26.98 olarak ölçülmüştür ($p < 0.05$). Kırsal nüfus ile mortalite oranları arasındaki ilişki incelendiğinde:

- Türkiye’de kırsal nüfus ile intihar mortalitesi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur ($r = 0.836$; $p < 0.01$).

- Aynı şekilde hastalık mortalitesi ile kırsal nüfus arasında da çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r = 0.980$; $p < 0.01$).

AB ülkelerinde ise kırsal nüfus, tüm mortalite türleriyle pozitif ve anlamlı korelasyon göstermiştir:

- Kaza mortalitesi ($r = 0.998$; $p < 0.01$),
- İntihar mortalitesi ($r = 0.889$; $p < 0.01$),
- Hastalık mortalitesi ($r = 0.998$; $p < 0.01$) (1).

Bu bulgular, kırsal alanlarda sağlık hizmetlerine erişimde yaşanan zorlukların, mortalite oranlarını artırabileceğini göstermektedir.

Nüfus artış oranı Türkiye’de %1.34, AB ülkelerinde ise %0.19’dur ($p < 0.001$). Türkiye’de nüfus artışı, yalnızca kaza mortalitesi ile pozitif ve anlamlı bir ilişki göstermiştir ($r = 0.572$; $p < 0.01$). AB’de ise nüfus artışı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu durum, genç ve dinamik nüfusun olduğu ülkelerde kazaya bağlı ölümlerin daha sık görülebileceğini işaret etmektedir.

4.4. AB’de Yüksek İntihar Mortalitesi, Türkiye’de Yüksek Hastalık Mortalitesi

Analiz sonuçları, bölgesel bazda iki önemli ve çarpıcı durumu ortaya koymaktadır:

- **AB ülkelerinde intihar mortalitesi, Türkiye’ye göre anlamlı derecede daha yüksektir.**
- **Türkiye’de hastalık kaynaklı ölümler, AB ülkelerine kıyasla daha yüksek oranlardadır.**

Bu durumun nedenleri çok boyutlu olup, hem sağlık sistemlerinin kapasitesi hem de toplumsal yapılarla ilgilidir. AB ülkelerinde ruh sağlığı hizmetlerine erişim yaygın olmasına rağmen, yalnızlaşma, yaşlı nüfus oranının yüksekliği ve bireysel yaşam tarzları, intihar oranlarını artıran faktörler arasında yer alabilir (2). Öte yandan, Türkiye’de yüksek hastalık mortalitesi, erken tanı-tedavi hizmetlerinin sınırlılığı, kronik hastalık yönetimindeki eksiklikler ve sağlık sistemine yapılan harcamaların düşüklüğü ile ilişkilidir (3).

4.5. Korelasyon Bulgularının Yorumlanması

Genel korelasyon analizleri, lokasyonun yani "Türkiye ya da AB ülkesi olmanın", bazı mortalite türleriyle istatistiksel olarak anlamlı şekil-

de ilişkili olduğunu göstermektedir. Spearman's rho korelasyon analizine göre:

- Lokasyon ile intihar mortalitesi arasında güçlü pozitif korelasyon ($r = 0.868$; $p < 0.01$),
- Lokasyon ile hastalık mortalitesi arasında negatif korelasyon ($r = -0.728$; $p < 0.01$),
- Lokasyon ile sağlık harcaması arasında pozitif korelasyon ($r = 0.866$; $p < 0.01$),
- Lokasyon ile nüfus artışı arasında negatif korelasyon ($r = -0.866$; $p < 0.01$) bulunmuştur (1).

Bu sonuçlar, Türkiye ve AB ülkelerinin sosyoekonomik yapılarındaki temel farkların, mortalite örüntülerine doğrudan yansıdığını göstermektedir.

4.6. Zaman Etkisinin Rolü (Yıl Kontrollü Analiz Bulguları)

Zaman etkisini kontrol altına almak amacıyla yapılan **yıl kontrollü kısmi korelasyon analizleri**, verilerin yalnızca yıllar arasında değişim göstermediğini, aynı zamanda yerel yapısal koşullardan da etkilendiğini ortaya koymuştur.

Yıl kontrollü analiz sonuçlarına göre:

- Lokasyon ile intihar mortalitesi arasında çok yüksek düzeyde pozitif ilişki ($r = 0.997$; $p < 0.01$),
- Lokasyon ile hastalık mortalitesi arasında negatif ilişki ($r = -0.976$; $p < 0.01$),
- Lokasyon ile sağlık harcaması ($r = 0.957$), kırsal nüfus ($r = -0.745$) ve nüfus artışı ($r = -0.939$) ile de anlamlı ilişkiler saptanmıştır (1).

Bu bulgular, sadece mutlak değerlerin değil, zaman içindeki değişim hızlarının da Türkiye ve AB arasında farklı olduğunu göstermektedir. Zaman kontrolü yapıldığında dahi AB'de intihar, Türkiye'de ise hastalık kaynaklı ölümler ön planda kalmaya devam etmektedir.

5. Tartışma

5.1. Bulguların Sağlık Politikaları Açısından Yorumu

Bu çalışmada ortaya konan bulgular, Türkiye ve Avrupa Birliği (AB) ülkeleri arasında acil servis mortaliteleri açısından belirgin farklar bu-

lunduğunu göstermektedir. AB’de yüksek intihar oranları, Türkiye’de ise yüksek hastalık mortalitesi, sağlık sistemlerinin farklı yapı ve önceliklerine işaret etmektedir. Sağlık politikaları açısından bu durum, her iki tarafın önleyici sağlık hizmetlerine ve risk gruplarına yönelik politika geliştirme ihtiyacını ortaya koymaktadır.

AB ülkelerinde intihar mortalitesinin yüksek oluşu, bireysel psiko-sosyal sorunların ve yaşlanan nüfusun ruhsal sağlık üzerindeki etkisini göstermektedir. Buna karşın, Türkiye’de yüksek hastalık mortalitesi, başlıca olmayan kronik hastalıkların yönetiminde daha etkili bir stratejiye ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır. Her iki bölgede de **acil servislerin yalnızca reaktif değil, aynı zamanda proaktif hizmet anlayışıyla desteklenmesi gerektiği** açıktır.

5.2. Ekonomik, Sosyal ve Kültürel Faktörlerin Etkisi

Mortalite oranlarının salt tıbbi nedenlerle değil, aynı zamanda ekonomik, sosyal ve kültürel dinamiklerle de şekillendiği göz önünde bulundurulmalıdır. Türkiye’de düşük sağlık harcaması düzeyi ve kırsal nüfusun yüksekliği, hastalıkların geç teşhis edilmesi ve yetersiz takip mekanizmalarının oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Buna ek olarak, genç ve hızla büyüyen nüfusun sağlık sistemine olan baskısı, hizmet kalitesini doğrudan etkilemektedir.

AB ülkelerinde ise sosyoekonomik refah düzeyinin yüksek olmasına rağmen, bireyselleşme, yalnızlaşma ve yaşlı nüfus oranının artışı gibi kültürel faktörler, intihar vakalarının artmasına yol açabilmektedir. Bu durum, sadece hizmet altyapısının değil, toplumun dayanışma yapısının da sağlık sonuçları üzerinde belirleyici olduğunu göstermektedir.

5.3. Türkiye’nin AB Sağlık Politikalarına Entegrasyonu Açısından Çıkarımlar

Türkiye’nin Avrupa Birliği ile sürdürdüğü entegrasyon süreci kapsamında sağlık hizmetleri alanındaki uyum, önemli bir yapısal dönüşüm alanıdır. Bulgular, Türkiye’nin kronik hastalıklarla mücadelede AB ülkelerinin deneyimlerinden yararlanabileceğini, buna karşılık AB’nin de intihar oranlarını azaltmak için Türkiye’nin güçlü sosyal bağlarına dayalı koruyucu ruh sağlığı politikalarından faydalanabileceğini göstermektedir.

Bu bağlamda, **karşılıklı bilgi paylaşımı, sağlık sistemlerinin yapısal analizleri ve model transferi** gibi stratejiler, hem mortalite oranlarını düşürmek hem de acil sağlık hizmetlerinin niteliğini artırmak açısından kritik öneme sahiptir.

5.4. Acil Servis Hizmet Kalitesinin Değerlendirilmesine Yönelik Öneriler

Acil servislerin performans değerlendirmesinde sadece hizmet sunum kapasitesi değil, **mortalite çıktılarının analiz edilmesi** de büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın sonuçları, aşağıdaki öneriler doğrultusunda değerlendirilmelidir:

- **Türkiye için:** Acil servislere entegre kronik hastalık yönetim programlarının güçlendirilmesi, erken tanı-tarama hizmetlerinin yaygınlaştırılması ve kırsal bölgelerdeki sağlık hizmeti erişiminin iyileştirilmesi öncelikli olmalıdır.
- **AB için:** İntihar önleme programlarının psikososyal destek hizmetleri ile genişletilmesi, yalnız yaşayan yaşlı bireyler için izleme sistemlerinin kurulması ve toplum temelli ruh sağlığı hizmetlerinin yaygınlaştırılması önem arz etmektedir.

Her iki bölgede de acil servislerde **veriye dayalı kalite göstergeleri** ile performans takibi yapılmalı; sadece işlem sayıları değil, sağlık çıktıları da sistematik biçimde izlenmelidir.

5.5. Veri Kısıtlarının Olası Etkileri

Araştırmanın en önemli sınırlılığı, eldeki verilerin doğrudan acil servis kaynaklı ölümler ile sınırlı olmayıp, genel mortalite oranları üzerinden türetilmiş olmasıdır. Mevcut durumda, Türkiye ve AB ülkelerinde ölüm kayıt sistemlerinin acil servis bazında ayrıştırılmış detaylı veri sunmaması, analizin doğruluğunu sınırlamaktadır. Bu nedenle çalışmada, acil servislerin doğrudan etkili olduğu ölüm nedenleri (kaza, intihar, hastalık) üzerinden dolaylı bir değerlendirme yapılmıştır.

Ayrıca, WHO ve Dünya Bankası verilerinin ulusal sağlık sistemlerinde farklı yöntemlerle raporlanması, verilerin karşılaştırılabilirliğini zaman zaman zorlaştırabilir. Gelecekte, daha kapsamlı ve kurumsallaşmış acil servis veri sistemleri sayesinde, daha hassas analizler yapılabilir.

6. Sonuç ve Öneriler

6.1. Elde Edilen Temel Sonuçların Özeti

Bu çalışmada, Türkiye ve Avrupa Birliği (AB) ülkeleri arasındaki acil servis kaynaklı ölümler; sağlık harcamaları, kırsal nüfus oranı ve nüfus artışı gibi yapısal faktörler üzerinden karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Bulgular, Türkiye’de **hastalık kaynaklı ölümlerin**, AB ülkele-

rinde ise **intihar oranlarının** belirgin biçimde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Her iki bölge arasında sağlık harcamaları düzeyleri, demografik yapı ve hizmet sunum kapasitesi açısından da kayda değer farklar gözlemlenmiştir.

Sağlık harcamalarının artmasıyla tüm ölüm türlerinde anlamlı azalmalar gözlenmiş; kırsal nüfusun artması ise özellikle hastalık ve intihar ölümlerinde artışla ilişkilendirilmiştir. Zaman etkisini kontrol eden analizlerde de bu eğilimlerin sabit kaldığı, yani yapısal farklılıkların geçici değil, sistemik olduğunu ortaya koymuştur.

6.2. Türkiye İçin Hastalık Kaynaklı Ölümleri Azaltmaya Yönelik Stratejiler

Türkiye özelinde, hastalık mortalitesinin yüksek seyretmesi, başta kronik hastalıklar olmak üzere bulaşıcı olmayan hastalıkların yönetiminde daha güçlü politikaların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda önerilen stratejiler:

- **Erken tanı ve tarama programlarının yaygınlaştırılması**, özellikle kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanser için düzenli kontrollerin teşvik edilmesi,
- **Kırsal bölgelerde sağlık altyapısının güçlendirilmesi**; mobil sağlık ekipleri ve dijital sağlık çözümleriyle erişimin artırılması,
- **Sağlık eğitimi ve yaşam tarzı farkındalığı kampanyalarıyla** hastalıkların önlenmesine odaklanılması,
- **Birinci basamak sağlık hizmetlerinin desteklenmesi** yoluyla hastalıkların acil safhaya gelmeden kontrol altına alınması.

6.3. AB İçin İntihar Kaynaklı Ölümleri Önlemeye Yönelik Modeller

AB ülkelerinde gözlemlenen yüksek intihar oranları, sağlık politikalarının psikososyal boyutunun güçlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu çerçevede önerilebilecek yaklaşımlar:

- **Toplum temelli ruh sağlığı hizmetlerinin yaygınlaştırılması**, bireylerin sosyal izolasyona karşı desteklenmesi,
- **Yaşlı nüfusa özel izleme sistemlerinin kurulması**, yalnız yaşayan bireyler için dijital ve insani destek hatlarının hayata geçirilmesi,
- **İşsizlik, ekonomik stres ve ruh sağlığı ilişkisini göz önünde bulunduran sosyal politika entegrasyonu**,

- **Okul ve işyeri temelli intihar önleme programlarının geliştirilmesi**, genç ve çalışan nüfusta erken müdahale için farkındalık yaratılması.

6.4. İki Taraflı Bilgi Paylaşımı ve Model Transferinin Önemi

Çalışma sonuçları, Türkiye ve AB ülkelerinin sağlık sistemlerinde birbirlerinden öğrenebileceği çok sayıda uygulama ve politika olduğunu göstermektedir. Türkiye, **sosyal bağları güçlü tutan, aile merkezli yapısı ile intihar oranlarını düşük seviyede tutarken**; AB ülkeleri **yüksek sağlık harcamaları ve gelişmiş kronik hastalık yönetim sistemleri sayesinde hastalık mortalitesini azaltma konusunda başarılıdır**.

Bu bağlamda, çift yönlü bilgi ve deneyim paylaşımı hayati önem taşımaktadır. AB ülkeleri, intihar önleme konusunda Türkiye'nin sosyal destek dinamiklerinden; Türkiye ise hastalık yönetimi ve finansal sürdürülebilirlik alanında AB modellerinden faydalanabilir. **Model transferi**, sadece uygulama düzeyinde değil; aynı zamanda eğitim, mevzuat ve dijital altyapı açısından da stratejik düzeyde ele alınmalıdır.

6.5. Gelecek Araştırmalar İçin Yönlendirmeler

Araştırma sonuçları, sağlık hizmetlerinin yapısal göstergeleri ile mortalite ilişkisini ortaya koymakla birlikte, daha derinlemesine analizler için bazı yönlendirmeler sunmaktadır:

- **Acil servis verilerinin mikro düzeyde (hastane bazlı, bölge bazlı) ayrıntılı olarak toplanması**, daha hassas analizlerin yapılabilmesini sağlayacaktır.
- **Sosyo-kültürel değişkenlerin (aile yapısı, eğitim düzeyi, işsizlik oranı) dahil edildiği modeller**, mortalite nedenlerinin çok boyutlu analizine katkı sunacaktır.
- **Nitel araştırmalarla desteklenen vaka analizleri**, özellikle intihar ve ruh sağlığı temelli ölümler için daha anlamlı çıkarımlar sağlayabilir.
- **Yapay zeka ve veri madenciliği tabanlı erken uyarı sistemlerinin geliştirilmesi**, ölüm risklerini önceden öngörmeye katkıda bulunabilir.

Bu kapsamlı değerlendirmeler, hem politika geliştiricilere hem de akademisyenlere sağlık sistemlerini daha iyi anlama ve geliştirme yönünde çok boyutlu bir yol haritası sunmaktadır.

Referanslar

1. Haugland, H., Uleberg, O., Klepstad, P., Krüger, A., & Rehn, M. (2019). *Quality measurement in physician-staffed emergency medical services: A systematic literature review. International Journal for Quality in Health Care*, 31(1), 2–10. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzyl06>
2. Boga, E., & Yılmaz, K. (2024). *Multivariate Analysis of Emergency Department Related Deaths in Europe and Türkiye. Southern Clinics of Istanbul Eurasia*, 35(2), 174–179. <https://doi.org/10.14744/scie.2024.51482>
3. Muzigaba, M., Chitashvili, T., Choudhury, A., Were, W. M., Diaz, T., Strong, K. L., et al. (2022). *Global core indicators for measuring WHO's pediatric quality-of-care standards in health facilities: Development and expert consensus. BMC Health Services Research*, 22, 887. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08234-5>
4. van Bergen, D., Eylem-Van Bergeijk, O., & Montesinos, A. H. (2021). *Attempted suicide and suicide of young Turkish women in Europe and Turkey: A systematic literature review of characteristics and precipitating factors. PLoS ONE*, 16(6), e0253274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253274>
5. Howard, I., Cameron, P., Wallis, L., Castrén, M., & Lindström, V. (2020). Understanding quality systems in the South African prehospital emergency medical services: A multiple exploratory case study. *BMJ Open Quality*, 9(1), e000946. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-000946>
6. Boga, E., & Yılmaz, K. (2024). Multivariate Analysis of Emergency Department Related Deaths in Europe and Türkiye. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*, 35(2), 174–179. <https://doi.org/10.14744/scie.2024.51482>
7. Haugland, H., Rehn, M., Klepstad, P., & Krüger, A. (2020). Mortality and quality of care in Nordic physician-staffed emergency medical services. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 28, 100. <https://doi.org/10.1186/s13049-020-00796-9>
8. Kisiała, W., Rączka, I., & Suszyńska, K. (2022). Population access to hospital emergency departments: The spatial analysis in public health research. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3), 1437. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031437>
9. Cresswell-Smith, J., Wahlbeck, K., & Kalseth, J. (2022). Life conditions as mediators of welfare state effect on mental wellbeing among oldest old in Europe. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(7), 4363. <https://doi.org/10.3390/ijerph19074363>
10. World Bank. (2023). World Development Indicators: Health expenditure per capita (current US\$). <https://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.CHEX.PC.CD>
11. Li, Y., Li, J., Geng, J., Liu, T., Liu, X., Fan, H., & Cao, C. (2023). Urban-sub-urban-rural variation in the supply and demand of emergency medical services. *Frontiers in Public Health*, 10, 1064385. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1064385>

12. World Bank. (2023). World Development Indicators: Health expenditure per capita, population growth, rural population (% of total population). <https://data.worldbank.org>
13. World Health Organization. (2023). Global Health Estimates: Mortality and causes of death. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>

Bölüm 3

COVID-19'A YÖNELİK TUTUM, YAŞAM TATMİNİ VE ANKSİYETE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ¹

Damla KOÇ², Gülcan ŞANTAŞ³

¹ Bu çalışma Damla KOÇ, (2023), “Covid-19’a Yönelik Tutum, Yaşam Tatmini ve Anksiyete Arasındaki İlişkinin İncelenmesine Yönelik Bir Araştırma” Yozgat Bozok Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı, Yozgat, Yüksek Lisans Tezinden üretilmiştir.

² Özel Göztepe Hastanesi, damlakoc8991@gmail.com, orcid.org/0000-0003-2409-4868

³ Doç. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi, İİBF, Sağlık Yönetimi, gulcan.santas@bozokedu.tr, orcid.org/0000-0002-0488-9375

1. GİRİŞ

Covid-19 bir solunum yolu hastalığı olup bir viral pnömoni olarak tanımlanmaktadır (Türk Tabipler Birliği, 2020). Covid-19 yayılma hızının yüksek olması nedeniyle önce çıkış yeri olan Çin'in tamamına ve sonrasında tüm dünyaya hızlı bir şekilde yayılmıştır. Covid-19 kaynaklı vaka sayılarının ve ölümlerin hızla artmasıyla birlikte, DSÖ, Covid-19'u 11 Mart 2020'de "pandemi" olarak ilan etmiştir. Türkiye'de ise ilk Covid-19 vakası 11 Mart 2020'de görülmüştür (T. C. Sağlık Bakanlığı, 2020). Covid-19 pandemisi küresel düzeyde kaygı durumu yaratmış ve bireylerin yaşamlarını etkilemiştir (Kanat vd., 2021). Bu dönemde küresel olarak her kesimde hastalığa yönelik algı, bilgi, tutum ve davranışlar değişiklik göstermiştir (Kartal vd., 2022). Bu algı, bilgi, tutum ve davranış değişiklikleri bireysel ve toplumsal faktörlerden etkilenmiştir. Bireylerin yaşadıkları toplum, kültür, sosyal çevre, inançlar ve geçmiş deneyimler Covid-19 hastalığına yönelik yaklaşımlarında değişikliklere neden olmuştur (Geniş vd., 2020).

Bu araştırmanın değişkenlerinden bir diğeri yaşam tatminidir. Yaşam tatmini, kişinin iş ve iş dışındaki hayatını oluşturan yaşamın tamamına gösterdiği duygusal tepkisi, tutumu veya bu durumun oluşturduğu doygunluk hissi olarak tanımlanmaktadır (Özdevecioğlu ve Çakmak Doruk, 2015). Bir diğer tanımda yaşam tatmini, tüm yaşantıdan duyulan tatmin şeklinde ele alınmaktadır (Aşan ve Erenler, 2008). Yaşam tatmininin belirlenmesinde bireyin beklentileri ile elinde sahip olduklarının karşılaştırılması etkili olmaktadır (Haybron, 2004; Dağlı ve Baysal, 2016).

Ülkeler Covid-19 pandemisinin bulaşma hızını azaltmak, yayılmasının önüne geçebilmek ve insan etkileşimini azaltabilmek için çeşitli önlemler almıştır. Süreç içinde Covid-19 bireylerin fiziksel sağlığını etkilediği gibi, psikolojileri üzerinde de önemli etkiler bırakmıştır (Brooks vd., 2020). Covid-19 sürecinde bireylerin karşılaşabildiği olumsuz psikolojik etkilerden biri de anksiyetedir. Anksiyete, bireyin bir sorunla başa çıkamama konusunda aşırı uyarılması olarak tanımlanmaktadır. Covid-19 sürecinde sağlık kurumlarına ulaşamama korkusu, gıda kıtlığının yaşanacağı korkusu ve enfekte olma korkusu gibi olumsuz düşünceler, bireyleri psikolojik olarak etkilemiştir (Biçer vd., 2020).

Pandeminin ilk zamanlarında Covid-19 vakalarını tanımlamada, doğrulanmış vakaların izleminde, süreci yönetmede ve toplum sağlığını korumak için stratejiler belirlemede sorunlarla karşılaşmıştır. Yaşanılan bu zorluklar hem fiziksel sağlığı hem de psikolojik sağlığı etkilemiştir. Elde edilen verilere göre Covid-19'dan etkilenen kişilerde depresyon, anksiyete bozuklukları, stres, panik atak, öfke, dürtüsellik, somatizasyon

bozukluğu, uyku bozukluğu, travma sonrası stres semptomları ve intihar gibi ruhsal sorunlarla karşılaşabilmektedir (Yiğitoğlu vd., 2021). Bir çalışmada, bireylerin pandemi döneminde internetteki paylaşımları ele alınmış; olumsuz hislerin (depresyon ve öfke) ve sosyal risklere duyarlılığın arttığı, yaşam tatmini gibi pozitif hislerin azaldığı belirlenmiştir (Li vd., 2020). Bu dönemde birçok ruhsal problemin bireyleri etkilediği; bireylerin endişe, panik, huzursuzluk, endişe, dikkat eksikliği, uyku ve öfke problemleri, yeme bozukluğu gibi ruhsal problemlerle karşılaştığı görülmüştür (Tükel, 2021; Liu vd., 2020).

Pandemi döneminde yaşanan korku ve belirsizlik kişilerin yaşam tatminlerinin olumsuz etkilenmesine neden olmuştur. Alanyazın incelendiğinde, Covid-19'a yönelik tutum, yaşam tatmini ve anksiyete değişkenlerini bir arada inceleyen çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışma ile yaşam tatmini üzerinde Covid-19'a yönelik tutumun ve anksiyetenin etkisi araştırılmaktadır.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. Covid-19'a Yönelik Tutum

Covid-19 ortaya çıktığı günden beri dünyanın birçok kesimini olumsuz şekilde etkilemiştir. Virüsten en fazla ülkelerin sağlık sistemleri etkilenmiş olup, bulaşıcı hastalıkların önlenememesi ve sebep olduğu bilinmezlikler günlük yaşantıda birçok aksaklığa neden olmuştur. Bu uygulamalar sadece sağlık sistemini değil aynı zamanda ekonomi, eğitim, turizm, üretim sistemleri ve tarım gibi alanlarda da etkilerini göstermiştir. Salgınlar genellikle ülkelere savaşlardan daha fazla kayıp yaşatmıştır (Karakaş, 2020).

Yapılan birçok çalışma sonucunda hastalığa sebep olan patojenin yeni tip koronavirüs olduğu tespit edilmiş, patojeni 2019-nCoV ve ortaya çıkan hastalık "Covid-19" olarak isimlendirilmiştir (Ünal ve Gücük, 2021). Covid-19 virüsü yapı olarak enfekte ettiği her ortama uyum sağlayarak yaşamını sürdürebilen bir virüs türüdür. Öyle ki yapılan araştırmalara göre virüsün kontamine olduğu yüzeylerde, kâğıt yüzeylerde 3-5 gün, plastik yüzeyde 72 saate kadar kalabildiği ve bu saatten sonra azalmalar olmasıyla birlikte yine de virüse rastlanıldığı gözlenmektedir. Virüs paslanmaz çelik yüzeyde ise 8 ila 24 saate kadar yaşamını sürdürebilmektedir (T. C. Sağlık Bakanlığı, 2020).

Covid-19 kaynaklı vakalar ilk olarak Çin tarafından kamuoyuna 31 Aralık'ta açıklanmış, Çin'in Huanan Güney Çin deniz ürünleri pazarıyla bağlantısının tespit edilmesiyle pazar kapatılmış ancak vakaların çoğalmasının önüne geçilememiş ve hastalık Çin üzerinden çok kısa bir sürede

hızla dünyaya yayılmıştır. İlk olarak Çin'den Japonya ve Tayland'a giden kişilerde görülmüş ve bunun üzerine birçok Asya ülkesine seyahat kısıtlaması getirilmiştir (Ünal ve Gücük, 2021). Her ülke sınırlarını kapatıp birçok radikal önlem olsa da virüsün yayılım hızının önüne geçememişlerdir.

Dünya Sağlık Örgütü, Covid-19 virüsünün yayılım hızını dikkate alarak “uluslararası halk sağlığı acil durumu” ilan etmiştir. İlk günden itibaren bütün dünya hızla alarmı geçmiş ve ülkeler kendi içinde farklı şekillerde hastalığı önleme tedbirleri almışlardır. Salgının yayılımı engellenemediği için Covid-19, DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de “pandemi” olarak ilan edilmiştir (Ünal ve Gücük, 2021).

Tutumlar, toplulukların hali hazırda var olan konuya yönelik algıları, inançları ya da önceden edindikleri fikirler olarak tanımlanmıştır (Türk Kızılayı, 2021). Her toplumda kişilerin meydana gelen değişimlere ve yeni oluşan düzenlere uyum sağlamaları, hastalığa yönelik bakış açılarını değiştirmeleri ve istenilen şekilde tutum geliştirmelerinin önemli birer ölçüt olduğu söylenebilir. Covid-19 pandemisi de tüm dünyada endişeye yol açmıştır ve bu durum bireylerin yaşamlarının her alanında olumsuzluklar oluşturmuştur (Kanat vd., 2021). Bu dönemde küresel olarak her kesimde hastalığa yönelik algı, bilgi, tutum ve davranış değişiklik göstermektedir (Kartal vd., 2022). Bu algı, bilgi, tutum ve davranış değişiklikleri bireysel ve toplumsal faktörlerden etkilenmektedir. Bireylerin yaşadıkları toplum, kültür, sosyal çevre, inançlar ve geçmiş deneyimler Covid-19'a yönelik yaklaşımlarında değişikliğe neden olmaktadır (Geniş vd., 2020).

Kartal vd. (2022) tarafından bir hastaneye başvuran bireylerin Covid-19'a ve Covid-19 aşısına yönelik algı ve tutumları incelenmiştir. Çalışmaya göre aşılardan kabulünün gecikmesi veya reddedilmesi ile birlikte Covid-19 aşılardan karşı toplumda yanlış veya eksik bilgiler ya da inanışlar sonucu aşı tereddüdü oluşmuştur. Toplumda Covid-19 aşısına karşı tutum; aşılardan koruyuculuğu, güvenilirliği ve etkinliği, bulaşıcı hastalıklarla baş etme, bilgilendirilme araçları olan kaynakların güvenilirliği, aşılardan etkinliğinin kanıtlandığı çalışmaları örnek gösterme ve aşıya yönelik tutumların değerlendirmesi gibi faktörlerden önemli derecede etkilenmektedir. Covid-19 toplumun risk algısını artırıp bireyleri olumsuz duygu durumuna sokabileceği için bu dönemde etkin risk iletişimini sürdürmek gerekmektedir.

2.2. Yaşam Tatmini

Bireylerin yaşadıkları dönem içerisinde hayatlarındaki mevcut durum (sahip olduğu şeyler) ile aslında olmasını istediği durum yani hayattan beklentilerinin (arzu ettiği şey) karşılaştırılmasıyla elde edilen sonuç

veya durum yaşam tatminini açıklamaktadır (Güler, 2019). Özdevecioğlu (2003) tarafından yaşam tatmini, kişinin iş ve iş dışındaki hayatını oluşturan yaşamın tamamına gösterdiği duygusal tepki, tutum veya bu durumun oluşturduğu doyumluk hissi şeklinde tanımlanmaktadır (Şener Taşkın, 2002). Tanımlardan da anlaşılacağı gibi yaşam tatmini sadece bireyin belirli olaylar karşısında duyduğu tatminden çok, yaşamından bir bütün olarak duyduğu memnuniyettir. Burada asıl olarak vurgulanması gereken şey yaşam tatmininin bilişsel yönünün her birey için farklı olabileceğidir. Bir birey için önemli olan bir ölçüt başka bir birey için o kadar önemli olmayabilir. Bu yüzden bireylerin yaşam tatmininden bahsederken sadece belirli ölçütlere göre değil yaşamının geneline göre değerlendirmeler yapılmaktadır. Bireylerin yaşam tatmininin düşük veya yüksek, olumlu veya olumsuz olması hayatlarını pek çok yönden etkileyebilmektedir. Yaşam tatmini yüksek olan bireylerin hayata karşı bakış açıları daha pozitif olurken, yaşam tatmini düşük olan bireylerin tam tersi olarak hayata karşı bakış açıları negatif eğilimlidir (Yavuzer ve Çivilidağ, 2014). Bireylerin sosyal ve kültürel aktiviteleri, aile hayatı, kişisel ve psikolojik özellikleri, yaşamdan beklentileri, inançları ve deneyimleri gibi kişiyi doğrudan etkileyen faktörler yaşam tatminini de etkilemektedir (Çınar ve Özyılmaz, 2019).

Covid-19 pandemisi, toplumun yaşam tatmini düzeyinde değişikliklere neden olmuştur. Li vd. (2020) tarafından yürütülen bir çalışmada, Covid-19'la birlikte olumlu duygularda ve yaşam tatmininde düşüş yaşanabildiği, anksiyete, kaygı, öfke ve depresyon gibi olumsuz psikolojik duygu durumlarında artışın meydana geldiği saptanmıştır. Covid-19 kişilerde ilk zamanlar büyük korku, panik ve kaygı gibi durumları ortaya çıkarmıştır. Ayrıca pandemi döneminde çalışma ortamlarında değişikliklerin olması (evden çalışma veya esnek çalışmaya geçilmesi gibi), çoğu sosyal tesisin kapanmasından ve karantina uygulamalarından kaynaklı sosyal etkileşim yoksunluğu, ekip olarak çalışmaların eksikliği, genel hareketsizlik durumu, bu dönemde süregelen olumsuz haberler, enfekte olup çevresine bulaştırma kaygısı gibi durumlar bireylerin psikolojisini ve yaşam tatminini etkilemiştir.

2.3. Covid-19 Anksiyetesi

Anksiyete, bireylerin tanımlamakta güçlük çekip kötü bir şey olacaktı gibi hissettiği, genellikle stresli veya bireyin güvenliğini tehdit eden durumlar karşısında ortaya çıkan kaygı, korku, sıkıntı ve endişe gibi birçok duyguyu kapsayan psikolojik tepki olarak tanımlanmaktadır (Türkçapar, 2004). Anksiyetenin varlığı bir noktaya kadar insan hayatının devamlılığında önemli bir role sahiptir. Ancak anksiyete yüksek düzeylerde olduğunda, bireyin gündelik hayatını sürdürmesine engel olabilmektedir.

(Çutuk ve Kaya, 2018).

Covid-19 pandemisinin ortaya çıktığı zamanlar yayılımın önüne geçmek için devlet otoriteleri tarafından birçok koruyucu ve önleyici tedbir alınmıştır. Bu dönemde bireylerin psikososyal durumları ikinci planda tutulmuştur. Ancak bu dönemde birçok ruhsal problem ortaya çıkmıştır. Bu problemler endişe, panik, korku, huzursuzluk, kaygı, dikkat dağınıklığı, uyku ve öfke problemleri, yeme bozukluğu gibi ruhsal ve fiziksel problemlerdir (Liu vd., 2020; Tükel, 2021). Covid-19'un ilk dönemlerinde genel olarak toplumda depresyon, anksiyete ve uykusuzluk semptomları meydana gelmiştir (Koparal ve Hocaoglu, 2022). Erdoğan vd. (2020) tarafından pandemi sürecinde anksiyete ve umutsuzluk düzeylerinin psikososyal ve demografik değişkenlere göre incelendiği bir çalışmada, yaklaşık her dört katılımcıdan birinin orta şiddette anksiyete semptomları gösterdiği ve yaklaşık her üç katılımcıdan birinin orta şiddetli umutsuzluk semptomu gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmanın pandeminin ilk zamanlarında yapılmış olması şiddeti artırabilmektedir. Pandemi dönemlerinde bireylerde strese bağlı olarak travmatik etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu etkilerin kişilerin sağlamlık seviyesine ve kişilik özelliğine göre şiddeti veya büyüklüğü değişmektedir. Pandeminin ilk zamanlarında Covid-19 vakalarını tanımlamada, doğrulanmış vakaların izleminde, bu süreci yönetmede ve halk sağlığını korumak için etkili stratejiler sağlamada zorluklarla karşılaşmıştır. Yaşanılan bu zorluklar fiziksel sağlığı etkilese de pandeminin psikolojik olarak yarattığı etkiler bilimsel olarak giderek daha fazla rapor edilmeye başlamıştır. Elde edilen verilere göre Covid-19'dan etkilenen kişilerin depresyon, anksiyete bozuklukları, stres, panik atak, öfke, dürtüsellik, somatizasyon bozukluğu, uyku bozukluğu, duygusal olarak rahatsızlık, travma sonrası stres semptomları ve intihar dahil olmak üzere çeşitli ruhsal sağlık sorunları doğurabildiği gözlenmiştir (Yığıtoğlu vd., 2021). Pandemi dönemlerinde ortaya çıkan anksiyete, endişe veya kaygı durumları genel olarak pandemiye dair bilinmezliklerden kaynaklanmaktadır. Kesin bir tedavinin henüz bulunamamış olması, güvenilirliği kanıtlanmış bir aşının olmaması veya olan aşılara erişimin her kesim için eşit şartlarda olamaması, virüsün şekil değiştirip mutasyona uğraması ve her mutasyondan sonra aşı güvenirliliğinin düşmesi gibi nedenler, pandemi döneminde bireylerin endişesini artırabilmektedir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada Covid-19'a yönelik tutumun, yaşam tatmini ve anksiyete ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Covid-19 pandemisi bireylerin sağlıkları, iş hayatları, ruhsal durumları başta olmak üzere yaşamın birçok alanını etkilemiştir. Bu çalışmada bireylerin yaşam tatminleri üzerinde koronavirüs anksiyetesi ve Covid-19'a yönelik tutumun etkisi araştırılmaktadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Bu araştırma, Ardahan ilinde ikamet eden 18 yaş ve üzeri bireyler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Araştırma 15 Ekim 2021 - 15 Mayıs 2022 tarihleri arasında araştırma kapsamına alınan ilde yürütülmüştür.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Ardahan ilinde ikamet eden 18 yaşını doldurmuş bireyler oluşturmaktadır. Ardahan ilinin nüfusu yaklaşık 95.000'dir. Araştırma, toplamda 650 kişi ile yürütülmüştür.

3.4. Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Araçları

Araştırma Covid-19 pandemi döneminde gerçekleştirildiğinden uygulanan Covid-19 tedbirleri kapsamında online anket yöntemiyle yürütülmüştür. Araştırma gönüllülük esasına uygun, ön bilgilendirme yapılarak katılım sağlamak isteyen bireylere e-posta ile ulaştırılmıştır. Veri toplama tarafsızlığı ve güveni sağlamak adına araştırmanın amacı dışında katılımcılara ölçek maddeleri ile ilgili herhangi bir açıklama yapılmamıştır.

Araştırmada kullanılan veri toplama aracı kişisel ve demografik bilgilerin yer aldığı 9 soru ve değişkenlere yönelik 32 ifadenin yer aldığı dört bölümden oluşmaktadır. Katılımcıların yaşam tatmini algılarını ölçmek için Diener vd. (1985) tarafından geliştirilen, Türkçeye uyarlaması Dağlı ve Baysal (2016) tarafından yapılan "*Yaşam Tatmini Ölçeği*" kullanılmıştır. Ölçek tek boyut ve 5 ifadeyi içermektedir. Ölçekte ifadelere ait katılımımda 5'li Likert tipi ölçek kullanılmaktadır.

Araştırmanın bir diğer değişkeni olan Koronavirüs Anksiyete algısını ölçmek için Lee (2020) tarafından geliştirilen, Biçer vd. (2020) tarafından Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması yapılan "*Koronavirüs Anksiyete Ölçeği*" nden yararlanılmıştır. Ölçek 5'li Likert türündedir. Ölçek 5 ifade ve tek bir boyutu içermektedir.

“Çok Boyutlu Covid-19 Ölçeği” ise Durak Batıgün ve Şenkal Ertürk (2020) tarafından geliştirilmiş olup, toplamda 22 ifade ve üç boyuttan oluşmaktadır. Bu boyutlar, Covid-19’a ilişkin duygu ve davranışlar; Covid-19’a ilişkin düşünceler ve Covid-19’a ilişkin alınan önlemler olarak ifade edilmektedir.

Kişisel ve demografik bilgi formu katılımcıların tanıtıcı özelliklerini belirlemeyi amaçlayan soruları içermektedir. Soru formunda; kişilerin yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni durumu, mesleği, son bir yıl içerisinde hekime başvuru durumu, kronik hastalık, kendisi ya da yakınında Covid-19 tespit edilme durumu şeklinde sorular bulunmaktadır.

3.5. Verilerin Analizinde Kullanılan Yöntemler

Çalışmada analizler SPSS 27.0 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin analizi yapılmadan önce veriler eksik ya da hatalı giriş olup olmaması açısından kontrol edilmiş ve verilerin analizinde ölçeklerdeki ters ifadeler dikkate alınmıştır. Ölçek maddelerine ilişkin basıklık-çarpıklık istatistiklerinin kabul edilebilir sınırlar içerisinde olması (-1 ile +1) nedeniyle verilerin normal dağıldığı kabul edilmiştir (Alpar, 2022). Bu nedenle analizlerde parametrik yöntemler kullanılmıştır.

Verilerin analizinde Pearson korelasyon analizi ve çok değişkenli regresyon analizinden yararlanılmıştır. Tek yönlü varyans analizinde post-Hoc testi olarak Tukey testi kullanılmıştır. Analizlerde p değeri için 0.05 esas alınmıştır.

3.6. Veri Toplama Araçlarının Geçerlik ve Güvenirliği

Tablo 1’de Yaşam Tatmini Ölçeği’nin geçerlik ve güvenirlilik sonuçlarına yer verilmiştir. Ölçeğin açıklanan toplam varyansı %57,550 olarak hesaplanmıştır. Tablo 1’den elde edilen sonuçlara göre KMO değer ve Bartlett’s Küresellik Testi sonuçları faktör analizinin uygulanabilir olduğunu göstermektedir (Alpar, 2022). Ölçeğin geneli için hesaplanan Cronbach Alpha değeri 0,813 olarak belirlenmiştir. Cronbach Alpha katsayısının 0,60’ın üzerinde olması sebebiyle ölçek güvenilir bulunmuştur.

Tablo 1. Yaşam Tatmini Ölçeği Geçerlik ve Güvenirlik Analiz Sonuçları

Kaiser-Meyer-Olkin Örneklem Yeterliği Testi		0,837
Bartlett's Küresellik Testi	Yaklaşık Ki-kare	1003,262
	Df	10
	P	0,000
Açıklanan Toplam Varyans	57,550	
Cronbach Alpha	0,813	
Faktör/İfadeler	Faktör Yüğü	
M3	0,812	
M2	0,795	
M1	0,761	
M4	0,745	
M5	0,671	

Tablo 2'ye bakıldığında KMO değeri 0,856 olarak tespit edilmiştir. Bartlett's Küresellik Testi sonuçlarının da ($X^2 = 1726,022$, $p < 0,001$) anlamlı olduğu görülmüştür. Ölçeğin açıklanan toplam varyansı %68,256 olarak hesaplanmıştır. Cronbach Alpha değerinin ise 0,880 olduğu görülmektedir. Analiz sonuçlarına göre ölçek geçerli ve güveniliridir.

Tablo 2. Koronavirüs Anksiyete Ölçeği Geçerlik ve Güvenirlik Analiz Sonuçları

Kaiser-Meyer-Olkin Örneklem Yeterliği Testi		0,856
Bartlett's Küresellik Testi	Yaklaşık Ki-kare	1726,022
	Df	10
	P	0,000
Açıklanan Toplam Varyans (%)	68,256	
Cronbach Alpha	0,880	
Faktör/İfadeler	Faktör Yüğü	
M5	0,869	
M3	0,846	
M1	0,844	
M2	0,785	
M4	0,783	

Tablo 3 incelendiğinde ölçeğin açıklanan toplam varyansı %54,623 olarak görülmektedir. Yapılan faktör analizinde araştırma ölçeğinin üç boyuttan oluştuğu belirlenmiştir. Ölçeğin geneli için hesaplanan Cronbach Alpha katsayısı 0,917 iken boyutlar için hesaplanan değerler ise 0,79 ve üzerindedir. Covid-19'a ilişkin duygu ve davranışlar için 0,887, Covid-19'a ilişkin düşünceler için 0,792, Covid-19'a ilişkin alınan önlemler için 0,877 şeklinde değerler hesaplanmıştır. Ölçeğin boyutları Durak Ba-

tığün ve Şenkal Ertürk (2020) tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi isimlendirilmiştir. Yapılan analiz sonucunda elde edilen yüksek faktör yükleri, açıklanan varyans ve Cronbach Alpha katsayıları sonucunda bu araştırmada kullanılan ölçeğin geçerli ve güvenilir olduğu söylenebilir.

Tablo 3. Çok Boyutlu Covid-19 Ölçeği Geçerlik ve Güvenirlik Analiz Sonuçları

Kaiser-Meyer-Olkin Örneklem Yeterliği Testi		0,921	
Bartlett's Küresellik Testi	Yaklaşık Ki-kare	7052,979	
	Df	231	
	P	0,000	
Açıklanan Toplam Varyans	54,623		
Cronbach Alpha	0,917		
Faktör/İfadeler	Faktör Yükü	Açıklanan Varyans	Cronbach Alpha
Covid-19'a ilişkin duygu ve davranışlar			
M19	0,800	21,507	0,887
M20	0,720		
M2	0,704		
M18	0,697		
M5	0,696		
M12	0,654		
M4	0,649		
M13	0,643		
M8	0,574		
Covid-19'a ilişkin düşünceler			
M6	0,804	16,670	0,792
M9	0,777		
M22	0,629		
M10	0,639		
M1	0,540		
M11 *	0,540		
M3	0,539		
M21	0,536		
Covid-19'a ilişkin alınan önlemler			
M17	0,852	16,446	0,877
M16	0,848		
M07	0,776		
M14	0,700		
M15	0,679		

3.7. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yapılabilmesi için Yozgat Bozok Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Etik Kurulu'ndan 29.09.2021 tarihli E-55135017-770-30983 sayılı ve 25/02 Karar No'lu etik onayı alınmıştır. Ayrıca araştırmanın Covid-19'a yönelik gerçekleştirilebilmesi için Sağlık Bakanlığı'ndan 23.06.2021 tarihli araştırma izni alınmıştır. Araştırmada kullanılan ölçekler için araştırmacılardan ölçek kullanım izinleri alınmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 4'te katılımcıların temel özellikleri yer almaktadır. Katılımcıların yarıdan fazlasının 23 yaş ve altında olduğu, çoğunluğunu %70,5 ile kadınların oluşturduğu ve yaklaşık %66'sının lise üstü eğitim düzeyinde olduğu görülmektedir. Araştırmada yer alan kişilerin çoğunluğu (%75,5) bekâr bireylerden oluşmaktadır ve yaklaşık yarısı öğrenci ya da çalışmamaktadır. Katılımcıların %18'i son bir yılda hekime müracaat etmediğini, %88,5'i herhangi bir kronik rahatsızlığının bulunmadığını ve %42,6'sının ise kendisinde veya bir yakınında Covid-19 tespit edilmediğini ifade etmiştir.

Tablo 4. Katılımcılara İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

DEĞİŞKENLER	Sayı	%
Yaş (yıl)		
≤23	358	55,1
≥24	292	44,9
Cinsiyet		
Kadın	458	70,5
Erkek	192	29,5
Eğitim		
İlkokul ve altı	38	5,8
Ortaokul	39	6,0
Lise	146	22,5
Ön Lisans	169	26,0
Lisans ve Üstü	258	39,7
Medeni Durum		
Evli	159	24,5
Bekâr	491	75,5
Meslek		
Kamu sektörü ücretli	152	23,4
Özel sektör ücretli	164	25,2
Kendi işi	33	5,1
Öğrenci	178	27,4
İşsiz	58	8,9
Ev hanımı	65	10,0

Son Bir Yılda Hekime Başvuru Sayısı		
Hiç	122	18,8
1-2 kez	222	34,2
3-5 kez	216	33,2
6+ kez	90	13,8
Kronik Hastalık		
Var	75	11,5
Yok	575	88,5
Covid-19 Kendiniz ya da Yakınıınızda Tespit Edilme Durumu		
Evet	373	57,4
Hayır	277	42,6
Toplam	650	100,0

Tablo 5'te araştırma ölçeklerine ilişkin tanımlayıcı istatistiklere yer verilmektedir. Analiz sonuçlarına göre katılımcıların yaşam tatmini ortalaması 2,89 ve Koronavirüs Anksiyete ortalaması ise 1,93'tür. Çok boyutlu Covid-19 ölçeğinin boyutlarına ilişkin ortalamalar incelendiğinde ise en yüksek puanın Covid-19'a ilişkin alınan önlemlere (3,79), en düşük puanın ise Covid-19'a ilişkin duygu ve davranışlara verildiği görülmektedir. Bu çalışmaya katılan kişilerin yaşam tatminlerinin ve Koronavirüs anksiyetesinin düşük, Covid-19'a ilişkin alınan önlemler, duygu, davranış ve düşünce yönünden algılarının orta düzeyde olduğu söylenebilir.

Tablo 5. Boyutların Ortalama, Standart Sapma ve Minimum-Maksimum Değerleri

Boyutlar	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Yaşam Tatmini Ölçeği	650	1,00	5,00	2,89	0,83
Koronavirüs Anksiyete Ölçeği	650	1,00	5,00	1,93	0,87
Çok Boyutlu Covid-19 Ölçeği	650	1,18	5,00	3,46	0,71
Covid-19'a ilişkin duygu ve davranışlar	650	1,00	5,00	3,03	0,90
Covid-19'a ilişkin düşünceler	650	1,00	5,00	3,74	0,71
Covid-19'a ilişkin alınan önlemler	650	1,00	5,00	3,79	0,94

4.5. Değişkenler Arasındaki İlişki İçin Yapılan Analiz Sonuçları

Araştırmanın değişkenleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için korelasyon analizi yapılmış ve Tablo 6'da yer almaktadır. Yaşam tatmini ile koronavirüs anksiyetesi ve çok boyutlu Covid-19 ölçekleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çok boyutlu Covid-19 ölçeği ile koronavirüs anksiyetesi ölçeği arasında anlamlı pozitif ve orta düzeyde (0,431) ilişki bulunmaktadır.

Tablo 6. Araştırmanın Katılımcılarının Yaşam Tatmini, Koronavirüs Anksiyetesi ve Çok Boyutlu COVID-19 Algılarına İlişkin Korelasyon Analizi Sonuçları

Değişkenler	1	2	3	4	5	6
Yaşam Tatmini Ölçeği(1)	1					
Koronavirüs Anksiyete Ölçeği(2)	-0,051	1				
Çok Boyutlu Covid-19 Ölçeği(3)	-0,026	0,431**	1			
Covid-19'a ilişkin duygu ve davranışlar (4)	-0,054	0,515**	0,901**	1		
Covid-19'a ilişkin düşünceler (5)	-0,077	0,257**	0,838**	0,619**	1	
Covid-19'a ilişkin alınan önlemler (6)	0,099*	0,234**	0,755**	0,519**	0,507**	1

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Korelasyon analizi sonucunda elde edilen ilişkinin belirlenen hipotezler doğrultusunda etki olup olmadığının belirlenmesi için regresyon analizi yapılmıştır. Korelasyon analizinde olduğu gibi yaşam tatmini için yapılan regresyon analizi sonuçları anlamlı değildir. Koronavirüs anksiyetesinin çok boyutlu Covid-19 ölçeği üzerindeki etkisi anlamlıdır ve açıklayıcılık katsayısı %18'dir. Buna göre anksiyete arttıkça çok boyutlu Covid-19 ölçeği puanı da artmaktadır (bkz. Tablo 7).

Tablo 7. *Araştırmanın Katılımcılarının Yaşam Tatmini, Koronavirüs Anksiyetesi ve Çok Boyutlu COVID-19 Algıları Arasındaki Etkiye Yönelik Yapılan Regresyon Analizi Sonuçları*

Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişken	b	S.H.	β	t	p	R	R ²	F	p	D- W	Collinearity Statistics	
												Tolerance	VIF
Yaşam Tatmini	(Sabit)	2,992	0,080		37,365	0,000	0,051	0,003	1,716	0,191	2,018	1,000	1,000
	Koronavirüs Anksiyetesi	-0,049	0,038	-0,051	-1,310	0,191							
Yaşam Tatmini	(Sabit)	3,004	0,164		18,321	0,000	0,026	0,001	0,446	0,504	2,012	1,000	1,000
	Çok Boyutlu Covid-19 Ölçeği	-0,031	0,046	-0,026	-0,668	0,504							
Çok Boyutlu Covid-19 Ölçeği	(Sabit)	2,785	0,061		45,442	0,000	0,431	0,186	148,101	0,000	1,621	1,000	1,000
	Koronavirüs Anksiyetesi	0,351	0,029	0,431	12,170	0,000							

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada Covid-19'a yönelik tutum, yaşam tatmini ve anksiyete arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Covid-19'a yönelik tutum, yaşam tatmini ve anksiyete değişkenlerinin bir arada ele alınmasıyla, bu çalışmanın alanyazına katkı sunacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmada koronavirüs anksiyetesinin bireylerin yaşam tatminleri üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamakla birlikte, yapılan bazı çalışmalarda koronavirüs anksiyetesinin yaşam tatminine etkisinin olduğu tespit

edilmiştir. Işıktaş vd. (2022) tarafından yapılan çalışmada, katılımcıların anksiyete seviyeleri ile yaşam tatmini düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Buna göre bireylerin anksiyete düzeyleri arttıkça yaşam tatminlerinin azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada katılımcıların Covid-19'a yönelik tutumunun yaşam tatmini üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

Bu çalışmada kullanılan çok boyutlu Covid-19 ölçeği üzerinde koronavirüs anksiyetesinin anlamlı düzeyde etkisinin olduğu görülmüştür. Buna göre bireylerin koronavirüs anksiyeteleri arttıkça Covid-19'a yönelik tutumları değişebilmektedir. Pandemiye yönelik korku, endişe ve anksiyete durumu, insanların hastalığa yönelik tutum ve davranışlarını etkileyebilmektedir. Birey hastalığa yönelik yüksek düzeyde endişe taşıdığından, daha fazla korumacı tutumlar geliştirebilmektedir. Hastalık endişesi yükseldikçe, bireyin hastalığın bir an önce kontrol altına alınmasına yönelik beklentileri artabilmektedir.

Alanyazında bu değişkenleri bir arada ele alan çalışmaların sınırlı olduğu söylenebilir. Roy vd. (2020) Covid-19 pandemisi sürecinde Hint popülasyonunda bilgi, tutum, kaygı ve algılanan ruh sağlığı ihtiyacı hakkında yaptıkları çalışmada, katılımcıların son bir hafta boyunca sık sık dezenfektan, el yıkama ve maske kullandığını bildirmişlerdir. Sürekli dezenfektan, el yıkama ve maske kullanımı, katılımcıların Covid-19 enfeksiyonunu önlemek için kişisel hijyen önlemlerine yönelik artan endişe ve anksiyete durumlarını gösteren bir durumdur. Covid-19 endişesi sebebiyle, katılımcıların çoğu sosyal mesafeye dikkat etmiş, bu süreçte seyahatten kaçınmış, kendisini karantinaya almış, yeterli hijyen önlemlerini yerine getirmiş ve zaruri olmadığı sürece alışveriş yapmamıştır. Dolayısıyla bireylerin yaşadığı Covid-19 endişesi, hastalığa yönelik daha fazla duyarlılık ve farkındalık göstermelerine sebep olarak, tutum ve davranışlarını etkilemiştir. Bu bulgulardan hareketle, kişilerin Covid-19 hastalığı sürecinde yaşadıkları endişe, korku ve kaygı gibi unsurları tetikleyen duygu, davranış ve düşünceler, o kişilerin Covid-19 hastalığına yönelik tutumlarında da değişikliklere sebep olabilmektedir. Bu değişiklikler kişilerin düşüncelerine, davranışlarına ve aldıkları önlemlere yansatabilmektedir.

Araştırmanın sonuçları doğrultusunda şu hususlar önerilebilir: Bireylerin Covid-19'a yönelik sağlık anksiyetelerinin azaltılması, yaşam tatminlerinin yükseltilmesi ve psikolojik yönden sağlamaştırılmasına yönelik multidisipliner çalışmalar gerekli otoriteler tarafından yapılmalıdır. Covid-19 hastalığının ortaya çıktığı ilk günden beri, sosyal medyada çok farklı içeriklerde bilgiler yer almıştır. Ortaya çıkan bu bilgi kirliliği, bireylerin yanlış bilgilendirilmesine ve hastalığa yönelik endişelerinin

artmasına sebep olmuştur. Bu gibi durumların önüne geçebilmek için popüler iletişim araçlarının otoriteler tarafından denetlenmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir. Bu dönemde yaşanan diğer bir durum ise bireylerin Covid-19 virüsünün yayılımını hızlandıracak yanlış davranışlarda bulunmalarıdır. Bu gibi durumların önüne geçebilmek ve uygun davranışların öğretilmesi için eğitim programları düzenlenmelidir. Salgın dönemlerinde, bireylerde kaygıyı artırabilecek spekülasyon paylaşımlarının önüne geçilmesi için kamu spotlarının, sağlık profesyonelleri tarafından yapılan bilgilendirmelerin, Bakanlık el broşürleri ve sosyal medya paylaşımlarının etkili olabileceği söylenebilir.

Gelecekte yapılacak araştırmalara yönelik ise şu hususlar önerilebilir: Bu araştırma Ardahan ili ile sınırlıdır. Farklı şehirlerde ya da makro ölçekli araştırmaların yürütülmesi alanyazına katkı sağlayabilir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçların genellenebilmesi ya da meslek grupları bazında değerlendirmeler yapılabilmesi amacıyla çalışmanın daha geniş kitlelerde ya da risk grubundaki meslek gruplarında yürütülmesi önerilmektedir. Bu çalışma sadece Covid-19 hastalığına yönelik bireylerin tutumlarını, yaşam tatmini ve anksiyete düzeylerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Yapılan bu araştırma Türkiye veya dünyada yaşanan diğer doğa olayları (deprem, sel, çığ gibi) ya da belirli durumlar sebebiyle ortaya çıkan kaotik olaylar (savaş, salgın hastalık vb.) özelinde incelenebilir. Bu çalışmada yer alan değişkenlere ek olarak, konuyla ilgili olabilecek başka değişkenlere (genel kaygı düzeyi, umutsuzluk, tükenmişlik vb.) de yer verilerek çalışmanın farklı boyutları ortaya konulabilir.

KAYNAKÇA

- Alpar, R. (2022). *Spor sağlık ve eğitim bilimlerinden örneklerle uygulamalı istatistik ve geçerlik güvenirlik: SPSS'de çözümleme adımları ile birlikte*. Detay Yayıncılık, Ankara.
- Aşan Y., & Erenler, A. (2008). İş tatmini ve yaşam tatmini ilişkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 13(2), 203-206.
- Bıçer, İ., Çakmak, C., Demir, H., & Kurt, M. E. (2020). Koronavirüs anksiyete ölçeği kısa formu: Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, 25(1), 216-225. <https://doi.org/10.21673/anadoluklin.731092>
- Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., & Rubin, G. J. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. *The Lancet*, 395(10227), 912-920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
- Çınar, Ö., & Özyılmaz, F. Z. (2019). İş tatmini ile yaşam tatmini arasındaki ilişki: Bayburt Üniversitesinde bir uygulama. *İğdir Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 17, 533-556.
- Çutuk, Z. A. ve Kaya, M. (2018). Depresyon, anksiyete ve stres ölçeği lise formu: Türkçe geçerlik ve güvenirliği. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*, 17(68), 1327-1336.
- Dağlı, A., & Baysal, N. (2016). Yaşam doyumu ölçeğinin Türkçeye uyarlanması: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*, 15(59), 1250-1262. <https://doi.org/10.17755/esosder.263229>
- Diener, E., Emmons, R. A., Larsen, R. J., & Griffin, S. (1985). The satisfaction with life scale. *Journal of Personality Assessment*, 49(1), 71-75. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4901_13
- Durak Batıgün, A., & Şenkal Ertürk, İ. (2020). Çok boyutlu COVID-19 ölçeği geliştirme, geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Nesne Psikoloji Dergisi*, 8(18), 406-421. <https://doi.org/10.7816/nesne-08-18-04>
- Erdoğdu, Y., Koçoğlu, F., & Sevim, C. (2020). COVID-19 pandemisi sürecinde anksiyete ile umutsuzluk düzeylerinin psikososyal ve demografik değişkenlere göre incelenmesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 23(Ek 1), 24-37. <https://doi.org/10.5505/kpd.2020.35403>
- Geniş, B., Gürhan, N., Koç, M., Geniş, Ç., Şirin, B., Çırakoğlu, O. C., & Coşar, B. (2020). Development of perception and attitude scales related with COVID-19 pandemia. *Pearson Journal of Social Sciences and Humanities*, 5(7), 306-328. <https://doi.org/10.46872/pj.127>
- Güler, B. (2019). *Algılanan stresin yaşam tatminine etkisi: Özel güvenlik görevlileri üzerine bir araştırma* [Yüksek Lisans Tezi]. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Bolu.
- Haybron, D. M. (2004). *Happiness and the importance of life satisfaction*. Department of Philosophy, Rutgers University. <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=867402452c582f34525b461749c->

c314a4800e787 adresinden 15 Ekim 2022 tarihinde alınmıştır.

- Işıktaş, S., Özsat, K., & Lesinger, F. Y. (2022). Covid-19 pandemi sürecinde bireylerin anksiyete ve yaşam doyumu düzeylerinin incelenmesi. *Uluslararası Türk Kültür Coğrafyasında Sosyal Bilimler Dergisi*, 7(1), 65-75.
- Kanat, M. H., Arı A. G., & Arslan, K. (2021). Covid-19 salgınına yönelik tutum ölçeği geliştirme çalışması. *Asya Studies*, 5(18), 1-19. <https://doi.org/10.31455/asya.935591>
- Karakaş, M. (2020). Covid-19 salgınının çok boyutlu sosyolojisi ve yeni normal meselesi. *İstanbul Üniversitesi Sosyoloji Dergisi*, 40(1), 541-573. <https://doi.org/10.26650/SJ.2020.40.1.0048>
- Kartal, M., Dikici, İ. C., & Tülüce, D. (2022). Bir hastaneye başvuran bireylerin Covid-19 hastalığı ve Covid-19 aşısına yönelik algı ve tutumları. *Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 184-194.
- Koparal, B., & Hocaoglu, Ç. (2022). Pandeminin gebeler üzerine psikolojik etkileri: Bir gözden geçirme. *Jinekoloji- Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 19(2), 1320-1325. <https://doi.org/10.38136/jgon.897649>
- Lee, S. A. (2020). Coronavirus anxiety scale: A brief mental health screener for COVID-19 related anxiety. *Death Studies*, 44(7), 393-401. <https://doi.org/10.1080/07481187.2020.1748481>
- Li, S., Wang, Y., Xue, J., Zhao, N., & Zhu, T. (2020). The impact of COVID-19 epidemic declaration on psychological consequences: A study on active Weibo users. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(6), 1-9. <https://doi.org/10.3390/ijerph17062032>
- Liu, S., Yang, L., Zhang, C., Xiang, Y. T., Liu, Z., Hu, S., & Zhang, B. (2020). Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak. *The Lancet Psychiatry*, 7(4), 17-18. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30077-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30077-8).
- Özdevecioğlu, M. (2003). İş tatmini ve yaşam tatmini arasındaki ilişkinin belirlenmesine yönelik bir araştırma. *II. Ulusal Yönetim ve Organizasyon Kongresi*, Afyon, 695-710.
- Özdevecioğlu, M., & Çakmak Doruk, N. (2015). Organizasyonlarda iş-aile ve aile iş çatışmalarının çalışanların iş ve yaşam tatminleri üzerindeki etkisi. *Erciyes Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 33, 69-99.
- Roy, D., Tripathy, S., Kar, S. K., Sharma, N., Verma, S. K., & Kaushal, V. (2020). Study of knowledge, attitude, anxiety & perceived mental healthcare need in Indian population during COVID-19 pandemic. *Asian Journal of Psychiatry*, 51, 102083. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102083>
- Şener Taşkın, E. (2002). *Hemşirelerin iş doyum düzeyleri ile genel yaşam doyum düzeyleri ilişkisi (Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi örneği)*. (Yüksek Lisans Tezi). Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- T. C. Sağlık Bakanlığı. (2020). *COVID-19 nedir?* <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66300/covid-19-nedir.html> adresinden 8 Ekim 2022 tarihinde alınmıştır.

- Tükel, Y. (2021). Covid-19 sürecinde rekreatif faaliyetlere katılan bireylerin psikolojik sağlık düzeylerinin incelenmesi. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(1), 91-104.
- Türk Kızılayı. (2021). *Covid-19'a ilişkin bilgi, tutum ve uygulama (KAP) değerlendirme çalışması 3. tur*. Toplum Temelli Göç Programları. Haziran 2021.
- Türk Tabipler Birliği. (TTB). (2020). *Covid-19 pandemi değerlendirme raporu*, Ankara. <https://evrimagaci.org/koronavirus-turleri-nelerdir-en-agresif-koronavirus-turu-hangisidir-8489> adresinden 15 Şubat 2022 tarihinde alınmıştır.
- Türkçapar, H. (2004). Anksiyete bozukluğu ve depresyonun tanınal ilişkileri. *Klinik Psikiyatri*, 4, 12-16.
- Ünal, M., & Gücük, S. (2021). Covid-19 pandemisi ve koruyucu davranışların bireyler üzerindeki psikolojik etkilerinin değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 15(4), 837-845.
- Yavuzer, Y., & Çivilidağ, A. (2014). Sağlık çalışanlarında iş yerinde mobbing ile yaşam doyumu arasındaki ilişkide depresyonun aracı rolü. *The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 27, 115-125. <https://doi.org/10.5350/DAJPN2014270203>
- Yiğitoğlu, E. T., Karadede, H., Karadede, Ö., Karaali, R., & Aydın, E. (2021). COVID-19 tanılı bireylerin anksiyete ve depresyon düzeylerinin belirlenmesi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 25(2), 51-59.

Bölüm 4

SAFRAN BİTKİSİNİN FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN FARMAKOLOJİK YÖNDEN İNCELENMESİ

Serap KORKMAZ¹

¹ Öğr. Gör. Kayseri Üniversitesi, Safiye Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksekokulu Veterinerlik Bölümü Orcid: 0000-0002-8119-8471

Giriş

Safran bitkisi (*Crocus sativus* L.), tarihsel süreçte hem gastronomi hem de tıbbi alanlarında önemli bir yere sahip olmuştur (**Boskabady, M. H., ve ark.,2016**). Asya kökenli olmasına rağmen günümüzde küresel ölçekte yetiştirilen safran, sağlık alanında biyolojik ve farmakolojik potansiyel açıdan giderek artan bir ilgiyle araştırılmaktadır. Safranın fitokimyasal bileşenleri, onun farmakolojik etkilerini açıklamak için temel oluşturmaktadır. Bu çalışma, safran bitkilerinin oluşturduğu aktif bileşenler, bu düzenli biyolojik aktivitelerini ve farmakolojik gelişmeleri özetleyen bir şekilde ele almayı amaçlamaktadır.

1. Safran Bitkisi ve Genel Özellikleri

Safran bitkisi (*Crocus sativus* L.), tarihi boyunca kültürel, tıbbi ve gastronomik birçok alanda kullanılmış olan, Zambakgiller (Iridaceae) familyasına ait çok yıllık bir bitkidir. Safranın tarihçesi, özellikle eski medeniyetlere dayanır ve modern dünyada da hem baharat hem de doğal ilaç olarak büyük bir öneme sahiptir (**C. H. M. Van der Werf, 2015**). Safran bitkisi, sadece görsel güzelliğiyle değil, aynı zamanda içeriğindeki aktif bileşiklerle de bilimsel ilgiyi çekmektedir. Bu başlık altında, safranın botanik özellikleri, yetiştirilme koşulları, ekonomik önemi ve geleneksel kullanımı üzerine daha detaylı bir inceleme yapılacaktır.

1.1. Botanik Özellikler

Safran bitkisi, mor renkli çiçekler açan, 10-30 cm boyunda dolgulu, yer örtücü özelliği gösteren ve genellikle soğanlı bir yapıya sahip çok yıllık bir bitkidir. Safranın çiçeklerinde mor çiçek tek bir pistil içermektedir (**Chung, J., ve ark.,2015**). Safran bitkisinin bir çiçeğinden yalnızca üç adet pistil elde edilebilmesi, bu baharatın son derece değerli ve pahalı olarak sınıflandırılabilir. Safran bitkisinin mor çiçekleri, sadece ilkbahar sonlarında veya sonbahar başlarında açar ve bu çiçeklerden yalnızca üç adet kırmızımsı pistil (dişi organ) elde edilir. Bu pistiller, safranın en değerli kısmını oluşturur çünkü safranın kendine has özellikleri, bu pistillerdeki önemli kimyasal bileşikler (krosin, safranal, pikrokrosin) için kaynaktır. Safran bitkisi, soğanları büyüyerek gelişimi sürdürür ve yıl boyunca yeni sürgünler oluşur (**Escribano, J ve ark., 2013**).

1.2. Tarihi ve Kültürel Bağlantılar

Safran bitkisinin tarihi, yaklaşık 3.500 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. İlk olarak Mezopotamya, Mısır ve İran bölgelerinde yetiştirilmeye başlanmış olup, zamanla Akdeniz bölgesine, Hindistan'a ve daha geniş alanlara yayılmıştır. (**Ghasemi, K., Asgary, S. 2019**). Safran, antik Mı-

sır'da dini törenlerde, parfüm yapımında ve ilaç olarak kullanılmıştır. Ayrıca, MÖ 10. yüzyıldan itibaren, Yunan ve Roma uygarlıkları safranı tıbbi amaçlarla kullanmış, farklı hastalıkların tedavisinde yer vermiştir. Eski Yunan'da safranin özellikle göz hastalıkları, sindirim rahatsızlıkları ve ruhsal bozukluklar için kullanıldığı bilinmektedir. (Hosseini, M., Asghari, M. 2020).

Safran, aynı zamanda eski Pers imparatorluğunda lüks bir malzeme olarak kabul edilmiştir. Persler, safranı hem tıbbi tedavilerde hem de yemeklerde kullanmışlardır. Aynı şekilde, Orta Asya'da da safran, geleneksel tedavi yöntemlerinde yer almış ve tıbbın gelişimine katkıda bulunmuştur (Khaki, A., Taghizadeh, M. Ve ark.,2019). Günümüzde ise, safran, özellikle Hindistan, İran, İspanya ve Yunanistan gibi ülkelerde yetiştirilmeye devam edilmekte ve modern tıbbın bir parçası haline gelmiştir.

1.3. Yetiştirilme Koşulları

Safranın sağlıklı bir şekilde yetiştirilebilmesi için ılıman iklim koşullarına ihtiyaç vardır. Bu bitki, soğuk kışlar ile sıcak yazlar arasında belirgin bir geçiş süreci yaşadığı ve optimum gelişimini göstermektedir. Bu nedenle, Akdeniz İklimi'ne uygun bölgelerde yetişmektedir (Khazdair, 2017). Ayrıca safran bitkisi yalnızca uygun sıcaklık koşulları değil, aynı zamanda yeterli güneş ışığına da ihtiyaç duymaktadır. Güneş ışığı, başlangıç metabolizmasında önemli bir rol oynayarak, aktif bileşenlerin sentezlenmesinde kritik bir faktör olarak işlev görmektedir.

- **Toprak Özellikleri:** Safran bitkisi, iyi drene olmuş ve hafif alkali özellik gösteren toprakları tercih etmektedir. Toprağın pH değeri genellikle 7 ile 8 arasında olmalıdır. Ayrıca Toprak, organik maddeler açısından zengin olmalı, ancak suyun birikmesine neden olacak kadar ağır olmamalıdır (Khorsand, S., Tohid, H. ve ark.,2021).

- **Sıcaklık ve Yağış:** Safran bitkisi, yıl boyunca 12°C ile 20°C arasındaki sıcaklıklarda en iyi şekilde büyür. Aşırı sıcaklıklar ve yüksek nem, bitkinin verimini olumsuz yönde etkilemektedir (Kian, Z., Shaterzadeh, M.2021). Yağış miktarı, safran yetiştiriciliğinde çok önemli değildir, çünkü safran, kuraklığa dayanıklı bir bitki olarak bilinmektedir. Ancak, fazla su birikintisi, bitkinin köklerini çürütüp sağlıklı büyümeyi engelleyebilir.

1.4. Ekonomik Önemi ve Yetiştiriciliği

Safran üretimi, özellikle Hindistan, İran ve İspanya gibi ülkelerde ekonomik olarak büyük bir yer tutmaktadır. İran, dünya çapında en büyük

safran üreticisi olup, dünya üretiminin yaklaşık %90'ını elinde bulundurmaktadır. (Kian, 2020). Hindistan, özellikle Jammu ve Keşmir bölgesinde safran yetiştiriciliği yapmaktadır. Türkiye'de de, özellikle Isparta ve Sivas gibi bölgelerde safran yetiştiriciliği yaygındır, ancak küresel üretim içinde küçük bir paya sahiptir.

Safran üretimi, gelişmekte olan ülkeler için önemli bir gelir kaynağıdır ve aynı zamanda geleneksel tarım yöntemlerinin sürdürülmesine olanak sağlamaktadır. Bununla birlikte, safran üreticilerinin karşılaştığı zorluklar arasında, iş gücü maliyetleri, iklim değişikliği ve hastalıklar yer almaktadır (López, V., Sánchez, A. ve ark., 2018).

1.5. Geleneksel Kullanım Alanları

Safran, geleneksel olarak çeşitli yöntemlerle kullanılmıştır. Yemeklerde kullanılan safran, özellikle pilav, çorba ve tatlılarda renk ve lezzet katmak için tercih edilmektedir. Ayrıca, safranın geleneksel tıpta da geniş bir kullanım alanına sahiptir (Lopresti, A. L. 2017).

- **Tıbbi Kullanım:** Geleneksel tıpta safran, özellikle sindirim sorunları, adet düzensizlikleri, cilt hastalıkları, baş ağrıları ve depresyon gibi durumların tedavisi kullanılmıştır. Safranın antibakteriyel, antifungal ve anti-inflamatuvar özellikleri, onu geleneksel tedavilerde değerli, önemli bir bitkisel hale getirir.

- **Parfüm ve Kozmetik Ürünleri:** Safran, geleneksel parfüm yapımında ve kozmetik ürünlerde de kullanılır. Özellikle safranın hoş kokusu, parfüm sanayisinde değerli bir bileşen olarak kabul edilmektedir.

1.6. Sağlık Üzerindeki Etkileri

Modern araştırmalar, safranın sağlık üzerindeki potansiyel faydalarını giderek daha fazla ortaya koymaktadır. Safran, antioksidan etkilerinin yanı sıra, sinir sistemi üzerinde yatıştırıcı etkiler göstererek anksiyete, depresyon ve stres gibi durumları hafifletebilir. Ayrıca, safranın kardiyovasküler sağlığı iyileştirdiği, kanser hücrelerinin büyümesini engellediği ve bağışıklık sistemini güçlendirdiği bilimsel çalışmalarla doğrulanmıştır (Moghadam, A., Asgarian ve ark., 2020).

2. Safranın Kimyasal Bileşenleri

Safran bitkisi, içerdiği kimyasal bileşenlerle, pek çok farmakolojik etkiyi gösterme kapasitesine sahip önemli bir bitkidir (Mousavi, S. H., Farhadi, N. 2021). Safranın kimyasal yapısı, farklı biyolojik aktiviteler ve terapötik özellikler sergileyen bir dizi aktif bileşen içermektedir. Bu bileşikler, safranın antioksidan, anti-inflamatuvar, antikanser ve nörolojik

etkilerinin temel kaynağını oluşturur. Safranın ana bileşenleri arasında **krosin, safranal, pikrokrosin, flavonoidler, karotenoidler ve fenolik bileşikler** yer almaktadır. Her bir bileşik, safranın sağlık üzerindeki etkilerini çeşitli yollarla şekillendirir.

2.1. Krosin

Krosin, safranın renk veren karotenoid bileşiği olup, safranın en önemli aktif bileşiklerinden biridir (**Nasiri, S., & Rezaee, R. 2020**). Kimyasal olarak, krosin, β -karotenin glikozit türevlerinden biridir ve safranın canlı sarı renginin yapısında rol oynamaktadır. **Krosin**'in farmakolojik özellikleri, özellikle antioksidan ve antikanser etkileriyle ilişkili olup, bu yönüyle sağlık alanında önemli bir potansiyele sahiptir.

- **Antioksidan Etki:** Krosin, serbest radikalleri nötralize edebilen güçlü bir antioksidandır. Bu özellik, hücrelerde oksidatif stresin azalmasını sağlar, böylece yaşlanmayı yavaşlatır ve hücre hasarları engellemektedir. Krosin, özellikle nörolojik hastalıklar gibi durumlarda, beyin hücrelerinin oksidatif hasara karşı korunmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi kronik hastalıkların gelişme riskini azaltmada da önemli bir rol oynamaktadır.

- **Antikanser Etki:** Krosin, kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe edebilir. Çeşitli çalışmalarda, özellikle meme kanseri, karaciğer kanseri ve kolon kanseri hücreleri üzerinde yapılan testlerde, krosin'in kanser hücrelerinin büyümesini engellediği ve apoptotik (programlanmış hücre ölümü) süreçleri tetiklediği gözlemlenmiştir. Bu mekanizma, krosin'in kanser tedavisindeki potansiyelini ortaya koymaktadır.

2.2. Safranal

Safranal, safranın kendine özgü kokusundan sorumlu olan ve aynı zamanda uçucu yağ bileşeni olarak bulunan bir bileşiktir. Kimyasal olarak safranal, aldehit sınıfına ait bir organik bileşik olup, safranın terapötik etkilerinin önemli bir rol oynar.

- **Antidepresan Etki:** Safranal, nörotransmitterlerin, özellikle serotonin ve dopamin seviyelerinin düzenlenmesinde etkilidir. Bu mekanizma, safranalin antidepresan etkisinin temelini oluşturur (**Parvizi, A., Mottaghipisheh, J. Ve ark., 2019**). Klinik çalışmalarda, safranalin depresyon semptomlarını iyileştirebileceği ve hastaların ruh halini iyileştirebileceği gösterilmiştir. Safranal, beyin kimyasallarının dengelemesinde rol oynayarak, anksiyete bozukluklarını da tedavi edebilir.

- **Anksiyolitik Etki:** Safranal, kaygı ve anksiyetenin azaltılmasına yardımcı olabilir. Bunun nedeni, safranalin merkezi sinir sistemi üzerin-

deki düzenleyici etkileridir. Anksiyolitik etkisi sayesinde, safranalin psikolojik durumları iyileştirme potansiyeli vardır. Bazı klinik çalışmalar, safranalin kısa vadeli kullanımının anksiyete seviyelerini azaltabileceğini göstermiştir.

2.3. Pikrokrosin

Pikrokrosin, safranin karakteristik acı tadını sağlayan temel bileşenlerinden biridir ve farmakolojik özellikleri ile öne çıkmaktadır. Bu bileşik, özellikle sindirim sistemi üzerindeki olumlu etkileriyle bilinmekte ve safranin aktif fenolik bileşenlerinden biri olarak tanımlanmaktadır (**Pas-hooreh, F., Shaterzadeh, M. ve ark.,2018**). Pikrokrosin, diğer önemli safran bileşenleri olan krosin ve safranal ile birlikte sinerjik bir etki göstererek biyolojik aktivitelere katkıda bulunur. Bu sinerji, safranin hem tıbbi hem de beslenme açısından değerini artıran önemli bir faktördür.

- **Antienflamatuvar Etki:** Pikrokrosin, vücuttaki iltihaplanmayı azaltıcı özelliklere sahiptir. Bağırsaklarda ve mideye ait iltihaplı hastalıkların tedavisinde, pikrokrosinin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Pikrokrosin'in bu etkisi, inflamasyonla ilişkili moleküllerin üretiminin inhibe edilmesiyle gerçekleşir.

- **Sindirim Sistemi Üzerindeki Etkiler:** Pikrokrosin, sindirim sistemi üzerinde rahatlatıcı etkiler yapabilir. Safranin geleneksel kullanım şekillerinde, mide ağrıları ve hazımsızlık gibi rahatsızlıkları tedavi etme amacıyla pikrokrosin içeren safran kullanılmaktadır. Ayrıca, safran, mide asidinin düzenlenmesine de yardımcı olmaktadır.

2.4. Flavonoidler ve Fenolik Bileşikler

Safran, aynı zamanda önemli miktarda flavonoid ve fenolik bileşenler içermektedir. Bu bileşenler, güçlü antioksidan özellikleri ile bilinir ve vücudu serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasara karşı korumaktadır (**Pradhan, D., & Rao, P. Ve ark.,2021**). Bu özellikleri sayesinde safran, genel sağlık üzerinde olumlu etkiler yaratarak çeşitli hastalıklara karşı korunmada önemli bir rol oynamaktadır.

- **Flavonoidler:** Safran, quercetin, kaempferol ve luteolin gibi güçlü flavonoid bileşenler içermektedir. Bu flavonoidler, hücrelere zarar veren serbest radikalleri etkili bir şekilde temizleyerek oksidatif stresin azaltılmasında önemli bir rol oynar (**Ranjbaran, M., Ghaffari, S. 2019**). Ayrıca, bilimsel çalışmalar flavonoidlerin, kanser hücrelerinin büyümesini engelleyici etkiler gösterdiğini ve bağışıklık sistemini güçlendirme potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu özellikler, safranin farmakolojik ve sağlık açısından önemini daha da artırmaktadır.

- **Fenolik Bileşikler:** Safranın içerdiği fenolik bileşikler de antioksidan aktivite gösterir ve özellikle kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde rol oynar. Safranın fenolik bileşenleri, vücutta iltihaplanmayı azaltabilir ve kalp sağlığını iyileştirebilir.

2.5. Karotenoidler

Karotenoidler, safran bitkisinin en belirgin bileşenleri arasında yer almakta olup, bitkinin karakteristik ana renginden sorumludur. Beta-karoten ve zeaksantin gibi karotenoidler, güçlü antioksidanlardır (Sabeti, M., Poursina, ve ark., 2017). Bu bileşikler, göz sağlığının korunmasında, cilt yaşlanmasının yavaşlatılmasında ve bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Safranın içerdiği karotenoidler, bu nedenle hem beslenme hem de tıbbi uygulamalar açısından büyük bir değer taşımaktadır.

3. Safranın Farmakolojik Özellikleri

Safran, geleneksel tıpta binlerce yıl boyunca kullanılmış, modern bilimsel araştırmalarla da çok sayıda farmakolojik etkiye sahip olduğu kanıtlanmış bir bitkidir (Sadeghi, N., Farhadi, ve ark., 2020). Safranın farmakolojik özellikleri, içerdiği aktif bileşikler (krosin, safranal, pikrokrosin, flavonoidler, fenolik bileşikler ve karotenoidler gibi) ile yakından ilişkilidir. Bu bileşikler, safranın vücutta çeşitli biyolojik etkiler yaratmasını sağlar ve sağlık üzerindeki çok yönlü etkilerini ortaya koymaktadır.

3.1. Antioksidan Etki

Safran, içerdiği güçlü antioksidan bileşikler sayesinde hücrelere zarar veren serbest radikalleri etkili bir şekilde nötralize etmektedir. Bu özellik, oksidatif stresin önlenmesinde kilit bir rol oynamaktadır. Oksidatif stres, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik bozukluklar gibi pek çok kronik hastalığın temel nedenlerinden biri olarak bilinmektedir. Safranın antioksidan etkileri, yalnızca bu hastalıklara karşı koruma sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda yaşlanma sürecini yavaşlatarak genel hücresel sağlığın korunmasına katkıda bulunmaktadır. Bu etkinin temelinde, özellikle krosin ve safranal gibi safranın aktif bileşenlerinin sinerjik etkileri yer almaktadır (Sadeghi, N., Khodami, ve ark., 2020).

3.2. Anti-inflamatuvar Etki

Safran, anti-inflamatuvar özelliklere sahip olup, iltihaplanma süreçlerini modüle eder. Çeşitli çalışmalarda safranın, prostaglandinler ve diğer inflamasyonla ilişkili molekülleri inhibe edebileceği gösterilmiştir. Bu özellik, safranı romatizmal hastalıklar, artrit ve diğer iltihaplı durum-

ların tedavisinde faydalı kılar. Pikrokrosin, safranal ve flavonoidler, bu anti-inflamatuvar etkinin arkasındaki başlıca bileşiklerdir.

3.3. Antikanser Etki

Safran, kanser hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını engelleyebilen çeşitli biyolojik mekanizmalar sergilemektedir. Bu süreçte, safranin temel bileşenleri olan krosin, safranal ve pikrokrosin, önemli rol oynamaktadır. Bu bileşenler, kanser hücrelerinin hücre döngüsünü durdurarak, apoptoz (programlanmış hücre ölümü) mekanizmasını tetikleyebilmekte ve tümör metastazını engelleyebilmektedir (Shafiee, M., Behravan, J. 2021). Özellikle meme kanseri, karaciğer kanseri ve kolon kanseri üzerinde yapılan araştırmalar, safranin bu tür kanser hücreleri üzerindeki etkilerini destekleyen bulgular ortaya koymuştur. Safranin bu farmakolojik özellikleri, onu kanser tedavisinde destekleyici bir seçenek olarak ön plana çıkarmaktadır.

3.4. Antidepresan ve Anksiyolitik Etki

Safran, depresyon ve anksiyete gibi ruhsal bozuklukların tedavisinde de etkili olabilir. Safranal, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin seviyelerini düzenleyerek ruh halini iyileştirir. Klinikte yapılan çalışmalar, safranin antidepresan etkilerini doğrulamış, özellikle hafif ve orta şiddetteki depresyon vakalarında etkili olduğu görülmüştür (Shahrajabian, M. H., Cheng, Q. Ve ark.,2020). Ayrıca, safranin anksiyete bozuklukları üzerinde de rahatlatıcı ve yatıştırıcı etkileri olduğu belirlenmiştir.

3.5. Nörolojik Etki

Safran, nörolojik hastalıkların tedavisinde önemli bir potansiyele sahiptir. İçerdiği aktif bileşenler olan krosin ve safranal, oksidatif stresin neden olduğu beyin hücre hasarını azaltarak sinir hücrelerinin korunmasına ve yenilenmesine katkı sağlamaktadır (Shan, Y., & Wu, ve ark.,2019). Bu nöroprotektif etkiler, Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavi süreçlerinde umut vaat etmektedir. Ayrıca, safranin nörolojik etkilerinin bir diğer boyutu, beyindeki serotonin ve dopamin seviyelerini dengeleyerek beyin fonksiyonlarını iyileştirme kapasitesidir. Bu özellikler, safranı hem tedavi edici hem de koruyucu bir doğal bileşen olarak öne çıkarmaktadır.

3.6. Kardiyovasküler Etki

Safran, kalp ve damar sağlığını destekleyici önemli özellikler taşımaktadır. Güçlü antioksidan etkileri sayesinde, damarların içerisinde plak birikimini engelleyerek arteriyel sertleşme (ateroskleroz) sürecini yavaşlatma potansiyeline sahiptir. Bunun yanı sıra, safranin kan basıncını düzenleyici ve kolesterol seviyelerini iyileştirici etkileri, kardiyovasküler

hastalık riskini azaltabileceğini göstermektedir (Zhang, H., & Zhai, ve ark.,2018). Bu özellikler, safranın yalnızca genel sağlık açısından değil, aynı zamanda kalp ve damar sağlığını koruma açısından da dikkate değer bir doğal bileşen olduğunu vurgulamaktadır.

4. Klinik Araştırmalar ve Uygulamalar

Safranın farmakolojik özellikleri üzerine yapılan klinik araştırmalar, bu bitkinin çeşitli hastalıkların tedavisindeki etkinliğini ve güvenliğini incelemektedir. Klinik çalışmalar, safranın sağlık üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için yapılmış ve bir dizi olumlu sonuç elde edilmiştir.

4.1. Depresyon ve Anksiyete Üzerine Klinik Çalışmalar

Birçok klinik araştırma, safranın depresyon tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada, safran ekstresi ile tedavi edilen hastalarda, plasebo grubuna kıyasla daha belirgin bir depresyon semptomlarının azaldığı gözlemlenmiştir (Zhang, J., Li, ve ark.,2015). Safranın etki mekanizması, serotonerjik ve dopaminerjik yollar üzerinden gerçekleşmektedir. Ayrıca, anksiyete üzerine yapılan bir diğer klinik çalışma, safranın anksiyolitik etkilerinin, farmakolojik tedaviye alternatif olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

4.2. Kanser Tedavisi Üzerine Klinik Çalışmalar

Safranın kanser tedavisindeki rolü üzerine yapılan klinik araştırmalar da umut vericidir. Krosin ve safranalin, kanser hücrelerinin büyümesini inhibe etme ve apoptozu (hücre ölümü) tetikleme özellikleri klinik çalışmalarda test edilmiştir (Zorofchian, S., Hamishehkar, ve ark.,2017). Özellikle meme kanseri ve kolon kanseri gibi türlerde, safran ekstrelerinin tedaviye destek amacıyla kullanılabileceği öngörülmüştür.

4.3. Nörolojik Hastalıklar Üzerine Klinik Çalışmalar

Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve diğer nörolojik rahatsızlıklar üzerine yapılan klinik çalışmalarda, safranın nöroprotektif etkileri gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, safran takviyesi ile tedavi edilen Alzheimer hastalarında bilişsel fonksiyonların iyileştiği, beyin yapısındaki hasarın azaldığı bulunmuştur (Castellani, RJ, Rolston, RK, Smith, ve ark.,2010). Parkinson hastalığına yönelik klinik çalışmalar da, safranın hastalığın semptomlarını hafifletebileceğini göstermektedir.

4.4. Kardiyovasküler Etkiler Üzerine Klinik Çalışmalar

Safranın kardiyovasküler sağlığı iyileştirici etkileri üzerine yapılan klinik çalışmalar, safranın kan basıncını düşürebileceğini ve kolesterol

seviyelerini düzenleyebileceğini göstermektedir (Altun, H., Çapar, A. Ve ark.,2022). Özellikle hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi hastalıkların tedavisinde safranın kullanımı üzerine olumlu bulgular elde edilmiştir.

5. Güvenlik ve Yan Etkiler

Safran, genellikle güvenli kabul edilen bir bitkisel takviyedir. Ancak, yüksek dozlarda kullanımı bazı yan etkilerle sonuçlanabilir. Safranın güvenliği hem klinik araştırmalar hem de geleneksel kullanım deneyimleriyle desteklenmiştir (Andarabı, F. F., Hassan, ve ark.,2017). Yine de herhangi bir bitkisel takviyede olduğu gibi, safran kullanımı öncesinde dikkatli olunmalı ve uzman görüşü alınmalıdır. Bu, olası yan etkilerin ve doz aşımının önüne geçmek için önemlidir.

5.1. Güvenlik

Safran, geleneksel olarak gıda ve ilaçlarda güvenli bir şekilde kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) gibi kuruluşlar, safranın gıda takviyesi olarak kullanımını onaylamıştır (Gümüş,2021). Bununla birlikte, safranın güvenliği, doğru dozda kullanımıyla doğrudan ilişkilidir. Safranın normal dozları genellikle günde 30 mg ile 200 mg arasında değişir ve bu dozlarda safran, herhangi bir ciddi yan etki göstermez.

5.2. Yan Etkiler

Yüksek dozda safran kullanımı, bazı yan etkileri tetikleyebilir. Bu yan etkiler arasında mide bulantısı, baş dönmesi, cilt döküntüleri, baş ağrısı ve düşük kan basıncı yer alabilir. Ayrıca, safran, bazı kişilerde alerjik reaksiyonlara neden olabilir, bu nedenle hassas bireylerde dikkatli kullanılması önerilir (Rezaeieh, K. A. P., Vaziri, ve ark.,2012).

5.3. Gebelik ve Emzirme

Safranın gebelikte ve emzirme döneminde kullanımı konusunda dikkatli olunması gerekir. Yüksek dozlarda safran, uterus kasılmalarına yol açabilir ve düşük riskini artırabilir. Bu nedenle, hamilelik sırasında safran kullanımı sınırlı olmalı ve bir sağlık profesyoneline danışılmalıdır (Sabuncuo, T., Kılıç, ve ark.,2020).

5.4. Etkileşimler

Safran, bazı ilaçlarla etkileşime girebilir ve bu durum özellikle antikoagülan (kan sulandırıcılar) ve antidiabetik ilaçlar için geçerlidir. Bu ilaçlarla birlikte safran kullanımı dikkat gerektiren bir durumdur. Dolayısıyla, herhangi bir ilaç tedavisi gören bireylerin safran kullanmadan

önce mutlaka bir sağlık profesyoneline danışması büyük önem taşımaktadır. Bu adım, olası etkileşimlerin ve yan etkilerin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (Yıldırım, M. U., Hajyazadeh, ve ark.,2017).

6. Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Safran bitkisi, sahip olduğu fitokimyasal bileşenlerle önemli farmakolojik etkiler gösteren bir bitkidir. Bu özellikleri sayesinde, safranın tıbbi alanlarda, özellikle nörolojik, kardiyovasküler ve kanser tedavisi gibi alanlarda kullanılma potansiyeli büyüktür. Ancak, safranın klinik uygulamalarının daha geniş çapta doğrulanabilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Ayrıca, sürdürülebilir safran üretimi ve kaliteli safran temini, bu değerli bitkinin gelecekteki potansiyelini daha da artıracaktır.

KAYNAKÇA

1. Altun, H., & Çapar, A. G. (2022). Kardiyovasküler Hastalıklarda Bağırsak Metabolitlerinin Rolü. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 50(2), 100-109.
2. Andarabı, F. F., & Hassan, A. T. (2017). Aromatik ve tıbbi bitkilerin aile çiftçilerinin sosyo-ekonomik kalkınmasındaki rolü: safran örneği. *Uluslararası Kültürel Ve Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 3(1), 1-18.
3. Boskabadı, M. H., & Asl, M. N. (2016). The effects of saffron on human health: A review of its pharmacological properties. *Journal of Pharmacological Sciences*, 131(4), 235-243. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2016.04.003>
4. C. H. M. Van der Werf, M. (2015). Saffron in clinical practice: A review of the evidence for its health benefits. *European Journal of Integrative Medicine*, 7(4), 442-450. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2015.05.002>
5. Castellani, RJ, Rolston, RK, & Smith, MA (2010). Alzheimer hastalığı. *Ayda bir hastalık: DM*, 56 (9), 484.
6. Chung, J., & Kim, S. (2015). Saffron and its constituents in the management of inflammatory diseases: A review of preclinical and clinical studies. *Journal of Inflammation*, 12(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s12950-015-0071-0>
7. Escribano, J., & Alonso, G. L. (2013). Saffron (*Crocus sativus* L.) phytochemistry and its effects on human health: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(9), 13373-13391. <https://doi.org/10.3390/ijms140913373>
8. Ghasemi, K., & Asgary, S. (2019). Safety and efficacy of saffron in clinical trials: A review. *Food & Function*, 10(10), 6614-6631. <https://doi.org/10.1039/c9fo01968j>
9. Gümüş, Y. (2021). Safranbolu yöresinde safran bitkisi ve safran kültürü üzerine halkbilimsel bir inceleme. *trk dergisi*, 2(1), 1-23.
10. Hosseini, M., & Asghari, M. (2020). The effects of *Crocus sativus* L. in anxiety, depression, and insomnia treatment: A systematic review of clinical studies. *Journal of Psychopharmacology*, 34(2), 225-236. <https://doi.org/10.1177/0269881119893702>
11. Khaki, A., & Taghizadeh, M. (2019). Saffron and its active constituents in the treatment of depression: A systematic review of clinical trials. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 44(6), 809-816. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13012>
12. Khazdair, M. R., & Dorkoosh, F. A. (2017). Pharmacological properties of *Crocus sativus* and its therapeutic applications. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 69(10), 1249-1261. <https://doi.org/10.1111/jphp.12732>
13. Khorsand, S., & Tohid, H. (2021). Saffron in the management of metabolic syndrome: A review of clinical and experimental studies. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 87, 108554. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108554>

14. Kian, Z., & Shaterzadeh, M. (2021). The effect of saffron on oxidative stress and inflammation in chronic diseases: A comprehensive review. *Antioxidants*, 10(6), 890. <https://doi.org/10.3390/antiox10060890>
15. Kian, Z., & Zahra, M. (2020). Anticancer properties of saffron (*Crocus sativus*) and its active constituents: Mechanisms of action. *Cancer Cell International*, 20, 266. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01431-4>
16. López, V., & Sánchez, A. (2018). The role of *Crocus sativus* in the treatment of cardiovascular and metabolic diseases. *Phytotherapy Research*, 32(2), 298-312. <https://doi.org/10.1002/ptr.6046>
17. Lopresti, A. L. (2017). Saffron (*Crocus sativus*) and mood disorders: A review of the literature. *Journal of Affective Disorders*, 208, 240-253. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.036>
18. Moghadam, A., & Asgarian, S. (2020). Safran (*Crocus sativus*) and its therapeutic applications in modern medicine: A review. *Medicinal Chemistry*, 26(12), 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.medchem.2020.05.014>
- Moussavi, M., & Faghihi, M. (2021). The antioxidant and anti-inflammatory potential of *Crocus sativus* in human health: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(5), 1084. <https://doi.org/10.3390/jcm10051084>
19. Mousavi, S. H., & Farhadi, N. (2021). A systematic review of the clinical effects of saffron in cancer treatment. *Phytotherapy Research*, 35(7), 3948-3965. <https://doi.org/10.1002/ptr.7084>
20. Nasiri, S., & Rezaee, R. (2020). Saffron and its active components in diabetes management: A review of preclinical and clinical findings. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(6), 2317-2328. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.023>
21. Parvizi, A., & Mottaghipisheh, J. (2019). Saffron as a potential natural remedy for cancer treatment: Mechanisms and clinical applications. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2154-2171. <https://doi.org/10.1002/ptr.6517>
22. Pashooreh, F., & Shaterzadeh, M. (2018). Antioxidant and anti-inflammatory effects of saffron: A review of recent studies. *Food and Chemical Toxicology*, 115, 144-156. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.03.011>
23. Pradhan, D., & Rao, P. (2021). *Crocus sativus* (saffron) as a potential adjunct in cancer therapy: An update on preclinical and clinical findings. *Phytomedicine*, 80, 153334. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153334>
24. Ranjbaran, M., & Ghaffari, S. (2019). Therapeutic applications of saffron (*Crocus sativus*) in the management of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapeutics*, 37(5), 1-12. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12327>
25. Rezaeieh, K. A. P., & Vaziri, P. (2012). Safran (*Crocus sativus* L.)'in farklı eksplantlarından in vitro koşullarda bitki çoğaltımı hakkında derleme ve beklentiler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, (2), 29-31
26. Sabeti, M., & Poursina, F. (2017). Neuroprotective effects of saffron and its active compounds in neurodegenerative diseases: A review. *Journal of Neurochemistry*, 141(2), 158-173. <https://doi.org/10.1111/jnc.13922>

27. Sabuncuo, T., & Kılıç, Y. (2020). Eski Mezopotamya çivi yazılı kaynaklarında kısırlık ve çocuk düşür/t/me. *Akademik tarih ve düşünce dergisi*, 7(1), 1-25.
28. Sadeghi, N., & Farhadi, N. (2020). The efficacy of saffron (*Crocus sativus* L.) in the treatment of depression and anxiety: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 40(4), 388-395. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001150>
29. Sadeghi, N., & Khodami, N. (2020). The pharmacokinetics and therapeutic uses of saffron in modern medicine: A systematic review. *Phytotherapy Research*, 34(12), 3159-3175. <https://doi.org/10.1002/ptr.6853>
30. Shafiee, M., & Behravan, J. (2021). The pharmacological potential of saffron in the treatment of neurological disorders: An updated review. *Journal of Pharmacological Research*, 63(1), 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2021.01.003>
31. Shahrajabian, M. H., & Cheng, Q. (2020). Phytochemical composition and therapeutic potential of saffron (*Crocus sativus* L.): A review. *Molecules*, 25(23), 5537. <https://doi.org/10.3390/molecules25235537>
32. Shan, Y., & Wu, M. (2019). Saffron (*Crocus sativus*) in the prevention and treatment of cardiovascular diseases: An updated review. *Phytomedicine*, 59, 152799. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152799>
33. Yıldırım, M. U., Hajyazadeh, M., Küçük, G., & Sarıhan, E. O. (2017). Farklı Hayvansal Gübrelerinin Safran (*Crocus sativus* L.) Bitkisinin Gelişimine ve Bazı Özelliklerine Etkisinin Belirlenmesi. *KSÜ Doğa Bilimleri Dergisi*, 20, 327-331.
34. Zhang, H., & Zhai, H. (2018). Saffron and its active ingredients: A comprehensive review of their biological effects and therapeutic applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 105-113. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.103>
35. Zhang, J., & Li, Z. (2015). The pharmacological effects of saffron: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 174, 104-116. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.07.018>
36. Zorofchian, S., & Hamishehkar, H. (2017). Safety profile of *Crocus sativus* (saffron) and its therapeutic potential: A review of clinical and preclinical evidence. *Toxicology and Industrial Health*, 33(7), 527-539. <https://doi.org/10.1177/0748233716664226>

Bölüm 5

MATRİKS METALOPROTEİNAZ 12 (MMP12)

Birgül KURAL¹, Zekeriya DÜZGÜN²

1 Prof. Dr. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı 0000-0003-0730-9660

2 Dr. Öğr. Üyesi Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim dalı 0000-0001-6420-6292

1. Giriş

Matriks metaloproteinaz (MMP) ailesi, kalsiyum bağımlı, çinko bulunduran 26 endopeptidaz üyesinden oluşur. Proteolitik aktiviteleri için katalitik alanlarında bulunan Zn^{2+} iyonunu kullanırlar. Çeşitli ekstraselüler matriks (ESM) bileşenlerinin parçalanmasından sorumludurlar (Dorjay Tamang vd., 2025; Veeravalli, 2024). Yani MMP'ler ESM'yi parçalamak ve etkilerini göstermek için Ca^{2+} ve Zn^{2+} gibi metal iyonlarına güvenen bir endopeptidaz ailesi üyeleridir (Zhang vd., 2024). Her MMP'da, substrat seçiciliğini kontrol eden C-terminaldeki hemopeksin benzeri alanı, çinko iyonunu bağlayan katalitik alanı ve enzim latentliği için gerekli olan N-terminal propeptid alanı bulunur (Veeravalli, 2024). Tipik olarak MMP'ler, yaklaşık 80 amino asitlik bir propeptit, yaklaşık 170 amino asitlik bir katalitik metaloproteinaz alanı, değişken uzunlukta bir bağlayıcı peptid veya menteşe bölgesi ve yaklaşık 200 amino asitlik bir hemopeksin alanından oluşur (Wang ve Khalil, 2018).

MMP'leri diğer endopeptidazlardan ayıran temel faktörler; ESM'yi parçalama yetenekleri, kendilerine özgü DNA dizi özellikleri ve kofaktör olarak metal iyonlarına bağımlılıklarıdır. MMP'ler hem omurgalılarda hem de omurgasızlarda eksprese edilebilmektedirler: Ancak çoğunlukla omurgalıların kemik iliği ve bağ dokusu hücrelerinde eksprese edilirler (Dorjay Tamang vd., 2025).

MMP'ler aktive edilmiş doku mononükleer miyeloid hücreleri tarafından salınır. Doku bütünlüğünü etkiler ve geri döndürülemez doku gerilemesine yol açar (Xie vd., 2024). ESM, dokuların önemli bir bileşenidir ve doku işlevi, mimarisi ve homeostazı için gereklidir (Biel vd., 2024). MMP'ler fibronektin, laminin, fibriler ve fibriler olmayan kollajenler ile bazal membran glikoproteinleri dahil olmak üzere ESM'nin tüm bileşenlerinin parçalanmasında gereklidirler (Dorjay Tamang vd., 2025). Bu nedenle, ESM homeostazı için önemlidirler. Doku homeostazı ve hastalık sırasında ESM'in yeniden şekillenmesinde önemli bir rol oynarlar. Anjiyogenez, hücre göçü, doku onarımı ve inflamasyon gibi süreçlere katkıda bulunurlar (Biel vd., 2024).

Substrat özgüllüklerine göre MMP'ler şöyle özetlenebilir: kollajenazlar, jelatinazlar, stromelizinler, matrilisinler, minelisin, metaloelastaz, membran tipi MMP'ler ve diğer MMP'ler (Veeravalli, 2024; Christopoulou vd., 2023). MMP'ler, kendi substrat özgüllüğüne ve afinitesine sahiptir (Biel vd., 2024).

MMP'leri beş kategoriye ayırmak da mümkündür (Christopoulou vd., 2023):

- (1) Hücre zarına C-terminal'de glikozilfosfatidilinositole (GPI'e) bağlanan MMP'ler (MMP11, MMP17 ve MMP25),
- (2) Transmembran etki alanına sahip MMP'ler (MMP14, MMP15, MMP16 ve MMP24),
- (3) Katalitik etki alanında üç fibronektin benzeri eke sahip MMP'ler (MMP2 ve MMP9),
- (4) Furinle düzenlemeyen MMP'ler (MMP1, MMP3, MMP7, MMP8, MMP10, MMP12, MMP13, MMP20 ve MMP27)
- (5) Diğer MMP'ler (MMP19, MMP21, MMP23, MMP26 ve MMP28)

MMP12, metaloelastazlar sınıfına ait olan MMP'dir. Makrofaj elastazı (ME), insan metaloelastazı (HME) ve makrofaj metaloelastazı (MME), MMP12'nin diğer adlarıdır (Veeravalli, 2024). İlk olarak fare peritoneal makrofajlarından izole edilmiştir ve orijinal ismi nötrofil metaloelastaz (NME)'dir (Veeravalli, 2024). MMP'lerin birbirlerini aktive edebilmesi nedeniyle, MMP12 seviyeleri arttıkça MMP aktivitesinin genel seviyesi artabilir (Veeravalli, 2024).

MMP12'nin kardiyovasküler hastalıklar (Kremastiotis vd., 2021), ateroskleroz (Zhou vd., 2024; Di Gregoli vd., 2024), kardiyomiyopati (Lubos vd., 2020), diyabet (Zhang vd., 2024), obezite (Ma vd., 2025), böbrek hastalıkları (Docs vd., 2023), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve amfizem dahil solunum yolu hastalıkları (Abd-Elaziz K vd., 2021; Hendrix ve Kheradmand, 2017), çeşitli kanserler ve metastazları (Fan vd., 2024; He vd., 2023; Gao vd., 2021; Najafi vd., 2019), nörodejeneratif hastalıklar (Aksnes vd., 2024), viral enfeksiyon (Bassiouni vd., 2021), artrit (Grillet vd., 2023), fibroz (Alves APDS vd., 2024), ülserler (Soomro vd., 2021), periodontitis (Lin vd., 2024; Lin vd., 2023) ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (Dharmasiri vd., 2021) dahil pek çok patolojik durumda rol oynar.

2. MMP12

2.1. MMP12'nin Özellikleri

Elastini parçalayan ve makrofajlar tarafından üretilen MMP12, 1975 yılında keşfedilmiştir (Werb ve Gordon, 1975). MMP12 geni 11q22.3 lokasyonunda bulunur (Wang ve Khalil 2018). Kanda bulunan monositler MMP12'i eksprese etmez. Monositlerin dokulara girdikten sonra farklılaşması ile oluşan makrofajlarda önemli miktarda MMP12 mRNA'sı ve proteini bulunmaktadır (Veeravalli, 2024). Farklı hücre tipleri açısından MMP12, monositler, osteoklastlar, endotel hücreleri, kornea epitel hücre-

leri, düz kas hücreleri ve kondrositler dahil çeşitli hücre tiplerinde ekspres edilebilmektedir (Lin vd., 2023). MMP12, salgılandıktan sonra çekirdeğe taşınarak nükleer faktör kappa B (NF-kB) sinyalizasyonunu artırır ve proinflamatuvar etki gösterir (Christopoulou vd., 2023). Rapamisin kompleksi 1 (mTORC1) inhibisyonunu ve AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) sinyal yolu uyarımı MMP12 ekspresyonunu güçlendirir (Arosa vd., 2024)

MMP'lerde genellikle amino-terminalde bir pro-peptit alanı, merkezi bir katalitik alan ve karboksi-terminalde bir hemopeksin alanından bulunurken, bir menteşe alanı katalitik alanı hemopeksin alanına bağlar (Cuffaro vd., 2020; Veeravalli, 2024). Pro-peptit alanı enzim aktivitesinin düzenleyicisi olarak işlev görür, aktif bölgede Zn^{2+} 'yi işgal ederek enzime latentlik kazandırır ve katalitik alanı substratlar için erişilemez hale getirir. Pro-alan, korunan sistein kalıntısının katalitik Zn^{2+} iyonu ile etkileşime girebildiği ve böylece enzimleri inaktif tutabildiği PRCXXPD amino asit dizisi bulundurur (Cuffaro vd., 2020; Boon vd., 2016). Katalitik mekanizma, N-terminal pro-peptidin proteolitik ayrılması sonucu enzim aktivasyonu ile başlar. Pro-peptidin çıkarılması ile korunan sistein ve çinko arasındaki etkileşimi bozulur (Cuffaro vd., 2020). Hücrelerden salınan 54 kDa'lık bir proenzim olan pro-MMP12, 45 kDa ve 22 kDa'lık aktif formlar üretmek için otolitik işlem görür (Veeravalli, 2024). Bütün metaloproteinazların katalitik alanında, çinko iyonunu koordine eden korunmuş bir His-Glu-X-Gly-His-X-X-Gly-X-X-His motifi bulunur. Yapısal bütünlük için genellikle iki yapısal çinko iyonu ve en az bir kalsiyum iyonu gereklidir (Cuffaro vd., 2020; Aureli vd., 2008). His kalıntısı katalitik Zn^{2+} ile koordine edilir (Aureli vd., 2008). Çinko, üç histidin ve bir su molekülü tarafından tetrahedral olarak koordine edilir (Cuffaro vd., 2020). Katalitik olmayan C-terminal alanı güçlü antibakteriyel aktiviteye sahiptir (Christopoulou vd., 2023).

2.2. MMP12'nin Fonksiyonları

MMP12 çeşitli ESM bileşenlerini (elastin, laminin, fibronektin, tip IV kollajen, fibrillin-1, kondroitin sülfat, vitronektin ve heparan sülfat proteoglikanları) ve biyomolekülleri (miyelin bazik proteini (MBP), plazminojen, N-kaderin, α 1-antitripsin, progranülin, doku faktörü yolu inhibitörü ve pro-TNF α) işler ve parçalar (Veeravalli, 2024; Wang ve Khalil, 2018). İnflamatuvar dokularda makrofaj göçünü kolaylaştırmak için hücre membranına bağlı sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını düzenler (Xie vd., 2024). Yüksek MMP-12 seviyesi, monosit kemotaksisini indükleyebilen elastini üreterek makrofaj infiltrasyonu artışına yol açabilir (Lin vd., 2024).

MMP12, damar duvarı yapısının ve işlevinin korunmasında önemli

rol oynar (Wu T, vd., 2024). MMP12'nin fonksiyonları şöyle özetlenebilir (Lin B vd., 2023):

- (1) embriyonik gelişim, üreme ve doku yeniden şekillenmesinde düzenleyici,
- (2) bazal membranı parçalayarak invaziv bir rol oluşturma, inflamasyon esnasında makrofajların hasarlı dokuya girmesine izin verme,
- (3) pulmoner amfizemde önemli bir hasar verici etki,
- (4) yara iyileşmesinde onarıcı rol oynama,
- (5) anti-tümörijenik, anti-inflamatuar, antibakteriyel ve antiviral özellikleri bulunur.

2.3. Çeşitli Hastalıklarda MMP12

2.3.1. Nörolojik Hastalıklarda MMP12

Kan beyin bariyeri (KBB), ağırlıklı olarak serebral mikro damarların endotel hücrelerinden oluşur. Fenestrasyonların olmaması, sınırlı pinositotik aktivite ve sıkı bağlantıların (tight junctions) varlığı, serebral mikro damarları periferik kan damarlarından ayıran temel özelliklerdir. KBB bütünlüğünün korunması ile kan yoluyla taşınan maddelerin beyne girmesinin kısıtlanır. KBB'de endotel hücrelerinin yanı sıra perisitler, astrositler ve nöronlar da bulunur. Fibronektin, laminin, elastin, kollajen tip-IV, trombospondin ve çeşitli proteoglikanlar gibi proteinler, KBB'nin endotel hücreleri ve perisitlerini çevreleyen ESM'i oluşturur (Veeravalli, 2024).

MMP'ler arasında MMP12, merkezi sinir sisteminde (MSS) hayati bir rol oynar (Zhang vd., 2024). Beyin ve omurilikten oluşan MSS'de gri madde, nöronların hücre gövdelerini ve miyelinsiz aksonları içerir ve bir bilgi işlemcisi olarak işlev görür. Beyaz madde miyelinli akson demetlerini, miyelin üreten oligodendrositleri ve diğer glial hücreleri (astrositler ve mikrogliya) bulundurur ve sinyal iletimi ve bölgeler arası iletişim için gereklidir. Miyelinli aksonlar, optimal davranışsal ve bilişsel işlevler için gerekli olan hızlı bilgi transferini kolaylaştırır (Veeravalli, 2024). Yani MMP12, gelişen beyindeki miyelin oluşumu için önemlidir (Svedin vd., 2009). Miyelin bazik proteini (MBP), miyelinin en bol bulunan protein bileşenidir ve MMP12 enziminin substratlarından biridir. MMP12'nin aktivasyonu MBP degradasyonunu başlatır (Veeravalli, 2024). MMP12 tarafından KBB'nin bozulması, monositler ve nötrofiller tarafından bu enzimlerin salınması nedeniyle beyindeki diğer MMP'lerde artışa neden olabilir (Veeravalli, 2024).

Beyaz madde ve miyelin üreten oligodendrositler, gri maddeye göre iskemik hasara karşı daha hassastır. İskemik inmede sıklıkla miyelin yapı kaybı, oligodendrosit ölümü ve beyaz cevher hasarıyla birlikte görülür. İskemik inme sırasında beyin, patogeneze önemli bir rol oynayan yoğun bir inflamatuvar yanıtı maruz kalır (Veeravalli, 2024). İskemiye takiben KBB bozulur, bu da yaygın beyin hasarına katkıda bulunan birincil faktördür. MMP12 KBB bozulmasına katkı sağlar. MMP ekspresyonu beyinde serebral iskemiden sonra hızla artar. İskemik koşullar altında birçok beyin hücresi MMP12 eksprese etse de, iskemik beyindeki MMP12'nin birincil kaynağı makrofajlara dönüşen infiltrate monositlerdir (Challa vd., 2022). İskemik inmenin ardından, beyinde doku plazminojen aktivatörü (t-PA) yükselmesi ile proteolitik ve nonproteolitik etkiler görülür. t-PA tarafından üretilen plazmin, kemokinleri aktive ederek makrofajlar (ve mikroglialar) gibi hücreleri hasarlı bölgeye çeker. İskemik beyinde, MMP12 ve tPA doğrudan veya dolaylı olarak birden fazla düzeyde etkilere girer. Protein-protein etkileşimi *in siliko* incelendiğinde MMP12 ve t-PA'nın fiziksel olarak etkileşime girebildiği gözlenmiştir (Challa vd., 2022). Sıçanlarda fokal serebral iskemiden sonra MMP-12'nin yükseldiği, ancak baskılanması ile beyinde miyelin ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (Chelluboina vd., 2015). Farelerde hipoksi-iskemiden sonra nöronlarda, oligodendrositlerde ve mikroglialarda MMP12 ekspresyonu arttığı bulunmuş ve yetişkinlerde görülenlere benzer şekilde olgunlaşmamış beyinde hasara katkıda bulunabileceğini düşünülmüştür (Svedin vd., 2009). MMP12 aktive edilmiş mikroglia da eksprese olur. Fototromboz model farelerin serebral korteksinde iskemik inmenin erken evrelerinde MMP12 ekspresyonu oldukça yükselmiştir (Hohjoh vd., 2020). Sıçanlarda fokal serebral iskemi sonrasında MMP12'nin transkripsiyonu baskılanmasının miyelin ekspresyonu artışı, inflamasyonun tümör nekroz faktör alfanın (TNF- α) ve apoptozun azalması ile sonuçlandığı ve böylece beyin hasarının hafiflediği raporlanmıştır (Chelluboina vd., 2015). Mikroglia, merkezi sinir sistemindeki ana bağışıklık hücreleridir, bağışıklık sinyallerinin iletilmesinde ve düzenlenmesinde rol oynar ve merkezi sinir sisteminin onarımı ve yenilenmesinde önemli bir rol oynar. Koşu bandı egzersizi, esas olarak mikroglia da, daha az oranda nöronlarda MMP12 ekspresyonunu baskılayarak serebral iskemi hasarını iyileştirici etki göstermiştir (Zhang vd., 2024)

İskemik beyindeki MMP12 artışı KBB bozulmasına yol açarak inflamasyon, apoptoz, demiyelinizasyon ve bozulmuş sensörimotor/bilişsel işlevler gibi patolojik olaylara neden olduğundan MMP12'nin iskemik inme tedavisi için potansiyel bir tedavi hedefi olabileceği ileri sürülmüştür (Veeravalli, 2024).

2.3.2. Ağız-Diş Hastalıklarında MMP12

MMP12 mRNA'sı dilde, tükürük bezlerinde, dişeti dokularında ve periodontal ligamentte ekspresyon gösterebilmektedir. Özellikle diş pulpası miyeloid hücrelerinde ve epitel hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir. Diş dokularının fibroblastlarında, B hücrelerinde ve mast hücrelerinde daha düşük MMP12 ekspresyon görülür (Lin vd., 2023).

MMP12 oral dokuların gelişimi, yeniden şekillenmesi ve dejenerasyonunda rol oynar. Periodontitis ve diğer oral hastalıkların ve doku ve kemik yeniden şekillenmesinin fizyolojik ve patolojik süreçlerinde kritik önemde proteazlardan biridir (Lin vd., 2023). MMP12, bazal hücre proliferasyonunu azaltarak dişeti epitel bütünlüğünü bozabilir (Lin, B vd., 2024). Artan MMP12, keratinositlerdeki fibronektin degradasyonunu kolaylaştırarak oral epitel bariyer bozulmasına yol açar. Oral keratinositlerdeki fibronektinin aşırı ekspresyonu, epitel bariyerinin MMP12 kaynaklı hasardan korunmasını sağlar (Xie vd., 2024)

MMP12 oral periodontitis gibi oral hastalıkların patogenezinde rol oynar (Narimiya vd., 2017). İnsanlarda en sık görülen enfeksiyöz hastalıklardan biri olan periodontitis, periodontal dokunun iltihaplanması ve sonrasında periodontal ligament ve alveolar kemik de dahil olmak üzere dişleri destekleyen aparatın yıkımı ile karakterize olup, en sonunda diş kaybına yol açar (Lin vd., 2024).

Ortodontik diş hareketi sırasında periodontal ligament dinamik olarak yeniden şekillenir. Ortodontik kuvvet ile periodontal ligamentte artan MMP-12, tip IV kollajeni parçalayarak anjiyogenezi tetikler (Narimiya, T vd., 2017).

Yaygın bir otoimmün bozukluk olan oral liken planus (OLP), çok sayıda T lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. OLP'nin klasik özelliği, özellikle dilin kenarları ve yanak mukozası olmak üzere oral mukozada simetrik ve bilateral olarak dağılmış retiküler beyaz lezyonlardır. OLP hastalarından alınan örneklerde MMP12 düzeyleri artmıştır. MMP12 artışı OLP'de epitel bariyer bütünlüğünü tehlikeye atar. MMP12, fibronektini parçalayarak keratinosit epitel bariyerini bozar. MMP12'yi hedeflemek, OLP tedavisi için potansiyel bir terapötik yaklaşımdır (Xie vd., 2024).

2.3.3. Kardiyometabolik Hastalıklarda MMP12

Kardiyometabolik hastalıklar; obezite, tip 2 diyabetes mellitus (T2D), dislipidemi, hipertansiyon, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalık gibi birbiriyle ilişkili durumları kapsar (Amor

vd., 2023). Ateroskleroz, miyokard enfarktüsü, felç ve periferik arter hastalığının patolojik nedeni olan arter duvarının lifli yağlı bir lezyonudur. Bu süreç; endotel hücre hasarını, lipid birikimini, inflamatuvar hücre infiltrasyonunu, inflamatuvar sitokin salınımını, vasküler düz kas hücrelerinin (aterosklerotik plağın ~%70'ini oluşturur) çoğalmasını ve göçünü, trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu kapsar (Xiao vd., 2023).

Damar duvarı yapısının ve işlevinin korunmasında MMP12 önemli rol üstlenir (Wu vd., 2024). MMP12 arter duvarındaki düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilir; aterosklerotik lezyonlarda yüksek oranda eksprese edilir (Wang ve Khalil, 2018). Aterosklerotik vasküler dokularda ve kalsifiye aort kapaklarında aşırı ekspresyon gösterir. Ayrıca kalsiyum birikim mekanizmasını indükler (Zhou vd., 2024). Shellbaya vd. (2024), aort kapağı kalsifikasyonu ile MMP12'nin ilişkisini belirlemişler ve MMP12'nin aort stenozu için bir biyobelirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Abdominal aort anevrizmaları, aterosklerozla birlikte makrofaj birikimi, elastin yıkımı ve MMP12 de dahil olmak üzere matris metaloproteinazların artan aktivitesiyle karakterizedir (Di Gregoli vd., 2024). MMP12 abdominal aort anevrizmalarında yüksek oranda ekspresyon gösterir. Makrofaj MMP12 aort homeostazı ve bütünlüğü için gereklidir. MMP12 eksikliği, kompleman sisteminin aktivasyonuna ve nötrofil kaynaklı ekstraselüler tuzak oluşumuna yol açarak abdominal aort anevrizması gelişimini ve yırtılma riskini artırır. Aort duvarı bütünlüğü tehlikeye girer (Salarian vd., 2023). MMP12 inhibisyonu erken abdominal aort anevrizması oluşumu sırasında ESM yeniden şekillendirici proteinlerini ve inflamatuvar yolları düzenler. MMP12 inhibisyonu, önceden var olan abdominal aort anevrizmalarının ilerlemesini hafifletir (Di Gregoli, vd., 2024).

MMP12, plak ilerlemesi ve instabilitesinde de rol oynar (Ding vd., 2024). Çoğunlukla stabil olmayan plaklarda bulunan M4 makrofajları, monositleri ve nötrofilleri ESM proteinlerini parçalamak üzere MMP12 gibi proteazları yüksek oranda eksprese eder. MMP12, nötrofillerin yüzeyindeki farklılaşma kümesi (CD) 44'ün sentezini uyarır; ESM'de CD44 ile hiyaluronan arasındaki etkileşimi artırır; nötrofillerde apoptotik genlerin ekspresyonunu ve inflamasyonu uyarır; kalpte CXC motif kemokin ligandı (CXCL) 1, CXCL2 ve CXCL5 ekspresyonunu da azaltarak nötrofil infiltrasyonunu önler; ve MMP9 salgılanmasını azaltır (Chen vd., 2024).

MMP12, kalp dahil olmak üzere hasarlı dokularda inflamatuvar yanıtlar ve fibroz ile ilişkilendirilmiştir. Gözlemsel meta-analizlere göre, MMP12, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve ateroskleroz riski ile pozitif korelasyon gösterir (Ding vd., 2024). Genetik olarak MMP12 silinmesi ile obezite kaynaklı düşük dereceli inflamasyonun, beyaz yağ

dokusu disfonksiyonunun, aortun biyomekanik özelliklerinin ve ateroskleroz gelişiminin baskılanabileceği ileri sürülmüştür (Amor vd., 2023).

MMP12'nin sıkı-bağlantı proteinlerinin parçalanmasına ve obezite de dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarda inflamatuvar süreçlerin başlamasına katkıda bulunabilir (Cuffaro vd., 2025). Plazma MMP12 düzeyleri, T2DM'de yüksek bulunmuştur (Goncalves vd., 2015). MMP12 inhibisyonunun farelerde glukoz metabolizmasını iyileştirdiği, MMP12 tedavisinin ise adipositlerde insülin direncini indüklediği belirlenmiştir (Li vd., 2022). MMP12 eksikliği dolaşımdaki lipid konsantrasyonlarını azaltır ve glukoz toleransını ve insülin duyarlılığını iyileştirir (Amor vd., 2023). Ayrıca doğum ağırlığı ile MMP12 arasında negatif ilişki tespit edilmiştir (Stinson vd., 2024).

2.3.4. Akciğer Hastalıklarında MMP12

Akciğerlerin hücre dışı matrisi, elastin, farklı kollajen tipleri ve fibronektin gibi proteinler ile glikoproteinlerden oluşur. Akciğerlerde alveoller makrofajlar ve pulmoner fibroblastlar, nötrofiller, lenfositler ve epitel hücreleri birincil MMP kaynaklarıdır. MMP'ler normal akciğer gelişimi için hayati öneme sahiptir. MMP12 gelişimin sonraki aşamalarında eksprese edilir (Eriksson Ström vd., 2025).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) MMP12 merkezi bir gen olarak yer alır. (Guo vd., 2024). KOAH'lı sigara içicilerinde tütün dumanı, alveollerde hasara yol açarak plazminojen ve protrombin gibi plazma bileşenlerinin sızmasına neden olabilir; bu durum MMP12 salgılanmasını ve aktivasyonunu tetikleyebilir (Eriksson Ström vd., 2025). mTOR, KOAH'da makrofajdaki MMP12 ekspresyonunu bastırarak KOAH inflamasyonun ve akciğer dokusu yapısının yıkımını inhibe edebilir (Dong vd., 2024). Hava yolu MMP12'sinin DNA metilasyonu ile kısmen düzenlenebileceği ileri sürülmüştür (Eriksson Ström vd., 2025).

Akciğer kanserinde MMP12'nin çok yönlü rolü vardır; bağışıklık hücreleriyle etkileşime girer, inflamatuvar yanıtları düzenler, ESM yeniden şekillenmesini kolaylaştırır. Yükselmiş MMP12 seviyeleri bazı durumlarda doku onarımı için gerekli olsa da, aşırı yüksek seviyeler inflamasyon ve anjiyogenezi teşvik ederek tümör oluşumunu tetikleyebilir (Ashja Ardalan vd., 2024).

2.3.5. Cilt Hastalıklarında MMP12

Cildin temel işlevlerinden biri dış etkenlere karşı koruma ve savunmadır. Azalmış bir cilt bariyeri, alerjenler veya patojenler gibi dış etkenlere karşı duyarlılığı artıran atopik dermatitin bir özelliğidir. MMP12, kolla-

jen IV, jelatin, fibronektin, laminin, vitronektin, elastin, fibrillin, α 1-antitripsin ve apolipoprotein A gibi hücre dışı matristen çeşitli substratları parçalayabilme özelliği ile inflamatuvar doku yıkımına katkıda bulunur (Pereira da Fonseca vd. 2024). Makrofajlar ve trofoblastlar tarafından salgılanan MMP-12, çeşitli inflamatuvar hastalıklara katkıda bulunur ve doku yeniden şekillenmesinde ve yara iyileşmesinde potansiyel bir fonksiyona sahiptir (Lin vd., 2024).

Atopik dermatit cilt bariyeri disfonksiyonu, doğuştan gelen bağışıklık sistemi aktivasyonu ve T-helper 2 (Th2) ve Th22 kaynaklı inflamasyonla karakterize karmaşık patofizyolojiye sahip kronik bir inflamatuvar cilt hastalığıdır (Guttman-Yassky vd., 2024). MMP12, atopik dermatit hastalarının lezyonlu cildinde normal cilde kıyasla yüksektir. Histamin ve Th2 sitokinleri, insan M2 makrofajlarında MMP12 ekspresyonunu bağımsız ve sinerjik olarak artırır. Dupilumab ile tedavi edilen atopik dermatit hastalarından elde edilen M2 makrofajlarında, MMP12 ekspresyonu basılmıştır. Dupilumab ve histamin reseptör antagonistlerinin birlikte terapötik uygulanması bu süreci bozmak için bir seçenek olabilir. (Pereira da Fonseca vd. 2024). Bir diğer çalışmada da atopik dermatit tedavisinde kullanılan dupilumabın lezyonel ciltte MMP12'yi baskıladığı belirtilmiştir (He vd., 2020) Oral abrocitinib, orta ila şiddetli atopik dermatit tedavisi için onaylanmıştır. Abrocitinib MMP12 düzeyini önemli düzeyde düşürücü etki göstermiştir (Guttman-Yassky vd., 2024).

Deri kutanöz melanomunda MMP'ler düzensiz işlev görür. Bu cilt kanseri türünde MMP12 ekspresyonu artar; düşük promotor metilasyon yani hipometilasyon görülür (Wu vd., 2025).

2.3.6. Karaciğer-Safra Kesesi Hastalıklarında MMP12

Karaciğer fibrozu, toksinler, enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar ve kolestaz dahil çeşitli etkenlere bağlı kronik karaciğer hasarını takiben ortaya çıkan, hepatik parankimada aşırı kollajen birikimi ile karakterize olan ve tedavi edilmezse karaciğer sirozuna dönüşebilen patolojik sorundur (Alves vd., 2024). Karaciğer fibrozunun gerileme döneminde, monosit kaynaklı makrofajlar MMP12 gibi MMP'leri salgılayarak ESM bozunumuna katılabilir ve bu da karaciğer fibrozunun gerilemesini kolaylaştırabilir (Ma vd., 2024).

Safra atrezi, ekstrahepatik safra fibrozu ve obstrüksiyonundan kaynaklanan hızla ilerleyen bir pediatrik kolanjiyopatidir. Hastalık, yaşamın ilk haftalarında yeni doğan sarılığı olarak ortaya çıkar ve kolestatik karaciğer fibrozundan siroza hızla ilerler. Polikistin proteini (Pkd111) eksikliği olan farelerde MMP12 ekspresyonu arttığı, ekstrahepatik safra kanalı tıkanıklığı ve ileri karaciğer fibrozu sergilendiği bulunmuştur (Lim vd., 2024).

Amniyotik membranı karaciğer yüzeyinde bir yama uygulandığında MMP12 ekspresyonunun arttığı ve karaciğer dokusunda aşırı kollajen birikimi azalabileceği ifade edilmiştir (Alves vd., 2024). Kütle spektrometrisi dizilemesiyle yapılan proteomik analiz, MMP12'nin aşırı ekspresyonunun hücre çoğalması ve adezyonuyla önemli ölçüde ilişkili olduğunu da göstermiştir. Hepatosellüler karsinomada MMP12 ekspresyonu artmıştır (Zuo vd., 2024)

2.3.7. Bağırsak Hastalıklarında MMP12

Normal bağırsakta, ESM iki bölmeye ayrılabilir, bazal membran ve interstisyel ESM. Bağırsaktaki bazal membran, esasen, lamininlerden ve tip IV kollajenden oluşur ve epitel hücrelerini destekler. İnterstisyel matris ise tip I, III ve V kollajenlerden ve elastinden oluşur ve dokuya dayanıklılık ve elastikiyet sağlar (Biel vd., 2024).

MMP12, bazal membran lamininini parçalayarak, makrofaj göçüne aracılık ederek ve intestinal sıkı bağlantı bariyerinin kaybına neden olarak intestinal inflamasyonda önemli bir rol oynar (Lin vd., 2024). Bağırsak fibrozu, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda yaygın bir komplikasyondur (Biel vd., 2024). MMP12 ekspresyonu, inflamatuvar bağırsak hastalığı şiddeti ile ilişkilidir. Rapamisin kompleksi 1 (mTORC1) inhibisyonu ve AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) sinyal yolu uyarımı MMP12 ekspresyonunu güçlendirir (Arosa vd., 2024). MMP12'nin farmakolojik modülasyonunun, obezite ile ilişkili bağırsak epitel bariyeri bütünlüğünün bozulmasına ve bağırsak iltihabına karşı koymak için umut verici bir strateji olabilir (Cuffaro vd., 2025).

2.3.8. Çeşitli Kanserlerde MMP12

MMP'ler tümör gelişimi, ilerlemesi, metastazında merkezi bir rol oynar (Sun vd., 2025). Ekstraselüler matrisin çeşitli bileşenlerini parçalayarak, tümör invazyonunu, anjiyogenezisi ve metastazı kolaylaştırarak etkilerini gösterirler (Wu vd., 2025). Proapoptotik faktörleri parçalayarak ve agresif fenotipleri teşvik ederek tümör hücresi davranışını etkiler (Sun vd., 2025).

MMP12 kötü huylu tümörlerin gelişimi ve oluşumunda rol üstlenir (Zheng vd., 2024). MMP12, hücre dışı matris bileşenlerinin bozulmasına katkıda bulunur ve sitokinler, kemokinler ve hücre sinyalleşmesini kolaylaştırır. Genellikle kanserli dokularda yüksek oranda eksprese edilir ve burada tümör ilerlemesinde ve metastazında önem gösterir (Sun vd., 2025).

Laringeal mukozanın epitelinden kaynaklanan larenks karsinomunda MMP12 yüksek ekspresyon gösterir. MMP12 burada Wnt/ β -katenin sinyal

yolunu pozitif olarak düzenleyebilir (Sun vd., 2025). Larenks skuamöz hücreli karsinomu baş ve boyun kanserlerinin ikinci en yaygın türüdür. Homeobox (HOX) insan embriyonik gelişiminde ve hücrel farklılaşmada önemli bir faktördür. HOXB9 ve MMP12 pozitif ilişkilidir (Sun vd., 2024).

Hem hesaplamalı hem de deneysel analizler, MMP12'nin mide kanserinde diğer prognostik genlere kıyasla zıt etkiler sergilediğini; kanser hücresi çoğalmasını engellediğini, apoptozu indüklediğini ve tümör karşıtı bağışıklık gösterdiğini ortaya koymuştur. MMP12 aktivitesini terapötik olarak artırmak, mide kanseri ilerlemesini engelleyebileceği ileri sürülmüştür (He ve Gong, 2024).

MMP12'nin susturulması ile otofaji ve lipolizi düzenlenerek prostat kanseri hücre göçünü ve invazyonunu zayıflatılmıştır (Zheng vd., 2024).

2.4. MMP12 İnhibitörleri

MMP12 hedefli ilaçlar, hem temel hem de klinik çalışmalarda kardiyovasküler, inflamatuvar ve tümör hastalıklarında ümit verici terapötik etkiler göstermiştir (Ding vd., 2024). MMP12 inhibitörlerinin üç temel farmakolojik özelliği bulunur (Dorjay Tamang vd., 2025):

- (1) S1 cebini işgal etmek için hidrofobik bir grup,
- (2) Katalitik bölgede bulunan katalitik Zn^{2+} iyonuna şelat oluşturmak için bir çinko bağlayıcı motif
- (3) S1' cebi ikamesi ile katalitik ve Ω -döngüsü amino asit kalıntılarıyla etkileşime girmek için çinko şelat oluşturan grup arasında esnek ve hidrojen bağı oluşturan bir bağlayıcı bölge.

Faz III denemelerinde MMP12 inhibitörü olan neovastat ve marimastat kanser hastalarında sağkalımı arttırmada başarısız olmuştur (Wu vd., 2024). Metazolamid MMP12 ekspresyonunu düşürerek kalsifikasyonu ve inflamasyonu baskılamış ve ateroskleroz tedavisine katkı sağlamıştır (Zhou vd., 2024). Atopik dermatit tedavilerinde önerilen dupilumab (Pereira da Fonseca vd., 2024) ve abrocitinib (Guttman-Yassky vd., 2024) MMP12 düzeyini düşürebilmiştir. Nuciferin, bir kalmodulin proteini olan Calm4 aracılığıyla MMP12 ve PI3K/Akt yolunu baskılayarak vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve göçünü kontrol ettiği raporlanmıştır (Xiao vd., 2023). Kolesterol düşürücü statin grubu ilaçlardan olan atorvastatin MMP12 ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur (Li vd., 2023). Ayrıca, atorvastatin tedavisinin MMP12 ekspresyonunu azaltarak plak kollajenini artırdığı, plak duyarlılığını ve inflamasyonu baskıladığı belirlenmiştir (Roth vd., 2016). Tributirinin, LDLR -/- farelerinde anjiyotensin II'nin neden olduğu abdominal aort anevrizmasını azalttığı ve aort düz

kas hücrelerinde MMP12 ekspresyonunu baskıladığı bulunmuştur (Lin C vd., 2023). Diğer MMP12 inhibitörlerine linvemastat, aderamastat (Dorjay Tamang vd., 2025), aktinonin (Li vd., 2024), Jatrorrhizin (Ma vd. 2025) örnek verilebilir.

3. Sonuç

Ekstraselüler matriks bileşenlerini parçalayabilme özelliğine sahip olan MMP12'nin birçok hastalıkta artmış olması, MMP12 inhibitörlerinin araştırılması gerektiğini akla getirmektedir. Ancak MMP12'nin doku yenilemeye katkısı unutulmamalıdır. Bu nedenle inhibitörlerin amacına yönelik olarak terapötik hedef göz önüne alınarak kullanılması uygun olacaktır.

Kaynakça

- Abd-Elaziz, K., Jesenak, M., Vasakova, M., & Diamant, Z. (2021). Revisiting matrix metalloproteinase 12: its role in pathophysiology of asthma and related pulmonary diseases. *Current opinion in pulmonary medicine*, 27(1), 54–60. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000743>.
- Aksnes, M., Schibstad, M. H., Chaudhry, F. A., Neerland, B. E., Caplan, G., Saltvedt, I., Eldholm, R. S., Myrstad, M., Edwin, T. H., Persson, K., Idland, A. V., Pollmann, C. T., Olsen, R. B., Wyller, T. B., Zetterberg, H., Cunningham, E., & Watne, L. O. (2024). Differences in metalloproteinases and their tissue inhibitors in the cerebrospinal fluid are associated with delirium. *Communications medicine*, 4(1), 124. <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00558-z>.
- Alves, A. P. D. S., Teixeira, R. J. M., Silva, R. M. D., Canevari, R. A., & Sant'anna, L. B. (2024). Amniotic membrane modulates MMP9 and MMP12 gene and protein expression in experimental model of the hepatic fibrosis. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 96(4), e20231086. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202420231086>.
- Amor, M., Bianco, V., Buerger, M., Lechleitner, M., Vujić, N., Dobrijević, A., Akhmetshina, A., Pirchheim, A., Schwarz, B., Pessentheiner, A. R., Baumgartner, F., Rampitsch, K., Schauer, S., Klobučar, I., Degoricija, V., Pregartner, G., Kummer, D., Svec, M., Sommer, G., Kolb, D., ... Kratky, D. (2023). Genetic deletion of MMP12 ameliorates cardiometabolic disease by improving insulin sensitivity, systemic inflammation, and atherosclerotic features in mice. *Cardiovascular diabetology*, 22(1), 327. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02064-3>.
- Arosa, L., Camba-Gómez, M., Lorenzo-Martín, L. F., Clavain, L., López, M., & Conde-Aranda, J. (2024). RNA expression of MMP12 is strongly associated with inflammatory bowel disease and is regulated by metabolic pathways in RAW 264.7 macrophages. *International journal of molecular sciences*, 25(6), 3167. <https://doi.org/10.3390/ijms25063167>.
- Ashja Ardalan, A., Khalili-Tanha, G., & Shoari, A. (2024). Shaping the Landscape of Lung Cancer: The Role and Therapeutic Potential of Matrix Metalloproteinases. *International journal of translational medicine*, 4(4), 661-679. <https://doi.org/10.3390/ijtm4040046>.
- Aureli, L., Gioia, M., Cerbara, I., Monaco, S., Fasciglione, G. F., Marini, S., Ascenzi, P., Topai, A., & Coletta, M. (2008). Structural bases for substrate and inhibitor recognition by matrix metalloproteinases. *Current medicinal chemistry*, 15(22), 2192–2222. <https://doi.org/10.2174/092986708785747490>.
- Bassiouni, W., Ali, M. A. M., & Schulz, R. (2021). Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *The FEBS journal*, 288(24), 7162–7182. <https://doi.org/10.1111/febs.15701>.
- Biel, C., Faber, K. N., Bank, R. A., & Olinga, P. (2024). Matrix metalloproteinases

- in intestinal fibrosis. *Journal of Crohn's & colitis*, 18(3), 462–478. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad178>.
- Boon, L., Ugarte-Berzal, E., Vandooren, J., & Opdenakker, G. (2016). Glycosylation of matrix metalloproteases and tissue inhibitors: present state, challenges and opportunities. *The Biochemical journal*, 473(11), 1471–1482. <https://doi.org/10.1042/BJ20151154>.
- Challa, S. R., Nalamolu, K. R., Fornal, C. A., Mohandass, A., Mussman, J. P., Schaibley, C., Kashyap, A., Sama, V., Wang, B. C., Klopfenstein, J. D., Pinson, D. M., Kunamneni, A., & Veeravalli, K. K. (2022). The interplay between MMP-12 and t-PA in the brain after ischemic stroke. *Neurochemistry international*, 161, 105436. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2022.105436>.
- Chelluboina, B., Warhekar, A., Dillard, M., Klopfenstein, J. D., Pinson, D. M., Wang, D. Z., & Veeravalli, K. K. (2015). Post-transcriptional inactivation of matrix metalloproteinase-12 after focal cerebral ischemia attenuates brain damage. *Scientific reports*, 5, 9504. <https://doi.org/10.1038/srep09504>.
- Chelluboina, B., Warhekar, A., Dillard, M., Klopfenstein, J. D., Pinson, D. M., Wang, D. Z., & Veeravalli, K. K. (2015). Post-transcriptional inactivation of matrix metalloproteinase-12 after focal cerebral ischemia attenuates brain damage. *Scientific reports*, 5, 9504. <https://doi.org/10.1038/srep09504>.
- Chen, R., Zhang, H., Tang, B., Luo, Y., Yang, Y., Zhong, X., Chen, S., Xu, X., Huang, S., & Liu, C. (2024). Macrophages in cardiovascular diseases: Molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal transduction and targeted therapy*, 9(1), 130. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01840-1>.
- Chen, X., Lei, H., Cheng, Y., Fang, S., Sun, W., Zhang, X., & Jin, Z. (2024). CXCL8, MMP12, and MMP13 are common biomarkers of periodontitis and oral squamous cell carcinoma. *Oral diseases*, 30(2), 390–407. <https://doi.org/10.1111/odi.14419>.
- Christopoulou, M. E., Papakonstantinou, E., & Stolz, D. (2023). Matrix metalloproteinases in chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3786. <https://doi.org/10.3390/ijms24043786>.
- Cuffaro, D., D'Antongiovanni, V., Mangini, C., Di Salvo, C., Benvenuti, L., Vandooren, J., Macchia, M., Antonioli, L., Rossello, A., Fornai M., & Nuti, E (2025). Multivalent MMP-12 inhibitors as a valuable approach to counteract the intestinal epithelial barrier impairment and inflammation in an in vitro model mimicking intestinal high-fat exposure. *Med Chem Res* 34, 571–582. <https://doi.org/10.1007/s00044-024-03361-6>.
- Cuffaro, D., Nuti, E., D'Andrea, F., & Rossello, A. (2020). Developments in carbohydrate-based metzincin inhibitors. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 13(11), 376. <https://doi.org/10.3390/ph13110376>.
- Dharmasiri, S., Garrido-Martin, E. M., Harris, R. J., Bateman, A. C., Collins, J. E., Cummings, J. R. F., & Sanchez-Elsner, T. (2021). Human Intestinal Macrophages Are Involved in the Pathology of Both Ulcerative Colitis and Crohn Disease. *Inflammatory bowel diseases*, 27(10), 1641–1652. <https://doi.org/10.1093/ibd/ibab111>.

doi.org/10.1093/ibd/izab029.

- Di Gregoli, K., Atkinson, G., Williams, H., George, S. J., & Johnson, J. L. (2024). Pharmacological inhibition of MMP-12 exerts protective effects on angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *International journal of molecular sciences*, 25(11), 5809. <https://doi.org/10.3390/ijms25115809>
- Ding, X., Yu, Y., Su, D., Lin, M., Chen, M., Xing, Y., & Li, J. (2024). IL-33/ST2 enhances MMP-12 expression by macrophages to mediate inflammatory and immune response in IgG4-Related Ophthalmic Disease. *Cytokine*, 184, 156754. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156754>.
- Docs, J., Kovacs, G., & Peterfi, L. (2023). End-stage kidney disease: a never healing wound leading to another never healing wound, renal cancer. *Journal of nephrology*, 36(6), 1673–1681. <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01694-w>.
- Dong, L., Wang, Y., Chen, H., Li, Z., Xu, X., Zhou, J., Shen, H., & Chen, Z. (2024). MTOR Suppresses Cigarette Smoke-Induced Airway Inflammation and MMP12 Expression in Macrophage in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 19, 269–279. <https://doi.org/10.2147/COPD.S426333>
- Dorjay Tamang, J. S., Banerjee, S., Baidya, S. K., Das, S., Ghosh, B., Jha, T., & Adhikari, N. (2025). An overview of matrix metalloproteinase-12 in multiple disease conditions, potential selective inhibitors, and drug designing strategies. *European journal of medicinal chemistry*, 283, 117154. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.117154>
- Eriksson Ström, J., Kebede Merid, S., Linder, R., Pourazar, J., Lindberg, A., Melén, E., & Behndig, A. F. (2025). Airway MMP-12 and DNA methylation in COPD: an integrative approach. *Respiratory research*, 26(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-03088-3>
- Fan, L., Wang, Q., Qian, Q., Wang, Q., Liu, D., Gong, Y., & Xiong, Z. (2024). Single-Cell RNA Sequencing Revealing that MMP12+ Macrophages are associated with cancer liver metastasis. *Current medicinal chemistry*, 10.2174/0109298673337385240827061539. *Advance online publication*. <https://doi.org/10.2174/0109298673337385240827061539>
- Gao, H., Zhou, X., Li, H., Liu, F., Zhu, H., Song, X., Niu, Z., Ni, Q., Yang, C., & Lu, J. (2021). Role of Matrix Metallopeptidase 12 in the Development of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research*, 34(4), 366–372. <https://doi.org/10.1080/08941939.2019.1637975>
- Goncalves, I., Bengtsson, E., Colhoun, H. M., Shore, A. C., Palombo, C., Natali, A., Edsfeldt, A., Dunér, P., Fredrikson, G. N., Björkbacka, H., Östling, G., Aizawa, K., Casanova, F., Persson, M., Gooding, K., Strain, D., Khan, F., Looker, H. C., Adams, F., Belch, J., ... SUMMIT Consortium (2015). Elevated Plasma Levels of MMP-12 Are Associated With Atherosclerotic Burden and Symptomatic Cardiovascular Disease in Subjects With Type 2 Diabetes. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 35(7), 1723–

1731. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305631>
- Grillet, B., Pereira, R. V. S., Van Damme, J., Abu El-Asrar, A., Proost, P., & Opdenakker, G. (2023). Matrix metalloproteinases in arthritis: towards precision medicine. *Nature reviews. Rheumatology*, 19(6), 363–377. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-00966-w>.
- Guo, X., Yang, S., Zhu, H., Liu, F., Li, K., Li, G., Lin, Y., Yu, H., Qiu, W., Xu, H., Liu, Q., Xie, X., Sun, Y., Zheng, P., Chen, B., Liu, Z., Yuan, X., Peng, S., Bi, X., Yang, J., ... Dai, J. (2024). Involvement of M2 macrophages polarization in PM2.5-induced COPD by upregulating MMP12 via IL4/STAT6 pathway. *Ecotoxicology and environmental safety*, 283, 116793. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116793>.
- Guttman-Yassky, E., Facheris, P., Gomez-Arias, P. J., Del Duca, E., Da Rosa, J. C., Weidinger, S., Bissonnette, R., Armstrong, A. W., Seneschal, J., Eyerich, K., Estrada, Y. D., Bose, S. N., Xu, D., Chen, A., Tatulych, S., Güler, E., Chan, G., Page, K. M., & Kerkmann, U. (2024). Effect of abrocitinib on skin biomarkers in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy*, 79(5), 1258–1270. <https://doi.org/10.1111/all.15969>.
- He, H., Olesen, C. M., Pavel, A. B., Clausen, M. L., Wu, J., Estrada, Y., Zhang, N., Agner, T., & Guttman-Yassky, E. (2020). Tape-strip proteomic profiling of atopic dermatitis on dupilumab identifies minimally invasive biomarkers. *Frontiers in immunology*, 11, 1768. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01768>.
- He, K. J., & Gong, G. (2024). Prognostic prediction and immune infiltration analysis based on lysosome and senescence state identifies MMP12 as a novel therapy target in gastric cancer. *International immunopharmacology*, 143(Pt 1), 113344. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113344>.
- He, L., Kang, Q., Chan, K. I., Zhang, Y., Zhong, Z., & Tan, W. (2023). The immunomodulatory role of matrix metalloproteinases in colitis-associated cancer. *Frontiers in immunology*, 13, 1093990. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1093990>.
- Hendrix, A. Y., & Kheradmand, F. (2017). The role of matrix metalloproteinases in development, repair, and destruction of the lungs. *Progress in molecular biology and translational science*, 148, 1–29. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.04.004>.
- Hohjoh, H., Horikawa, I., Nakagawa, K., Segi-Nishida, E., & Hasegawa, H. (2020). Induced mRNA expression of matrix metalloproteinases Mmp-3, Mmp-12, and Mmp-13 in the infarct cerebral cortex of photothrombosis model mice. *Neuroscience letters*, 739, 135406. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135406>.
- Kremastiotis, G., Handa, I., Jackson, C., George, S., & Johnson, J. (2021). Disparate effects of MMP and TIMP modulation on coronary atherosclerosis and associated myocardial fibrosis. *Scientific reports*, 11(1), 23081. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02508-4>.
- Li, L., Jiao, L., Feng, D., Yuan, Y., Yang, X., Li, J., Jiang, D., Chen, H., Meng, Q., Chen, R., Fang, B., Zou, X., Luo, Z., Ye, X., Hong, Y., Liu, C., &

- Li, C. (2024). Human apical-out nasal organoids reveal an essential role of matrix metalloproteinases in airway epithelial differentiation. *Nature communications*, 15(1), 143. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44488-1>.
- Li, Y. Q., Li, L. Y., Yang, X., Lei, Q. Q., Xiang, L. Y., Wang, Y. R., Gu, S. M., Cao, Y. J., Pan, Y., Tie, L., & Li, X. J. (2023). Prediction and validation of common targets in atherosclerosis and non-small cell lung cancer influenced by atorvastatin. *BMC complementary medicine and therapies*, 23(1), 415. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04255-7>.
- Li, Z., Gurung, M., Rodrigues, R. R., Padiadpu, J., Newman, N. K., Manes, N. P., Pederson, J. W., Greer, R. L., Vasquez-Perez, S., You, H., Hioki, K. A., Moulton, Z., Fel, A., De Nardo, D., Dzutsev, A. K., Nita-Lazar, A., Trinchieri, G., Shulzhenko, N., & Morgun, A. (2022). Microbiota and adipocyte mitochondrial damage in type 2 diabetes are linked by Mmp12+ macrophages. *The Journal of experimental medicine*, 219(7), e20220017. <https://doi.org/10.1084/jem.20220017>.
- Lim, Y. Z., Zhu, M., Wang, Y., Sharma, T., Kelley, S., Oertling, E., Zhu, H., & Corbitt, N. (2024). Pkd11l1-deficiency drives biliary atresia through ciliary dysfunction in biliary epithelial cells. *Journal of hepatology*, 81(1), 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.02.031>.
- Lin, B., Fan, Y., Yang, X., Pathak, J. L., & Zhong, M. (2024). MMP-12 and periodontitis: unraveling the molecular pathways of periodontal tissue destruction. *Journal of inflammation research*, 17, 7793–7806. <https://doi.org/10.2147/JIR.S480466>.
- Lin, B., Ser, H. L., Wang, L., Li, J., Chan, K. G., Lee, L. H., & Tan, L. T. (2023). The emerging role of MMP12 in the oral environment. *International journal of molecular sciences*, 24(5), 4648. <https://doi.org/10.3390/ijms24054648>.
- Lin, C. P., Huang, P. H., Chen, C. Y., Tzeng, I. S., Wu, M. Y., Chen, J. S., Chen, J. W., & Lin, S. J. (2023). Tributyrin intake attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in LDLR-/- mice. *International journal of molecular sciences*, 24(9), 8008. <https://doi.org/10.3390/ijms24098008>.
- Lubos, N., van der Gaag, S., Gerçek, M., Kant, S., Leube, R. E., & Krusche, C. A. (2020). Inflammation shapes pathogenesis of murine arrhythmogenic cardiomyopathy. *Basic research in cardiology*, 115(4), 42. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-0803-5>.
- Ma, X., Qiu, J., Zou, S., Tan, L., & Miao, T. (2024). The role of macrophages in liver fibrosis: composition, heterogeneity, and therapeutic strategies. *Frontiers in immunology*, 15, 1494250. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1494250>.
- Ma, Z., Li, J., Zhu, J., Yang, Z., Li, X., Wang, H., Tang, Q., Zhou, Y., Manzoor, R., Chen, X., Ma, H., & Ye, X. (2025). Jatrorrhizine retard obesity by modulating transcription factor c-Jun/c-Fos to downregulate Mmp12-mediated inflammation. *International immunopharmacology*, 152, 114405. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114405>.
- Najafi, M., Farhood, B., & Mortezaee, K. (2019). Extracellular matrix (ECM) stiffness and degradation as cancer drivers. *Journal of cellular biochemistry*, 120(3), 2782–2790. <https://doi.org/10.1002/jcb.27681>.

- Narimiya, T., Wada, S., Kanzaki, H., Ishikawa, M., Tsuge, A., Yamaguchi, Y., & Nakamura, Y. (2017). Orthodontic tensile strain induces angiogenesis via type IV collagen degradation by matrix metalloproteinase-12. *Journal of periodontal research*, 52(5), 842–852. <https://doi.org/10.1111/jre.12453>.
- Pereira da Fonseca, A., Traidl, S., Gutzmer, R., Schaper-Gerhardt, K., Werfel, T., & Mommert, S. (2024). Histamine and Th2 cytokines independently and synergistically upregulate MMP12 expression in human M2 macrophages. *Frontiers in immunology*, 15, 1429009. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1429009>.
- Roth, L., Rombouts, M., Schrijvers, D. M., Martinet, W., & De Meyer, G. R. (2016). Cholesterol-independent effects of atorvastatin prevent cardiovascular morbidity and mortality in a mouse model of atherosclerotic plaque rupture. *Vascular pharmacology*, 80, 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2016.01.007>.
- Salarian, M., Ghim, M., Toczek, J., Han, J., Weiss, D., Spronck, B., Ramachandra, A. B., Jung, J. J., Kukreja, G., Zhang, J., Lakheram, D., Kim, S. K., Humphrey, J. D., & Sadeghi, M. M. (2023). Homeostatic, non-canonical role of macrophage elastase in vascular integrity. *Circulation research*, 132(4), 432–448. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.322096>.
- Shelbaya, K., Arthur, V., Yang, Y., Dorbala, P., Buckley, L., Claggett, B., Skali, H., Dufresne, L., Yang, T. Y., Engert, J. C., Thanassoulis, G., Floyd, J., Austin, T. R., Bortnick, A., Kizer, J., Freitas, R. C. C., Singh, S. A., Aikawa, E., Hoogeveen, R. C., Ballantyne, C., ... Shah, A. M. (2024). Large-Scale proteomics identifies novel biomarkers and circulating risk factors for aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 83(5), 577–591. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.021>.
- Soomro, S., Venkateswaran, S., Vanarsa, K., Kharbaboutli, M., Nidhi, M., Susarla, R., Zhang, T., Sasidharan, P., Lee, K. H., Rosh, J., Markowitz, J., Pedroza, C., Denson, L. A., Hyams, J., Kugathasan, S., & Mohan, C. (2021). Predicting disease course in ulcerative colitis using stool proteins identified through an aptamer-based screen. *Nature communications*, 12(1), 3989. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24235-0> 83667; PMID: PMC8239008.
- Stinson, S. E., Kromann Reim, P., Lund, M. A. V., Lausten-Thomsen, U., Aas Holm, L., Huang, Y., Brøns, C., Vaag, A., Thiele, M., Krag, A., Fonvig, C. E., Grarup, N., Pedersen, O., Christiansen, M., Ängquist, L., Sørensen, T. I. A., Holm, J. C., & Hansen, T. (2024). The interplay between birth weight and obesity in determining childhood and adolescent cardiometabolic risk. *EBioMedicine*, 105, 105205. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105205>.
- Sun, C., Deng, H., Li, Q., Wang, P., Chen, Y., Sun, Y., & Han, C. (2024). HOXB9 promotes laryngeal squamous cell carcinoma progression by upregulating MMP12. *Functional & integrative genomics*, 24(3), 78. <https://doi.org/10.1007/s10142-024-01357-4>.
- Sun, C., Deng, H., Wang, Q., Long, Y., Li, T., Song, C., & Han, C. (2025). The roles of HOXB9 and MMP12 in proliferation, migration, and invasion of human laryngeal cancer cells LCC and TU212. *Biochemical*

- and biophysical research communications, 752, 151391. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2025.151391>.
- Sun, Y., Tam, W. K., Zhu, M., Lu, Q., Yu, M., Hsu, Y., Chen, P., Zhang, P., Lyu, M., Huang, Y., Zheng, Z., Zhang, X., & Leung, V. Y. (2025). MMP12-dependent myofibroblast formation contributes to nucleus pulposus fibrosis. *JCI insight*, e180809. Advance online publication. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.180809>.
- Svedin, P., Hagberg, H., & Mallard, C. (2009). Expression of MMP-12 after neonatal hypoxic-ischemic brain injury in mice. *Developmental neuroscience*, 31(5), 427–436. <https://doi.org/10.1159/000232561>.
- Veeravalli K. K. (2024). Implications of MMP-12 in the pathophysiology of ischaemic stroke. *Stroke and vascular neurology*, 9(2), 97–107. <https://doi.org/10.1136/svn-2023-002363>.
- Wang, X., & Khalil, R. A. (2018). Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Advances in pharmacology* (San Diego, Calif.), 81, 241–330. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>.
- Werb, Z., & Gordon, S. (1975). Elastase secretion by stimulated macrophages. Characterization and regulation. *The Journal of experimental medicine*, 142(2), 361–377. <https://doi.org/10.1084/jem.142.2.361>.
- Wu, L., Liu, C., & Hu, W. (2025). Comprehensive investigation of matrix metalloproteinases in skin cutaneous melanoma: Diagnostic, prognostic, and therapeutic insights. *Scientific reports*, 15(1), 2152. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-85887-2>.
- Wu, T., Ke, Y., Li, Y., Wu, Z., Lv, J., Yu, C., Sun, D., Yao, P., Kartsonaki, C., Chen, Z., Li, L., & Pang, Y. (2024). Associations between circulating proteins and cardiometabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of observational and Mendelian randomisation studies. *Heart (British Cardiac Society)*, 110(20), 1208–1215. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2024-324050>.
- Xiao, M., Xian, C., Wang, Y., Qi, X., Zhang, R., Liu, Z., & Cheng, Y. (2023). Nuciferine attenuates atherosclerosis by regulating the proliferation and migration of VSMCs through the Calm4/MMP12/AKT pathway in ApoE(-/-) mice fed with high-fat-diet. *Phytomedicine : International journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 108, 154536. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154536>.
- Xie, Z., Wang, X., Ren, X., & Ge, X. (2024). MMP12 disrupts epithelial barrier integrity in oral lichen planus by degrading fibronectin. *Scientific reports*, 14(1), 27511. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78930-1>.
- Zhang, S., Fan, Y., Cao, X., Deng, C., Xu, J., Zhou, Q., Li, Y., Yin, Y., & Chen, H. (2024). Treadmill exercise improves cerebral ischemia injury by regulating microglia polarization via downregulation of MMP12. *International immunopharmacology*, 142(Pt B), 113210. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113210>.
- Zhang, Y., Liu, Y., Shi, Y., Bai, C., Wang, T., Ruan, F., & Hu, C. (2024). Upregulation of MMPs in placentas of patients with gestational diabetes

- mellitus: Involvement of the PI3K/Akt pathway. *Heliyon*, 10(12), e32518. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e32518>.
- Zheng, X., Xie, X., Wang, W., Wang, L., & Tan, B. (2024). Silencing of matrix metalloproteinase-12 delays the progression of castration-resistant prostate cancer by regulating autophagy and lipolysis. *Brazilian journal of medical and biological research* = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas, 57, e13351. <https://doi.org/10.1590/1414-431X2024e13351>.
- Zhou, H., Kee, H. J., Wan, L., Asfaha, Y., Fischer, F., Kassack, M. U., Kurz, T., Kim, S. H., Kee, S. J., Hong, Y. J., & Jeong, M. H. (2025). YAK577 attenuates cardiac remodeling and fibrosis in isoproterenol-infused heart failure mice by downregulating MMP12. *Korean circulation journal*, 55(3), 231–247. <https://doi.org/10.4070/kcj.2024.0093>.
- Zhou, H., Zhang, R., Li, M., Wang, F., Gao, Y., Fang, K., Zong, J., & Chang, X. (2024). Methazolamide can treat atherosclerosis by increasing immunosuppressive cells and decreasing expressions of genes related to proinflammation, calcification, and tissue remodeling. *Journal of immunology research*, 2024, 5009637. <https://doi.org/10.1155/2024/5009637>.
- Zuo, A., Li, J., Weng, S., Xu, H., Zhang, Y., Wang, L., Xing, Z., Luo, P., Cheng, Q., Li, J., Han, X., & Liu, Z. (2024). Integrated exploration of epigenetic dysregulation reveals a Stemness/EMT subtype and MMP12 linked to the progression and prognosis in hepatocellular carcinoma. *Journal of proteome research*, 23(5), 1821–1833. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.4c00036>.

Bölüm 6

DENEY HAYVANLARI ANATOMİSİ, FİZYOLOJİSİ VE BİYOKİMYASINA GENEL BAKIŞ

*Şeyda SEÇGİN¹, Yusuf SEÇGİN²,
Halil Şaban ERKARTAL³, Şeyma TOY⁴,
Tahir KAHRAMAN⁵*

¹ ¹ Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, seydasecgin@karabuk.edu.tr, Orcid: 0000-0003-4448-5129

² Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, yusufsecgin@karabuk.edu.tr, Orcid: 0000-0002-0118-6711

³ İstanbul Okan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, halilerkartal@gmail.com, Orcid: 0000-0002-6558-3265

⁴ Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, seymatoy@karabuk.edu.tr, Orcid: 0000-0002-6067-0087

⁵ Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, tahirkahraman@karabuk.edu.tr, Orcid: 0000-0003-4238-8528

19. yüzyıldan günümüze kadar deneysel çalışmalarda deney hayvanlarının kullanılması ciddi bir ivme kazanmıştır. Günümüzde yaklaşık 100 milyon deney hayvanı bilimsel araştırmalar için kullanılmaktadır. Deneysel çalışmalar için kullanılan omurgalı ve/veya omurgasız hayvanlara deney hayvanları ismi verilmektedir. Bilimsel anlamda hipotezi bilimsel ve etik çerçevelere uygun hazırlanmış araştırmalarda kullanılan hayvanlara deney hayvanları denilmektedir. Deney hayvanlarının kullanımı M.Ö. 400'lü yıllara kadar dayanmaktadır. Kedi, köpek, domuz, koyun ve tavuk ilk kullanılan deney hayvanları içerisinde yer almaktadır. Fakat günümüzde tavşan, sıçan, kobay gibi hayvanlar daha çok tercih edilmektedir. Deney hayvanlarının bilimsel çalışmalara doğru ve etkin bir şekilde ışık tutabilmesi için deney hayvanlarının anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerinin çok iyi bilinmesi gerekmektedir (Bakıcı & Yazlık, 2020; Geçmez, Akkoyun, Kızıl, & Akkoyun, 2023). Deney hayvanları postür bakımından insanlardan farklıdır. Deney hayvanları 4 ayağı üzerinde durmakta insan ise iki ayağı üzerinde durmaktadır. Bundan dolayı anatomik terminolojide bazı farklılıklar meydana gelmektedir. Örneğin insanlarda superior, inferior, anterior, posterior terimleri kullanılırken deney hayvanlarında dorsal (sırtta yakın), ventral (karına yakın), cranial (kafaya yakın), caudal (kuyruğa yakın) terimleri kullanılmaktadır (Bakıcı & Yazlık, 2020).

Sıçan

Deney hayvanı olarak evcilleştirilip kullanılan memeli ve kemirgen bir tür olup farelerden sonra en çok tercih edilen deney hayvanıdır. Sıçanların birden fazla sayıda türü olmasına rağmen en çok kullanılanı kahverengi Norveç sıçanıdır. Bu sıçan türü insan hastalıklarını modellemek için önemli bir tür olup özellikle kardiyovasküler, nörolojik ve metabolik hastalıkların modellenmesi için sıkça tercih edilirler. *Rattus norvegicus* ilk olarak Philadelphia/Wistar Enstitüsü tarafından üretilmiştir. Inbred ve outbred olmak üzere 2 soya ve toplam 450'den fazla türe ayrılmaktadırlar. Wistar albino, Sprague-Dawley, Long-Ewans sıçan türleri günümüzde sıkça tercih edilmektedir. Uyum kabiliyetleri yüksektir ancak taşımalarda tam bir adaptasyonun oluşabilmesi için 3-7 gün süre geçmelidir (Bakıcı & Yazlık, 2020; Geçmez et al., 2023).

Sıçanların yaşam süreleri 2-3 yıl arasında değişmektedir (Dişiler genelde daha uzun süre yaşamaktadırlar). Ergin erkek sıçanlar 300-500 g, dişi sıçanlar ise 250-300 g ağırlığındadır. Boyları 20-25 cm arasında değişmektedir. Ter bezleri az sayıda ya/ya da yoktur. Bundan dolayı termal adaptasyonları çok düşüktür (Termal adaptasyonu kuyrukları vasıtasıyla sağlarlar). Kusma refleksleri bulunmamaktadır. Safra keseleri yoktur (Safra kanalları birleşir ve ductus hepaticus aracılığı ile duodenum'a dökülürler). Sıçanlarda puberta 50-10 gün, östrus siklusu 4-5 gün, gebelik

süresi 21-23 gün, bir batımda yavru sayısı 6-12 adettir. Sıçanlarda vücut sıcaklığı yaklaşık 37 °C, solunum hızı (/dk) 75-115, kalp hızı (/dk) 260-400 arasında değişmektedir. Günlük yem ihtiyaçları 100 g canlı ağırlığa 5 g, günlük su ihtiyaçları ise 100 g canlı ağırlığa 10-12 mL şeklindedir. Beslenmelerini gece sağlarlar (Geçmez et al., 2023; Katz et al., 2019).

Sıçanların yetiştirme koşulları büyük önem arz etmekte olup ortam sıcaklığı 20-24 °C arasında, ortam nemi %45 olmalı ve 12 saat gece, 12 saat gündüz uygulaması yapılmalıdır (Geçmez et al., 2023).

Sıçanlarda 7 adet vertebrae cervicales, 13 adet vertebrae thoracicae, 6 adet vertebrae lumbales, 4 adet vertebrae sacrales, 22-30 adet vertebrae caudales bulunmaktadır. Ön ve arka ayaklarında 5 adet parmak bulunmaktadır (Bakıcı & Yazlık, 2020).

Mideleri tek yapılı olup regio hypochondrica sinistra'da yer alır. Karaciğeri sağ tarafta 2 (lobus hepatis dexter lateralis, medialis), sol tarafta 2 (lobus hepatis sinister medialis, lateralis) ve 1 adet lobus caudatus'tan oluşmaktadır (Bakıcı & Yazlık, 2020).

Pectoral, abdominal ve inguinal bölgede toplam 6 çift lobuli glandulae mammae yer almaktadır. Erkek sıçanlar hava sıcaklığına göre testislerini abdominal bölgeye kadar çekebilirler (Bakıcı & Yazlık, 2020).

Akciğerleri sağ tarafta 4 (lobus cranialis, medialis, caudalis ve accessorius) sol tarafta ise 1 (lobus sinister) adet lobdan oluşmaktadır (Bakıcı & Yazlık, 2020).

Charles River's standart üretim ortamında üretilen 8-10 haftalık Long Evans Kuzey Amerika koloni sıçanlarına ait hematolojik referans aralıkları Tablo 1'de gösterilmiştir (River).

Tablo 1. *Long Evans sıçanların hematolojik referansları*

Hematoloji bulguları (Ortalama)	Erkek	Dişi
WBC (K/ μ L)	9,76	8,67
NEUT (K/ μ L)	3,99	3,24
LYMPH (K/ μ L)	4,99	4,59
MONO (K/ μ L)	0,65	0,65
EOS (K/ μ L)	0,12	0,15
BASO (K/ μ L)	0,03	0,04
NEUT (%)	40,80	37,57
LYMPH (%)	51,06	52,75
MONO (%)	6,62	7,40
EOS (%)	1,20	1,63
RBC (M/ μ L)	7,57	7,62
HCT (%)	51,7	51,0
MCV (fL)	68,7	67,2
MCH (pg)	21,1	21,0
PLT (K/ μ L)	1412	1279

Fare

Fare ucuz ve kolay temin edilebilen bakımı kolay kemirgenler takımının bir üyesidir. Genellikle farmakolojik, tokiskolojik ve genetik çalışmalar için tercih edilmektedirler. Günümüzdeki farelerin kökeni *Mus musculus*'a dayanmaktadır. 400'e yakın inbred ve outbred soyu bulunmaktadır. Kuyruk hariç ortalama uzunluğu 8-10 cm, ortalama canlı ağırlığı ise 20-35 g arasında değişmektedir (Bakıcı & Yazlık, 2020; Lossi, D'Angelo, De Girolamo, & Merighi, 2016).

Farelerin ortalama yaşam süresi 1-2 yıl, puberta dişilerde 4. haftada, erkeklerde 7. haftadadır. Gebelik süreleri 19-21 gün, bir batımdaki ortalama yavru sayısı da 1-12 arasında değişmektedir. Solunum sayıları (/dk) 80-230, kalp hızı ise (/dk) 320-840 arasında değişmektedir (Bakıcı & Yazlık, 2020).

Farelerin metabolik hızları yüksektir. Bunun temel nedeni ise vücut yüzey alanının beden kütlesine oranla daha geniş olmasıdır. Bundan dolayı vücut ısı kayıpları yüksek olup bunu dengelemek için metabolizmaları hızlıdır. Farelerin ısı adaptasyonları oldukça yüksektir. Ama doğumdan sonraki 20 gün termoregülasyon açısından çok kritiktir. Bu süreçte termoregülasyonu tam olarak sağlayamazlar. Farelerin koku ve iştme duyuları oldukça gelişmiştir (Bakıcı & Yazlık, 2020).

Farelerin 7 tane vertebrae cervicales'i, 13 tane vertebra thoracicae'sı, 6 tane vertebrae lumbales'i, 4 tane vertebrae sacrales'i ve 28 adet vertebrae

caudales bulunmaktadır. Toplam 13 çift costae'si bulunmaktadır (Bakıcı & Yazlık, 2020). Ayaklarında 5'er parmak yer alır fakat ön birinci parmak rudimenterdir (Bakıcı & Yazlık, 2020).

Fareler omnivor kemirgenlerdir. Toplamda 16 adet dişleri vardır ve süt dişleri yer almaz. Mideleri tek bölmeli olup cardia kısmı kutanöz dokudan, pyloris kısmı ise glandüler mukozadan oluşmuştur. Cecum'ları gelişmiş olup selüloz sindiriminde büyük önem arz etmektedir. Glandula parotidea, sublingualis ve submandibularis olmak üzere 3 adet glandulae salivariae majores'i mevcuttur. Çok sayıda da glandulae salivariae minores'i mevcuttur. Karaciğer 2 adet sağ lob (lobus hepatis dexter medialis, lateralis), 2 adet sol lob (lobus hepatis sinister medialis, lateralis) ve 1 adet lobus caudatus'tan oluşur. Safra kesesi farelerde bulunmaktadır (Bakıcı & Yazlık, 2020).

Akciğer 4 adet sağ lob (lobus cranialis, lobus medius, lobus caudalis, lobus accessorius), 1 adet sol lobdan (lobus sinister) oluşur (Bakıcı & Yazlık, 2020).

Pectoral ve abdominal bölgede 5 çift lobuli glandulae mammariae bulunmaktadır. Erkeklerde testis karın boşluğu içine konumlanmıştır. Dişilerde canalis cervicis uteri tektir. Böbrekler tek lobdan oluşur. Sağ böbrek sol böbreğe göre daha ön konumdadır (Bakıcı & Yazlık, 2020).

Fareler gece aktif olup beslenmesini geceleri sağlarlar. Görme duyuları zayıf olsa da koklama ve işitme duyuları iyi gelişmiştir (Bakıcı & Yazlık, 2020).

Charles River's standart üretim ortamında üretilen 8-10 haftalık CD-1 Kuzey Amerika koloni farelerine ait hematolojik referans aralıkları Tablo 2'de gösterilmiştir (River).

Tablo 2. *CD-1 farelerin hematolojik referansları*

Hematoloji bulguları (Ortalama)	Erkek	Dişi
WBC (K/ μ L)	8,57	8,04
NEUT (K/ μ L)	2,02	1,56
LYMPH (K/ μ L)	5,73	5,72
MONO (K/ μ L)	0,58	0,55
EOS (K/ μ L)	0,21	0,18
BASO (K/ μ L)	0,04	0,04
NEUT (%)	23,45	19,13
LYMPH (%)	67,20	71,42
MONO (%)	6,77	6,84
EOS (%)	2,16	2,14
RBC (M/ μ L)	9,52	9,10
HCT (%)	53,0	51,4
MCV (fL)	55,8	56,6
MCH (pg)	15,2	15,5
PLT (K/ μ L)	1580	1494

Kobay

Kemirgenler sınıfı içerisinde yer alan küçük, kısa boylu memeliler olup kuyrukları bulunmaz. İmmunolojik, enfeksiyöz ve aşı çalışmalarında tercih edilmektedirler. Ortalama boyları 25 cm'dir. Kesici ve öğütücü dişler uzama karakterindedir. Erişkin erkekler 900-1200 g, dişiler ise 700-900 g arasındadır. Yaşam süreleri ortalama 4-5 yıl arasında değişmektedir. Ön ayaklarında 4 parmak, arka ayaklarında ise 3 parmak bulunmaktadır. Görme, duyma ve koku duyuları aşırı gelişmiştir (Geçmez et al., 2023).

Kobayın puberta 12 hafta, östrus siklusu 14-18 gün, gebelik süresi 14-18 gün, bir batındaki yavru sayısı 1-6 arasında değişmektedir. Vücut sıcaklıkları ortalama 37.5-39.5 °C, solunum hızı (/dk) 42-104, kalp hızı (/dk) 230-380 arasında değişmektedir (Geçmez et al., 2023).

Charles River's standart üretim ortamında üretilen 8-10 haftalık Hartley kobaylarına ait hematolojik referans aralıkları Tablo 3'de gösterilmiştir (River).

Tablo 3. Hartley kobayı hematolojik referansları

Hematoloji bulguları (Ortalama)	Erkek	Dişi
WBC (K/ μ L)	4,23	4,35
NEUT (K/ μ L)	1,78	1,91
LYMPH (K/ μ L)	2,31	2,29
MONO (K/ μ L)	0,07	0,08
EOS (K/ μ L)	0,05	0,06
BASO (K/ μ L)	0,01	0,01
NEUT (%)	40,95	42,67
LYMPH (%)	56,04	54,03
MONO (%)	1,57	1,78
EOS (%)	1,12	1,22
RBC (M/ μ L)	5,74	5,74
HCT (%)	49,0	49,5
MCV (fL)	85,5	86,4
MCH (pg)	27,5	27,4
PLT (K/ μ L)	733	716

Tavşan

Kesici ön iki dişe sahip olmasından dolayı Lagomorpha sınıfında yer alan en büyük deney hayvanlarından. Ortalama ağırlıkları 3.5-4.5 kg, ortalama boyları ise 48 cm'dir. Yeni Zelenda tavşanı en yaygın kullanılan deney hayvanı tavşanı türüdür. Dolaşım, solunum ve üreme sistemi ile ilgili modellerde tavşanlar tercih edilebilmektedir. Tavşanlar hem kaprofaj hem de herbivor canlılardır (Brewer, 2006; Geçmez et al., 2023).

Tavşanların kulakları uzun olup termoregülasyonda da önemli görev almaktadır. Tavşanların görme alanı çok geniş olup tehlikeleri önceden sezme kabiliyetleri yüksektir. Ayrıca tavşanlarda 3. göz kapağı yer almaktadır. Üst dudaklarında belirgin bir yarık mevcuttur (Geçmez et al., 2023).

Tavşanların yaşam süreleri 5-6 yıl, puberta 6-9 ay, bir batımdaki yavru sayısı ise 4-10 arasında değişmektedir. Tavşanların vücut sıcaklıkları 38-39.5 °C, solunum hızı (/dk) 32-60, kalp hızı (/dk) 130-325 arasındadır (Brewer, 2006; Geçmez et al., 2023).

7 adet vertebrae cervicales, 12-13 adet vertebrae thoracicae, 6-7 adet vertebrae lumbales, 4 adet vertebrae sacrales ve 14-16 adet vertebrae caudales'i bulunmaktadır. 12 çift costae yer almaktadır (Bakıcı & Yazlık, 2020).

Mideleri tek bölümlüdür. İleum'da yer alan peyer plakları diğer deney hayvanlarına göre daha büyüktür. Ceacum midenin yaklaşık 40 katı

büyükliğündedir. Uç kısmında da insanda olduğu gibi appendix vermiformis yapısı bulunmaktadır. İnsanda bulunan 3 adet glandula salivariae majoris'in yanında 1 adet de glandula zygomatica yer alır. Karaciğer sağ tarafta lobus hepatitis dexter medialis, lateralis, sol tarafta lobus hepatitis sinister medialis, lateralis ve lobus caudatus ile lobus quadratus'tan oluşur (Bakıcı & Yazlık, 2020).

Evcil tavşanlardaki hematolojik referans aralıkları Tablo 4'te gösterilmiştir (Jenkins, 2008).

Tablo 4. Evcil tavşanların hematolojik referansları

Hematoloji bulguları (Ortalama)	Değerler
WBC (K/ μ L)	5,2-12,5
BASO (%)	1,00-7,00
LYMPH (%)	30,00-85,00
MONO (%)	1,00-4,00
EOS (%)	1,00-4,00
RBC (M/ μ L)	5,40-7,60
MCV (fL)	60,0-69,0
MCH (pg)	19,0-22,0
PLT (K/ μ L)	250-650

Deneyssel hayvan model seçimi

Deneyssel hayvan modeli seçimi yaparken ilk dikkat edilecek kriterlerden biri seçilecek deneyssel hayvanın yapılacak çalışmaya uygunluğudur. Seçilecek deneyssel hayvanın yapılacak modele uygun anatomi ve fizyolojiye sahip olması ayrıca insan modeline fizyolojik, genetik ve anatomik olarak yakın olması gerekmektedir. Deneyssel hayvan modeli seçerken 3R kuralına dikkat edilmeli ve hayvan sayısı, ırkı, yaşı, kilosu optimize edildikten sonra çalışmaya başlanmalıdır. Model seçilirken deney sırasında oluşabilecek olumsuz iç ve dış etkenler belirlenmeli ve bunlara yönelik ikinci planlar oluşturulmalıdır. Deney hayvanları araştırmalarında indüklenmiş, spontan, olası ve negatif olmak üzere dört model yapısı yer alır. İndüklenmiş modeller insanda meydana gelen hastalıkların deney hayvanlarında da oluşturulmasına dayanmaktadır. Bu modeller genomik transfer, cerrahi girişimler ve ilaçlar ile oluşturulabilmektedir. Model oluşturulduktan sonra bu hastalığa yönelik tedavi protokolleri denemesi yapılır. Spontan modeller deney hayvanında genetik olarak kendiliğinden oluşan ve belirti bakımından insaninkine benzer bulgular ortaya çıkan modellerdir. Negatif modelde bazı hastalık türleri deney hayvanlarında semptom oluşturmaz ve tedaviye cevap vermez. Olası modelde hayvanda görülen bir hastalığın ya da hastalık

etkenin görülebilirliği amacıyla yapılır (Altun & Keskin, 2020).

3R Kuralı

William Russell ve Rex L. Burch'un "The principles of humane experimental technique" adlı eserlerinde 3R kuralı ortaya konulmuştur. 3R kuralı Reduction, Refinement ve Replacement kısımlarından oluşmaktadır. Reduction azaltma yani deneyde kullanılacak minimum hayvan sayısını belirlemektir. Böylelikle gereksiz deney hayvanı kullanımından kaçınılmış olur. Refinement deney hayvanlarının doğumdan ölüme kadar süreçte konforlu yaşam sürmeleri ve minimal acıya maruz kalmalarını ifade eder. Replacement ise eğer canlı omurgaların yerine deney cansız varlıklarda da gerçekleştirilebiliyorsa cansız varlıkların tercih edilmesini kapsar. Son yıllarda bu 3R kuralının yerini artık 4R kuralı almaktadır. Dördüncü "R" ise Responsibility kavramıdır. Responsibility araştırmacının deney aşamasında kullanılan hayvanlara, yasal mercilere, sponsorlara ve bilim camiasına karşı sorumluluğunu ifade etmektedir (Ergün, 2010).

Referanslar

- Altun, A., & Keskin, İ. (2020). Hayvan çalışmalarında uygun model seçim kuralları ve etik durum. *Sakarya Tıp Dergisi*, 10(2), 359-364.
- Bakıcı, C., & Yazlık, M. O. (2020). *Klinik Bilimlerde Deney Hayvanı Modelleri*. Ankara: Akademisyen yayınevi.
- Brewer, N. R. (2006). Biology of the rabbit. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 45(1), 8-24.
- Ergün, Y. (2010). Hayvan deneylerinde etik. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 19(4), 220-235.
- Geçmez, K., Akkoyun, H. T., Kızıl, M., & Akkoyun, M. b. (2023). Laboratuvar Hayvanlarından Sıçan, Kobay ve Tavşan'ın Bazı Anatomik, Fizyolojik ve Üreme Özellikleri. *Laboratuvar Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi*, 3(1), 22-27.
- Jenkins, J. R. (2008). Rabbit diagnostic testing. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 17(1), 4-15.
- Katz, M. G., Fagnoli, A. S., Gubara, S. M., Chepurko, E., Bridges, C. R., & Hajjar, R. J. (2019). Surgical and physiological challenges in the development of left and right heart failure in rat models. *Heart failure reviews*, 24, 759-777.
- Lossi, L., D'Angelo, L., De Girolamo, P., & Merighi, A. (2016). Anatomical features for an adequate choice of experimental animal model in biomedicine: II. Small laboratory rodents, rabbit, and pig. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 204, 11-28.
- River, C. CD-1 Mouse Hematology. Retrieved from https://assets.www.criver.com/storage-account-container/resources/doc_a/CD-1MouseClinicalPathologyData.pdf
- River, C. Hartley Guinea Pig Hematology. Retrieved from https://assets.www.criver.com/storage-account-container/Technical%20Resources/Biochemistry%20and%20Hematology%20Hartley%20Guinea%20Pig%20Colonies%20in%20North%20American%20for%20January%202008%20%E2%80%93December%202008.pdf?_ga=2.102521541.55552870.1747895524-1679029000.1747895524
- River, C. Long Evans Rat Hematology. Retrieved from https://assets.www.criver.com/storage-account-container/Technical%20Resources/Biochemistry%20and%20Hematology%20Data%20for%20Long-Evans%20Rat%20Colonies%20in%20North%20America%20for%20January%202008%20%E2%80%93December%202012.pdf?_ga=2.196457516.105266356.1747828048-1718534738.1747828048

Bölüm 7

BEBEKLERDE MİZAÇ GELİŞİMİYLE İLGİLİ YURTDIŞINDA YAPILAN ÇALIŞMALARININ DERLEMESİ

Yavuz Selim KARASU¹

¹ Arş. Gör. Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, ORCID: 0000-0003-3715-9069, yselimkarasu@kku.edu.tr

GİRİŞ

Mizaç gelişimi, bebeklerin duygusal ve davranışsal öngördürücülerini belirleyen temel bir süreçtir ve çocukların sosyal ve ruhsal uyumları üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bebeklik döneminde mizaç, bireyin içsel ve dışsal uyaranlara karşı verdiği tepkilerdeki biyolojik kökenli farklılıklar olarak tanımlanır (Yoleri ve Küçükyeşil, 2014). Çalışmalar mizaç geliştikçe kişinin davranış ve kişilik özelliklerinin sırasıyla biçimlenip, zamanla daha belirgin hale geldiğini göstermektedir (Çetinkaya ve Özyürek, 2023; Yoleri, 2014). Ayrıca, mizaç özelliklerinin ruhsal uyum ve sosyal etkileşimlerde belirleyici faktörler arasında yer aldığı vurgulanmıştır (Sakarya ve Pekdoğan, 2020).

Bebeklerin doğumdan sonraki süre boyunca mizaç özelliklerinin analizi, bu dönemde yaşamları boyunca sürececek temel psikolojik özelliklerinin gelişmesine yardımcı olmaktadır (Yoleri ve Küçükyeşil, 2014). Özellikle, doğum sonrası ilk saatler ve günler arasında, anne-baba ile bebek arasındaki etkileşimlerin desteklenmesi, duygusal ve davranışsal yönelimleri üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır (Taner ve Çalışır, 2021). Dolayısıyla, ebeveynlerin çocuklarının mizaç özelliklerini anlaması ve bunun ışığında sağlıklı tutumlar geliştirmesi, etkili ebeveynlik ve sağlıklı çocuk gelişimi için kritik öneme sahiptir (Özkan ve Özyürek, 2025).

Literatürde, bebeklik döneminde mizaç gelişimi, duygusal yeteneklerin yanı sıra bilişsel ve sosyal becerilerin de gelişiminde bir zemin hazırlamakta (Akçay ve Alabay, 2022) ve bu açıdan mizaç ile problem çözme becerileri, sosyal etkileşim kabiliyeti gibi önemli gelişimsel çıktılar arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (Akçay ve Alabay, 2022; Uyanık vd., 2016). Örneğin, zorlu mizaç özelliklerine sahip çocuklar, sosyal ortamlarda zorluk yaşayabilirken, daha kolay mizaca sahip çocuklar, çevreleriyle etkileşimde daha başarılı olabilmektedirler (Akçay ve Alabay, 2022). Ayrıca, mizaç özelliklerinin eğitim süreçlerindeki etkisi, çocukların problem davranışları ve ebeveyn-çocuk iletişimine olan katkıları açısından da önemli bulgular sağlamaktadır (Sakarya ve Pekdoğan, 2020; Özkan ve Özyürek, 2025).

Sonuç olarak, bebeklerde mizaç gelişimi, bireylerin sosyal yaşamları, öğrenme süreçleri ve duygusal adaptasyonları üzerinde derin etkiler bırakmaktadır. Dolayısıyla, bu mizaç özelliklerinin tanımlanması ve bu özelliklere yönelik müdahale stratejilerinin geliştirilmesi gereklidir. Ebeveynler, çocuklarının mizaç özelliklerini değerlendirerek daha etkili ebeveynlik uygulamaları geliştirebilirler.

1. Mizaç Kavramının Tanımı

Mizaç (temperament), bireylerin duygu durumları ve davranışlarında erken dönemde gözlenen, görece kalıcı ve biyolojik temelli bireysel farklılıklardır. Psikoloji literatüründe yaygın bir tanıma göre mizaç, kalıtım, olgunlaşma ve deneyimler tarafından etkilenen reaktivite ve kendi kendini düzenleme alanlarındaki yapısal (biyolojik) farklılıklardır (Rothbart ve Derryberry, 1981). Bu tanım, mizacın doğuştan gelen ve yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan eğilimler olduğunu vurgular. Nitekim mizaç kavramı tarihsel olarak Antik Yunan'daki dört huy kuramına kadar uzanmakla birlikte, modern psikolojide bilimsel incelemesi 20. yüzyıl ortalarında başlamıştır. Thomas ve Chess'in 1956'da başlattığı ünlü New York Boylamsal Çalışması, çocuklarda mizaç özelliklerini sistematik olarak inceleyen ilk araştırmalardan ve mizacın gelişimsel sonuçlarını ortaya koyarak alana öncülük etmiştir (Thomas ve Chess, 1977). Bu çalışma, bebeklerin farklı mizaç özellikleri sergilediğini ve bu özelliklerin yaşam boyu süren kişilik farklılıklarının temelini oluşturabileceğini göstermiştir. O dönemde tanımlanan dokuz mizaç boyutuna dayanarak bebekler "kolay", "zor" ve "yavaş ısınan" şeklinde üç genel mizaç kategorisine ayrılmıştır (Thomas ve Chess, 1977). Günümüzde mizaç araştırmaları Rothbart ve arkadaşlarının çalışmalarıyla duygu düzenleme ve reaktivite boyutlarına odaklanan daha ayrıntılı modeller geliştirmiştir (Rothbart ve Derryberry, 1981; Rothbart, 2007). Sonuç olarak, mizaç kavramı gelişim psikolojisi alanında köklü bir geçmişe sahip olup, erken dönem davranışsal ve duygusal eğilimlerin tanımlanması için temel bir çerçeve sunmaktadır.

1.1. Mizaç ve Kişilik Arasındaki Farklar

Mizaç genellikle kişiliğin çekirdeğini oluşturan, doğuştan gelen eğilimler olarak kabul edilirken; kişilik, mizacı da içeren ve yaşam deneyimleriyle şekillenen daha geniş bir kavramdır. Başka bir deyişle mizaç, bebeklikte ve çocuklukta gözlenebilen biyolojik kaynaklı bireysel farklılıklara işaret ederken, kişilik bu özelliklerin üzerine bilişsel beceriler, değerler ve yaşantılar sonucu gelişen alışkanlıkları da ekler. Örneğin, mizacın bileşenleri olan tepkisellik ve öz-düzenleme kapasitesi bireyin ileride sergileyeceği dışadönüklük, duygusal dengelilik gibi kişilik boyutlarının temelini atar (Rothbart, 2007). Nitekim uzunlamasına araştırmalar, erken mizaç özelliklerinin ileriki yıllardaki kişilik özellikleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir (Caspi ve Shiner, 2008). Ancak kişilik, mizaça ek olarak çevresel ve kültürel etkilerle şekillenen tutumları, inançları ve davranış örüntülerini de içerir. Dolayısıyla, mizaç daha doğuştan ve erken belirirken, kişilik gelişimi yaşam boyu devam eden ve mizacın üzerine inşa olunan bir süreçtir. Bu ayrım, araştırmacıların bebeklik dö-

nemindeki eğilimleri (mizaç) inceleyerek ilerideki kişilik gelişimini ön-görebilmelerine imkân tanımıştır.

1.2. Bebeklikte Mizaç Özelliklerinin Gözlemlenmesi

Mizaç özellikleri daha yaşamın ilk yılı içinde dikkatli gözlemler ve sistematik değerlendirmelerle saptanabilir. Bebeklerin yeni durumlara verdikleri tepkiler, örneğin yabancı bir ses duyduklarında irkilme veya gülümseme dereceleri, rutinlerindeki değişime uyum sağlayabilmeleri, yeniliklere yaklaşma veya kaçınma eğilimleri gibi davranışlar, mizaç hakkında ipuçları verir. Gelişim uzmanları mizacı farklı boyutlarla ve isimlerle sınıflandırmışlardır. Rothbart ve Bates mizaç yapısını karakterize etmek için buldukları özellikleri en iyi temsil eden üç kapsamlı boyut ileri sürmüşlerdir: Dışa dönüklülük, olumsuz duygusallık ve öz düzenleme (Rothbart, 2004).

Dışa dönüklülük kavramı “olumlu beklenti, dürtüsellik aktivite düzeyi ve duyum arayışını” içerir (Rothbart, 2004). Olumsuz duygusallık kavramı ise “korku, engellenme, üzüntü ve rahatsızlığı” içerir. Bu çocuklar kolayca sıkıntı yaşarlar; endişelenebilir ve sıklıkla ağlayabilirler. Sınıflandırmanın son boyutu olan öz düzenleme de ise “dikkatte odaklanma ve kayma, engeli oluşturan kontrol, algısal duyarlılık ve düşük şiddetli memnuniyeti” içerir (Rothbart, 2004). Çaba harcayarak kontrolü yüksek olan bebekler, aşırı uyarılmışlıktan kendilerini uzak tutma becerisi gösterirler ve kendilerini sakinleştirme adına stratejileri vardır. Aksine, çaba harcayarak kontrollü düşük olan çocuklar uyarılmışlıklarını kontrol etme becerisinden çoğunlukla yoksundur; kolayca ajite olurlar ve aşırı derecede duygusaldırlar (Santrock, 2012). Bebeklerde mizacı sınıflandıran bir başka çalışma da Thomas ve Chess’in çalışmalarıdır Thomas ve Chess bebeklerde mizacı üçe ayırmıştır (Thomas ve Chess, 1977):

- **Kolay bebek:** Düzenli biyolojik ritimlere sahip, yeni deneyimlere genellikle pozitif yaklaşan ve kolay yatışabilen bebekler.
- **Zor bebek:** Düzensiz beslenme ve uyku rutinleri olan, yeni uyarılara karşı şiddetli ve negatif tepkiler veren, zor yatıştırılan bebekler.
- **Yavaş ısınan bebek:** İlk başta çekingen ve düşük aktivite gösteren ancak zamanla ortama uyum sağlayan, tepkileri başlangıçta ürkek ama tekrarlarla daha olumlu hale gelen bebekler.

Bu kategoriler ebeveyn ve bakıcıların bildirimlerine dayalı gözlemlerden elde edilmiştir (Thomas ve Chess, 1977). Günümüzde ise araştırmacılar mizaç ölçümü için ebeveyn raporlarına ve doğrudan davranış gözlemlerine dayanan ölçekler kullanmaktadır. Örneğin, Mary Rothbart

tarafından geliştirilen Bebek Davranış Anketi (Infant Behavior Questionnaire) gibi ölçeklerle ebeveynler, bebeğin farklı durumlarda gösterdiği tepkileri derecelendirerek mizacı değerlendirir (Putnam, Helbig, vd., 2014). Bu tür araçlar sayesinde bebeklerin aktivite düzeyi, gülümseme ve kahkaha eğilimi, korku ve huysuzluk tepkileri, dikkat süresi ve sakinleşebilme becerisi gibi pek çok boyutta mizacı sayısal olarak ölçmek mümkündür. Ayrıca laboratuvar ortamında yapılan standartlaşmış deneyler de (örn. aniden beliren bir oyuncakla irkilme testi, kısa süreli bakımveren ayrılığına tepki gibi) bebeğin yeni ve stresli uyaranlara davranışsal ve fizyolojik tepkilerini gözlemleyerek mizaç profilini ortaya koyar. Bu gözlemler sıklıkla bebeğin ne kadar sosyal, utangaç, hareketli, sabırlı veya hassas olduğunu gösteren tutarlı örüntülere işaret eder. Sonuç olarak, bebeklik döneminde mizaç özellikleri hem doğal çevrede gözlem hem de yapılandırılmış değerlendirmeler yoluyla ortaya konmakta ve bu erken eğilimler güvenilir bir biçimde ölçülebilmektedir.

2. Yöntem

Bu çalışma, bebeklik döneminde mizaç gelişimine ilişkin kuramsal bilgiler ışığında güncel araştırmaların incelendiği bir derleme makalesidir. Bu derlemede, 0–36 ayda mizaç gelişimini inceleyen araştırma makaleleri, Scopus ve Web of Science veri tabanları aracılığıyla taranmıştır. Bu kapsamda 2025 yılının Mart-Nisan ayında “reaching and grasping in infancy, reaching movements, grasping objects” kelime grupları ile taramalar yapılarak ilgili güncel araştırmalara ulaşılmıştır. Yapılan taramalarda, Ocak 2019 ile günümüze kadar olan araştırmalar incelenmiş ve ele aldığı konulara göre gruplandırılarak bulgular kısmında tetkik edilmiştir.

3. Bulgular

2019 sonrası yapılan bir dizi boylamsal çalışma, bebeklik döneminde mizaç özellikleri ile ebeveynlik davranışlarının dil gelişimi üzerindeki karşılıklı ve zamansal ilişkilerini analiz etmiş ve bu alandaki kuramsal çerçeveleri genişletmiştir. Bu çalışmalar, gelişimsel süreçlerin yalnızca birey içi değil, aynı zamanda birey-çevre etkileşimleri yoluyla şekillendiği ekolojik modellerle uyumlu biçimde tasarlanmıştır (Bronfenbrenner, 1979).

Balázs ve arkadaşları (2024) tarafından yürütülen boylamsal araştırma, erken dil gelişimini etkileyen biyolojik (gestasyon süresi, doğum ağırlığı, cinsiyet) ve çevresel faktörleri (ebeveyn özellikleri, sosyal risk düzeyi) kontrollü biçimde ele alarak, özellikle mizaç boyutlarının dil becerileriyle ilişkisini değerlendirmiştir. Araştırmada surgency (dışadönüklük ve olumlu duygulanım), effortful control (dikkat ve çaba düzenleme) ve negative affectivity (negatif duygulanım) olmak üzere üç temel

mizaç boyutu ile dilin farklı bileşenleri (alıcı dil, ifade edici dil, jest kullanımı) arasındaki bağlantılar hem eşzamanlı hem de zamansal olarak analiz edilmiştir. Bulgular, özellikle yüksek surgency düzeyinin 9. ayda dil gelişiminin 18. ayda daha ileri düzeyde olmasına katkı sağladığını göstermektedir. Aynı şekilde, gestasyon süresi gibi biyolojik faktörlerin dahi term bebekler arasında dahi dil gelişimi üzerinde farklılıklar yaratabileceği yönünde kanıtlar sunulmuştur. Bu sonuçlar, bireysel biyolojik farklılıkların erken yaşta gelişimsel çıktılar üzerinde etkili olabileceğini ve sadece prematüre doğumlarla sınırlı değerlendirme yapmanın yetersiz kalabileceğini ortaya koymaktadır.

Benzer şekilde, Baumgartner ve arkadaşları (2025), özellikle baba-çocuk etkileşimine odaklanarak, babaların ebeveynlik davranışlarının çocukların inhibe mizaç özellikleri üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Çalışma, ebeveynliğin yalnızca annenin katkısıyla şekillendiği geleneksel anlayışı sorgulamakta ve babaların çocukların sosyal-duygusal düzenleme süreçlerinde özgün bir role sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bulgular, kısıtlayıcı ebeveynlik davranışlarının ölçülü düzeyde sergilenğinde çocuğun inhibe mizacında azalma sağlayabileceğini, aşırı koruyuculuk ya da yönlendiriciliğin ise bu etkiyi zayıflatabileceğini göstermektedir. Bu durum, ebeveyn davranışlarının bağlamsal ve niteliksel değerlendirilmesinin önemini vurgularken, ebeveyn-çocuk etkileşimlerinin çift yönlü bir yapıya sahip olduğunu da açıkça ortaya koymaktadır.

Bruce ve arkadaşlarının (2022) çalışması, mizaç ve annelik davranışlarının ifade edici dil gelişimi üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak analiz etmiş ve özellikle effortful control düzeyinin 2 yaş civarında dilin tüm bileşenleriyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, annelik yönlendiriciliği dil gelişimiyle negatif yönde ilişkilenebilir; annelik tepkiselliği ise anlamlı bir etki ortaya koymamıştır. Bu bulgular, özellikle erken dönemde çocuk merkezli olmayan, aşırı müdahaleci ya da kontrolcü ebeveynlik biçimlerinin dil gelişimini olumsuz etkileyebileceğine işaret etmektedir.

Ciciolla ve arkadaşları (2022), annelerin çocukluk çağı olumsuz deneyimlerinin (ACEs), uyku problemleri ve zor mizaç gelişimi üzerindeki dolaylı etkilerini modellemiştir. Bu modelde, annenin gebelik ve doğum sonrası dönemdeki uyku düzeni, bebeklerin uyku kalitesi ve ardından gelişen negatif duygulanım düzeylerini öngören zincirleme bir süreç olarak ele alınmıştır. Bulgular, özellikle doğum sonrası ilk 6 haftalık sürede gözlenen bebek uyku problemlerinin, mizaç gelişiminin güçlü bir öngörücüsü olduğunu ortaya koymuştur. Uyku düzeninin, beyin gelişimi ve duygusal düzenleme kapasitesi üzerinde belirleyici olduğu göz önüne alındığında, bu bulgular anne-bebek etkileşiminde psikofizyolojik fak-

törlerin gelişimsel sonuçlara etkisini net biçimde göstermektedir.

Götz ve arkadaşları (2024), bebek mizacının ebeveyn dil girdisi üzerindeki etkisini ele alarak mizaç-dil etkileşimlerini ters yönde değerlendiren az sayıdaki çalışmadan birini sunmuşlardır. Çalışma, düşük surgency ve düşük dikkat düzenleme düzeyine sahip bebeklerle ebeveynlerin daha fazla karşılıklı konuşma gerçekleştirdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgu, ebeveynlerin çocuklarının bireysel farklılıklarına duyarlı davranarak iletişim stratejilerini uyarladığını ve bu sürecin yalnızca çocuk değil, aynı zamanda ebeveyn tarafından da biçimlendirildiğini göstermektedir.

Mattera ve arkadaşlarının (2023) boylamsal çalışması ise, anne ve baba ruh sağlığının bebek mizacı üzerindeki etkilerini zamana yayarak analiz etmiştir. Prenatal dönemde yüksek düzeyde depresyon ve anksiyete belirtileri gösteren ebeveynlerin bebeklerinde negatif duygulanım, düşük haz düzeyi, huzursuzluk gibi mizaç özelliklerinin daha sık gözlemlendiği saptanmıştır. Özellikle annelerin etkileri erken dönemde, babaların etkileri ise daha geç dönemde belirginleşmiş; bu farklılaşma ebeveyn rollerinin zamansal dinamikleri bağlamında önemli ipuçları sunmuştur.

Seamon ve arkadaşları (2024) tarafından yürütülen çalışma, erken doğumla (preterm) ilişkili mizaç özelliklerini inceleyerek bu verilerin gelişimsel risk tarama ve erken müdahalede kullanılıp kullanılmayacağını araştırmıştır. 603 bebekten oluşan örnekleme mizaç, IBQ-R VSF ölçeğiyle değerlendirilmiş ve makine öğrenmesi algoritmaları aracılığıyla preterm ve tam dönem doğum ayrımı yapılmaya çalışılmıştır.

Analizler, 37 madde düzeyinde yapılan ölçümlerin faktör düzeyine göre daha yüksek sınıflama başarısı sağladığını göstermiştir (örneğin $R^2 = 0.64$). Özellikle “effortful control” ve “negative affectivity” boyutları, doğum zamanı ayrımında en belirleyici mizaç faktörleri olarak öne çıkmıştır. Buna karşın “positive affectivity/surgency” daha düşük ayırt edicilik göstermiştir. Yaş düzeltme biçimine göre etkili olan faktörlerin değiştiği gözlemlenmiştir.

Bu çalışma, kısa formulu mizaç ölçeklerinin madde düzeyinde kullanımının, preterm doğan bebeklerin erken dönemde tanınmasına katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Bulgular, doğum zamanı ile bireysel farklılıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağ olduğunu ortaya koymakta ve mizaç temelli tarama araçlarının klinik uygulamalarda kullanılabilirliğine dikkat çekmektedir.

Son olarak, Ollas ve arkadaşları'nın (2019) çalışması, preverbal iletişim davranışları olan jest kullanımının, mizaç özellikleriyle ilişkisini inceleyerek dil gelişiminin erken belirteçlerine ışık tutmuştur. Bulgular,

pozitif emosyonellik ve yatıştırılabilirlik gibi mizaç boyutlarının jest kullanımıyla anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu; bu etkileşimlerin sosyal etkileşime açık olmayı kolaylaştırarak daha zengin dil girdisine zemin hazırladığını ortaya koymuştur.

Tablo.1. Çalışmalara ait yöntem, ölçme araçları ve bulgular tablosu

Çalışma	Yöntem	Ölçme Araçları	Temel Bulgular
Balázs ve diğerleri (2024)	Boylamsal; 6-30 ay arası 186 çocuk; tek dilli, düşük risk grubu	IBQ-R, ECBQ, MacArthur CDI (Macarca)	Surgency dil gelişimini destekler, gestasyon süresi ifade edici dil için önemlidir
Baumgartner ve diğerleri (2025)	Boylamsal; 1-3 yaş arası 116 baba-çocuk çifti	ITSEA, CRPR	Baba davranışları ve inhibe mizaç çift yönlü ilişkilidir; besleyicilik koruyucudur
Bruce ve diğerleri (2022)	Boylamsal; 10. ve 24. ayda 407 anne-çocuk çifti	IBQ-R, ECBQ, MLU ve laboratuvar gözlemleri	Effortful control en güçlü belirleyici; yönlendiricilik dil gelişimini olumsuz etkiler
Ciciolla ve diğerleri (2022)	Yol analizi; 59 hamile kadın ve bebekleri (6. ve 16. hafta)	ACEs, WHIIRS, ISQ, IBQ-R, EPDS	ACEs → anne uykusu → bebek uykusu → zor mizaç şeklinde dolaylı etkiler
Götz ve diğerleri (2024)	Kesitsel; 35 anne-bebek çifti (4 aylıkken)	IBQ-R, LENA, vowel space analizi	IDS kalitesi mizaca bağlı değil; içe dönük bebeklerle daha fazla dönüşümlü konuşma
Mattera ve diğerleri (2023)	Latent büyüme eğrisi; 234 anne, 142 baba	IBQ-R, SCID, Hamilton ölçekleri	Anne etkileri erken dönemde, baba etkileri daha geç dönemde belirgin
Ollas ve diğerleri (2019)	Kesitsel; 91 bebek, 6 ve 12. aylarda değerlendirme	IBQ, CDI (Fince)	Pozitif emosyonellik ve dikkat süresi jest kullanımını artırır; kelime bilgisiyle ilişkisiz
Seamon ve diğerleri (2024)	Meta-analitik; 19 veri seti, 603 bebek (201 preterm, 402 term)	IBQ-R VSF; 11 ML algoritması (RF, SVM, vb.)	Effortful control ve negatif duygulanım preterm sınıflamasında belirleyici

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu derleme çalışması, bebeklik döneminde mizaç gelişiminin biyolojik kökenleri, çevresel etkileri ve gelişimsel sonuçları hakkında bütüncül bir bakış sunmaktadır. Mizaç, bireylerin çevreye verdikleri ilk tepkilerde önemli rol oynamakta ve duygusal, sosyal, bilişsel gelişim alanlarıyla etkileşim içinde şekillenmektedir. İncelenen araştırmalar, özellikle surgency, effortful control ve negative affectivity gibi mizaç boyutlarının hem dil gelişimi hem de sosyal-duygusal düzenleme ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Prematüre doğum, ebeveyn tutumları, uyku düzeni ve ebeveyn ruh sağlığı gibi faktörler mizacın gelişimsel seyrini etkilemektedir. Ayrıca, ebeveyn-bebek etkileşimleri çift yönlü dinamikler taşımakta ve bebeklerin bireysel özellikleri ebeveyn davranışlarını da biçimlendirmektedir. Sonuç olarak, erken mizaç değerlendirmeleri, gelişimsel risklerin öngörülmesi ve müdahale planlarının oluşturulması açısından kritik önem taşımaktadır.

Bebeklik döneminde mizaç ile dil gelişimi ve sosyal-duygusal gelişim arasındaki ilişkileri inceleyen güncel araştırmalar, bireysel farklılıkların erken yaşlardan itibaren gelişimsel çıktılar üzerinde belirleyici olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, elde edilen bulgular doğrultusunda gelecekteki araştırmalara yönelik bazı önemli öneriler sunulabilir:

1. Farklı Sosyoekonomik ve Kültürel Gruplarda Çalışmaların Genişletilmesi

Mevcut çalışmaların büyük bir kısmı yüksek sosyoekonomik düzeydeki, tek dilli ve düşük riskli örneklemeler üzerinde yürütülmüştür (örneğin bkz. Balázs vd., 2024). Gelecekte farklı sosyoekonomik gruplardan gelen, çok dilli ya da göçmen geçmişine sahip bebeklerin yer aldığı örneklemelerle yapılacak araştırmalar, mizaç-dil gelişimi ilişkilerinin bağlamsal değişkenlerle nasıl şekillendiğini ortaya koyabilir.

2. Baba Katılımının Sistematik İncelenmesi

Baumgartner vd. (2025) çalışması, babaların ebeveynlik davranışlarının çocuk mizacı üzerindeki etkilerini inceleyen az sayıdaki örnekten biridir. Bu bulgular doğrultusunda, özellikle babaların farklı mizaç profilleriyle etkileşim biçimleri, ebeveynlik rolleri ve duygusal katılım düzeyleri derinlemesine araştırılmalıdır. Ayrıca, ebeveynlik müdahale programlarında babalara özel modüllerin etkinliği test edilebilir.

3. Çift Yönlü Etkileşimin DeneySEL Modellerle Sınanması

Götz vd. (2024) ile Bruce vd. (2022) çalışmalarında gösterildiği üzere, bebeklerin mizacı yalnızca gelişimi belirlemez; aynı zamanda ebeveynin

dilsel girdi ve etkileşim biçimlerini de şekillendirebilir. Bu dinamiğin nedensel olarak test edilebilmesi için deneysel ya da yarı-deneysel tasarımlar önerilmektedir.

4. Uzun Süreli Boylamsal Takipler

Mevcut araştırmalar çoğunlukla 2 yaşa kadar olan dönemle sınırlıdır. Ancak bazı mizaç özelliklerinin etkileri ilerleyen yaşlarda daha belirgin hale gelebilmektedir (Mattera vd., 2023). Bu nedenle, mizaç ve gelişimsel sonuçların erken çocukluk boyunca (örneğin 0–6 yaş) izlenmesi ve gelişimsel yörüngelerin modellenmesi önemlidir.

5. Erken Müdahale Programlarının Bileşen Analizi

Özellikle prematüre doğan veya risk altındaki bebeklerde mizaç değerlendirmeleri yoluyla erken gelişimsel risklerin belirlenebileceği öne sürülmektedir (Seamon vd., 2024). Bu tür verilerin entegrasyonu ile geliştirilecek erken müdahale programlarında hangi bileşenlerin (örneğin ebeveyn eğitimi, stres yönetimi, dilsel uyarım) daha etkili olduğu sistematik olarak test edilmelidir.

6. Uyku, Stres ve Ruh Sağlığı Gibi Aracı Değişkenlerin Rolü

Ciciolla vd. (2022) ile Mattera vd. (2023) çalışmalarında görüldüğü gibi, anne ve baba ruh sağlığı ile bebek mizacı arasındaki ilişkide uyku düzeni gibi aracı mekanizmalar bulunmaktadır. Bu bağlamda, stres düzenleme sistemleri, hormonal değişimler ve çevresel stresörlerin gelişimsel çıktılar üzerindeki dolaylı etkileri, yapısal eşitlik modelleri veya müdahale araştırmaları ile test edilmelidir.

7. Preverbal Göstergelere Odaklanan Araştırmaların Artırılması

Ollas vd. (2019) çalışması, jest kullanımı gibi dil öncesi göstergelerin mizaçla olan ilişkilerini vurgulamaktadır. Bu alanda, mimik, bakış süresi, işaret etme gibi erken sosyal iletişim davranışlarının daha geniş ölçekli çalışmalarda değerlendirilmesi önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- Akçay, Ç., & Alabay, E. (2022). 60–72 aylık çocukların mizaç özellikleri ile problem çözme becerileri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Erken Çocukluk Çalışmaları Dergisi*, 6(1), 49–81.
- Balázs, L., Gervain, J., Miklósi, Á., & Kovács, Á. M. (2024). Infant temperament and early language development: Concurrent and longitudinal links. *Developmental Psychology*.
- Baumgartner, H. A., Miller, A. L., & Leerkes, E. M. (2025). Fathers' parenting behaviors and children's inhibited temperament: A longitudinal analysis. *Journal of Family Psychology*.
- Bronfenbrenner, U. (1979). *The ecology of human development: Experiments by nature and design*. Harvard university press.
- Bruce, J., Tarullo, A. R., & Gunnar, M. R. (2022). Temperament and maternal parenting: Contributions to expressive language development in infancy. *Infancy*, 27(2), 135–157.
- Caspi, A., & Shiner, R. (2008). Temperament and personality. *Rutter's child and adolescent psychiatry*, 182-198.
- Ciciolla, L., Addante, S., Quigley, A., Erato, G., & Fields, K. (2022). Infant sleep and negative reactivity: the role of maternal adversity and perinatal sleep. *Infant Behavior and Development*, 66, 101664.
- Çetinkaya, A., & Özyürek, A. (2023). Mizaç özelliklerinin okul öncesi çocukların ruhsal uyumlarına etkisinin incelenmesi. *Milli Eğitim Dergisi*, 52(237), 53–70.
- Götz, M., Karasik, L. B., & Tamis-LeMonda, C. S. (2024). Infant temperament and parental linguistic input: A transactional perspective. *Journal of Child Language*.
- Mattera, J. A., Campagna, A. X., Goodman, S. H., Gartstein, M. A., Hancock, G. R., Stowe, Z. N., ... & Knight, B. T. (2023). Associations between mothers' and fathers' depression and anxiety prior to birth and infant temperament trajectories over the first year of life: Evidence from diagnoses and symptom severity. *Journal of affective disorders*, 343, 31-41.
- Ollas, M., Wertz, A. E., & Gaertner, B. M. (2019). Infant temperament and early communicative gestures: Links at 12 months. *Infant Behavior and Development*, 57, 101322.
- Özkan, İ., & Özyürek, A. (2025). Mizaç temelli eğitim programının çocukların problem davranışları ve anne-çocuk iletişimine etkisinin incelenmesi. *Iğdır Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, (38), 1–18.
- Putnam, S. P., Helbig, A. L., Gartstein, M. A., Rothbart, M. K., & Leerkes, E. (2014). Development and assessment of short and very short forms of the Infant Behavior Questionnaire–Revised. *Journal of personality assessment*, 96(4), 445-458.
- Rothbart, M. K. (2004). Temperament and the pursuit of an integrated developmental psychology. *Merrill-Palmer Quarterly*, 50(4), 492–505.

- Rothbart, M. K. (2007). Temperament, development, and personality. *Current Directions in Psychological Science*, 16(4), 207–212.
- Rothbart, M. K., & Derryberry, D. (1981). Development of individual differences in temperament. In M. E. Lamb & A. L. Brown (Eds.), *Advances in developmental psychology* (Vol. 1, pp. 37–86). Erlbaum.
- Sakarya, S., & Pekdoğan, S. (2020). Mizaç özelliklerinin çocuğun zorba ve kurban davranışlarını yordama gücü. *Avrasya Uluslararası Araştırmalar Dergisi*, 8(23), 311–324.
- Santrock, J. W. (2012). *Life-span development* (14th ed.). McGraw-Hill.
- Seamon, E., Mattera, J. A., Keim, S. A., Leerkes, E. M., Rennels, J. L., Kayl, A. J., Kulhanek, K. M., Narvaez, D., Sanborn, S. M., Grandits, J. B., Dunkel Schetter, C., Coussons-Read, M., Tarullo, A. R., Schoppe-Sullivan, S. J., Thomason, M. E., Braungart-Rieker, J. M., Lumeng, J. C., Lenze, S. N., Christian, L. M., Saxbe, D. E., ... Gartstein, M. A. (2024). Leveraging machine learning to study how temperament scores predict pre-term birth status. *Global Pediatrics*, 9, 100220
- Taner, S., & Çalışır, H. (2021). Planlanmamış gebeliklerin doğum sonrası erken dönemdeki annelik davranışına etkisi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(1), 37–50.
- Thomas, A., & Chess, S. (1977). *Temperament and development*. Brunner/Mazel.
- Uyanık, Ö., Kaya, Ü., Kızıltepe, G., & Yaşar, M. (2016). An investigation of the relationship between fathers and their children at preschool level. *Kuramsal Eğitimbilim*, 9(4), 515–531.
- Yoleri, S. (2014). Çocuklar için mizaç değerlendirme bataryası gözden geçirilmiş ebeveyn formu'nun geçerlilik ve güvenirlik çalışması. *Journal of Human Sciences*, 11(2), 221–237.
- Yoleri, S., & Küçükyeşil, G. (2014). Okul öncesi dönem çocuklarının mizaç özellikleri ile dil becerileri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Erzincan Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 16(1), 20.

Bölüm 8

MAITLAND MANUEL TERAPİ YAKLAŞIMI: İLKELER, TEKNİKLER VE KANITA DAYALI UYGULAMA

Harun GENÇOSMANOĞLU¹

¹ Öğretim Görevlisi Doktor Fizyoterapist, Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, harungencosmanoglu@karabuk.edu.tr, ORCID: 0000-0002-5258-8833.

1. GİRİŞ

1.1. Geoffrey Douglas Maitland

Geoffrey Douglas Maitland, tanınmış bir fizyoterapist ve eğitmen olup, hareket bozukluklarının değerlendirilmesi ve yönetimi için kademeli pasif hareket teknikleri kullanarak sistematik bir yaklaşım olan Maitland Yaklaşımı (MY)'nı geliştirmesiyle tanınmaktadır. Bu yaklaşım, dirençsiz hareketlerden daha kuvvetli son hareket açıklığı hareketlerine kadar farklı düzeylerde eklem mobilizasyonunun kullanılmasında, hasta belirtilerini dokuların tepkileriyle dikkatlice ilişkilendirmenin önemini vurgulamaktadır. Klinik karar verme stratejileri ve biyomekanik değerlendirmeyi bir araya getirmesi sayesinde, yaptığı çalışmaların hem tanı doğruluğunu hem de tedaviye ilişkin karar verme sürecini iyileştirmesi manuel terapinin temel taşı niteliğindedir. Maitland'ın çalışmaları, klinik araştırma faaliyetlerinde ve günlük hasta yönetiminde halen yankı bulan sistematik, kanıta dayalı bir stratejinin teşvik edilmesi yoluyla çağdaş fizyoterapi uygulamaları üzerinde derin bir etki yaratmıştır (Hengeveld & Banks, 2013).

1.2. Yaklaşımın Gelişimi

Geliştirilen bu yaklaşım, manuel terapi alanında önemli bir ilerlemeyi temsil eder ve hareket bozukluklarının değerlendirilmesi ve yönetimine yönelik sistematik yaklaşımıyla fizyoterapi uygulamalarını derinden etkilemiştir. Başlangıçta normal hareket desenlerinden sapmaları tespit etmek için geliştirilen bu kavram, aktif hareket değerlendirmelerinden pasif hareket değerlendirmelerine geçişi vurgular ve hastaların sergilediği klinik bulguları büyük ölçüde yansıtan dereceli mobilizasyon teknikleri kullanır. Bu gelişmenin merkezinde, eklem son hissinin ayrıntılı bir şekilde değerlendirmesi yer almaktadır. Burada, kesin açıklık konumu, genlik ve hareketin ritmi gibi değişkenler, etkilenen dokuların mekanik özelliklerine göre modüle edilmektedir. MY manuel terapide klinik karar verme sürecinin gelişmesiyle birlikte zaman içinde gelişmiştir. Erken dönem tanımlamalar, hastanın belirtilerine ve doku hassasiyetine göre, düşük genlikli salınım hareketlerinden yüksek yoğunluklu son açıklık mobilizasyonlarına uzanan mobilizasyon derecelerinin seçimine ilişkin net kriterler belirlemiştir. Bu sistematik yaklaşım, sonraki araştırmacıların giderek daha gelişmiş bilişsel modeller geliştirmelerine olanak tanıyan güçlü bir deneysel temel oluşturmuştur. Özellikle, sonraki çalışmalar, başlangıçtaki mekanik yaklaşımı, kademeli maruz bırakma, ritim ve gevşeme stratejileri gibi ek hususları da içerecek şekilde genişletmiş ve bu sayede, mevcut ağrı mekanizmaları, hastaların psikolojik bakış açıları ve klinik belirtilerin doğal evrimi gibi unsurlara karşı artan bir duyarlılı-

ğı yansıtmıştır. Ayrıca, kavramın gelişimi hipotez testi ile derinlemesine düşünme uygulamasının bütünleşmesinde de görülmektedir. Fizyoterapistler, tedavi süreci boyunca tanı ve tedavi hipotezleri geliştirmeleri ve bunları sürekli olarak test etmeleri açısından teşvik edilir. Böylelikle klinik karar verme süreçleri ve kişiye özel müdahale stratejilerinin kullanımı mükemmelleştirilir. Bu derinlemesine düşünme, fizyoterapistler ve hastalar arasındaki terapötik bağı kuvvetlendirerek, eklemdeki işlev bozukluğunun temelini oluşturan karmaşık biyomekanik ve nörofizyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. MY’de yer alan uyarlanabilir özellikler, kapsamlı manuel değerlendirmeler ile çağdaş hasta odaklı tedavi ilkelerinin bir bileşimidir. Özetle, MY’nin evrimi ve gelişimi, klinik karar verme sürecinin, biyomekanik ve bilişsel unsurlarını da içeren kanıta dayalı geniş bir çerçeveye dönüşen, mekanik eklem mobilizasyonu için benzersiz bir strateji olan köklü bir değişimi temsil etmektedir. Akademik ve klinik ortamlar üzerindeki kalıcı etkisi, en iyi hasta sonuçlarını elde etmek için sürekli değerlendirme ve adaptasyonun gerekliliğini vurgulamaktadır (Addison et al., 2014; Wise, 2015).

2. FELSEFE

MY’nin felsefi temeli, esasen klinik karar verme ve manuel terapiye sistematik yaklaşımında yatmaktadır. Temelinde, hastanın algılarını ve belirtilerini etkileyen bağlamsal unsurları anlamaya verilen önem yatmaktadır. Bu yaklaşımın benimsenmesiyle, biyomekanik kavramların klinik düşünceyle entegrasyonu teşvik edilir ve fizyoterapistler karar verme süreçlerini destekleyen bilgileri toplamada aktif bir rol üstlenirler. Fizyoterapistlerin sadece manuel terapi konusunda teknik beceri kazanmakla kalmayıp, aynı zamanda eleştirel düşünme ve hasta odaklı bakım konusunda da derin bir anlayış geliştirmeleri şarttır. Bu yaklaşımda yer alan felsefe, yeni kanıtlara ve klinik eğilimlere dayalı olarak sürekli düşünme ve uyarlamayı destekler, böylece hasta sağlığı için daha geniş bir vizyonun geliştirilmesini teşvik eder (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

MY’de farklı eklem son his türleri tespit edilir. Bu eklem son hislerinin incelenmesi, uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde önemli bir rol oynar ve hastanın fonksiyonel eksikliklerinin genel profilinin oluşturulmasına yardımcı olur. Hareket diyagramları da dahil olmak üzere farklı değerlendirme araçları, bu son hissi tanımlamak ve anlamak için kullanılır, böylece fizyoterapistin uygun mobilizasyon tekniklerini seçmesine yardımcı olur. Bu sistematik yaklaşım, değerlendirme sürecini geliştirmekle kalmaz, aynı zamanda fizyoterapistin farklı dokuların farklı mobilizasyonlara nasıl tepki verdiğine dair bilgisini de artırır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

MY’de kişiselleştirilmiş tedavinin önemine odaklanılır. Tüm hastalar kendine özgü özelliklere sahiptir; bu nedenle, fizyoterapistler tedavi süreci boyunca aldıkları geri bildirimlere göre yaklaşımlarını ayarlayabilmelidir. Bu fikir, etkili iletişim ve karşılıklı anlayış ilkelerine dayalı olarak hasta ve fizyoterapist arasında dinamik ve etkileşimli bir ilişki kurulmasını teşvik eder. Ayrıca, çeşitli klinik karar verme stratejilerinin kullanılması, fizyoterapi uygulamasının yinelemeli ve birikimli doğasını ortaya koymaktadır; bu uygulamada, tanı ve betimleyici karar verme, hastalarla etkileşim yoluyla birbirini geliştirir ve destekler. MY hastaların gereksinimleri ve yanıtları hakkında daha fazla bilgi edinildikçe, uygulamalara yanıt verebilirliğin devamlılığını sağlar (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

MY fizyoterapistleri derinlemesine düşünme uygulamalarına aktif olarak katılmaya teşvik eder. Klinik uygulamalar ve kanıta dayalı yaklaşımlar üzerine sürekli düşünme, mesleki ilerleme ve gelişmeyi sağlar ve fizyoterapistlerin yetkinliklerini sürekli olarak geliştirmelerini mümkün kılar. Bu felsefe, başarılı bir uygulama için hasta tedavisinin hem fizyolojik hem de psikolojik yönlerinin tam olarak anlaşılmasını gerektiren çağdaş fizyoterapi çağında daha da önem kazanmaktadır. Biyopsikososyal modele aşına olmak, fizyoterapistlerin duygusal ve bağlamsal bazı unsurların hastaların tedavi ve rehabilitasyona verdikleri yanıtları üzerinde yaratabileceği etkiyi anlamalarını sağlar. Bu nedenle, MY fizyoterapistlerin insan hareketi ve sağlığı ile ilgili sorunlar üzerinde çalışırken açık ve alıcı bir tutum geliştirmelerini savunur (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

Sonuç olarak, MY’nin felsefe modeli, klinik karar vermeyi hareket ve eklem özelliklerinin bütüncül değerlendirilmesi ve terapötik etkileşimlerin ilişkili dinamikleri ile birleştirir. Kişiselleştirilmiş tedavi, derinlemesine düşünme uygulamaları ve hasta deneyimlerinin derinlemesine anlaşılmasına odaklanması, bu yaklaşımı manuel terapiye yönelik gelişmiş bir yaklaşım haline getirmektedir. Ayırt edici ve hassas bir tutumun geliştirilmesini teşvik ederek, MY fizyoterapi uygulamalarını geliştirirken, aynı zamanda hastalar ve fizyoterapistler arasında daha derin bir bağ kurulmasını kolaylaştırır ve bu da nihayetinde daha iyi tedavi sonuçlarına yol açar (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

3. KLİNİK KARAR VERME

MY’ye dayanan klinik karar verme, fizyoterapistlerin kas-iskelet sistemi bozukluklarını etkili bir şekilde değerlendirip tedavi etmelerini sağlayan dinamik ve tekrarlayan bir süreç etrafında döner. Bu klinik karar verme süreci, hastalarla aktif iletişim kurma, klinik bulguları sentezleme

ve bireysel durumlara uyum sağlama ilkeleri tarafından önemli ölçüde etkilenir. Bu yaklaşım, hastanın durumuyla ilgili fiziksel özelliklerin yanı sıra hastanın bakış açısını da anlamının önemini vurgulamaktadır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

MY'deki klinik karar vermenin temel unsurlarından biri, fizyoterapi sürecinin diyalektik doğasıdır. Fizyoterapist hem fiziksel bozuklukları hem de hastanın öznel deneyimlerini değerlendirme ve bunlara yanıt verme konusunda akıcı bir süreç yürütür. Bu ikili odak, hastadan alınan anlık geri bildirimlere dayalı olarak tedavi stratejilerinin sürekli olarak uyarlanması gerektirir ve klinik uygulamanın katı bir doğrusal süreçten ziyade diyaloglu bir süreç olduğu fikrini destekler. Fizyoterapist, değerlendirmeler ve uygulamalar arasında sürekli geçiş yaparak, hastaların verdiği yanıtların inceliklerini ele alır ve böylece gerçek zamanlı değerlendirmelere dayalı olarak daha sonraki klinik eylemleri belirler. Böylesi dinamik bir etkileşim, karar verme sürecine bilgi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda etkili tedavi sonuçları için kritik önem taşıyan terapötik iş birliğini de sağlamlaştırır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

Ayrıca, fizyoterapistlerin klinik deneyimlerini ve bilgilerini kullanarak gözlemledikleri örüntülere dayalı olarak hastanın durumu hakkında hipotezler oluşturdukları ileriye dönük karar verme MY'de önemli bir rol oynar. Fizyoterapistler, yerleşik klinik modeller ile hastaların belirtilerine ilişkin spesifik anıları harmanlayarak, tanı ve tedaviye akılcı bir yaklaşım başlatabilirler. Bu mekanizma, fizyoterapistlerin çeşitli belirtileri nasıl tanıdıklarını ve yorumladıklarını şekillendirmede önemli bir rol oynar ve seanslar sırasında doğrudan etkileşimleri geliştiren uyum yeteneğini geliştirir. Bu sayede fizyoterapistler hem biyomekanik bilgileri hem de hastanın sağlık durumuna ilişkin algılarını yansıtan, kişiye özel tedavi stratejileri oluşturabilirler (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

Klinik karar vermenin evriminde, yeni klinik bilgilerin uygulamaya aktarılması da önemlidir. Bu temel kavram, yeni kuramsal ve uygulamalı bilgilere kapsayıcı bir yaklaşımı teşvik ederek fizyoterapistlerin uygulamalarını sürekli olarak zenginleştirmelerine olanak tanır. Bu açık yaklaşım, geleneksel yöntemlerle sınırlı kalmayan, yeni ortaya çıkan en iyi uygulamaları ve kanıtları bünyesinde barındırabilen tedavi stratejilerinin gelişmesini sağlamaktadır. Yeni fikirleri dahil etme kapasitesi, klinik karar verme sürecinin zenginliğini artırarak, fizyoterapistlerin karmaşık hasta vakalarını daha etkili bir şekilde yönetmelerine yardımcı olur (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

Klinik karar verme sürecinde ayrıca psikolojik ve sosyal unsurların önemi vurgulanır. Sağlığın biyopsikososyal modeli, etkili bir tedavi için hastanın ağrısı nasıl algıladığını, durumuyla ilgili inanışlarını ve dışarıdan gelen sosyal etkileri anlamamanın zorunlu olduğunu vurgulamaktadır. Bu tür anlayışlar, deneyimli fizyoterapistlerin, hastaların iyileşme sürecine aktif olarak katılmalarını sağlayan, iş birliğine dayalı problem çözme tekniklerini kullandıklarını göstermektedir. Bu katılım, hastanın özerkliğini destekler ve öz yeterlilik duygusunu geliştirir, böylece tedavi sonuçlarını iyileştirir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

Bu ilkeler ışığında, MY'nin sadece mekanik tekniklerle ilgili değil, rehabilitasyonda fiziksel, bilişsel ve duygusal unsurların etkileşimini kabul eden, hasta tedavisine yönelik kapsamlı ve çok yönlü bir yaklaşım olduğu açıktır. Derinlemesine düşünme uygulamalarına verilen önem, fizyoterapistlerin hastalarının değişen gereksinimlerine uyum sağlamalarını kolaylaştırır ve bu da iyileşme ve güven ortamının yaratılması için çok önemlidir. Sonuç olarak, MY ile geliştirilen klinik karar verme süreci, deneyim, kanıt ve hasta merkezli tedavinin bir sentezini temsil eder ve hem bilimsel temelli hem de klinik olarak anlamlı olan kapsamlı bir yaklaşımı yansıtır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

3.1. Biyopsikososyal Yapı

Biyopsikososyal model, sadece fiziksel bozuklukları ele almaktan öte, sağlık konusunda kapsamlı bir bakış açısını içeren MY'nin ayrılmaz bir parçasıdır. Biyolojik, psikolojik ve sosyal unsurların nasıl etkileşime girerek hasta deneyimlerini ve tedavi sonuçlarını şekillendirdiğini ele alır. Sağlık ve hastalığın bu üç alan arasındaki karmaşık etkileşimlerin bir sonucu olduğunu öne süren bu model, fizyoterapide özürllülük ve rehabilitasyon konusunda günümüzün anlayışlarıyla uyumludur (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

MY, değerlendirme aşamasında hastaların öznel deneyimlerini anlamının gerekliliğini vurgulamaktadır. Özellikle, öznel muayenenin öykü alma aşamasında, fizyoterapist sadece fiziksel belirtilerin başlangıcını ve gelişimini değil, aynı zamanda bu belirtileri etkileyebilecek ilgili psikolojik unsurları ve sosyal bağlamları da ortaya çıkarmaya çalışır. Bu bütüncül bakış açısı, psikososyal unsurların hem hastanın motivasyonunu hem de tedaviye verdiği yanıtı önemli ölçüde etkileyebileceğini kabul ettiğinden, işlev bozukluğunun yalnızca fiziksel belirtilerini tedavi etme anlayışına karşı çıkmaktadır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

Hastaların kendi durumlarına ilişkin algıları, ağrı toleranslarını, başa çıkma mekanizmalarını ve genel duygusal iyilik hallerini önemli ölçüde etkileyebilir. Özellikle belirtilerin açıklanamadığı durumlarda, hastaların kaygı düzeyleri ağrı şiddetini artırıyor olabilir. Böyle bir durum, psikososyal unsurların fiziksel tedavinin sadece bir tamamlayıcısı olarak görülmemesi gerektiğini vurgulamaktadır; aksine, bu yapı terapötik müdahaleleri kişiselleştirmede ve daha etkili bir rehabilitasyon sürecini desteklemede kilit bileşenler olarak değerlendirilmelidir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

MY ayrıca fizyoterapistlerin klinik uygulamaları hakkında sürekli derinlemesine düşünme uygulamaları yapmaları ve böylece biyopsikososyal modeli etkili bir şekilde kullanma becerilerini geliştirmeleri gerektiğini savunur. Örneğin, fizyoterapistler hastaların geri bildirimlerine ve gözlemledikleri yanıtlara göre mobilizasyon tekniklerini değiştirdiklerinde, zihin ve bedenin bu bütünleşmesini somutlaştırırlar. Biyopsikososyal bir yaklaşım uygulayabilmek için, fizyoterapistlerin sadece klinik becerilerini kullanmakla kalmayıp, aynı zamanda kişilerarası ve iletişim becerilerini de geliştirerek, hastaların psikolojik ve sosyal bağamlarını dikkate alan bir terapötik iş birliği kurmaları gerekir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

Ek olarak, özürllüğün toplumsal olarak inşa edildiği ön kabulü, MY'yi daha da zenginleştirerek fizyoterapistleri, dış etmenlerin hasta deneyimlerini nasıl etkilediğine dair daha geniş bir bakış açısı benimsemeye teşvik etmektedir. Bu bakış açısı, hastanın çevresini, toplumsal desteğini ve kültürel geçmişini dikkate almayı gerektirir; bunların tümü kişinin iyileşme sürecini önemli ölçüde etkileyebilir. Bu nedenle, MY'ye sahip çağdaş fizyoterapistler, yalnızca fiziksel belirtilere ve sınırlılıklara odaklanmak yerine, sosyal bağlamlardan kaynaklanabilecek bireylerin farklı deneyimlerini anlamalıdır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

MY'de biyopsikososyal modelin uygulanmasının, biyolojik, psikolojik ve sosyal olmak üzere üç bileşenin yüzeysel bir şekilde kabul edilmesinden ziyade, bu bileşenlerin gerçek anlamda bütünleşmesini yansıtmaları çok önemlidir. Çalışmalarında bu bütünleştirici yaklaşımı benimseyen fizyoterapistler, eşzamanlı fiziksel ve psikososyal sorunlardan kaynaklanan karmaşıklıkları daha iyi ele alabilirler ve bu da sonuçta hasta sonuçlarını iyileştirir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

Sonuç olarak, MY içindeki biyopsikososyal model, kapsamlı ve etkili bir fizyoterapi uygulamasının geliştirilmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. Bu modeli benimseyerek, fizyoterapistler sadece sağlık ve özürllü-

lüğün çok yönlü doğasını ele almakla kalmaz, aynı zamanda daha güçlü terapötik ilişkiler kurar, rehabilitasyon sonuçlarını iyileştirir ve bilinçli ve empati içeren bir tedavi yoluyla hastaların öz yeterliliğini geliştirir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

3.2. Hasta ve Fizyoterapist Arasındaki İletişim

MY belirgin biyomekanik değerlendirme ve kademeli mobilizasyon tekniklerini vurgular ve aynı zamanda hasta ile fizyoterapist arasında etkili iletişim ve güçlü bir terapötik ilişkinin önemini de öne çıkarır. Bu yaklaşımda, hasta katılımı pasif bir olay değildir; etkili diyalogun doğru belirti yorumlamasını kolaylaştırdığı ve tedavi kararlarını etkilediği yinelemeli klinik karar vermenin temelidir. MY'nin temel bir özelliği, direktif ve kuralcı bir tedavi yönteminden, iş birliğine dayalı bir klinik karar verme modeline geçilmesidir. Bu model, fizyoterapistlerin değerlendirme ve tedavi sırasında hastaların geri bildirimlerini aktif olarak almaya ve bunları sürece entegre etmelerine teşvik eder. Örneğin, fizyoterapistler belirli manuel teknikler kullanarak hastanın bildirdiği belirtileri yeniden açığa çıkardıklarında, ortaya çıkan konuşma klinik hipotezi doğrulamada önemli bir rol oynar. Bu ortak karar verme süreci, hastanın öznel deneyimini doğrulama konusundaki kararlılığı yansıtmakta ve fizyoterapistin hem uzman hem de iş birliği içerisindeki bir ortak olarak rolünü vurgulamaktadır. Fizyoterapist, ilgili hareket bozukluklarını belirlemek için hastayla yakın bir şekilde çalışırken, dinleme ve tedavi stratejilerini ayarlama eylemi, tanı doğruluğunu ve tedavi etkinliğini artıran bir geri bildirim döngüsü oluşturur. Dahası, MY'nin tanımlarında yer alan edilen klinik karar verme sürecindeki *akıllı eylem* kavramı, mevcut en iyi bilimsel kanıtları fizyoterapistin deneyimsel bilgisi ve hastanın kendi bakış açısıyla açıkça birleştirir. Bu yaklaşım, tedavi hedeflerinin direktifsel bir şekilde dayatılmak yerine iş birliği içinde birlikte oluşturulmasını sağlar, hastaların yetkilendirilmesini teşvik eder ve tedavi protokollerine uyumu artırır. Dolayısıyla, terapötik ilişki çok önemli hale gelir ve sadece hasta memnuniyetini değil, aynı zamanda klinik sonuçları da etkiler (Hengeveld & Banks, 2013).

Özetle, iletişim ve terapötik ilişki, manuel terapi sürecini geliştiren MY'nin ayrılmaz bileşenleridir. İş birliğine dayalı diyalog ve hastanın aktif katılımı sayesinde, fizyoterapistler klinik karar verme süreçlerini iyileştirebilir, müdahaleleri kişisel ihtiyaçlara göre uyarlayabilir ve nihayetinde daha iyi fonksiyonel sonuçlar elde edebilirler. Bu yaklaşımın evrimi, katı bir biyomekanik bakış açısından dinamik, hasta odaklı etkileşimleri kapsayan bir bakış açısına doğru, etkili fizyoterapi sunmada empati, karşılıklı saygı ve ortak karar vermenin önemini vurgulamaktadır (Hengeveld & Banks, 2013).

4. DEĞERLENDİRME İLKELERİ

4.1. Subjektif (Öznel) Değerlendirme

MY'deki öznel değerlendirme ilkeleri, etkili klinik karar verme, hasta deneyimlerini anlama ve kişiselleştirilmiş tedavi planları oluşturma için vazgeçilmezdir. Bu ilkeler, hastanın aktif katılımına, kapsamlı veri toplamaya ve hastanın sağlığını etkileyen biyomedikal ve psikososyal unsurların sentezine odaklanmaktadır. Bozukluğun niteliği veya türü, belirtilerin sahası, belirtilerin davranışı, hali hazırdaki öykü ve geçmiş öykü öznel değerlendirme sırasında sorgulanır. (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

1. Hastanın aktif katılımı: Öznel değerlendirmenin en önemli ilkelerinden biri, hastanın aktif katılımını teşvik etmektir. Bu, açık iletişimi teşvik eden bir ilişki kurmayı ve hastaların deneyimlerini kapsamlı bir şekilde paylaşımlarını sağlama sürecini içerir. Hastayı aktif olarak sürece dahil etmek, sadece hastanın kendini değerli hissetmesini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda rehabilitasyon sürecinde hastayı yetkilendirir. Bu yetkilendirme hastaların tedaviye daha fazla uyum sağlamalarına ve daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Bir hastanın daha önce çeşitli sağlık profesyonellerine danışmış olabileceğini ve bu süreçte yanlış anlamalar veya hayal kırıklıkları yaşayabileceğini anlamak, hastanın deneyimlerini doğrulayan ve tedavi seçeneklerini açıklığa kavuşturan bir diyaloga zemin hazırlar (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

2. Kapsamlı veri toplama: Öznel değerlendirme, kapsamlı veri toplama gerektirir. Fizyoterapistler, hastanın durumunu etkileyen tüm ilgili unsurların dikkate alınmasını sağlamak için yapılandırılmış bir yaklaşım benimserler. Uzman fizyoterapistlerin, genellikle hastanın anlatımını incelemek için bir dizi açıklayıcı sorudan yararlanarak daha eksiksiz ve hedefli bilgiler topladıkları gözlenir. Sorulacak sorular ağrının özellikleri, belirtilerin geçmişi, psikososyal etmenler ve hastanın önceki tedavi deneyimleri hakkında derinlemesine bilgi verebilir ve bu sayede fizyoterapistler kapsamlı bir klinik tablo oluşturabilirler (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

3. Biyopsikososyal unsurların bütüncül değerlendirmesi: Kapsamlı veri toplama ile, hastanın ağrı ve özürüllük deneyimini tam olarak anlamak için biyolojik ve psikososyal bakış açılarını birleştirmek çok önemlidir. Birbiri ile yakından bağlantılı olması sebebiyle birini diğerini dikkate almadan ele almak tedavinin etkinliğini sınırlayabilir. Fizyoterapistin fiziksel bulguları hastanın psikolojik durumu ile yorumlama becerisi, bilişsel ve duygusal unsurların fiziksel belirtileri nasıl etkileye-

bileceğine dair ipuçları sunar. Bu bütüncül anlayış, doğru tanı koymak ve uygun müdahale stratejileri geliştirmek açısından oldukça önemlidir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

4. Dinamik klinik karar verme: Dinamik klinik karar verme, öznel değerlendirmenin akıcı doğasını vurgulayan temel bir ilkedir. Fizyoterapistler hastalarla etkileşim kurarken, etkileşimleri ve verilen yanıtları sürekli olarak değerlendirir ve hastaların geri bildirimlerine göre soru ve değerlendirme yöntemlerini uyarlayarak değiştirirler. Bu diyalektik süreç, fizyoterapistlerin prosedürel ve eğitici stratejiler arasında gidip gelmelerine olanak tanır ve yeni bilgiler elde edildikçe yaklaşımlarını inceliklerle ayarlamalarına imkân verir. Bu esneklik, hastanın durumunun sürekli değerlendirilmesini sağlar ve terapötik ilişkiyi sağlamlaştırır, bu da MY’de ifade edildiği gibi, klinik karar vermenin doğrusal olmayan doğasını yansıtır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

5. Derinlemesine düşünme uygulamaları: Bu ilke öznel değerlendirmenin tüm çerçevesini desteklemektedir. Fizyoterapistlerin etkileşimlerini, topladıkları bilgileri ve tedavinin sonuçlarını sürekli olarak değerlendirmelerini gerektirir. Bu süreç, öğrenmeyi ve klinik uzmanlığı geliştirir, hastalarla daha derin ilişkiler kurmayı sağlar ve fizyoterapistlerin, hastaların rehabilitasyon yolculuğundaki karmaşık süreçlerinde rehberlik etmelerine yardımcı olur. Sürekli derinlemesine düşünme, uygulayıcıların tekniklerini uyarlayıp geliştirmelerine olanak tanır ve böylece fizyoterapinin hastalarının değişen gereksinimlerine yanıt vermeye devam etmesini sağlar. Üzerinde düşünülebilecek bazı sorular ise şu şekildedir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015):

❖ Bir fizyoterapist hangi bozukluğun ciddi nitelikte olduğunu ve tıbbi tedavi gerektirdiğini, hangi bozukluğun ise mekanik nitelikte olduğunu nasıl belirler?

❖ Bir hekime yönlendirme gerekliliğini gösteren kırmızı bayraklar nelerdir?

❖ Teorik bilgiye sahip bir fizyoterapist hastalarını değerlendirirken sahip olduğu bilgilerden kaynaklı önyargılardan nasıl kaçınabilir?

Sonuç olarak, MY içindeki öznel değerlendirme ilkeleri, hastanın aktif katılımını, kapsamlı veri toplama, biyolojik ve psikososyal unsurların bir arada incelenmesini, dinamik klinik karar verme ve derinlemesine düşünme uygulamalarını vurgulamaktadır. Bu ilkelere bağlı kalarak, fizyoterapistler hastanın durumunu kapsamlı bir şekilde anlamakla kalmaz, aynı zamanda daha iyi klinik sonuçlara yol açabilecek bir terapötik iş bir-

liği de sağlamlaştırırlar (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

4.2. Fiziksel (Nesnel) Değerlendirme

MY içindeki nesnel değerlendirme ilkeleri, kas-iskelet sistemi bozukluklarının tanı ve tedavisinde etkili bir fizyoterapi yaklaşımının temelini oluşturur. Bu çerçevenin merkezinde, farklı hareket bozuklukları ve ağrı belirtileri arasında ayırım yapan sıkı değerlendirme uygulamalarıyla desteklenen klinik karar verme yer almaktadır. MY hastaların değerlendirmesinde sistematik ve hassas bir yöntemi vurgular ve fizyolojik hareketleri, diğer tedavi yöntemlerinde sıklıkla rastlanmayan bir hassasiyet ve özenle değerlendirmeye odaklanır. Nörolojik testler, vertebral arter testi ve kadran testi gibi özel testler, aktif ve pasif fizyolojik hareket testleri, pasif yardımcı hareket testleri, fizyolojik ve yardımcı hareketleri birlikte içeren karma testler ve testlerin varyasyonları nesnel değerlendirme sırasında gerçekleştirilir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

Nesnel değerlendirmenin bileşenlerini daha geniş biçimde ifade etmek gerekir ise;

- Belirtileri yeniden açığa çıkaran hareketler ve aktif fizyolojik hareketler gibi aktif hareket testleri,
- Pasif fizyolojik ve yardımcı hareketler,
- Birincil etkilenen sahanın doğrulayıcı testleri, komşu yapı testleri, eklem ile ilgili bulguları nörolojik yapılardan ayıran testler, eklem içi yapıları eklem dışı yapılardan ayıran testler ve yansıyan belirtilerin kaynağına yönelik testler şeklindeki ayırıcı testler, ve
- Ek baskı, birleşik hareket testleri, sıkıştırma testleri, kaydırma testleri, anormal ritmin düzeltilmesi, yaralayıcı hareket şeklindeki çeşitli testler şeklinde sınıflanabilir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

1. Öznel ve nesnel bulguların bütüncül değerlendirmesi: MY'nin temel ilkelerinden biri, değerlendirme sürecinde öznel ve nesnel bulguların bir araya getirilmesidir. Nesnel değerlendirme, hastanın belirtilerini doğrulamayı ve açıklığa kavuşturmayı, böylece klinik kararları sağlam bir kanıt çerçevesine oturtmayı amaçlar. Bu bütünleşme fizyoterapistin hastanın durumu hakkında kapsamlı bir tablo oluşturmaya olanak tanır; bu da etkili tanı ve tedavi planlaması için olmazsa olmazdır. Dolayısıyla klinik karar verme, fizyoterapistin hem hasta öyküsünü hem de nesnel ölçümler kullanarak fizyolojik sistemlerin işlevselliğini etkili bir

şekilde değerlendirdiği dinamik bir süreç haline gelir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

2. Klinik değerlendirmede hareket analizi ve son hissin rolü: MY'nin önemli bir yönü, hareket desenlerinin ayrıntılı olarak incelenmesi, özellikle eklem hareket açıklığının değerlendirilmesi ve değerlendirme sırasında son hislerin belirlenmesidir. Eklem son hissi değerlendirmesi, eklemdeki kısıtlılıkların doğası (örneğin, bunların kemik yapılarından mı, yumuşak doku kısıtlamalarından mı yoksa diğer biyomekanik unsurlardan mı kaynaklandığı) hakkında önemli bilgiler sağlar. Fizyoterapistler belirti yanıtlarını ortaya çıkarmak için belirli pozisyonlarda düz bacak kaldırma gibi çeşitli testler kullanırlar, böylece eklem mekaniği ve hareketsizliğin olası nedenleri hakkında daha fazla bilgi edinirler. Ayrıca pasif hareketin gerçek son açıklığını belirlemek, son açıklıktaki belirti yanıtını ve son açıklıktaki direncin doğasını veya son hissinin belirlemek için ek baskıdan yararlanabilir. Bir fizyoterapist hem anormal hem de normal hareketleri bildiğinde, bu süreci daha iyi anlayabilir ve daha ciddi sorunların işareti olabilecek küçük değişiklikleri tespit edebilir. Aktif ve pasif hareketlerde belirtilerin oluşmaması, normal hareket açıklığının hastaya ve eklemme özgü varlığı ve hareket açıklığının sonunda uygulanan ek baskının belirti oluşturmaması bir arada normal hareketi tanımlar (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

3. Sıkıştırma ve ağırlık taşıtılan testler: Hem ağırlık taşıtılan hem de ağırlık taşıtılmayan pozisyonlarda yapılan sıkıştırma testleri, gizli ağrı kaynaklarını ve mekanik işlev bozukluğunu ortaya çıkarır. Bu değerlendirmeler tanısal netliği artırır ve doğru teknik seçimini ve mobilizasyon yönünü belirtir. Ağırlık taşıtılan değerlendirmeler günlük koşulları simüle eder. Bu işlevsel bilgiler, tedavinin günlük aktivitelerde anlamlı gelişmelere dönüşmesine yardımcı olur (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

4. Komşu bölge testi ve fonksiyonel iyileşme: Komşu bölge testleri, çevredeki yapılardan kaynaklanan etkilerin göz ardı edilmemesini sağlar. Bu tür bağlantıları ele almak, işlevsel iyileşmeyi ve biyomekanik uyumu destekler (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

5. Biyopsikososyal modelin vurgulanması: MY ilkeleri, fiziksel değerlendirmelerin yanı sıra hastanın durumunu etkileyen biyopsikososyal unsurların anlaşılmasının önemini vurgular. Psikososyal unsurlar kapsamlı bir fiziksel muayenenin dışında bırakılmamalıdır, çünkü bunlar hem sağlığı hem de yaralanmayı farklı şekillerde etkileyebilir. Fizyoterapistlerin hastalarının fiziksel bulgularını yaşamları, inanışları

ve duyguları bağlamında ele almaları önerilir. Bu, onların ağrı ve işlev bozukluğuna neyin sebep olduğu konusunda daha iyi bir fikir edinmelerine yardımcı olur. Bu bakış açısı, tedaviden en iyi sonucu alabilmek için hastanın hem fiziksel hem de psikososyal sağlığının dikkate alındığı, daha hasta merkezli ve bütüncül tedaviye doğru ilerleyen fizyoterapi eğilimiyle örtüşmektedir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

6. Hasta odaklı ve yinelemeli değerlendirme stratejileri: Gerçek zamanlı hasta girdisine dayanan MY, değerlendirme yöntemlerinde esnekliği teşvik eder. Değerlendirme süreci yinelemeli bir süreçtir; fizyoterapistler çeşitli hareketleri ve teknikleri test ederken, hastaların nasıl tepki verdiğine bağlı olarak odaklarını daha iyi hale getirirler. Böyle bir akışkanlık, yalnızca testleri veya manevraları uygulama becerisini değil, aynı zamanda sonuçları dinamik olarak yorumlama ve böylece hastanın fiziksel bulguları ve kişisel anlatısıyla uyumlu etkili bir tedavi stratejisi geliştirme becerisini de destekler. Bu yaklaşım, insan hareketlerinin karmaşıklığını ve fizyoterapi ilerledikçe değişen kişiselleştirilmiş çözümlere olan gereksinimi vurgular (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

7. Derinlemesine düşünme uygulamaları ve beceri gelişimi: Klinik değerlendirme becerilerinin sürekli geliştirilmesi benimsenir. Bu yaklaşıma yönelik etkili bir eğitim, yalnızca belirli tekniklerin öğrenilmesini değil, aynı zamanda değerlendirme bulgularını eleştirel bir bakış açısıyla analiz edebilmek ve gözlemlerden anlam çıkarabilmek için gerekli olan derinlemesine düşünme uygulamalarının geliştirilmesini de içerir. MY'ye sahip fizyoterapistler, bu derinlemesine düşünmeyi kapsamlı bir şekilde benimserler; bu da onların kariyerleri ilerledikçe karşılaştacakları karmaşık klinik durumlara daha iyi hazırlanmalarını sağlar. Derinlemesine düşünme yapısının benimsenmesi, klinik karar vermenin sürekli gelişimini ve değerlendirme süreçlerinin ustalıkla yürütülmesini destekler. Üzerine düşünülecek bazı sorular şu şekildedir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015):

- ❖ Pasif hareket değerlendirmesi, aktif hareket değerlendirmesine kıyasla ne tür bilgiler sağlar?
- ❖ Değerlendirmelerin sonuçları tedavi sürecinizi nasıl etkileyecek?
- ❖ Değerlendirme türlerinden birini veya birkaçını yapamadığınız (veya yapmak istemediğiniz) durumlar var mı?
- ❖ Rutin olarak ekstremitelerde aktif ve pasif hareket değerlendirilirken, omurgadaki pasif hareket neden nadiren değerlendirilir?

- ❖ Rutin olarak aktif ve pasif fizyolojik hareketler değerlendirilirken pasif yardımcı hareketler neden nadiren değerlendirilir?
- ❖ Yardımcı hareketleri değerlendirmenin, başka türlü elde edilemeyecek ne gibi faydaları var?
- ❖ Yardımcı hareket testlerinin güvenilirlik, geçerlilik, duyarlılık ve özgüllük düzeyi nedir?
- ❖ Yardımcı hareket testleri ne ölçüde rutin değerlendirme prosedürlerine dahil edilmelidir?
- ❖ Eğer teknikler hareketi artırmaya ve bir eklemdeki belirtileri azaltmaya yönelikse, neden sıkıştırma içeren teknikleri dikkate alalım?
- ❖ Eğer omuz kompleksinde tespit ettiğin anormal bir ritmi başarılı bir şekilde düzeltirsen ve belirtiler azalırsa, bu belirtilerin kaynağı hakkında ne düşünürsün?
- ❖ Eğer omuz kompleksinde tespit ettiğin anormal bir ritmi başarılı bir şekilde düzeltirsen ve belirtiler artarsa, bu durumun nedeni hakkında ne düşünürsün?
- ❖ Slump testi, düz bacak kaldırma testinden hangi açılardan farklıdır? Biri yerine neden diğerini kullanırdınız?
- ❖ Eğer olumlu sonuç alırsanız, bu testleri tedavi programınıza nasıl dahil edersiniz?

Özetle, nesnel değerlendirmeyi yönlendiren ilkeler; hassas fiziksel değerlendirmelere, bütüncül klinik karar vermeye ve sağlığın biyopsikososyal boyutlarının kabulüne dayanmaktadır. Bu ilkeler, kapsamlı bir değerlendirme ile derinlemesine düşünme uygulamalarının sentezini savunur; böylece fizyoterapistler yalnızca doğru tanımlar koymakla kalmaz, aynı zamanda hastalarının hassas belirtilerine duyarlı tedavi planları oluşturabilirler. Bu ilkeler aracılığıyla MY fizyoterapi uygulamalarının kalitesini ve rehabilitasyon stratejilerinin etkinliğini artırmaktadır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

4.3. Bulguların Analizi

MY'ye göre değerlendirme bulgularının analizi, gelecek tedavi kararlarına rehberlik etmek için kritik önem taşıyan yapılandırılmış ve sistematik bir süreçtir. Bu analitik yaklaşım, hastanın belirtileri, klinik bulgular ve dokuların mekanik davranışı arasındaki etkileşimi vurgulayan özgün ilkelere dayanmaktadır. Fizyoterapist, hareketi titizlikle değerlendirerek hastanın durumu hakkında net bir anlayış oluşturmayı ve etkili yönetim

stratejilerini kolaylaştırmayı amaçlar. Bulguların analizi sırasında bulgu ve belirtilerin şiddetine, hassasiyetine, doğasına ve evresine dikkat edilir. Şiddet, hastanın mevcut belirtilerinin yoğunluğunu ifade eder. Hassasiyet, belirtilerin ortaya çıkması ve artması için gereken aktivite miktarına, belirtilerin şiddetine ve belirtilerin başlangıç seviyesine dönmesinin ne kadar zaman aldığına göre belirlenir. Hassasiyet seviyesi aktivitenin doğası, belirtilerin derecesi ve niteliği ve başlangıç seviyesine dönmek için gereken zaman miktarından etkilenir. Belirtilerin minimal düzeyde zorlayıcı bir aktivite ile ortaya çıkması, belirtilerin şiddetlenmesi ve belirtilerin aktivite sonrasında normale dönmesinin daha uzun sürmesi, yüksek hassasiyeti düşündürür. Durumun doğası, şüphelenilen patolojinin yanı sıra kişilik, ağrı toleransı ve kültürel bileşenler de dahil olmak üzere hasta özelliklerinin dikkate alınmasını içerir. Evre ise durumun aşamasını ifade eder ve başlangıçtan bu yana geçen süreyi (akut, subakut, kronik) ve durumun istikrarını (iyileşen, stabil, istikrarsız) dikkate alır. (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

1. Pasif hareket testlerinde eklem son hislerinin tanımlanması ve yorumlanması: Değerlendirme bulgularının analizinin temel taşlarından biri, pasif hareket testleri sırasında eklem son hislerinin doğru bir şekilde tanımlanmasıdır. MY, son hisleri dirençsiz hareketler (I. ve II. Derece) veya direnç taşıyan hareketler (III. ve IV. Derece) olarak sınıflandırır ve bu da eklemin ve çevresindeki dokuların durumu hakkında fikir verir. Analiz, hastanın belirtileri ve bunların nesnel değerlendirme bulgularıyla nasıl ilişkili olduğuna dayanarak yapılır. Bu tür ilişkiler, fizyoterapistin hareketin doğasını ayırt etmesine ve uygun tedavi tekniklerinin seçimine yardımcı oldukları için çok önemlidir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

2. Belirtilerin klinik karar verme süreçlerine dahil edilmesi: Bulguların analizi baskın ağrı mekanizmaları ve hastanın belirtilerinin şiddeti ve hassasiyeti dahil olmak üzere klinik karar vermeyi etkileyen çeşitli unsurları içerir. Örneğin, bir hasta şiddetli belirti veya tedaviyle ilgili önceki olumsuz deneyimlerle geldiğinde, müdahale stratejileri seçerken daha fazla dikkatli davranılır. Hasta bağlamına yönelik bu hassasiyet, tedavide bütüncül bir yaklaşımın önemini vurgular ve klinik karar vermede biyomekanik ve psikolojik unsurların dikkate alınmasını sağlar (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

3. Hareket diyagramı ve görselleştirme: Hareket diyagramı, MY'de değerlendirme bulgularını görsel olarak temsil etmek için kullanılan bir diğer önemli araçtır. Diyagram, hastanın pasif hareket özelliklerinin dinamik bir haritası olarak hizmet eder ve farklı hareket açıklıklarıyla ilişkili nitelik, nicelik ve ağrı davranışını ayrıntılı olarak açıklar.

Tablo 1. *Maitland'ın hareket diyagramının bileşenleri.*

Bileşen	Tanım
AB	Tam hareket açıklığı
A	Açıklığın başlangıcı
B	Aktif hareket sınırının ötesinde bulunan normal pasif açıklığın sınırı
AC	Gösterilen unsurların miktarı, niteliği, doğası ve yoğunluğu
CD	Gösterilen unsurların maksimum miktarı, niteliği, doğası ve yoğunluğu
L	Kullanılabilir fizyolojik açıklığın sınırı (B öncesi L = hipomobilité, B sonrası L = hipermobilité)
P ₁	Ağrının ilk olarak hissedildiği konum
P ₂	Daha fazla hareket etmeyi kısıtlayan ağrı (L'nin üzerindeki CD çizgisine yerleştirilir)
P ₁ – P ₂	Hareket sırasında ağrının görsel bir tasvirini temsil eden bir çizgi
P'	Daha fazla hareket etmeyi kısıtlamayan ağrı (ağrının hissedildiği noktada yer alır)
R ₁	Harekete karşı ağrısız direncin ilk olarak hissedildiği konum
R ₂	Daha fazla hareket etmeyi kısıtlayan direnç (L'nin üzerindeki CD çizgisine yerleştirilir)
R ₁ – R ₂	Hareket sırasında direncin görsel bir tasvirini temsil eden bir çizgi (son his)
A – R ₁	Direnç hissedilmeyen açıklık
S ₁	Harekete karşı kas spazmı direncinin ilk olarak hissedildiği konum
S ₂	Daha fazla hareket etmeyi kısıtlayan kas spazmı direnci (L'nin üzerindeki CD çizgisine yerleştirilir)
S ₁ – S ₂	Hareket sırasında kas spazmı direncinin görsel bir tasvirini temsil eden bir çizgi
H	Hipermobil açıklığın ortalama normal ucu

4. Bölgesel karşılıklı bağıllık ve bütüncül değerlendirme: MY vücut sistemlerinin birbirine bağıllığını kabul ederek bitişik eklemleri ve bölgeleri değerlendirmeyi savunur. Bir bölgedeki işlev bozukluğu diğerlerini etkileyebilir, bu nedenle kapsamlı değerlendirme tedavi sonuçlarını iyileştirir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

5. Hipoteze dayalı klinik akıl yürütme: MY değerlendirme süreci boyunca hipotez oluşturma ve test etmeyi vurgular. Fizyoterapistler, klinik karar verme sürecini geliştirmek için gerçek zamanlı geri bildirim kullanarak hastalarla karşılaşmaları boyunca tanı ve takip hipotezleri formüle etmeye teşvik edilir. Tedavi uygulamalarına verilen yanıtı değerlendirmenin bu yinelemeli süreci, fizyoterapistlerin yaklaşımlarını sürekli olarak uyarlamalarına olanak tanır ve tedavinin hastanın gelişen durumuyla uyumlu olmasını sağlar. Bu tür uygulamalar, fizyoterapist ve hasta arasında daha derin bir etkileşimi teşvik ederek, hastanın kendi sağlıklarını yönetmedeki öz yeterliliğinin gelişimini destekler (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

6. Bozukluk durumlarının sınıflandırılması: Dört grupta sınıflandırılır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015):

❖ **Ağrı baskın durum:** Ağrı hareket bozukluğunun birincil kaynağıdır.

❖ **Sertlik baskın durum:** Eklemdeki kısıtlılıklar hareket bozukluğunun birincil kaynağıdır.

❖ **Ağrı ve sertliğin birlikte gözlemlendiği durum:** Hem ağrı hem de sertliğin hareket bozukluğunda payı vardır. Biri diğerine baskındır. Daha yaygın gözlenir.

❖ **Anlık ağrı durumu:** Eklem hareket açıklığında kayıp olmaksızın, belirli hareketlerle ilişkili değişken zamanlı ağrı gözlenir. Bu durumdaki hastaların işlevselliği çok etkilenmediği için çoğunlukla bir tedavi arayışına girmezler.

Sonuç olarak, MY’de bulgularının analizi, klinik karar vermeyi hasta merkezli tedaviyle birleştiren kapsamlı, derinlemesine düşünmeyi içeren bir süreci barındırır. Eklem son hislerini değerlendirerek, hareket diyagramlarını kullanarak, bireysel hasta bağlamlarını göz önünde bulundurarak ve hipotez testinden yararlanarak fizyoterapistler hastanın durumu hakkında kapsamlı bir anlayış geliştirebilirler (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

5. AYIRICI TANI

Ayırıcı tanı klinik karar vermeyi hastanın bireysel belirtileri, hareket desenleri ve psikososyal unsurları hakkında kapsamlı bir anlayışla bütünleştiren sistematik bir metodolojiye dayanır. Bu yaklaşım, fizyoterapistlerin tedavi sürecini yönlendiren bir çerçeve kullanırken kas-iskelet sorunlarının altında yatan nedenleri etkili bir şekilde ayırt etmelerini sağlar. Ayırıcı tanının merkezinde, fizyoterapistlerin gözlemlenebilir verilere ve hastanın öznel ifadelerine dayanarak olası tanıları daraltmalarını sağlayan desen tanıma ve hipotez testi şeklindeki iki yönlü süreç yer alır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

1. Desen tanıma ve hipotez üretimi: MY çerçevesinde, deneyimli fizyoterapistler belirli klinik tanımlarla ilişkili ortak özellikleri belirlemek için desen tanımadan yararlanır. Uzmanlar genellikle klinik desenleri tanımak için zaman içinde birikmiş bilgilerine güvenirken, daha az deneyimli fizyoterapistler hastanın sunumuna ilişkin anlayışlarını iyileştirmek için her bulguyu sistematik olarak incelemeyi içeren hipotez oluşturma ve test etme sürecine girerler. Fizyoterapistler, tüm olası altta yatan sorunları kapsayan bir ayırıcı tanı oluşturmak amacıyla hastanın

sunduğu ağrının doğası, yeri, kötüleştiren ve rahatlatıcı unsurları ve genel işlevsel sınırlılıkları gibi belirtileri analiz eder (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

2. Hareketin ve son hissin değerlendirilmesi: Ayırıcı tanının önemli bir yönü, eklem hareketinin sistematik değerlendirmesi, özellikle pasif hareketler sırasında eklem son hislerinin tanımlanmasıdır. MY ilgili dokuların durumu ve sorunun mekanik doğası hakkında fikir verebilecek farklı son hisleri (örneğin, gergin, yumuşak veya sert) vurgular. Bu değerlendirmeler, hastanın hassasiyet düzeyine bağlı olarak nazik mobilizasyonlardan daha kuvvetli olanlara kadar değişen dereceli teknikler kullanılarak gerçekleştirilir. Bu son hislerin yorumlanması, ilişkili belirtileriyle birlikte, nosiseptif ağrı ve nöropatik ağrı gibi farklı ağrı mekanizmaları arasında ayırım yapmada temel bir rol oynar (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

3. Psikososyal unsurların göz önünde bulundurulması: MY özürlülük ve ağrının yalnızca fiziksel bozukluklara atfedilemeyeceğini; bunun yerine, psikososyal unsurlardan büyük ölçüde etkilendiğini kabul eder. Bu etkileşimi anlamak, ayırıcı tanı sürecinde çok önemlidir. Örneğin, genellikle ağrı veya yaralanma korkusu yansıtan bir hastanın kaçınma davranışları (yani, korku kaçınma davranışları), nesnel değerlendirmeyle birlikte değerlendirilmelidir. Fizyoterapistler, hastanın durumunu etkileyen herhangi bir psikososyal stres unsurunu ortaya çıkarmak için klinik açıdan ilgili sorulardan yararlanır ve böylece sağlıkla ilgili deneyimin karmaşıklığına önem veren daha kapsamlı bir tanı tablosu oluşturur (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

4. Uluslararası İşlevsellik, Özürlülük ve Sağlık Sınıflandırması (ICF) çerçevesine uyum: Ayırıcı tanı, ICF çerçevesinin uygulanmasıyla daha da zenginleşir. Bu yaklaşım, fizyoterapistleri, sağlıkla ilişkili olan aktiviteleri, katılımları ve çevresel etkiler dahil olmak üzere hastanın yaşamının daha geniş bağlamını dikkate almaya teşvik eder. Klinik bulguları ICF bileşenleriyle uyumlu hale getirerek, fizyoterapist hastanın özel gereksinimlerine göre uyarlanmış daha iyi takip kararları veren bütüncül bir anlayış sağlayabilir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

5. Yinelemeli test ve tekrar değerlendirme: Ayırıcı tanı süreci dinamik ve yinelemelidir. İlk değerlendirmede fizyoterapistler hastanın ilerlemesini ve tedavilere verdiği yanıtları değerlendirerek hipotezlerini sürekli olarak daha iyi hale getirirler. Başlangıç değerlendirmesi, prosedürlerin yeniden değerlendirilmesi, tedavi tekniklerini uygulama sırasında değerlendirme, geriye veya ileriye dönük değerlendirmeler ve nihai

analitik değerlendirme yinelemeli değerlendirme sürecini oluşturur. MY kapsamında savunulan derinlemesine düşünme, devam eden öğrenmeyi ve adaptasyonu destekleyerek seçilen uygulamaların hastanın gelişen durumu ve terapötik hedefler ile uyumlu kalmasını sağlar. Hastalardan doğrudan alınan geri bildirimlerin dahil edilmesi, onların benzersiz ağrı ve özürllülük deneyimleriyle uyumlu uygulamaların uyarlanması yardımcı olur. Tüm değerlendirme süreci şu şekilde özetlenebilir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015):

1. İlk değerlendirme sırasında, bozukluğun evresini, istikrarını anlamak için bilgiler bir araya getirilir ve bir tanı belirlenir.
2. Hastanın geçmişi fiziksel bulgularla ilişkilendirilir veya bunların ayrımı yapılır.
3. Hastanın kişilik özellikleri ve ağrı eşiği değerlendirilir.
4. İlk ziyaretin sonunda bozukluğun seyri öngörölmeye çalışılır.
5. Her seansın başında ve seanslar arasında hastanın durumundaki değişiklikler ve belirti davranışı öznel ve nesnel olarak değerlendirilir.
6. Her uygulamanın etkinliği her seanstaki uygulama öncesi, uygulama sırasında ve uygulama sonrasında değerlendirilir.
7. Her dört seansta bir periyodik olarak uygulamanın genel etkisi bir bütün olarak değerlendirilir.
8. Uygulamanın sonunda koruyucu önlem gereksinimi de dahil olmak üzere uzun dönem seyrin değerlendirmesi yapılır.

Özetle, ayırıcı tanı, desen tanıma, klinik karar verme ve psikososyal etkilere dair kapsamlı bir anlayışı birleştiren titiz bir süreçtir. Hareket özelliklerini sistematik olarak değerlendirerek, ICF ilkelerini dahil ederek ve derinlemesine düşünme uygulamasını katarak, fizyoterapistler hedeflenen tedavi stratejilerini aydınlatan doğru tanımlar geliştirebilirler. Bu yapılandırılmış yaklaşım yalnızca klinik etkinliği artırmakla kalmaz, aynı zamanda sağlık ve özürllülüğün çok yönlü doğasına önem veren kişi merkezli bir mesleki duruşu da teşvik eder (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

6. TEDAVİ İLKELERİ

MY klinik karar vermeyi, hasta ile iş birliğini ve sistematik dereceli mobilizasyon tekniklerini birleştiren, manuel terapinin kapsamlı, kanıta dayalı bir çerçevesidir. Öznel hasta geri bildiriminin nesnel klinik bulgularla bütünleştirilmesini vurgular ve fizyoterapistlerin terapötik müdahaleleri uyar-

lanabilir şekilde iyileştirmesine olanak tanır. Yaklaşım, hipotez oluşturma, klinik test ve duyarlı tedavi planlamasına dayanan bilimsel yöntemi yansıtır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

1. Hareket türleri: Hareketler şu şekilde ayrışır:

❖ **Fizyolojik hareketler:** İstemli, aktif eklem hareketleri.

❖ **Yardımcı hareketler:** Dış kuvvetler altında eklem yüzeyleri arasında oluşan istemsiz hareketlerdir.

Her iki hareket türü de doğru değerlendirme ve etkili tedavi için önemlidir. Birbirleriyle bütünleşmeleri eklem mekaniği ve işlev bozukluğunun bütüncül bir şekilde anlaşılmasını sağlar (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

2. Pasif hareketler ve nörofizyolojik mekanizmalar: Pasif mobilizasyonlar doku hassasiyetine ve ağrı eşliğine bağlı olarak dikkatlice uygulanır. Bu hareketler mekanoreseptörleri uyarır, nosiseptif girdiyi düzenler ve gevşemeyi destekler. Bu nörofizyolojik etkileşim hem kısa vadeli rahatlatma hem de uzun vadeli iyileşme için büyük öneme sahiptir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

3. Dereceli mobilizasyonlar ve klinik uygulamaları: Dereceli mobilizasyonlar MY içinde hem tanı hem de tedavi rolleri üstlenir. Bir hastayı tedavi ederken ve eğitim sırasında iletişim için bir temel oluştururlar. Fizyoterapisti uygulanan teknik ile ilgili daha eleştirel düşünmesini yönünde teşvik ederler. Uygulamaların kayıt altına alınmasında etkili bir terminoloji ve kısaltma sağlarlar. Derecelendirme şu şekildedir:

❖ **Derece I:** Ağrıyı hafifletmek ve eklem hassasiyetini değerlendirmek için açıklığın başlangıcına yakın küçük genlikli hafif salınımlı hareketler.

❖ **Derece II:** Ağrıyı hafifletmek ve eklem hassasiyetini değerlendirmek için sertlik veya kas spazmı olmayan hareket açıklığının herhangi bir kısmını kapsayacak şekilde, hareket açıklığının derininde gerçekleştirilen geniş genlikli hafif salınımlı hareket.

❖ **Derece III:** Mekanik sertlik ve kas spazmı durumlarında eklem hareketliliğini yeniden kazandırmayı amaçlayan daha kuvvetli ve geniş genlikli hareketler.

❖ **Derece IV:** Mekanik sertlik ve kas spazmı durumlarında eklem hareketliliğini yeniden kazandırmayı amaçlayan daha kuvvetli ve küçük genlikli hareketler.

Derece seçimi eklem son hissi ve doku hassasiyetine göre yapılır. Bu, her uygulamanın güvenli, uygun ve hastanın klinik sunumuna göre uyarlanmış olmasını sağlar (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

4. Yöne özgü teknikler ve kombinasyon teknikleri: Mobilizasyonlar, sertliğin baskın olduğu eklemleri ele almak için belirli yönlerde uygulanmaktadır. Kompanzasyonlar veya çok etmenli işlev bozukluklarını içeren karmaşık durumlarda yardımcı ve fizyolojik hareketleri birleştiren karma teknikler kullanılmaktadır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

5. Tekniklerin uygulanması: Teknikler bir standart olarak reçetelendirilmez ve hasta ihtiyaçlarını karşılamak için gerektiğinde değiştirilmelidir. Fizyoterapistin hareketi algılayabilmesine dayalıdır. Hareket için birincil kuvvet kaynağı parmaklar değil vücudun kendisidir. Salınımlar genellikle saniyede iki ila üç döngü olacak şekilde düzenli aralıklarla uygulanır. Uygulamaya genellikle eklem nötr konumda iken başlanır. Olabildiğince düşük bir kuvvet ile uygulama yapılır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

6. Tekniklerin seçimi: Kuvvet miktarına, süresine, hızına, ritmine, hareket açıklığının konumuna ve tolere edilebilir ağrı düzeyine bağlı olarak değişir.

7. Tekrarlı hipotez testleri ve izleme: Hipotezlerin seanslar boyunca döngü halinde test edilmesi, tedavinin hasta iyileşmesiyle birlikte gelişmesini sağlar. Bu yinelemeli süreç, klinik stratejinin sürekli olarak optimize edilmesini sağlar (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

8. Dinamik geribildirim ve terapötik iş birliği: MY'nin ayırt edici özelliği dinamik ve yinelemeli geri bildirim sürecidir. Fizyoterapistler, gerçek zamanlı hasta yanıtlarına göre teknikleri ayarlayarak iş birliğine dayalı bir tedavi ortamı oluşturur. Hastanın aktif katılımı ve paylaşılan karar alma süreci, güven ve iletişime dayalı bir terapötik iş birliğinin kurulmasına yardımcı olur. Bu iş birliği yalnızca etkinliği artırmakla kalmaz, aynı zamanda hastanın öz yeterliliğini de geliştirir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

9. Klinik karar vermede psikososyal hususlar: MY ağrının bir felaket olarak algılanması, kaygı ve korku gibi psikososyal değişkenleri içerir. Fizyoterapistler, bu unsurları hafifletmek için manuel teknikleri ve iletişim stratejilerini buna göre uyarlar ve tedaviye biyopsikososyal bir yaklaşım sağlar (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

10. Derinlemesine düşünme uygulaması ve mesleki gelişim: Fizyoterapistler her seanstan sonra sonuçları değerlendirir ve uygulamalarını buna göre uyarlar. Bu süreç klinik yeterliliği geliştirir ve yaşam boyu öğrenmeyi destekler. Üzerine düşünülebilecek bazı soru örnekleri şu şekildedir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015):

- ❖ Daha az zaman alan diğer tedavi yöntemleri yerine neden pasif mobilizasyon tekniklerini tercih edersiniz?
- ❖ Değerlendirmede hastanın pasif mobilizasyondan fayda sağlayabileceğini öne sürebilecek belirti veya bulgular nelerdir?
- ❖ Pasif mobilizasyon teknikleri, yaralanmanın önlenmesi amacıyla nasıl kullanılabilir?
- ❖ Eklem kinematiki bilgisi hangi tekniğin seçileceğine ne ölçüde yön vermelidir?
- ❖ Yapının işlevi belirlediği söylenir. Eğer bu doğruysa, pasif mobilizasyon tekniklerinin eklem kinematiki ile sınırlı olduğunu söylemek yanlış mıdır?

11. Hipotez odaklı uygulama: Her mobilizasyon bir hipotez testi olarak belirlenmiştir. Ağrı, sertlik ve hareketlilikteki değişimler gibi anlık ve geç gelen yanıtların tedavi yönünü doğruladığı ya da düzelttiği gözlemlenir. Bu değerlendirme-uygulama-değerlendirme döngüsü, hedefli ve yanıt veren bir tedavi sunar (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

12. Anlık ve geç gelen hasta yanıtları: Fizyoterapistler hasta yanıtlarını şu şekilde ayırt ederler:

- ❖ **Anlık yanıtlar:** Seanstaki değişimler gerçek zamanlı takip edilir.
- ❖ **Geç gelen yanıtlar:** Sağlanan iyileşme sonraki seanslar üzerinden tanımlanır.

Bu iki yönlü geri bildirim modeli hem akut hem de kronik işlev bozukluklarının kapsamlı tedavisini teşvik eder (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

13. Doku ve psikolojik duruma uygun mobilizasyonlar hazırlama: Mobilizasyon derecesi ve tekniği, hastanın mekanik, nörofizyolojik ve psikolojik profiline uyumlu hale getirilmiştir. Daha düşük dereceler sinir sistemini daha az hassas hale getirmeye yardımcı olurken, daha yüksek dereceler eklem sertliğini gidermeye yöneliktir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

14. Seansların yapılandırılmış aşamaları: Seanslar üç aşamaya ayrılmıştır:

❖ **Değerlendirme:** Başlangıç değerlendirmesi ve hipotez oluşturma.

❖ **Uygulama:** Uygun mobilizasyonların uygulanması.

❖ **Tekrar Değerlendirme:** Yanıtın ve tedavi düzenlemesinin değerlendirilmesi.

Bu yapı, bilimsel bir yöntem sunar ve tedavi doğruluğunu artırır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

15. Güvenlik, konfor ve tedavi ilerleyişi: Güvenlik, kuvvetin kademeli olarak artırılması ve hastanın tepkilerinin yakından izlenmesiyle sağlanmaktadır. Daha düşük derecedeki mobilizasyonların erken dönemde kullanımı, doku toleransını değerlendirmeye ve güven oluşturulmasına yardımcı olmaktadır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

Tablo 2. Yarar sağlanabilirlik açısından hareket bozukluklarının özelliklerinin karşılaştırması (Banks & Hengeveld, 2009).

Kolaylıkla Tedavi Edilen Bozukluklar	Tedavisi Nispeten Zor Olan Bozukluklar
Hastanın belirtileri ve hareketleri arasındaki kuvvetli ilişki	Hastanın zihninde yer alan, belirtiler ve hareketler arasındaki zayıf ilişki
Bilinen/tipik sendrom veya patoloji	Net olmayan örüntüler, atipik sendromlar veya patoloji
Ağır olarak birincil hiperaljezi ve doku bazlı ağrı mekanizmaları (nosiseptif; periferik nörojenik)	Uyarıcıya bağlı doku tepkilerinden ziyade, merkezi sinir sisteminin hassaslaşmasından kaynaklanan ikincil hiperaljezi.
Hasta modeli: faydalı düşünceler ve davranışlar (Hala bazı şeyleri yapabiliyorum, rahatlamak için bazı çareler buldum gibi ifadelerin varlığı)	Kötü bir şekilde uyum sağlandığını gösteren düşünceler ve davranışlar: (Asla iyileşemeyeceğimi düşünüyorum, hep canımı acıttığı için hareket etmeye cesaret edemiyorum gibi ifadelerin varlığı) ve diğer sarı bayraklar
Hasta tarafından doku bazlı olarak tanımlanan bilinen belirtiler (ezilme gibi hissediyorum.)	Hastanın duyuşal ifadelerle tarif etmekte zorlandığı bilinmeyen belirtiler.
İyileşmeye engel teşkil eden veya kronikleşmenin habercisi olan unsurların (sarı bayraklar) olmaması veya çok az olması	Çok etmenli/çok bileşenli/kompleks bölgesel ağrı sendromları

Hastanın belirtilerinin şiddeti, hassasiyeti ve doğası, hastalığın öyküsüyle ya da hareket sisteminin yapılarına yönelik yarananma veya zorlanmayla uyumludur.	Belirtilerin şiddeti, hassasiyeti ve doğası, hastalığın doğal seyrindeki öykü veya evreyle uyusmamaktadır.
Hasta geçmişte manuel terapi ile olumlu bir deneyime sahiptir.	Geçmişten gelen olumsuz manuel terapi deneyimleri veya etraftan edinilen bilgiler (arkadaşım omzuna manuel terapi uygulandıktan sonra durumunun çok daha kötüleştiğini söyledi.)
Hareketle yakından ilişkili bozukluk ve aktivite kısıtlılıklarının kolayca tanınabilir belirtileri vardır.	Hareket bozukluklarına dair, aktivite kısıtlılığı derecesiyle çok az ilişkisi olan bulgular vardır.
Hastalar dokunmaya toleranslıdır (dokunma, ovma veya masajla rahatlarlar.)	Hastalar dokunulmaya karşı hassastır (Kimsenin dizime dokunmasını istemiyorum.)
Dahili kontrol odağı (sadece kendime nasıl yardım edebileceğimi bilmem gerekiyor). Sağlık ve iyilik hali ile ilgili kontrol odağı tutarlıdır.	Harici kontrol odağı (sen fizyoterapistsin, beni sen iyileştir) veya sağlık ve iyilik hali ile ilgili kontrol odağındaki tutarsızlık.
Hasta, hastalığın doğal seyrine uygun, iyileşme konusunda gerçekçi beklentilere sahiptir.	İyileşme konusunda gerçekçi olmayan beklentiler (Keşke uyuysam ve tüm ağrılarım geçse)
Hastalar, iyileşme sürecinin uygun aşamalarında uygun aktivite ve egzersizlere devam edeceklerdir.	Uzun süredir belirtilerinde çok az değişiklik olan süregelen ağrı durumları.

16. Gerçek zamanlı klinik karar verme: Fizyoterapistler, seanslarda teknik yoğunluğunu, yönünü ve süresini sürekli yeniden değerlendirmeye dayanarak uyarlamaktadır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

17. Psikolojik değişkenler ve ağrı davranışı: Santral sensitizasyon ve korku-kaçınma davranışları, nazik teknikler ve güven verme yoluyla yönetilmektedir. Fizyoterapistler, fiziksel müdahaleleri duygusal destekle birleştirerek, kötü alışkanlık haline gelmiş ağrı tepkilerini hafifletmeye çalışır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

18. Mekanik gözlem ve uyum: Dokunsal geri bildirim, hareket analizi ve hasta girdisi tedavi tercihlerini doğrular. Bu gözlemler, tedavi yoğunluğunu artırma, sürdürme veya azaltma kararlarını yönlendirir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

19. Santral ağrı modülasyonu ve duyuşal sıfırlama: Dereceli mobilizasyonlar, propriyoseptörleri aktif hale getirip nosiseptif iletimi modüle eder ve böylelikle santral ağrı işleyişini etkiler. Bu değişimler, anormal duyu desenlerini sıfırlamaya ve motor kontrolü iyileştirmeye yardımcı olur (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

20. Kronik ağrıyı ve duyuşsal işleme sürecini yönetme: MY kronik ağrı durumlarında duyuşsal girdiyi yeniden ayarlamayı ve santral sensiti-zasyonu azaltmayı amaçlar. Nazik hareketlerle ve sürekli izleme, ağrı ve propriosepsiyon sinyalleri arasında denge sağlanır (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

21. Uygulamaların eğitimsel temelleri: MY’de eğitim, eleştirel düşünmeyi, bilimsel metodu ve pratik karar vermeyi vurgular. Klinik yar-gılarını geliştirmek amacıyla, yeni fizyoterapistlere her müdahaleyi bir hipotez olarak çerçeveleme öğretilmektedir (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

Sonuç olarak, MY yapılandırılmış, bilimsel temellere dayanan ve hasta merkezli bir manuel terapi modelidir. Biyomekanik, nörofizyolojik ve psikososyal ilkeleri uyumlu ve adaptif bir çerçeve içinde birleştirir. Sürekli değerlendirmenin, dereceli uygulamanın ve derinlemesine düşünmenin uygulanması ile MY fizyoterapistlerin kas-iskelet fonksiyon bozukluklarını hassasiyet, empati ve bilimsel titizlikle ele almaları için güçlü bir araç sunar (Addison et al., 2014; Hengeveld & Banks, 2013; Wise, 2015).

7. KANITA DAYALI UYGULAMA

MY kas-iskelet sistemi ağrısını ve işlev bozukluğunu etkili bir şekilde yönetmek için öncelikle eklem mobilizasyon tekniklerine odaklanır. Fizyoterapistlerin tedavileri bireysel hasta ihtiyaçlarına, özellikle çeşitli eklem patolojilerindeki ağrı ve sertliğin şiddetine göre uyarlamalarına olanak tanıyan sistematik bir derecelendirme yöntemi kullanır.

MY’nin en önemli yönlerinden biri, çeşitli bel ağrısı türlerini tedavi etmedeki etkinliğidir. Bir sistematik derleme, Maitland tekniklerinin kullanılmasının, geleneksel fizyoterapi yöntemleriyle karşılaştırıldığında, bel ağrısı çeken hastalarda hem ağrıya azalmaya hem de işlevsel kapasitelerde artışa yol açtığını göstermiştir (Outeda et al., 2022). Özellikle, Sayısal Ağrı Derecelendirme Ölçeği (SADÖ) kullanılarak sonuçların izlendiği çalışmalar, müdahale sonrası ağrı algısında istatistiksel olarak önemli iyileşmeler olduğunu göstermekte ve bu yaklaşım üzerinden uygulanan manuel terapinin etkinliğini vurgulamaktadır (Outeda et al., 2022). Fizyoterapistin optimum terapötik sonuçlara ulaşmak için çok önemli olan, her hastanın durumuna özgü mobilizasyonları uyguladığı kişiye özel bir tedavi çerçevesi teşvik edilmektedir.

MY’nin ayırt edici derecelendirme sistemi, yaklaşımın merkezinde yer alır. Sistem, mobilizasyonları I’dan V’e kadar derecelendirir ve her derece, eklemlere uygulanan farklı kuvvet ve hareket derecelerine kar-

şılık gelir. Daha düşük dereceler, ağrıyı daha da kötüleştirmeden eklem fonksiyonunu uyarmak için minimal hareket sağlayarak ağrıyı hafifletmeye odaklanırken, daha yüksek dereceler hareket aralığını artırmak ve sertliği gidermek için kullanılır (Tariq et al., 2024). Araştırmalar, bu odaklanmış stratejinin yalnızca ağrıyı etkili bir şekilde azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda eklem hareketliliğini de artırdığı ve adeziv kapsülit gibi durumlarda daha iyi hasta sonuçlarını desteklediğini göstermektedir ki bu durum azalmış SADÖ puanlarıyla gösterilmiştir (Tariq et al., 2024). MY bu derin anlayış sayesinde güncel fizyoterapide önemli bir metodolojik paradigma olarak yerini buluyor.

MY'deki bir diğer ilgi alanı, boyun ve omuz rahatsızlıkları gibi diğer bölgesel ağrı bozukluklarının yönetimindeki uygulamasıdır. Araştırmalara göre Maitland mobilizasyon teknikleri, kronik boyun ağrısıyla ilişkili belirtileri tedavi etmede ağrı seviyelerinin azalmasını ve işlevselliğin artmasını sağlayarak önemli bir etkililik göstermiştir (Delgado-Gil et al., 2025; Siddiqui et al., 2022). Kromer ve arkadaşlarının araştırmasında, subakromial sıkışma sendromu olan hastaların tedavisine yönelik stratejiler rapor edilmiş olup, Maitland teknikleri müdahalenin temel bir parçası olarak entegre edilmiş ve omuz hareketliliğinde ve ağrının azaltılmasında iyileşmeler gösterilmiştir (Kromer et al., 2010). Protokol genellikle, hasta tarafından bildirilen sonuçlara göre hareket açıklığında artış ve ağrı yoğunluğunda azalma ile sonuçlanan posteroanterior ve anteroposterior eklem salınımları gibi teknikleri içerir (Shabbir et al., 2021; Siddiqui et al., 2022). Bu tür sonuçlar, MY'nin omurga ve periferik eklemlerdeki kas-iskelet sistemi bozukluklarını ele almada, özellikle farklı ağrı profillerine sahip bireylerin ihtiyaçlarını karşılamada etkili olduğunu göstermektedir.

Tenisçi dirseğine odaklanan bir araştırma, Maitland yardımcı hareket mobilizasyonunun eklenmesinin nöral gerilimi azaltabileceğini ve artan aksoplazmik akış yoluyla intranöral dolaşımı destekleyebileceğini göstermiştir. Bu tür mobilizasyon teknikleri, aşırı nöral gerilimden kaçınmak için doğru dozda kullanıldığında, eklem hareket açıklığında ve genel işlevsel performansta iyileşmeleri destekler (Jain et al., 2024).

Ayrıca, manuel terapinin diğer terapötik modalitelerle birleştirilmesi, kapsamlı ağrı yönetimi stratejileri ile ilgili gelişmekte olan bir anlayışı yansıtır. Randomize klinik çalışmalarda, Maitland mobilizasyonu ve terapötik egzersizlerin birleşimi, omuz sıkışma sendromu için tedavi planlarının etkinliğini artırmada ve hasta sonuçlarını iyileştirmede faydalı olduğu kanıtlanmıştır (Sharma et al., 2021). Egzersiz ve hasta eğitimi ile yumuşak doku mobilizasyonu gibi çeşitli tedavi yöntemlerini sentezleyerek fizyoterapistler, farklı hasta eğilimlerine ve rehabilitasyon ihtiyaç-

larına uyum sağlayan bütüncül bir tedavi sağlayabilirler (Pattanshetty & Patil, 2022). Çalışmalar, Maitland tekniklerinin çeşitli klinik ortamlarda çok yönlülüğünü ve kapsamlı bir şekilde uygulanabildiğini ortaya koyarak, bu tür müdahalelerin birleştirilmesinin, fizyoterapi yöntemlerinin tek başına kullanılmasından daha iyi sonuçlar ürettiği fikrini desteklemektedir.

MY akut ve kronik ağrı senaryolarında, kişiye özel tedaviler aracılığıyla ağrının azaltılmasında ve hasta memnuniyetinin artırılmasında dikkate değer bir etkinlik göstermektedir (Sharma et al., 2015). Eklem mobilizasyonlarından kaynaklanan nörofizyolojik etkilerin, tedaviden elde edilen artan proprioseptif girdinin ağrı sinyallerinin merkezi iletimini engelleyebileceğini ileri süren ağrının kapı kontrol teorisine dayandığı varsayılmaktadır. Bu yaklaşım, ağrının psikolojik ve fizyolojik boyutlarını kabul ederek rehabilitasyon boyunca kendisine ait çok etmenli doğasını sergilemektedir (Sharma et al., 2015). Etkili terapötik hedeflere ulaşmak için, kapsamlı değerlendirmeler tedavi tasarımında hem fizyolojik prensiplerin hem de deneyimin birleştirilmesini destekler. Bu durum, sağlam klinik karar vermeyle desteklenen kişiselleştirilmiş tedavinin önemini vurgular.

MY geleneksel kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarıyla mücadele etmekle sınırlı değildir, terapötik kapsamını astım gibi rahatsızlıklara kadar genişleterek çok yönlülüğünü vurgular. Randomize bir klinik çalışma, servikal ve torasik bölgeleri ele alan manuel terapinin, artan torasik hareketlilik yoluyla akciğer fonksiyonunu geliştirmeye katkıda bulunabileceğini göstermiştir (López-de-Uralde-Villanueva et al., 2018). Bu sonuçlar MY'nin çok çeşitli sağlık prosedürleri için potansiyelini ortaya koymakta ve kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının ötesinde geniş uygulanabilirliğini desteklemektedir.

MY pelvik taban disfonksiyonu tedavi protokollerinde de uygulanmıştır. Khatun ve arkadaşları, MY ile dereceli salınımlı mobilizasyonların, inkontinans sorunlarını ele almak için diğer modalitelerle birlikte etkili bir şekilde kullanıldığını ve özel koşullarda etkinliğini desteklediğini belirtmiştir (Khatun et al., 2021). Maitland tekniklerinin bu genişleyen kapsamı, uyarlanabilirliğini vurgular ve çeşitli hasta demografik özelliklerinde çeşitli klinik uygulamalar ve sonuçlar üzerinde daha fazla araştırma yapılması ihtiyacını öne çıkarır.

MY'nin etkinliğini doğrulayan klinik deneylerin genişliği, fizyoterapi uygulamaları içindeki temel rolünü vurgular. Özellikle, Maitland mobilizasyonunu geleneksel terapötik uygulamalarla uyumlu hale getiren karma yaklaşımlar, daha sağlam ağrı yönetimi stratejilerine katkıda

bulunur ve nihayetinde çeşitli klinik popülasyonlarda iyileştirilmiş hasta sonuçları sağlar. MY'nin etkinliğinin giderek daha fazla kabul görmesi, gelecekteki araştırmalar için yeni yollar açar. Ağrı skorlarında ve işlevsel iyileşmelerde yaygın olarak bildirilen anlamı azalma, etkin olduğunu destekler niteliktedir (Added et al., 2013). Bu bulguların etkileri yalnızca fizyoterapi uygulamalarına değil, aynı zamanda hasta tedavisinin fiziksel ve psikolojik yönlerinin bütüncüllüğünü vurgulayan bilişsel-davranışsal stratejileri de içerebilen disiplinler arası yaklaşımlara da uzanmaktadır.

Manuel terapi alanı gelişmeye devam ederken, MY'de özetlenen mekanik ve terapötik ilkeleri anlamak, etkili tedavi sonuçları hedefleyen fizyoterapistler için kapsamlı bir dayanak sağlar. Bu tekniklerin kesin mekanizmalarını daha da açıklamak ve gelişen kanıtlara dayalı en iyi uygulamaları tanımlamaya yardımcı olmak için yeni araştırmalar sürekli teşvik edilmektedir. Kanıtlarla desteklenen çerçeve göz önüne alındığında, MY çok sayıda ağrıyla ilgili durumu yönetmek için temel bir yöntem olarak kullanılabilir.

8. KLİNİĞE YÖNELİK ÇIKARIMLAR

MY'nin sahip olduğu nitelikler dikkate alındığında kliniğe yönelik bazı çıkarımlarda bulunulabilir (Wise, 2015):

- Öznel değerlendirmenin sonunda, hastanızın belirtilerinin nedeni hakkında bir takım sağlam klinik hipotezlere ulaşılmış olmalısınız. Bu hipotezler, karar vereceğiniz tedavi stratejisine yön verecektir.
- Başlangıç değerlendirmesi ve tekrar değerlendirme sırasında yararlı olabilecek önemli bulguları vurgulamak için yıldız işaretleri (*) kullanılabilir. Yıldız bulguları tespit edildiği anda not edilmelidir.
- Yardımcı hareketler kısıtlı veya belirti açığa çıkartıyor ise, aktif ve pasif fizyolojik hareketler normal kabul edilmemelidir.
- Belirtilerin ortaya çıktığı hareket açıklığı belirtilerin davranışı ile ilgili olduğu için, belirtilerin davranışı mobilizasyon tekniklerinin hareket açıklığının neresinde uygulanması gerektiğini belirleyecektir.
- Kayma yönü, konumu, süresi, ritmi ve kuvvetindeki küçük değişiklikler, karşılaştırılabilir bulgunun tam konumunu ve kaynağını daha iyi belirlemede yararlı sonuçlar verebilir.
- Anormal hareket ritminin varlığında, ritmin düzeltilmesi belirtileri azaltıyorsa: bu, hastayı işlev bozukluğuna yatkın hale getiren bir öncül unsurdur (yani, zayıf skapulohumeral ritim sıkışmaya yol açabilir).

- Anormal hareket ritminin varlığında, ritmin düzeltilmesi belirtileri artırıyorsa: bu, birincil işlev bozukluğuna ikincil gelişen bir kompansasyon mekanizmasıdır (yani, birincil sıkışma nedeniyle oluşan ağrı, skapulohumeral ritmi değiştirir).

- Herhangi bir teknikten yararlanmanız durumunda tekniği en az iki kez uygulayın.

- Bir tekniğin etkisini iyi bir biçimde gözlemlemeden diğer tekniğe geçmemelisiniz.

- En iyi karşılaştırmalar etkilenmemiş taraf ile gerçekleştirilebilir.

- Hastalarınızın becerilerinizi geliştirmesine olanak tanımalısınız. Sunacakları yorumlar oldukça değerlidir.

- Patofizyolojik ve patomekanik durumların farklılıklarını ve birbirlerine karşı üstünlüklerini belirlemelisiniz.

- Uygulama ve değerlendirmeler sırasında elleriniz sert olmamalıdır ve nazik biçimde hareketler hissedilmeye çalışılmalıdır.

- Hastanın klinik sunumu değerlendirmeleriniz ile uyumlu olmalıdır, ön yargılarınız ile değil.

- İlk seansın başarılı olması sağlanmalıdır.

- Mobilizasyon salınımlar şeklinde uygulanmalıdır ve son açıklıkta çok fazla beklenmemelidir.

- Erken dönem içerisinde kısa süreli tedaviler uygulanmalıdır.

- Pasif teknikler yeterince uygulandıktan sonra aktif egzersizlere başlanmalıdır.

- Mobilizasyon dereceleri değil tedavinin hedefi önceden belirlenmelidir.

- Seans sırasında tamamen hastaya odaklanılmalıdır, olası teoriler sonra düşünülmelidir.

- Oldukça az bir kuvvet ile mümkün olan en büyük etki elde edilmeye çalışılmalıdır.

- Bulguların analizi üzerinde çok fazla düşünüp eyleme geçmekten çekinilmemelidir.

- Hastalık tanısı tuzağından uzak durulmalıdır. Hastalığın tanısı

ya da radyolojik görüntüleri değil hasta tedavi edilmelidir.

- Hareket açıklığında bir kazanım elde edildiğinde bu kazanım hasta yetkilendirilerek sürdürülmelidir.

9. SONUÇ

Geoffrey Douglas Maitland tarafından geliştirilen MY eklem mobilizasyon ilkeleri ve tekniklerini hastanın kendine özgü belirtileriyle birleştiren sistematik bir manuel terapi modelidir. Klinik karar verme sürecini mükemmelleştirmek ve hasta merkezli tedaviyi geliştirmek için biyomekanik ve bilişsel unsurları kullanan kanıta dayalı bir sistem içinde çalışır. Teorik temeli klinik karar verme, son his testi ve kişiselleştirilmiş uygulamalar açısından sistematik bir yaklaşıma dayanır. Klinik karar verme, hasta-fizyoterapist iş birliği, biyopsikososyal değerlendirmeler ve hastaya özgü, kanıta dayalı tedavi planları geliştirmek için uyarlanabilir geri bildirim sistemlerini içeren yapılandırılmış ve yinelemeli bir yaklaşımı takip eder. Öznel değerlendirme kritik öneme sahiptir ve etkili, kişiye özel ve iş birliğine dayalı tedavi sunmak için aktif hasta katılımı, kapsamlı veri toplama, biyopsikososyal unsurların sentezi, esnek karar verme süreci ve sürekli derinlemesine düşünme ihtiyacını vurgular. Nesnel bulgular ve sonuçlar sistematik gözlem, son hissi yorumlama, hareketin şemalandırılması, hipotez odaklı karar verme ve biyopsikososyal değişkenlerin dahil edilmesi yoluyla klinik karar vermeyi mükemmelleştirmeye yardımcı olur. Ayırıcı tanı süreci hasta bulgularının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine dayanır ve desen tanıma, hipotez testi, psikososyal değerlendirme ve ICF modelinin sistematik ve tutarlı bir şekilde entegrasyonu yoluyla doğru tanımlara ve kişiselleştirilmiş tedaviye olanak tanınır. MY kas-iskelet sistemi ağrısı ve işlev bozukluğunun tedavisinde ve sırt, boyun ve omuz rahatsızlıkları gibi durumlarda hareket kabiliyetinin iyileştirilmesinde önemli bir yetkinlik sergilemektedir. Yaklaşımın esnekliği ve güçlü deneysel yapısı, onu fizyoterapi alanında değerli bir hale getirmektedir. Sağlam tedavi hipotezleri oluşturmak için kapsamlı değerlendirmelere dayanır, belirtilere özgü nazik mobilizasyonlar kullanılır, pasif tedavilerden sonra aktif egzersizleri dahil eder ve hastanın yetkilendirmesini teşvik eden, nesnel ve sonuç odaklı tedaviyi savunur.

10. KAYNAKLAR

- Added, M. A. N., Costa, L. O. P., Fukuda, T. Y., De Freitas, D. G., Salomão, E. C., Monteiro, R. L., & Costa, L. d. C. M. (2013). Efficacy of adding the kinesio taping method to guideline-endorsed conventional physiotherapy in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders*, 14, 1-8. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-301>
- Addison, D., Bucher-Dollenz, G., Hengeveld, E., Jeangros, P., Stam, H. W., von Minnen, J. H., & von Piekartz, H. (2014). *Klinische Muster in der Manuellen Therapie: IMTA-Kurshandbuch Level 2a und b*. Georg Thieme Verlag.
- Banks, K., & Hengeveld, E. (2009). Assessment - how and when to assess the effects of each technique. In K. Banks & E. Hengeveld (Eds.), *Maitland's Clinical Companion: An Essential Guide for Students*. Elsevier Health Sciences.
- Delgado-Gil, J. A., Prado-Robles, E., Muñoz-Alcaraz, M. N., & Seco-Calvo, J. (2025). Effectiveness of Adding a Pain Neuroscience Education Program to a Multimodal Physiotherapy Intervention in Patients with Chronic Shoulder Pain: A Randomized Clinical Trial. *Brain Sciences*, 15(2), 125. <https://doi.org/10.3390/brainsci15020125>
- Hengeveld, E., & Banks, K. (2013). *Maitland's Vertebral Manipulation: Management of Neuromusculoskeletal Disorders-Volume 1* (Vol. 1). Elsevier Health Sciences.
- Jain, C., Goyal, M., & Kothiyal, S. (2024). Efficacy of neural mobilization and Maitland accessory mobilization in patients with tennis elbow-randomized controlled trial. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 38, 525-533. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2024.01.013>
- Khatun, I., Hossain, M. A., Hossain, K. A., & Urme, N. A. (2021). Effect of Maximum Repetition of Pelvic Floor Stabilization Exercise in Stress Urinary Incontinence. *medRxiv*, 2021.2011.2002.21265704. <https://doi.org/10.1101/2021.11.02.21265704>
- Kromer, T. O., de Bie, R. A., & Bastiaenen, C. H. (2010). Effectiveness of individualized physiotherapy on pain and functioning compared to a standard exercise protocol in patients presenting with clinical signs of subacromial impingement syndrome. A randomized controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders*, 11, 1-13. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-114>
- López-de-Uralde-Villanueva, I., Candelas-Fernández, P., de-Diego-Cano, B., Mínguez-Calzada, O., & Del Corral, T. (2018). The effectiveness of combining inspiratory muscle training with manual therapy and a therapeutic exercise program on maximum inspiratory pressure in adults with asthma: a randomized clinical trial. *Clinical Rehabilitation*, 32(6), 752-765. <https://doi.org/10.1177/0269215517751587>
- Outeda, L. R., Cousiño, L. A. J., Carrera, I. d. C., & Caeiro, E. M. L. (2022).

- Effect of the maitland concept techniques on low back pain: a systematic review. *Coluna/Columna*, 21(2), e258429. <https://doi.org/10.1590/s1808-185120222102258429>
- Pattanshetty, R. B., & Patil, S. N. (2022). Role of manual therapy for neck pain and quality of life in head and neck cancer survivors: a systematic review. *Indian journal of palliative care*, 28(1), 99. <https://doi.org/10.16965/ijpr.2017.248>
- Shabbir, M., Arshad, N., Naz, A., & Saleem, N. (2021). Clinical outcomes of maitland mobilization in patients with Myofascial Chronic Neck Pain: A randomized controlled trial. *Pakistan journal of medical sciences*, 37(4), 1172. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.4.4220>
- Sharma, A., Alahmari, K., & Ahmed, I. (2015). Efficacy of manual therapy versus conventional physical therapy in chronic low back pain due to lumbar spondylosis. A pilot study. *Medical Sciences*, 3(3), 55-63. <https://doi.org/10.3390/medsci3030055>
- Sharma, S., Ghrouz, A. K., Hussain, M. E., Sharma, S., Aldabbas, M., & Ansari, S. (2021). Progressive resistance exercises plus manual therapy is effective in improving isometric strength in overhead athletes with shoulder impingement syndrome: a randomized controlled trial. *BioMed research international*, 2021(1), 9945775. <https://doi.org/10.1155/2021/9945775>
- Siddiqui, M., Akhter, S., & Baig, A. A. M. (2022). Effects of autogenic and reciprocal inhibition techniques with conventional therapy in mechanical neck pain—a randomized control trial. *BMC musculoskeletal disorders*, 23(1), 704. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05668-0>
- Tariq, H., Murtaza, H. G., Tanveer, M. F., Anwar, M., Mauzzam, R., Janjua, U. I., & Hassan, M. (2024). Efficacy of Maitland Mobilization Along with Strengthening Exercises Compared with PNF Technique in Treatment of Adhesive Capsulitis. *Journal of Health and Rehabilitation Research*, 4(2), 1353-1359. <https://doi.org/10.61919/jhrr.v4i2.1104>
- Wise, C. H. (2015). The Australian Approach. In C. H. Wise (Ed.), *Orthopaedic manual physical therapy: from art to evidence* (pp. 172-192). FA Davis.

Bölüm 9

İNTERFERONLAR VE ANTİVİRAL ETKİ MEKANİZMALARI

Selda DURAN-YELKEN¹, Feray ALKAN²

1 Kastamonu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Viroloji Anabilim Dalı, Kastamonu – TÜRKİYE <https://orcid.org/0000-0003-0633-3132>

2 Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Viroloji Anabilim Dalı, Ankara – TÜRKİYE <https://orcid.org/0000-0003-3854-6503>

İnterferonlar, önemli biyolojik düzenleyici proteinler olarak adlandırılan sitokinlerin bilinen ilk üyeleridir ve virus replikasyonunu inhibe eden proteinler olarak keşfedilmişlerdir (Fitzgerald-Bocarsly ve Feng, 2007; Flint ve ark., 2015). Virus, bakteri, mikoplazma, protozoa gibi mikro-organizmalar ve onların viral glikoproteinleri, bakteriyel lipopolisakkarit (LPS), CpG DNA, çift iplikçikli RNA ile konakçı tarafından üretilen mitojenler, bazı sitokinler ve diğer çeşitli uyarıcılar interferon üretimini indükler (Meager, 2007). Birçok hormonla benzer olarak interferonlar; hücre büyümesi, hücre motilitesi, hücre fonksiyonları gibi hücre fizyolojisinde pleiotropik etkilere sahiptir (Sen, 2001).

Doğal bağışıklık antiviral savunmada kritik öneme sahiptir. Hızlı bir şekilde aktive olur ve enfeksiyonun başlangıcında dakikalar içinde işlevsel hale gelir. Kazanılmış bağışıklığın aksine bu kadar hızlı bir etki bazı virusların enfeksiyon oluşturma döngüsünden bile daha hızlıdır. Enfektif virusa adapte olabilecek lenfositlerin aktivasyonu ve antikorların etkili cevabı günlerden haftalara kadar uzayabilir. Bu nedenle doğal bağışıklığın hızı ve potansiyeli önemlidir (Flint ve ark., 2015). Yabancı bir etken vücuda girdiğinde, sitokinlerin lokal olarak artışı ve diğer moleküllerin enfeksiyonun olduğu alanda salınımı ile enfeksiyonun yayılmasını durduramaması, konakçı savunmasının yani doğal bağışıklığın aktivasyonuna neden olur. Doğal bağışıklıkta lokal koruyucu hücreler (dendritik hücreler ve makrofajlar) ilk savunmayı sağlayan hücrelerdendir. Bu hücreler viral proteinlerden üretilen peptitleri kazanılmış bağışıklığı indüklemek için lenf nodülüne ileterek çözünebilir antiviral mediatörler (kemokinler ve Tip I interferonlar gibi) üretirler. Bu mediatörler, enfekte olmamış hücreleri enfekte olan bölgelere yakın olduklarına dair uyarırlar (Goldsby ve ark., 2003).

Londra Ulusal Tıbbi Araştırma Enstitüsü'nde çalışan Alick Isaacs ve Jean Lindenmann'ın 1957 yılında, inaktif influenza virusunun hücre ve dokularda canlı bir virusun enfeksiyon oluşturmamasını engellediğini keşfetmeleri interferonla ilgili ilk bilgileri oluşturmuştur. Araştırmacılar, ısı ile inaktive edilmiş influenza virusu inokule edilmiş tavuk embriyosunun allantoiik membranı üzerine enfeksiyöz influenza virusu verildiğinde, enfeksiyon oluşumunun engellendiğini tespit etmişlerdir. İnaktive edilmiş virusa karşı hücrede oluşan bir interfere edici ajanın aktif virusun enfeksiyonunu önlediği belirleyen Isaacs ve Lindenmann bu ajanı interferon olarak isimlendirmiştir (Isaacs ve Lindenmann, 1957). İnterferon başlangıçta önemli bir antiviral ajan olarak tanımlanmış olmasına rağmen immün sistemdeki anahtar rolü daha sonra anlaşılabilmiştir. Uzun bir süre sonrasında interferonun viral enfeksiyona cevap olarak konakçada hızlıca ve yüksek miktarlarda T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve doğal öldürücü hücrelerin (NK) yanı sıra dendritik hücrelerde de salın-

dığı netleştirilmiştir. Yapılan çalışmalarla dendritik hücrelerin interferon üretiminde temel üretici olduğu tespit edilmiştir (Flint ve ark., 2015; Fitzgerald-Bocarsly ve Feng, 2007; Vremec ve ark., 2007).

İnterferonlar antiviral etkilerinin yanında farklı fonksiyonlara da sahiptir;

- IFN- α/β , antijen sunan hücreler (APC) ve sitotoksik lenfosit gibi özelleşmiş enfekte olmayan hücrelerde sitotoksik aktiviteye sahip NK hücreleri ve CD8⁺ T hücreleri ile birlikte antijen işlenmesi ve sunumunu sağlar. IFN- α/β immün sistemde adjuvan etkiye sahiptir, periferel kandaki olgunlaşmamış dendritik hücrelerin (DCs) olgun dendritik hücrelere dönüşümünü sağlar ve aktivasyonunda da önemli rol oynar (Freed ve Martin, 2013; Le Bon ve Tough, 2002).

- Hücre farklılaşmasının indüklenmesi, bazı hücre tiplerinin proliferasyonunu önleyebilme, anjiyogenezi önleme, apoptozis ve birçok immunoregülatör özellikler de bu fonksiyonlardandır (Bauvois ve ark., 2009).

- IFN- τ , korpus luteumun fonksiyonunun devam etmesini sağlayarak gebeliğin anne tarafından tanınmasını sağlar (Aboagye-Mathiesen ve ark., 1994; Billiau & Matthys, 2009).

İnterferonlar geniş spektrumlu antiviral aktiviteleri nedeniyle ortaya çıkan viral enfeksiyonlara karşı umut vadetmektedir. Hepatit B virusu (HBV) ve Hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan birkaç onaylı IFN formülasyonu bulunmaktadır. (Borden ve ark., 2007; Antonelli ve ark., 2015). IFN- β , özellikle multipl sklerozda önemli bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. IFN- β 'nın etkili bir şekilde hastalık ilerlemesini geciktiren immünomodülatör etkiler sergilediği tespit edilmiştir (Bermel ve Rudick, 2007; Gold ve ark., 2010; Madsen, 2017). Yakın tarihte ise COVID-19 tedavisinde interferonların kullanımı da, bu yeni viral enfeksiyona karşı etkili tedaviler arayışının odak noktası olmuştur. Şiddetli COVID-19 vakalarında, Tip I interferon yanıtlarının belirgin şekilde baskılandığını gösteren çalışmalar, bu interferonların erken uygulanmasının antiviral savunmaları geri kazandırabileceğini ve hastalığın ilerlemesini sıklıkla karakterize eden şiddetli inflamatuvar yanıtları hafifletebileceğini düşündürmektedir (Saleki ve ark., 2021; Monk ve ark., 2022; Brzoska ve ark., 2023).

İnsanların yanı sıra hayvanlarda da interferonların tedavi amaçlı kullanımı çalışılmaktadır. Fibrosarkomlu kedilerde güvenlik ve uygulanabilirliğini değerlendirmek amacıyla rekombinant kedi interferon- ω (rFeIFN- ω) bir tedavi seçeneği olarak denenmiştir (Hampel ve ark., 2007). de Mari ve ark. (2004) ve Doménech ve ark. (2011) çalışmalarında,

FeLV ve FIV pozitif kediler üzerinde IFN- ω 'nın klinik belirtileri azaltmada etkili olduğunu bildirmişlerdir.

1. İnterferon Çeşitleri

İnterferonlar, gen dizilimleri, reseptör spesifiteleri, kromozomda bulundukları bölgeler, fiziko-kimyasal özellikleri ve yapılarına göre Tip I, Tip II ve Tip III olmak üzere üç sınıfa ayrılmıştır (Chelbi-Alix ve Wietzerbin, 2007; Chen *ve ark.*, 2004; Meager, 2007).

Tip I interferonlar; IFN - α (alfa), - β (beta), - ω (omega), - ϵ (epsilon), - κ (kappa), - δ (delta), - τ (tau), IFN- ζ (zeta), IFN- ν (nu) ve IFN- χ (Chi)'yi içerir (Chelbi-Alix ve Wietzerbin, 2007; Chen *ve ark.*, 2004; Flint *ve ark.*, 2015; Guo *ve ark.*, 2020). İnterferon - α (alfa), - β (beta), - ω (omega) ve - κ (kapa) aynı hücre yüzey reseptörüne bağlanır ve bu reseptör interferon- α/β reseptör (IFNAR) olarak adlandırılmıştır. IFNAR, IFNAR-1 ve IFNAR-2 olarak iki transmembran alt ünitesi içerir ve Tip I interferonlar insanda kromozom 9'da, farede ise kromozom 4'te kodlanır (Chen *ve ark.*, 2004; Flint *ve ark.*, 2015; Lovett *ve ark.*, 1984).

Tip II interferonlar; yalnızca IFN- γ (gama) olarak adlandırılmıştır ve insanda kromozom 12'de kodlanır. IFN- γ , Tip I interferonlardan farklı olarak interferon-gama reseptör 1 (IFNGR-1) ve interferon-gama reseptör 2 (IFNGR-2) ile bağlanır (Chelbi-Alix ve Wietzerbin, 2007).

Tip III interferonlar; IFN- λ (lambda) alt tiplerini içerir. Bu alt tipler IFN- λ 1 (IL-29), IFN- λ 2 (IL-28A), ve IFN- λ 3 (IL-28B) olarak adlandırılmıştır (Chelbi-Alix ve Wietzerbin, 2007; Fitzgerald-Bocarsly ve Feng, 2007; Flint *ve ark.*, 2015). Tip III interferonlar, IFNLR-1 ve IFNLR-2 / IL10R-2 olmak üzere kendi yüzey reseptörlerine sahiptir. IFN- λ gibi IL-10, IL-22 ve IL-26'da IL10R-2 reseptörünü kullanır (Chelbi-Alix ve Wietzerbin, 2007). IFN- λ , insanda kromozom 19'da farede ise kromozom 7'de kodlanır (Donnelly ve Kotenko, 2010).

1.1. Tip I İnterferonlar

Tip I interferonlar hücrel orijinlerine dayanılarak başlangıçta lökosit interferon (α) ve fibroblast interferon (β) olarak isimlendirilmiştir. Ancak daha sonra birçok çekirdekli hücrenin IFN üretebildiği tespit edilmiştir (Kadowaki, 2001). Tip I IFN gen ailesinin diğer üyeleri, IFN- ϵ ve IFN- κ , birçok memeli ailesinin geninde mevcuttur. IFN- ω , primatlar ve bazı memeli ailelerinde mevcut iken IFN- ζ ve IFN- ν sırasıyla sadece kemirgenler ve kedilerde mevcuttur. IFN- τ ve IFN- δ gibi diğer Tip I interferonların üreme olaylarıyla ilgili oldukları tanımlanmış, sadece ruminantlar ve domuzlarda tespit edilmişlerdir (Krause ve Pestka, 2005;

Meager, 2007). IFN- χ [IFN- $\alpha\omega$ veya IFN- μ olarak da adlandırılır], yeni bir Tip I IFN alt sınıfıdır. IFN- α ve IFN- ω 'dan oldukça farklıdır. Sığırlarda IFN- χ (BoIFN- χ), ikisi işlevsel genler olan dört IFN- χ alt tipinden oluşur ve antiviral ve antiproliferatif aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir. IFN- χ , primatlarda, kemirgenlerde veya keseli hayvanlarda bulunamamıştır (Guo ve ark., 2020).

1.2. Tip II İnterferonlar

Tip II interferon (IFN- γ), 1965'te tanımlanmıştır ve insanda kromozom 12'de kodlanır (Wheelock, 1965). Wheelock, IFN- γ 'yı ilk keşfettiğinde, fitohemagglütinin tarafından insan lökositlerinde indüklenen interferon-benzeri virus inhibitörü olarak tanımlamıştır. IFN- γ kodlayan gen tüm memelilerde, kuşlarda ve bir çok türde tanımlanmıştır (Meager, 2007). IFN- γ esas olarak üç tip lenfosit tarafından sentezlenir: NK hücreleri (viral enfeksiyonun erken fazında), CD8⁺ T hücreleri ve Th1 hücreleri (adaptif bağışıklığın indüklenmesinden sonra) (Elser ve ark., 2002; Freed ve Martin, 2013; Shnyreva ve ark., 2004).

Antiviral aktivitesine ek olarak; fagositlerin bakterisidal aktivitesinin uyarımı, antijen sunumu sınıf 1 ve sınıf 2 MHC molekülleri yoluyla uyarımı, lökosit-endotel etkileşimlerinin yönetimi, hücre proliferasyonu ve apoptozis üzerindeki etkileri ve fonksiyonel önemi henüz tam olarak belirlenememiş çeşitli genlerin uyarımı etkileri de vardır. IFN- γ salınımı IFN- α/β , TNF- α , ve IL-4 sitokinleri ile etkileşimleri sonucunda düzenlenir (Boehm ve ark., 1997).

1.3. Tip III İnterferonlar

İnterferon λ , ilk olarak 2003'te keşfedilmiştir ve Tip I interferonlarla aynı yapıya sahiptirler fakat genleri kromozom 19 (insan) üzerinde yerleştiğinden ve ürünleri farklı bir reseptöre bağlandığından dolayı, Tip III interferonlar olarak sınıflandırılmışlardır (Jouanguy ve ark., 2007; Kottenko ve ark., 2003). Tip I interferon genleri (örneğin IFN- α , IFN- β), intron içermeyen yapıları sayesinde hızlı ekspresyon için evrimsel olarak uyarlanmışlardır. Buna karşın, Tip III interferonlara ait IFN- λ genleri, yaklaşık beş ila altı intron içerir; bu farklılık, gen ekspresyon düzenlenmesinde ve sinyal iletiminde özgül roller üstlenmelerine olanak sağlar (Schultz ve ark., 2004).

Tip I ve Tip III interferonlar birçok virus tarafından indüklenir ve çok sayıda hücrede üretilir, fakat dendritik hücreler gibi bazı hücrelerde çok yüksek miktarlarda üretimi yapılır. Tip II interferonlar ise özellikle NK hücreleri ve T lenfositler tarafından üretilir. Üç farklı tip interferonun da farklı reseptörler kullanmasına rağmen sinyal iletim yolları yaygın olarak aynı bileşikler içerir (Jouanguy ve ark., 2007; Krause ve Pestka, 2005).

2. İnterferon Reseptörleri

Doğal bağışıklık sistemi tehlikeli sinyallerin algılanmasında fazla sayıda mekanizmaya sahiptir ve patojen bağlantılı moleküler kalıpların (PAMP) etkili bir biçimde tanınmasına olanak sağlamak için reseptörleri ve sinyalizasyon moleküllerini kullanır (TLRs, NODs, komplement). Bu sistemlerden herhangi birinin aktivasyonu, özellikle de plasmato-dendritik hücreler (pDC)'in, IFN salınımına yol açar. İnterferonların hücreler arasındaki sinyal iletimi de hücrelerin yüzeylerindeki interferon tiplerine özgü sinyal iletimini sağlayan reseptörler sayesinde sağlanır (Gottenberg ve Chiocchia, 2007).

2.1. Tip I İnterferon Reseptörleri

İnterferonlar etkilerini türe özgü olan aynı kökten gelen yüzey reseptörleri sayesinde iletirler. Tip I interferonlar yaygın olarak IFNAR-1 ve IFNAR-2 alt ünitelerine sahip yüzey reseptörü IFNAR'ı kullanırlar (Kotenko ve ark., 2003). IFNAR-1 ve IFNAR-2, sınıf 2 sitokin reseptör süperailisine ait tekil-membran kapsayan proteinlerdir (Krause ve Pestka, 2005). IFN sinyal oluşumu hücre yüzey reseptörü alt ünitelerinin IFN-a-racılı heterodimerizasyonunu içerir, IFN α/β IFNAR-1 ve IFNAR-2 ile bu dimerizasyonu yapar (Samuel, 2001; Marijanovic ve ark., 2007).

IFN- α ve IFN- β 'nin reseptör komponentlerine farklı verimlilikte bağlandığı gösterilmiştir. Yapılan in vitro çalışmalar, IFNAR-2 ile IFN- β arasındaki reseptör ektodomain etkileşimlerinin afinite ve bağlanma kinetikleri açısından IFN- α 'ya göre belirgin şekilde farklı olduğunu ortaya koymuştur. IFN- α 2, IFNAR-2'ye nanomolar düzeyde bağlanma afinitesi gösterirken; IFN- β , yaklaşık 100 pM düzeyinde daha yüksek bir bağlanma afinitesi sergilemektedir. IFN alt tiplerinin antiproliferatif yanıt oluşturmadaki farklı potansiyellerinin, IFNAR-1 ile olan bağlanma kapasitelerindeki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. IFNAR-1, Tyk2 ile etkileşip stabilize edilmediği sürece, hücre yüzeyinde olgunlaşmayan ve hızla internalize olup degradasyona uğrayan kısa ömürlü bir proteindir (Marijanovic et al., 2007).

2.2. Tip II İnterferon Reseptörleri

IFN- γ reseptör kompleksi IFNGR-1 ve IFNGR-2 olmak üzere iki alt ünite içerir (Gottenberg ve Chiocchia, 2007; Reboul ve ark., 1999; Samuel, 2001). IFNGR-1 ve IFNGR-2 sınıf 2 sitokin reseptör ailesine aittir (Krause ve Pestka, 2005). IFNGR-1 ve IFNGR-2 sırasıyla insanda kromozom 6 ve 21'de, farede kromozom 10 ve 16'da kodlanmaktadır (Meager, 2007; Samuel, 2001).

2.3. Tip III İnterferon Reseptörleri

IFN- λ sinyal iletimi için IFNLR-1 (CRF2-12) ve IFNLR-2 (CRF2-4, IL10R-2) olmak üzere iki alt ünite içeren IFN- λ reseptör ailesini kullanır. IL-10, IL-22 ve IL-26 da sinyal iletimi için aynı reseptör zincirlerini kullanmaktadır (Gottenberg ve Chiocchia, 2007; Kotenko ve ark., 2003; Krause ve Pestka, 2005; Uzé ve Monneron, 2007). IFNLR-1 de sınıf 2 sitokin reseptör ailesinde bulunur. IFNLR-2 ise insanda kromozom 21, farede kromozom 16'da kodlanır (Uzé ve Monneron, 2007).

3. Tip I İnterferon Sentezinin Uyarılması

Virusların algılanmasında ve sonrasında Tip I interferon genlerinin indüklenmesinde hücreler iki önemli ve farklı sinyal üretim yolu kullanırlar. Fibroblastlar, hepatositler ve konvansiyonel dendritik hücreler (cDCs) de dahil vücuttaki birçok hücre iletim için klasik yol olarak adlandırılan iletim yolunu kullanırlar (Génin ve ark., 2009; Haller ve ark., 2006). IFN düzenleyici faktör (IRF) ailesi interferon yanıtında önemli düzenleyicilerdir. IRF ailesi bilinen 9 üyeye sahiptir; IRF-1-9. Bu faktörler N-terminal bölgesinde birbirine homologtur. IRF sinyal iletili ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) ile bağlanarak sinyal aktarımını ve gen düzenlenmesini sağlarlar (Samuel, 2001).

IRF-1 ve IRF-2 başlangıç olarak IFN- α/β genlerinin düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır. IRF-1 IFN- β ve diğer genlerin transkripsiyonel aktivatörü olarak çalışır, IRF-2 ise antagonistik transkripsiyonel baskılayıcı olarak fonksiyon gösterir. IRF-1 proteininin yarı ömrü kısa iken (yaklaşık 30 dk) IRF-2 proteini daha stabildir (yarı ömrü yaklaşık 8 saat). Bu durum IRF-2/IRF-1 oranının interferon tarafından indüklenebilir genlerin kontrolünde önemli olabileceğini gösterir. İnterferon yanıtına ek olarak IRF-1 ve IRF-2 hücre büyümesinde ve apoptoziste düzenleyici faktör olarak rol alır (Chae ve ark., 2008).

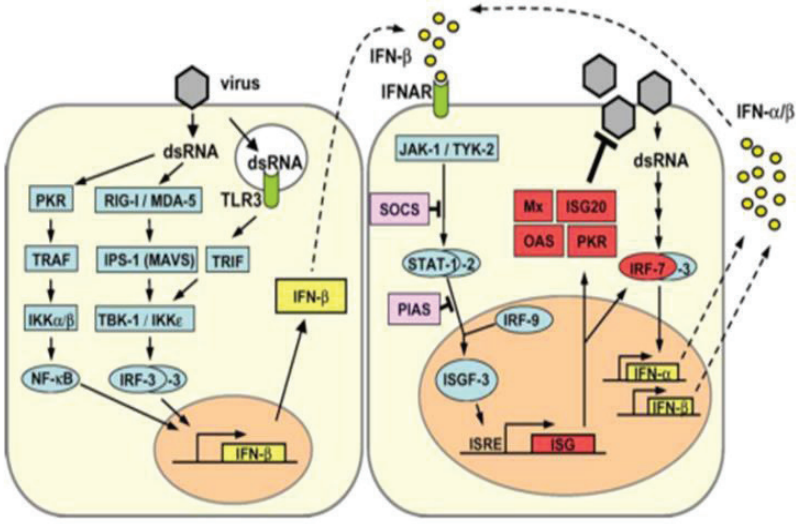
IRF-3 devamlı olarak bütün hücre tiplerinde salınır. IRF-7 salınımı ise lenfoid hücrelerde ve belirli dendritik hücre alt gruplarında devamlıdır, aynı zamanda viral enfeksiyon sırasında IFN α/β tarafından indüklenerek üretilir (Génin ve ark., 2009). IRF-9 (p48) başlangıçta STAT-1 ve STAT-2 ile birlikte, üçlü ISGF-3 kompleksinin komponenti olarak tanımlanmıştır. STAT-2 proteini IFN işleyişinin yokluğunda IRF-9 ile sitoplazmik kompleks oluşturur ve sitoplazmada bu formda kalır. STAT protein alt üniteleri IFN işleyişinin yokluğunda sitoplazmada bulunurken IFN varlığında hızlıca çekirdeğe yer değiştirir. IRF-9 ise IFN işleyişinin olduğu ve olmadığı hücrelerde hem çekirdekte hem de sitoplazmada bulunur. IRF-9 aynı zamanda IFN- γ aracılı yanıtta ISGF-3 kompleksinden bağımsız bir role de sahiptir (Krause ve Pestka, 2005; Samuel, 2001).

IFN- α salınımı ayrıca, RNA virus enfeksiyonu sırasında hücrelerde mitokondri-bağılantılı RNA helikaz retinoik asit-indüklenbilir gen 1 (RIG-1) ve melanoma diferansiyasyon-bağılantılı gen 5 (MDA-5)'in ligand uyarımı ile indüklenir (Génin ve ark., 2009). Bu hücreler enfeksiyon boyunca sitoplazmadaki viral komponentleri tespit eden hücre içi sensörlere sahiptir. Bu sensörler IRF-3 ve NF- κ B olan ana interferon düzenleyici transkripsiyon faktörlerini etkileşime geçirir ve interferon salınımını aktif hale getirir (Yoneyama ve ark., 2005; Haller ve ark., 2006).

Diğer bir yol olarak, pDC'ler hücre yüzeyinde veya endozomda ifade olan, hücre dışı veya endozom içindeki viral materyali tespit eden Toll-benzeri reseptörleri (TLRs) kullanır. Plazmasitoid dendritik hücrelerdeki TLR iletimi öncelikli olarak adaptör protein MyD88 ve IRF-7 aktivasyonunu içerir. IRF-7 plazmasitoid dendritik hücrelerde IFN gen ekspresyonunu esas düzenleyicidir. Sonuç olarak IFN üretimi TLR-bağımlı ve TLR-bağımsız olmak üzere iki farklı yol ile sağlanmış olur (Haller ve ark., 2006).

3.1. Klasik Yol (TLR-bağımsız Yol)

Tip I interferon indüklenmesi sırasında enfekte hücrelerde sinyal zinciri çift zincirli RNA ile aktive edilir. İki hücre içi helikaz olan RIG-I ve MDA5 viral dsRNA tespitinde görevlidir. Ancak RIG-I helikaz ailesinin üçüncü üyesi LGP2 dsRNA'yı RIG-I ve MDA5 tanınmasından gizleyerek IFN salınımının doğal inhibitörü olarak çalışır. RIG-I ve MDA5, iki N-terminal CARD benzeri bölgesi ve bir C-terminal DExD/H RNA helikaz bölgesi içerir (Yoneyama ve ark., 2005). Helikaz bölgesine RNA bağlanması CARD bölgesini aktive eder aşağı yönlü sinyal partnerlerinin CARD benzeri bölgesi ile etkileşime geçer. Bu etkileşim partnerlerinden biri Kawai ve ark. tarafından IPS-1 (İnterferon beta promotör stimülatörü 1) ve Seth ve ark. tarafından MAVS (mitokondrial antiviral sinyal molekülü) olarak tanımlanmıştır. IPS-1/MAVS, RIG-I ve MDA5 CARD-benzeri bölgesi ile bağlanır ve C-terminal bölgesi'nde NF- κ B sinyal iletimi ile ilişkisi bulunan FADD ve RIP1 ile etkileşime geçer. IPS-1/MAVS indirek olarak IRF-3 kinazların aktivasyonunu sağlar. İki I κ B kinaz (IKK)-ilişkili kinaz, IKK ϵ ve TANK-bağlayıcı kinaz-1 (TBK-1), tarafından transkripsiyon faktörü IRF-3 fosforile edilir. (Bartlett ve ark., 2005; Haller ve ark., 2006). Fosforile edilmiş IRF-3 homodimerleşir ve IFN- β mRNA sentezini başlatmak için çekirdeğe hareket ederek, transkripsiyon koaktivatörleri p300 ve CREB bağlanma proteinini (CBP) çalıştırır. Bu transkripsiyon faktörleri birlikte IFN α/β gen ekspresyonunu sağlar (Reis, 2005) (Şekil 1). Başlangıç olarak üretilen bu ilk dalgada IFN ilişkili diğer bir faktör olan IRF7 tetiklenir. IRF3 tam aktivasyonu için çoğunlukla IRF7 ile işbirliği yapmaktadır ve IFN α alt tiplerinin ikinci dalga olarak sentezlenmesinin başlatılmasından sorumludur (Haller ve ark., 2006).

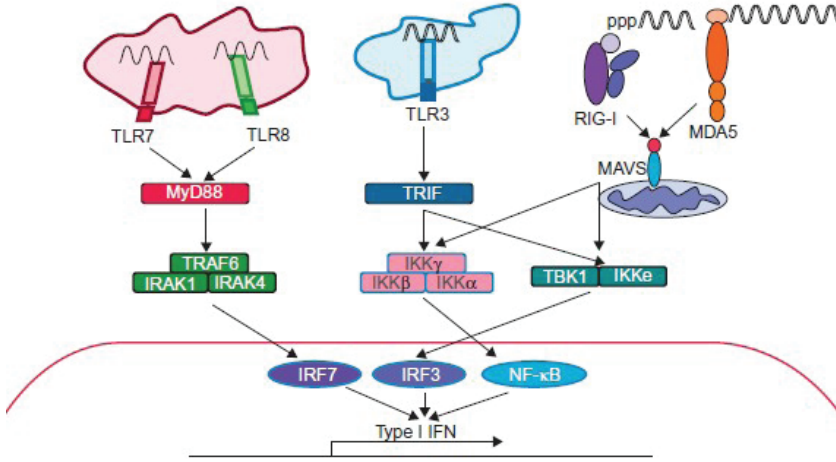


Şekil 1. İnterferon üretiminin indüklenmesi (Reis, 2005).

3.2. TLR Yolu

Hemen hemen bütün hücreler (epitel hücreler, makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler, B ve T lenfositler) ekzojen ve endojen tehlike sinyallerini tanıyabilme yeteneğinde olan Toll-benzeri reseptörlere (TLR) sahiptir (Gottenberg ve Chiochia, 2007). Birbirinden farklı 13 TLR (TLR1-TLR13) tanımlanmıştır (Farelerde TLR1-TLR13 tanımlanmıştır. İnsanlarda şu anda bilinen **10 fonksiyonel TLR, TLR1-TLR10**, bulunmaktadır. **TLR11, TLR12 ve TLR13** insanlarda ya hiç bulunmaz ya da fonksiyonel değildir (Alhamdan ve ark., 2024).

Aktivasyon sürecinde TLR7 ve TLR8, IRF-7 fosforilasyonuna ve aktivasyonuna neden olan IRAK-4-IRAK-1-TRAF-6 kompleksi ile etkilüşime giren adaptör molekül MyD88 ile sinyal iletimini sağlar. Bunun sonucunda IFN transkripsiyonu sağlanır. TLR-3 ise IRF3 ile fosforilasyona uğrayan TBK1/IKKε kinazların aktivasyonuna neden olan adaptörü TRIF ile etkileşime girer. Çekirdeksel faktör κB (NFκB) ise aynı zamanda TRIF-aracılı sinyal iletimi sağlayan IKKα, β ve γ kinazlar tarafından aktive edilir (Şekil 2) (MacLachlan ve Dubovi, 2011). TLR-3 salınımı yapan hücreler Tip I interferon salınımı yapmak için enfekte olmak zorunda değildir, viral RNA'yı endozomal bölgedeki inaktif virus partiküllerinden ya da ölü hücrelerden tespit ederek de salınımı yapabilirler (Reis, 2005).



Şekil 2. TLR ile interferon üretiminin indüklenmesi (Maclachlan ve Dubovi, 2011).

4. İnterferon Sinyalizasyonu

4.1. Tip I IFN Sinyal İletim Yolu

IFN- β ve IFN- α çekirdeğe sinyal iletimini IFN reseptörü IFNAR ile sağlar. Bu reseptör JAK-STAT yolağı ile bağlanır ve sinyal çekirdeğe iletilir. STAT protein ailesinin STAT-1, STAT-2, STAT-3, STAT-4, STAT-5a, STAT-5b, STAT-6 olmak üzere bilinen 7 üyesi vardır. Janus Kinaz (JAK) ailesinin ise JAK-1, JAK-2, JAK-3 ve Tyk-2 olarak bilinen 4 üyesi vardır (Freed ve Martin, 2013; Samuel, 2001).

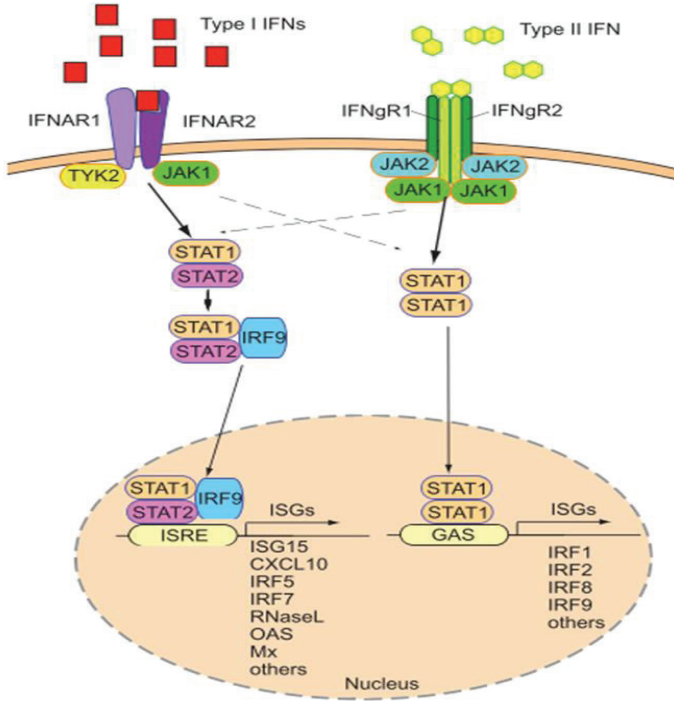
JAK ve STAT ailelerinin farklı üyeleri sitokin sinyalinde farklı fonksiyonları vardır. Reseptör-bağımlı JAK üyeleri, interferonların çoklu-alt ünite transmembran reseptörlerine bağlanmalarını ardından aktive olur. JAK-1, JAK-2 ve Tyk-2 kinazlar ve STAT-1, STAT-2 transkripsiyon faktörleri IFN-bağımlı biyolojik cevaplara aracılık etmekte temel rolü oynarlar. STAT proteinleri JAK-1 ve TYK-2 tarafından fosforile edilen latent sitoplazmik transkripsiyon faktörleridir (Weber ve ark., 2004; Haller ve ark., 2006). Fosforile edilmiş STAT-1 ve STAT-2 proteinleri üçüncü bir faktör olan IRF-9 ile birlikte ISGF-3 kompleksini oluştururlar. ISGF-3, çekirdeğe geçer ve orada interferon-uyarılmış genlerin (ISGs) promotör bölgesinde bulunan IFN-uyarılmış yanıt elementi (ISRE) ile bağlanır (Şekil 3) (Haller ve ark., 2006; Nakaya ve ark., 2001; Weber ve ark., 2004).

IFN- α/β gen indüklenmesinin salınımı IFN- α/β tarafından aktive edilen ISGF-3 e bağlı olan IRF-3 ve IRF-7 yi içerdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Viral enfeksiyonlar devamlı olarak salınan IRF-3 ün carboxyl-terminal bölgesindeki fosforilasyon sonucu aktif hale gelmesi ile sonuçlanır. Fosforile edilen IRF-3 çekirdeğe gider, koaktivatörleri olan CBP ve p300 ile etkileşime geçerek IFN- β promotörünü aktive eder. IFN- β üretildiğinde hücreye ISGF-3 ü aktif hale getirmesi için sinyal gönderir. Bunun karşılığında ISGF-3, ISRE ye bağlanma sonucu IRF-7 promotörünü aktif hale getirerek IRF-7 gen ekspresyonunu indükler. Sonrasında IRF-7 virus tarafından indüklenen fosforilasyon ile (IRF-3 ile benzer olarak) IFN- α/β promotörlerini aktive eder. Böylece geniş IFN- α/β üretimi pozitif geri-besleme döngüsü ile başarılmış olur (Nakaya ve ark., 2001; Sato ve ark., 2000).

4.2. Tip II IFN Sinyal İletim Yolu

IFN- γ , biyolojik aktivitelerin çoğunu indüklemek için JAK-STAT transdüksiyon yolağını kullanır. Bu sinyalizasyon IFNGR-1 ve IFNGR-2 olmak üzere iki zincir içeren reseptörler (IFNGR) ile sağlanır. Bu reseptörler sınıf 2 sitokin reseptör ailesine aittir ve hemen hemen bütün hücrelerde salınır (Meager, 2007).

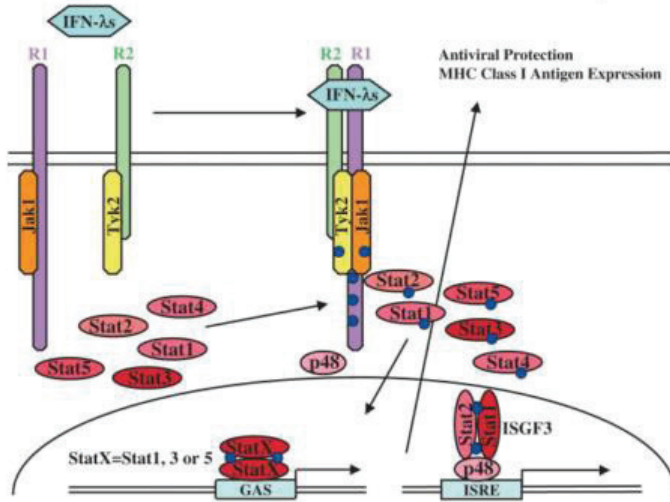
Janus kinaz ailesinin iki üyesi JAK-1 ve JAK-2, sırasıyla IFNGR-1 ve IFNGR-2 ile temel olarak bağlantı halindedir. IFN- γ reseptörüne bağlandığında iki reseptörün de intraselüler bölgesinin açılmasını sağlar, sinyal molekülleri iletilir ve JAK-2 otofosforilasyonu indüklenir, sonrasında da JAK-2 tarafından JAK-1 in transfosforilasyonu gerçekleşir. Aktive edilmiş JAK-1 Tyr701 bölgesinde STAT-1 fosforile edilir ve STAT-1 SH2 bölgesi-fosfotirozil etkileşimleriyle dimerleşir. STAT-1 dimerleri çekirdeğe yer değiştirir ve γ -etkinleşmiş sekans elementlerindeki (GAS) DNA'ya bağlanır (Şekil 3) (Boehm ve ark., 1997). IFN- γ , SOCS-1 ile kendi negatif geri-besleme mekanizmasını yaratır, aktif JAK- 2 ile bağlanan SOCS-1 kinaz aktivitesini inhibe eder. SOCS-1 fazla salınımı hücrede IFN- γ için yanıtsızlık oluşturur (Meager, 2007).



Şekil 3. Tip I ve Tip II interferonlar JAK/STAT yolağı (Freed ve Martin, 2013).

4.3. Tip III IFN Sinyal İletim Yolu

IFN λ -1 potansiyel N-bağılı glikolizasyon bölgesi içerir. IFN λ -2 IFN λ -3 ile % 96, IFN λ -1 ile %81 homologluğa sahiptir. Aminoasit düzeyi olarak IFN- λ türleri Tip I interferonlarla IL-10 ile olduklarından daha yakın ilişkilidir, ancak genlerinin intron-ekzon yapısı IL-10 ve IL-10 ilişkili sitokinlerle daha benzerdir. IFN λ 1 (IL-29) 5 ekzon, IFN λ 2 (IL-28A) ve λ 3 (IL-28B) ise 6 ekzon olarak farklılık gösterir. IFN- λ iki zincir içeren IFNLR kompleksi ile sinyal iletimini sağlar. IFNLR-1, IFN- λ için spesifik iken, IFNLR-2 IL-10, -22, - 26 tarafından da kullanılır. Tip I interferonları indüklemesi ile bilinen TLR 3, 4, 7, 8 ve 9 aynı zamanda IFN- λ üretimini de (plasmasitoid dendritik hücrelerde dahil) indükler. Tip I interferonlar ve IFN- λ 'nın tüm indükleyecilere cevap olarak birlikte üretildikleri ve bunun sonucunda da ortak bir mekanizmayla düzenlendikleri gözlemlenmiştir (Şekil 4) (Kotenko ve ark., 2003; Dumoutier ve ark., 2004; Uzé ve Monneron, 2007).



Şekil 4. İnterferon λ sinyali iletimi (Uzé ve Monneron, 2007).

5. İnterferon İlişkili Antiviral Proteinler

İnterferonlar antiviral etkilerini ortaya çıkarmak için çeşitli proteinlerin etkinleşmesini sağlar. Antiviral etkileri bulunan ve interferon tarafından indüklenmiş proteinler, PKR, 2'-5'-oligoadenilat sentetaz (OAS) ve RNaz L, RNA-spesifik adenosin deaminaz (ADAR) ve Mx protein GTPaz'dır. Çift iplikçikli RNA, protein fosforilasyonunu, RNA degradesyonunu, modüle etmede ve bu proteinleri indüklemekte önemli rol oynar (Samuel, 2001; Weber ve ark., 2004).

PKR (Protein Kinaz R): PKR, interferon tarafından indüklenebilir, RNA bağımlı bir protein kinazdır. Daha önceki literatürlerde P1 kinaz; P1/eIF-2a kinaz; p65, p67 veya TIK (fare enzimi için); ve p68 ya da p69 (insan enzimi için) olarak yer almıştır. IFN içeren hücrelerde, PKR büyük bir çoğunlukla sitoplazmada ve ribozomlarla bağlantılı olarak bulunmuş; ancak az miktarlarda PKR aynı zamanda çekirdekte de tespit edilmiştir (Samuel, 2001). PKR dsRNA bağlanma bölgesi ile viral dsRNA ya bağlandığında homodimerizasyon yolu ile aktive hale gelir. Aktivasyon translasyonun inhibisyonu, total hücresel ve viral proteinlerin sentezinde azalma sonucu viral üretimin etkili bir biçimde azalması ile sonuçlanır (Freed ve Martin, 2013; Meager, 2007).

2'-5' Oligoadenilat Sentetaz (OAS) ve Ribonükleaz L (RNase L): 2'-5' Oligoadenilat Sentetaz (OAS) ve Ribonükleaz L (RNase L) viral RNA'yı sitozolde ayrıştırmak için birlikte hareket ederler. OAS ve RNaz L bazal seviyelerde temel olarak bulunur, IFN-α/β yoluyla stimülasyonu

sonucu salınım seviyeleri önemli ölçüde artış gösterir. Çift zincirli RNA tarafından aktive edilen (2'5') OAS ATP yi 2'5' oligoadenilata dönüştürür, 2'5' oligoadenilat, latent ribonükleaz RNaz L aktive eden ikinci taşıyıcı olarak fonksiyon gösterir. Aktive edilmiş RNaz L tarafından viral ve hücresel ssRNA ayrıştırılır, protein sentezi ve viral büyüme inhibe edilir (Freed ve Martin, 2013; Silverman, 2007).

Mx Proteinleri: Mx proteinleri GTPaz ailesine aittir ve insanda MxA ve MxB, farede Mx1 ve Mx2 alt ünitelerini içerir (Freed ve Martin, 2013; Meager, 2007). Mx proteinleri; büyük bir N-terminal GTPaz bölgesi, merkezi etkileşim bölgesi (CID) ve C-terminal lösin fermuar (LZ) bölgesi içerir. CID ve LZ bölgeleri hedef viral yapıları tanır. Mx proteinlerinin hedefi viral nükleokapsid-benzeri yapılardır. Mx proteinleri antiviral aktivitelerini, viral polimeraz aktivitesini bozup viral replikasyonu bloke ederek ya da ribonükleoproteinleri bağlayıp viral RNA transkripsiyonunu inhibe ederek ortaya çıkarırlar. Aynı zamanda hücre içindeki viral mRNA ve nükleokapsit proteinlerinin transportunu önleyerek viral birleşmeyi inhibe eder (Haller ve Kochs, 2011).

Antiviral aktiviteleri ile önemli diğer proteinler; ADAR-1, viperin, TRAIL, tetherin, ISG20, P56 ve guanilat- bağlayıcı protein 1 (GBP-1) dir (Weber ve ark., 2004; Meager, 2007; Freed ve Martin, 2013) (Şekil 5).

- Tetherin Tip I IFN stimülasyonu sırasında yüksek miktarda salınan bir proteindir ve Vpu yokluğunda retrovirus, filovirus, arenavirus ailelerinin hücre yüzeyinden serbest bırakılmasını engeller. Vpu ise tetherinin hücre yüzeyinden uzaklaşmasına neden olarak işlevini engellemektedir (Neil ve ark., 2008).

- ISG20, IFN tarafından indüklenen 3'-5' ekzonükleazdır ve özellikle ssRNA yı degrade eder. ISG20 salınımı veziküler stomatitis virus gen ekspresyonunu azaltır ve hücre kültüründe viral replikasyonu bloke eder.

- P56 ökaryotik translasyon başlatıcı faktör 3 (eIF3) ün alt ünitesi eIF3e ye bağlanır ve viral RNA translasyonunu baskılar.

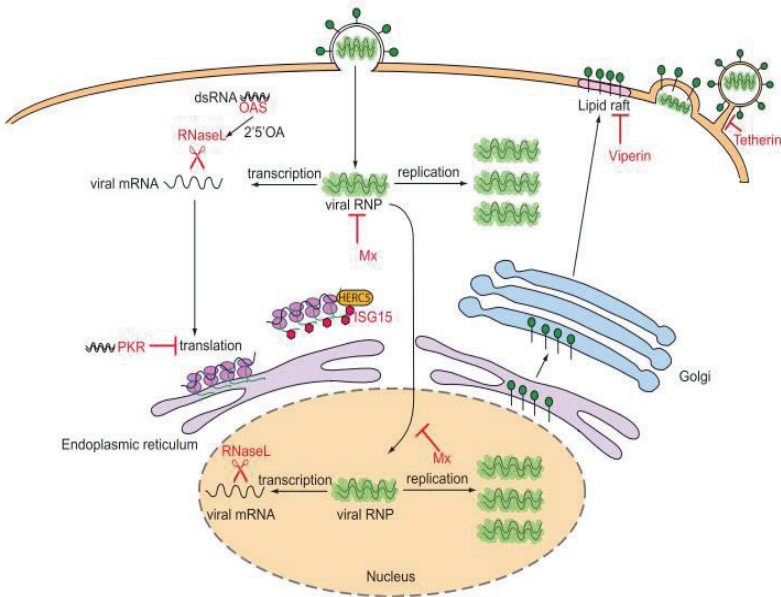
- GBP-1 ise Mx proteinleri gibi geniş GTPaz ların dynamin süper ailesine aittir. Ancak ağırlıklı olarak IFN- γ tarafından indüklenir (Espert ve ark., 2003; Weber ve ark., 2004).

- ADAR-1, adenozinlerin bölge-spesifik deaminasyonunu sağlayarak viral ve hücresel RNA düzenlenmesini sağlar. RNA düzenlenmesi transkriptlerin peptid-kodlama kapasitesindeki değişikliklerle sonuçlanır ve bu sayede kodlanan önemli genlerin translasyonunu önleyerek viral en-

fektiviteyi kontrol edebilmektedir (Freed ve Martin, 2013; Meager, 2007 ve Weber ve ark., 2004).

- Viperin (virus inhibe edici protein, endoplazmik retikulum bağlantılı, interferon tarafından indüklenebilen), influenza virus, hepatitis C virus (HCV), dengue virus, alphavirus ve HIV-1 gibi çeşitli virusların replikasyonunu önleyen diğer bir interferon tarafından indüklenebilen proteindir. Viperin izoprenoid biyosentezinde anahtar enzim olan farnesil difosfat sentazın aktivitesini baskılayıp lipid zarlarını bozar ve influenza virusun salınımını zorlaştırır (Freed ve Martin, 2013; Helbig ve Beard, 2014).

- Tip I ve Tip II interferonlar diğer bir antiviral efektör olan TRAİL üretimini ve salgılanmasını indükler ve aynı zamanda hücre ölümünü başlatmada bu sitokinlerle birlikte sinerji halindedir. IFN'ların transkripsiyon seviyede TRAİL indüklemeye yeteneği olası olarak PML geni ve transkripsiyon faktörleri STAT-1 ve/veya IRF-1 aktivasyonu ile gerçekleşir (Meager, 2007).



Şekil 5. İnterferonlar tarafından indüklenen antiviral proteinlerin etki şekilleri (Freed ve Martin, 2013).

Özetle, interferonlar, antiviral savunmada kilit rol oynayan sitokinlerdir. Çeşitli reseptör komplekslerine bağlanarak antiviral, antiproliferatif

ve immünomodülatör etkiler oluştururlar. IFN alt tipleri arasındaki bağlanma afinitesi ve reseptör etkileşim farklılıkları, biyolojik aktivitelerinde gözlenen çeşitliliğin temelini oluşturmaktadır.

İnterferonlar ve TNF gibi sitokinler, intraselüler yollar indükleyerek antiviral mekanizmayı ve apoptozisi indükler ve viral replikasyonu sınırlarlar. Çok sayıda sitokin organizmayı viral enfeksiyonlara karşı korumak için immün tanıma ve/veya immün yanıt mekanizmalarını indükler. Bu sebeplerden dolayı virusların sitokinlerin fonksiyonunu kontrol etmek için immün kaçış stratejileri kullanmaları şaşırtıcı değildir (Freed ve Martin, 2013; Sen, 2001). Viruslar IFN-bağımlı antiviral yanıtı inhibe etmek için çeşitli aşamalarda evrimleşmişlerdir. Bu mekanizmalar, IFN sentezinin inhibisyonu, IFN sinyalizasyonunun bloke edilmesi, IFN tarafından indüklenen antiviral proteinlerin inhibisyonu, IFN sinyalizasyonunun etkinleştirilmesinin önlenmesi için sahte IFN reseptör moleküllerinin üretilmesi olarak sayılabilir (Garcia-Sastre, 2017; Haller ve ark., 2006). Birçok durumda viruslar bu amaç için yapısal olmayan proteinlerini kullanırlar ve bu IFN antagonistik proteinler IFN sisteminin hemen hemen tüm komponentlerini hedef alırlar. Örneğin, influenza A virusu NS1 proteini, IFN indüklenmesini önlemek için sadece dsRNA moleküllerine bağlanmaz aynı zamanda hücresel pre-mRNA ların 3' bitişinin prosesini inhibe ederek virus replikasyon siklusunu düzenler ve viral mRNA ların translasyonunun başlamasını iyileştirir (Weber ve ark., 2004).

Kaynaklar

- Alhamdan, F., Bayarsaikhan, E., & Yuki, K. (2024). Toll-like receptors and integrins crosstalk. *Frontiers in Immunology*, 15, 1403764. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1403764>
- Antonelli, G., Scagnolari, C., Moschella, F., & Proietti, E. (2015). Twenty-five years of type I interferon-based treatment: A critical analysis of its therapeutic use. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 26(2), 121–131. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.12.006>
- Bartlett, N. W., Buttigieg, K., Kotenko, S. V., & Smith, G. L. (2005). Murine interferon lambdas (type III interferons) exhibit potent antiviral activity in vivo in a poxvirus infection model. *Journal of General Virology*, 86(6), 1589–1596. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80904-0>
- Bauvois, B., Nguyen, J., Tang, R., Billard, C., & Kolb, J. P. (2009). Types I and II interferons upregulate the costimulatory CD80 molecule in monocytes via interferon regulatory factor-1. *Biochemical Pharmacology*, 78, 514–522. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.05.005>
- Bermel, R. and Rudick, R. (2007). Interferon- β treatment for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, 4(4), 633–646. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.07.001>
- Billiau, A., & Matthys, P. (2009). Interferon- γ : A historical perspective. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 20, 97–113. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.02.004>
- Boehm, U., Klamp, T., Groot, M., & Howard, J. C. (1997). Cellular responses to interferon- γ .
- Borden, E. C., Sen, G. C., Uze, G., Silverman, R. H., Ransohoff, R. M., & Foster, G. R. (2007). Interferons at age 50: Past, current and future impact on biomedicine. *Nature Reviews Drug Discovery*, 6, 975–990. <https://doi.org/10.1038/nrd2422>
- Brzoska, J., Eick, H. v., & Hündgen, M. (2023). Interferons in covid-19: missed opportunities to prove efficacy in clinical phase iii trials?. *Frontiers in Medicine*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1198576>
- Chae, M., Kim, K., Park, S., Jang, I., Seo, T., Kim, D., Kim, I., Lee, J., & Park, J. (2008). IRF-2 regulates NF- κ B activity by modulating the subcellular localization of NF- κ B. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 370, 519–524. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.03.136>
- Chelbi-Alix, M. K., & Wietzerbin, J. (2007). Interferon, a growing cytokine family: 50 years of interferon research. *Biochimie*, 89, 713–718. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2007.05.001>
- Chen, J., Baig, E., & Fish, E. N. (2004). Diversity and relatedness among the Type I interferons. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 24, 687–698.
- de Mari, K., Maynard, L., Sanquer, A., Lebreux, B., & Eun, H.-M. (2004). Therapeutic effects of recombinant feline interferon- ω on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-

- coinfecting symptomatic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(4), 477–482.
- Donnelly, R. P., & Kotenko, S. V. (2010). Interferon-lambda: A new addition to an old family. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 30. <https://doi.org/10.1089/jir.2010.0078>
- Doménech, A., Miró, G., Collado, V. M., Ballesteros, N., Sanjosé, L., Escolar, E., Martín, S., & Gómez-Lucía, E. (2011). Use of recombinant interferon omega in feline retrovirogenesis: From theory to practice. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 143(3–4), 301–306.
- Dumoutier, L., Tounsi, A., Michiels, T., Sommereyns, C., Kotenko, S. V., & Renauld, J. C. (2004). Role of the IFN- λ family in viral infection and regulation of innate immunity. *Journal of Virology*, 78(11), 5077–5084. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.11.5077-5084.2004>
- Elser, B., Lohoff, M., Kock, S., Giaisi, M., Kirchhoff, S., Krammer, P. H., & Li-Weber, M. (2002). IFN- γ represses IL-4 expression via IRF-1 and IRF-2. *Immunity*, 17, 703–712. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(02\)00471-5](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(02)00471-5)
- Espert, L., Degols, G., Gongora, C., Blondel, D., Williams, B. R. G., Silverman, R. H., & Mechetti, N. (2003). ISG20, a new interferon-induced RNase specific for single-stranded RNA, defines an alternative antiviral pathway against RNA genomic viruses. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(18), 16151–16158. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300122200>
- Fitzgerald-Bocarsly, P., & Feng, D. (2007). The role of type I interferon production by dendritic cells in host defense. *Biochimie*, 89, 843–855. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2007.04.018>
- Flint, J., Rall, G. F., Racaniello, V. R., & Skalka, A. M. (2015). *Principles of Virology* (Bundle ed.).
- Freed, E., & Martin, M. (2013). *Fields Virology* (6th ed.).
- García-Sastre, A. (2017). Ten strategies of interferon evasion by viruses. *Cell Host & Microbe*, 22(2), 176–184. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.07.012>
- Génin, P., Lin, R., Hiscott, J., & Civas, A. (2009). Differential regulation of human interferon A gene expression by interferon regulatory factors 3 and 7. *Molecular and Cellular Biology*, 29, 3435–3450. <https://doi.org/10.1128/MCB.01805-08>
- Gold, R., Wolinsky, J., Amato, M., & Comi, G. (2010). Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 3(6), 351–367. <https://doi.org/10.1177/1756285610385608>
- Goldsby, R. A., Kindt, T. K., Osborne, B. A., & Kuby, J. (2003). *Immunology* (5th ed.). W.H. Freeman and Company.
- Gottenberg, J. E., & Chiochia, G. (2007). Dendritic cells and interferon-mediated autoimmunity. *Biochimie*, 89, 856–871. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2007.04.013>
- Guo, Y., Song, Z., Li, C., Yu, Y., Dai, H., Luo, X., Wang, Y., Wang, J., & Gao, M. (2020). A novel type-I interferon family, bovine interferon-chi, is involved

- in positive-feedback regulation of interferon production. *Frontiers in Immunology*, 11, 528854. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.528854>
- Hampel, V., Schwarz, B., Kempf, C., Köstlin, R., Schillinger, U., Küchenhoff, H., Fenske, N., Brill, T., & Hirschberger, J. (2007). Adjuvant immunotherapy of feline fibrosarcoma with recombinant feline interferon- ω . *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1340–1346. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01957.x>
- Haller, O., Kochs, G., & Weber, F. (2006). The interferon response circuit: Induction and suppression by pathogenic viruses. *Virology*, 344, 119–130. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.09.024>
- Haller, O., & Kochs, G. (2011). Interferon-induced Mx proteins: dynamin-like GTPases with antiviral activity. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 31(1), 79–87. <https://doi.org/10.1089/jir.2010.0091>
- Helbig, K. J., & Beard, M. R. (2014). The role of viperin in the innate antiviral response. *Journal of Molecular Biology*, 426(6), 1210–1219. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.11.020>
- Isaacs, A., & Lindenmann, J. (1957). Virus interference. I. The interferon. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 147, 258–267. <https://doi.org/10.1098/rspb.1957.0048>
- Jouanguy, E., Zhang, S.-Y., Chapgier, A., Sancho-Shimizu, V., Puel, A., Picard, C., Boisson-Dupuis, S., Abel, L., & Casanova, J.-L. (2007). Human primary immunodeficiencies of type I interferons. *Biochimie*, 89, 878–883. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2007.04.016>
- Kadowaki, N. (2001). The role of plasmacytoid dendritic cells in innate immunity. *Nature Immunology*, 2(10), 982–988. <https://doi.org/10.1038/ni1001-982>
- Kotenko, S. V., Gallagher, G., Baurin, V. V., Lewis-Antes, A., Shen, M., Shah, N. K., ... & Donnelly, R. P. (2003). IFN- λ s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nature Immunology*, 4(1), 69–77. <https://doi.org/10.1038/ni875>
- Krause, C. D., & Pestka, S. (2005). Evolution of the Class 2 cytokines and receptors, and discovery of new friends and relatives. *Pharmacology & Therapeutics*, 106, 299–346. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.12.002>
- Le Bon, A., & Tough, D. F. (2002). Links between innate and adaptive immunity via type I interferon. *Current Opinion in Immunology*, 14(4), 432–436. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(02\)00354-0](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(02)00354-0)
- Li, S., Gong, M., Zhao, F., Shao, J., Xie, Y., Zhang, Y., ... & Chang, H. (2018). Type I interferons: Distinct biological activities and current applications for viral infection. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 51(5), 2377–2396. <https://doi.org/10.1159/000495897>
- Lovett, M., Cox, D. R., Yee, D., Boll, W., Weissmann, C., Epstein, C. J., & Epstein, L. B. (1984). The chromosomal location of mouse interferon alpha genes. *EMBO Journal*, 3, 1643–1646.
- MacLachlan, N. J., Dubovi, E. J., & Fenner, F. (2011). *Fenner's veterinary virology* (4th ed.). Academic Press.

- Madsen, C. (2017). The innovative development in interferon beta treatments of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain and Behavior*, 7(6). <https://doi.org/10.1002/brb3.696>
- Marijanovic, Z., Ragimbeau, J., van Der Heyden, J., Uzé, G., & Pellegrini, S. (2007). Comparable potency of IFN α 2 and IFN β on immediate JAK/STAT activation but differential down-regulation of IFNAR2. *Biochemical Journal*, 407(1), 141-151.
- Meager, A. (Ed.). (2006). *The interferons: Characterization and application*. Wiley-VCH.
- Monk, P., Brookes, J., Tear, V., Batten, T. N., Mańkowski, M., Adžić-Vukičević, T., ... Wilkinson, T. (2022). Nebulised interferon- β 1a (SNG001) in hospitalised COVID-19: SPRINTER phase III study. *ERJ Open Research*, 9(2), 00605-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00605-2022>
- Nakaya, T., Sato, M., Hata, N., Asagiri, M., Suemori, H., Noguchi, S., Tanaka, N., Taniguchi, T. (2001). Gene induction pathways mediated by distinct IRFs during viral infection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 283(5), 1150–1156. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.4913>
- Neil, S. J. D., Zang, T., & Bieniasz, P. D. (2008). Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature*, 451(7177), 425–430. <https://doi.org/10.1038/nature06553>
- Pestka, S. (2007). The interferons: 50 years after their discovery. *Nature Reviews Immunology*, 7(12), 875–883. <https://doi.org/10.1038/nri2194>
- Pestka, S., Krause, C. D., & Walter, M. R. (2004). Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunological Reviews*, 202, 8–32. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x>
- Reboul, J., Gardiner, K., Monneron, D., Uzé, G., & Lutfalla, G. (1999). Comparative genomic analysis of the interferon/interleukin-10 receptor gene cluster. *Genome research*, 9(3), 242-250.
- Reis, C. (2005). Toll-like receptor 3 promotes cross-priming to virus-infected cells. *Nature*, 433(7028), 887–892. <https://doi.org/10.1038/nature03292>
- Saleki, K., Yaribash, S., Banazadeh, M., Hajihosseini, E., Gouravani, M., Saghazadeh, A., ... Rezaei, N. (2021). Interferon therapy in patients with SARS, MERS, and COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *European Journal of Pharmacology*, 906, 174248. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174248>
- Samuel, C. E. (2001). Antiviral actions of interferons. *Clinical Microbiology Reviews*, 14, 778–809. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.4.778-809.2001>
- Sato, M., Suemori, H., Hata, N., Asagiri, M., Ogasawara, K., Nakao, K., Nakaya, T., Katsuki, M., Noguchi, S., Tanaka, N., & Taniguchi, T. (2000). Distinct and essential roles of transcription factors IRF-3 and IRF-7 in response to viruses for IFN- α/β gene induction. *Immunity*, 13(4), 539–548. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)00053-4](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)00053-4)
- Sen, G. C. (2001). Viruses and interferons. *Annual Review of Microbiology*, 55,

- 255–281. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.55.1.255>
- Schultz, U., Kaspers, B., & Staeheli, P. (2004). The interferon system of non-mammalian vertebrates. *Developmental & Comparative Immunology*, 28(5), 499–508. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2003.09.009>
- Shnyreva, M., Weaver, W. M., Blanchette, M., Taylor, S. L., Tompa, M., Fitzpatrick, D. R., & Wilson, C. B. (2004). Evolutionarily conserved sequence elements that positively regulate IFN-gamma expression in T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(35), 12622–12627. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400849101>
- Silverman, R. H. (2007). Viral encounters with 2',5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response. *Journal of Virology*, 81(24), 12720–12729. <https://doi.org/10.1128/JVI.01471-07>
- Uzé, G., & Monneron, D. (2007). IL-28 and IL-29: Newcomers to the interferon family. *Biochimie*, 89, 729–734. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2007.01.008>
- Weber, F., & Haller, O. (2007). Viral suppression of the interferon system. *Biochimie*, 89(6), 836–842. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2007.01.005>
- Weber, F., Kochs, G., & Haller, O. (2004). Inverse interference: How viruses fight the interferon system. *Viral Immunology*, 17(4), 498–515. <https://doi.org/10.1089/vim.2004.17.498>
- Vremec, D., O'Keeffe, M., Hochrein, H., Fuchsberger, M., Caminschi, I., Lahoud, M., & Shortman, K. (2007). Production of interferons by dendritic cells, plasmacytoid cells, natural killer cells, and interferon-producing killer dendritic cells. *Blood*, 109(3), 1165–1173. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-01535>
- Wheelock, E. F. (1965). Interferon-like virus inhibitor induced in human leukocytes by phytohemagglutinin. *Science*, 149(3681), 310–311. <https://doi.org/10.1126/science.149.3681.310>
- Yoneyama, M., Kikuchi, M., Matsumoto, K., Imaizumi, T., Miyagishi, M., Taira, K., Foy, E., Loo, Y.-M., Gale, M., Akira, S., Yonehara, S., Kato, A., & Fujita, T. (2005). Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity. *Journal of Immunology*, 175(5), 2851–2858. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.5.2851>

Bölüm 10

VİTEX-AGNUS CASTUS HAKKINDA GENEL BİLGİ VE OVARYUM ÜZERİNE ETKİSİ

*Halil Şaban ERKARTAL¹, Melike TATLI²,
Şeyda SEÇGİN³, Yusuf SEÇGİN⁴, Şeyma TOY⁵*

¹ İstanbul Okan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, halilerkartal@gmail.com, Orcid: 0000-0002-6558-3265

² İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, fztmeliketatli@gmail.com, Orcid: 0000-0001-8548-2421

³ Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, seydasecgin@karabuk.edu.tr, Orcid: 0000-0003-4448-5129

⁴ Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, yusufsecgin@karabuk.edu.tr, Orcid: 0000-0002-0118-6711

⁵ Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, seymatoy@karabuk.edu.tr, Orcid: 0000-0002-6067-0087

Vitex-agnus Castus ya da halk arasında bilinen adıyla Hayıt otu; tracheophyta (damarlı bitkiler) şubesi, magnoliopsida (iki çenekliler) sınıfı, lamiales takımı, lamiaceae familyasına ait olup tıbbi olarak kullanım alanına sahip olan bir bitkidir. Akdeniz Avrupa'sı ve Orta Asya'ya özgü bir bitkidir. Antik Roma ve Antik Yunan dönemlerinden beri kadın üreme problemleri için bitkisel bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca dalak yaralanmaları ve iltihaplanmalar için Hipokrat tarafından M.Ö. 4. yüzyılda tavsiye edilmiştir. Bitkinin latince ismi iffet (castitas) ve kuzu (agnus) kelimelerinden türetilmiştir. İffetli ağaç ismi ise kadınlarda cinsel isteği azalttığı ve dini tarikat üyelerinde bekarlığı teşvik ettiği inancına atıfta bulunmaktadır. Yaşlı Pliny (M.S. 23 – 79) bu bitkinin Atinalı kadınlar tarafından Thesmophoria'da iffetlerini korumak için yaptıklarını kötü kokulu yapraklarla kaplayarak kullanıldığını belgelemiştir. Yine Yaşlı Pliny tarafından bu bitkinin ateş, gaz, ishal, damla ve dalak hastalıklarının tedavisinde kullanıldığını bahsedilmiştir. Yaklaşık olarak M.S. 55 tarihli De Materia Medica'da; hayıt otunun tohumlarının kaynatılması emzirme ve menstürasyonu başlatmak için Dioskorides tarafından tavsiye edilmiştir (Barceloux, 2012).

Bu yaprak döken aromatik bitkinin boyu, çalı ile kısa boylu bir ağaç arasında (1-3m) değişmektedir. Yaprakları karşılıklı olarak dizilmiş ve avuç içi şeklinde 5-7 yaprağa sahip olan bu bitkinin alt tarafı beyaz keçelidir. Soluk leylak ya da gül rengine sahip çiçeklerden oluşan uzun bir yapısı vardır. Bunun yanında sert yapıda gri renkli meyvelere (çekirdeklere) sahiptir. Bu kuru meyveler yaklaşık olarak karabiber büyüklüğündedir ve dört tohum içerir (Barceloux, 2012).

Günümüzdeki Kullanımı

Bu bitki ekstrakt olarak ya da hayıt ağacının kurutulmuş meyvesi olarak kullanılır. Ekstrakt genellikle belirli bir konsantrasyonda agnusid, aucubin veya casticin içerecek şekilde standardize edilir. Birçok ticari preparat içinde %0,5 agnusid bulunur. Bazı çalışmalar hayıt otu preparatlarının menstürel bozuklukların tedavisinde kullanımını desteklemektedir ancak bu bitkinin kadınlarla ilgili sorunların tedavisindeki etkinliğini gösteren ve iyi tasarlanmış çalışmaların sayısı çok değildir. Almanya'da hayıt otu özütünün adet öncesi gerginlik, adet düzensizlikleri ve göğüs ağrısı için kullanımı Komisyon E tarafından onaylanmaktadır. ABD ve Birleşik Krallık'ta ise besin takviyesi olarak kullanılmaktadır (Barceloux, 2012).

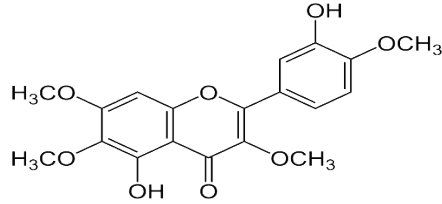
Kimyasal Bileşenleri

Hayıt otunun ekstreleri flavonoidler (castisin, isovitexin, orientin), iridoid bileşikler (aucubin, agnuside, agnucastaside A, B ve C, mussaenoside

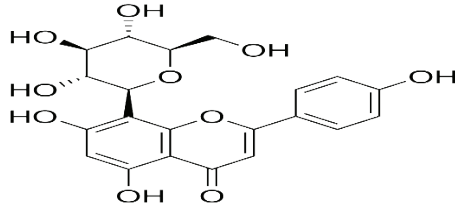
dik asit), monoterpen, diterpen (vitetrifolin B ve C) ve sesquiterpen bileşikler ve linoleik asit gibi çeşitli bileşenler içerir. Hayıt otunun yaprakları, çiçekleri ve meyveleri, coğrafi ve çevresel faktörlerin yanı sıra damıtma tekniğine bağlı olarak bileşimi değişen uçucu yağlar içerir. Hayıt otundan elde edilen olgunlaşmış meyvenin hidrodistilatının ana bileşenleri sabinen (%16-44,1), 1,8-sineol (%8,4-15,2), β – karyofilen (%2,1-5,0) ve trans - β – farnesen (%5,0-11,7) dir (Barceloux, 2012).

Tablo 1. *Vitex-agnus castus* 'un ana bileşenlerinin moleküler yapısı (Niroumand, Heydarpour, & Farzaei, 2018)

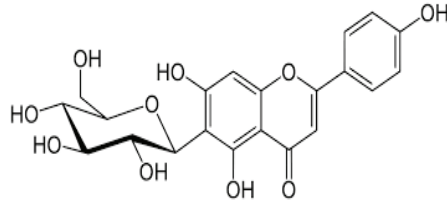
Castisin



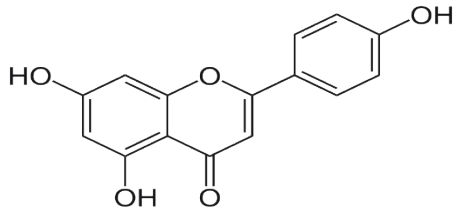
Vitexin



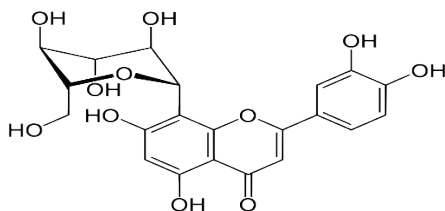
Isovitexin



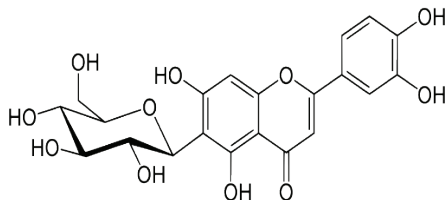
Apigenin



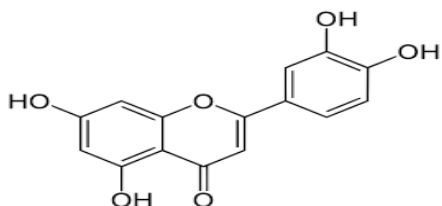
Orientin



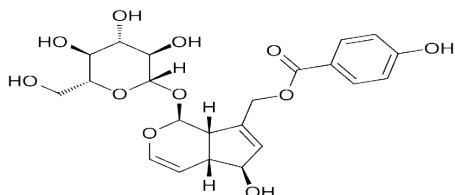
Isoorientin



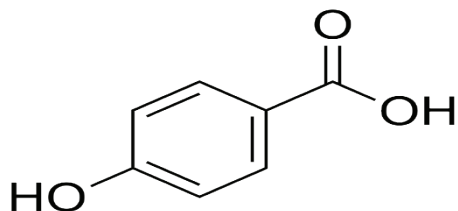
Luteolin



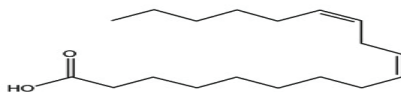
Agnusid



4-hydroxybenzoic acid



Lineloik asit



Vitex-agnus castus ile yapılan çalışmalarda görülen bazı etkiler şunlardır;

- Progestin periyodunun artırılması (Lu et al., 2011)
- Östrojenik aktivite (İbrahim et al., 2008)
- Nöroprotektif etkiler (Allahtavakoli et al., 2015)
- Antimikrobiyal etki (Maltaş, Uysal, Yıldız, & Durak, 2010)
- Antifungal aktivite (Marongiu et al., 2010)
- Larvasidal etki (Tandon, Mittal, & Pant, 2008)
- Böcek kovucu (Mehlhorn, Schmahl, & Schmidt, 2005)
- Antioksidan aktivite (Hajdú et al., 2007)
- Kemopreventif potansiyel (Li et al., 2013)
- İmmünomodülatör aktivite ve sitotoksikite (Mesaik et al., 2009)
- Sitotoksik etki (Ohyama, Akaike, Hirobe, & Yamakawa, 2003)
- Tümörisidal etki (Mazzio & Soliman, 2009)
- Antitümör aktiviteler, antiproliferatif etkiler (Weisskopf et al., 2005)
- Antimutajenik etki (Sarac, Ugur, & Sen, 2015)
- Kırık iyileşmesi (Yalçınkaya, Aykut, Akgöz, Özkan, & Yanık, 2008)
- Osteopeni için profilaksi (Schmisch et al., 2009)
- Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve oksidatif stresin önlenmesi (Moreno et al., 2015)
- Antinosiseptif ve analjezik aktivite (Khalilzadeh et al., 2015)
- Opioiderjik aktivite (Webster et al., 2011)
- Antiepileptik aktivite (Saber, Rezvanizadeh, & Bakhtiarian, 2008)
- Antiinflamatuvar (Lee et al., 2015)

Vitex-agnus Castus'un Ovaryum Üzerine Etkileri

Ovaryum, pelvis boşluğunun lateral duvarlarında, kadın üreme sisteminine ait, çift halinde bulunan, yassı ve oval şekle sahip gonadal organlardır. Anatomik olarak, her bir ovarium peritonun arkasında kalan **kendilerine ait** çukur bölgelerde konumlanmıştır. Hem üreme hem de sistemik fizyolojik süreçler açısından kritik öneme sahiptir. Bu işlevlerin sağlıklı bir hormonal düzenle yürütülmesi ve normal kadın sağlığının sürdürülebilmesi için gereklidir.

Polikistik over sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS), doğurganlık çağındaki kadınlarda sıkça karşılaşılan, kronik anovulasyon, hiperandrojenizm, menstrual düzensizlikler, düşük fertilite ve polikistik over morfolojisi ile karakterize kompleks bir endokrin bozukluktur. PKOS'lu bireylerin ovariumlarında çok sayıda küçük kistler bulunur ve genellikle ovarium hacminde artış da görülebilir. Polikistik over sendromunun patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan bazı araştırmalarda, genetik yatkınlık, yaşam tarzı, **insülin direnci, hiperinsülinemi ve androjen fazlalığı gibi** faktörlerinin etkisiyle şekillendiği düşünülmektedir. Tanı kriterlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir, toplumda görülme sıklığı yaklaşık %6 ila %10 arasında bildirilmektedir. PKOS'lu hastalarda yüksek LH ve FSH oranı görülür. Ayrıca yalnızca üreme sağlığı üzerinde değil, aynı zamanda metabolik ve psikolojik sağlık üzerinde de önemli etkileri bulunmaktadır (Demir & Aksoy, 2024; Norman, Dewailly, Legro, & Hickey, 2007).

PKOS'un tedavisinde yaygın olarak kullanılan farmakolojik ajanlar arasında **metformin ve oral kontraseptifler yani doğum kontrol hapları** yer almaktadır. Bazı araştırmacılar, bu ilaçların yalnızca fiziksel belirtileri iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda PKOS'a bağlı gelişen depresyonu da azaltabileceğini öne sürmüştür. PKOS'a eşlik eden depresif semptomların tedavisinde yalnızca psikiyatrik ilaçların değil, aynı zamanda sendromun fiziksel belirtilerini hedef alan farmakolojik müdahalelerin de etkili olabileceği ileri sürülmüştür (Barry, Kuczmierczyk, & Hardiman, 2011; Can & Türker, 2023). PKOS'lu kadınlar, pek çok yaygın vitamin ve mineral bakımından besin eksikliğine eğilimlidir ve bu durumun psikolojik sonuçlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Polikistik over sendromunu tedavi etmek için bir çok farmakolojik ajanların yanı sıra doğal ürünler de kullanılmıştır ve polikistik over sendromunun (PKOS) tedavisine yönelik alternatif yaklaşımlar arasında bitkisel tedavilerin yeri giderek daha fazla ilgi görmektedir. Bunlardan biri de Vitex Agnus Castus olarak bilinen Hayıt otudur. *Vitex agnus-castus*, kadın üreme sistemine yönelik etkileriyle bilinen bitkisel bir tedavi ajanıdır. Bu

bitki, hipotalamus, hipofiz ve over hormonları başta olmak üzere; hücre içi proliferasyon, apoptoz süreçleri, oksidatif mekanizmalar ve dopamin reseptörlerinin düzenlenmesi gibi çok sayıda biyolojik aracı yoluyla over döngüsünü ve doğurganlığı etkileyebilmektedir (Sirotkin, 2025).

Vitex agnus-castus (hayıt otu) üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda, menstrual döngüde düzenlenme, hirsutism, mastalji, infertilite ve akne gibi hiperandrojenizme bağlı belirtilerde azalma ve psikolojik iyilik hâlinde iyileşme gibi olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Hatta yapılan bir çalışmada sıçanlar üzerinde hayıt otunun etkinliğine bakıldığında metforminle karşılaştırılabilecek kadar PKOS'a olan etkisinin iyi düzeyde olduğu ve doğum kontrol hapı ile karşılaştırıldığında da PKOS tedavisine hayıt otunun alternatif güvenilir bir yol olduğu belirtilmiştir. Fitoöstrojenik bileşikler içeren hayıt otunun, östrojen üretimini uyarak hormonal dengeyi destekleyebileceği öne sürülmektedir. Hayıt otunun folikül gelişimini teşvik edebileceğini, folikül sayısı ve boyutlarında artışa yol açabileceğini ve ayrıca serum testosteron düzeylerini düşürebileceğini göstermektedir (Altunay & Taştan, 2023; Cui et al., 2024; Ho, Singh, Holloway, & Crankshaw, 2011; Shahnazi, Khalili, Hamdi, & Ghahremaninasab, 2016; Shayan, Masoumi, Shobeiri, Tohidi, & Khalili, 2016; Sirotkin, 2025; "Vitex agnus-castus. Monograph," 2009).

Genel olarak, bitkisel tedavilerin PKOS'a eşlik eden endokrin bozuklukları hedef alarak hormonal dengeyi olumlu yönde etkileyebildiği bildirilmektedir. Bu etkiler, söz konusu bitkinin hormonal regülasyonda etkili olabileceğini ve geleneksel oral kontraseptif ilaçlara bitkisel bir alternatif olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bu tür yaklaşımların, özellikle adet düzensizliği gibi PKOS'un yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli klinik belirtilerinin hafifletilmesinde destekleyici bir rol üstlenebileceği anlaşılmaktadır (Demir & Aksoy, 2024; Suer et al., 2019).

Referanslar

- Allahtavakoli, M., Honari, N., Pourabolli, I., Arababadi, M. K., Ghafarian, H., Roohbakhsh, A., . . . Shamsizadeh, A. (2015). Vitex agnus castus extract improves learning and memory and increases the transcription of estrogen receptor α in hippocampus of ovariectomized rats. *Basic and clinical neuroscience*, 6(3), 185.
- Altunay, C., & Taştan, Ö. (2023). Vitex Agnus-Castus: Faydaları, Klinik Çalışmalar ve Gelecekteki Potansiyel Gıda Uygulamaları. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 11(11), 2185-2193.
- Barceloux, D. G. (2012). *Medical toxicology of natural substances: foods, fungi, medicinal herbs, plants, and venomous animals*: John Wiley & Sons.
- Barry, J. A., Kuczmierczyk, A. R., & Hardiman, P. J. (2011). Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction*, 26(9), 2442-2451.
- Can, E. N., & Türker, P. F. (2023). Polikistik Over Sendromu. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 8(3), 245-257.
- Cui, M., Cheng, L., Zhou, Z., Zhu, Z., Liu, Y., Li, C., . . . Duan, B. (2024). Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and safety concerns of hawthorn (Crataegus genus): A comprehensive review. *Journal of Ethnopharmacology*, 319, 117229.
- Demir, Ş., & Aksoy, Y. E. (2024). Polikistik Over Sendromuyla Baş Etme Yolları: Hayıt Otu Tedavisi Üzerine Bir Derleme. *Sağlık Bilimleri ve Klinik Araştırmaları Dergisi*, 3(1), 36-58.
- Hajdú, Z., Hohmann, J., Forgo, P., Martinek, T., Dervarics, M., Zupkó, I., . . . Máthé, I. (2007). Diterpenoids and flavonoids from the fruits of Vitex agnus-castus and antioxidant activity of the fruit extracts and their constituents. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 21(4), 391-394.
- Ho, S. H., Singh, M., Holloway, A. C., & Crankshaw, D. J. (2011). The effects of commercial preparations of herbal supplements commonly used by women on the biotransformation of fluorogenic substrates by human cytochromes P450. *Phytotherapy Research*, 25(7), 983-989.
- Ibrahim, N., Shalaby, A., Farag, R., Elbaroty, G., Nofal, S., & Hassan, E. (2008). Gynecological efficacy and chemical investigation of Vitex agnus-castus L. fruits growing in Egypt. *Natural Product Research*, 22(6), 537-546.
- Khalilzadeh, E., Saiah, G. V., Hasannejad, H., Ghaderi, A., Ghaderi, S., Hamidian, G., . . . Zangisheh, M. (2015). Antinociceptive effects, acute toxicity and chemical composition of Vitex agnus-castus essential oil. *Avicenna journal of phytomedicine*, 5(3), 218.
- Lee, H., Jung, K.-H., Lee, H., Park, S., Choi, W., & Bae, H. (2015). Casticin, an active compound isolated from Vitex Fructus, ameliorates the cigarette smoke-induced acute lung inflammatory response in a murine model. *International immunopharmacology*, 28(2), 1097-1101.

- Li, S., Qiu, S., Yao, P., Sun, H., Fong, H. H., & Zhang, H. (2013). Compounds from the fruits of the popular European medicinal plant *Vitex agnus-castus* in chemoprevention via NADP (H): Quinone oxidoreductase type 1 induction. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013(1), 432829.
- Lu, A., Beehner, J. C., Czekala, N. M., Koenig, A., Larney, E., & Borries, C. (2011). Phytochemicals and reproductive function in wild female Phayre's leaf monkeys (*Trachypithecus phayrei crepusculus*). *Hormones and Behavior*, 59(1), 28-36.
- Maltaş, E., Uysal, A., Yıldız, S., & Durak, Y. (2010). Evaluation of antioxidant and antimicrobial activity of *Vitex agnus castus* L.
- Marongiu, B., Piras, A., Porcedda, S., Falconieri, D., Gonçalves, M. J., Salgueiro, L., . . . Lai, R. (2010). Extraction, separation and isolation of volatiles from *Vitex agnus-castus* L.(Verbenaceae) wild species of Sardinia, Italy, by supercritical CO₂. *Natural Product Research*, 24(6), 569-579.
- Mazzio, E. A., & Soliman, K. F. (2009). In vitro screening for the tumoricidal properties of international medicinal herbs. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(3), 385-398.
- Mehlhorn, H., Schmahl, G., & Schmidt, J. (2005). Extract of the seeds of the plant *Vitex agnus castus* proven to be highly efficacious as a repellent against ticks, fleas, mosquitoes and biting flies. *Parasitology research*, 95, 363-365.
- Mesaik, M. A., Azizuddin, Murad, S., Khan, K. M., Tareen, R. B., Ahmed, A., & Choudhary, M. I. (2009). Isolation and immunomodulatory properties of a flavonoid, casticin from *Vitex agnus-castus*. *Phytotherapy Research*, 23(11), 1516-1520.
- Moreno, F. N., Campos-Shimada, L. B., Costa, S. C. d., Garcia, R. F., Cecchini, A. L., Natali, M. R. M., . . . Salgueiro-Pagadigorria, C. L. (2015). *Vitex agnus-castus* L.(Verbenaceae) improves the liver lipid metabolism and redox state of ovariectomized rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015(1), 212378.
- Niroumand, M. C., Heydarpour, F., & Farzaei, M. H. (2018). Pharmacological and therapeutic effects of *Vitex agnus-castus* L.: A review. *Pharmacognosy Reviews*, 12(23).
- Norman, R. J., Dewailly, D., Legro, R. S., & Hickey, T. E. (2007). Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*, 370(9588), 685-697.
- Ohyama, K., Akaike, T., Hirobe, C., & Yamakawa, T. (2003). Cytotoxicity and apoptotic inducibility of *Vitex agnus-castus* fruit extract in cultured human normal and cancer cells and effect on growth. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26(1), 10-18.
- Saberi, M., Rezvanizadeh, A., & Bakhtiarian, A. (2008). The antiepileptic activity of *Vitex agnus castus* extract on amygdala kindled seizures in male rats. *Neuroscience letters*, 441(2), 193-196.

- Sarac, N., Ugur, A., & Sen, B. (2015). In vitro antimutagenic activity of Vitex agnus-castus L. essential oils and ethanolic extracts. *Industrial Crops and Products*, 63, 100-103.
- Schmisch, S., Boeckhoff, J., Wille, J., Seidlova-Wuttke, D., Rack, T., Tezval, M., . . . Stuermer, E. K. (2009). Vitex agnus castus as prophylaxis for osteopenia after orchidectomy in rats compared with estradiol and testosterone supplementation. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(6), 851-858.
- Shahnazi, M., Khalili, A. F., Hamdi, K., & Ghahremaninasab, P. (2016). The Effects of Combined Low-Dose Oral Contraceptives and Vitex Agnus on the Improvement of Clinical and Paraclinical Parameters of Polycystic Ovarian Syndrome: A Triple-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 18(12).
- Shayan, A., Masoumi, S. Z., Shobeiri, F., Tohidi, S., & Khalili, A. (2016). Comparing the effects of agnugol and metformin on oligomenorrhea in patients with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(12), QC13.
- Sirotkin, A. V. (2025). Effects, Mechanisms of Action and Application of Vitex agnus-castus for Improvement of Health and Female Reproduction. *Phytotherapy Research*.
- Suer, E., Ozkidik, M., Gokce, M. I., Ozturk, E., Ozcan, C., Turkolmez, K., . . . Baltaci, S. (2019). Effect of treatment modality on long term renal functions in patients with muscle invasive bladder cancer. *Urology journal*, 16(3), 274-278.
- Tandon, S., Mittal, A. K., & Pant, A. (2008). Insect growth regulatory activity of Vitex trifolia and Vitex agnus-castus essential oils against Spilosoma obliqua. *Fitoterapia*, 79(4), 283-286.
- Vitex agnus-castus. Monograph. (2009). *Altern Med Rev*, 14(1), 67-71. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364195>
- Webster, D. E., He, Y., Chen, S.-N., Pauli, G. F., Farnsworth, N. R., & Wang, Z. J. (2011). Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus L. *Biochemical pharmacology*, 81(1), 170-177.
- Weisskopf, M., Schaffner, W., Jundt, G., Sulser, T., Wyler, S., & Tullberg-Reinert, H. (2005). A Vitex agnus-castus extract inhibits cell growth and induces apoptosis in prostate epithelial cell lines. *Planta medica*, 71(10), 910-916.
- Yalçinkaya, U., Aykut, S., Akgöz, S., Özkan, Y., & Yanık, K. (2008). The effects of phytoestrogens on fracture healing: experimental research in New Zealand white rabbits. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*, 14(1), 21-27.

Bölüm 11

AFFERENT YOLLARIN ANATOMİK ORGANİZASYONU

Mustafa Furkan ÖZTÜRK¹

¹ Öğr. Gör., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Artova Meslek Yüksekokulu,
mustafafurkan.ozturk@gop.edu.tr

Afferent yollar

Spinal sinirler aracılığıyla medulla spinalis'e ulaşan afferent lifler (duyusal yollar), omuriliğin beyaz cevherinde yer alan funiculus adı verilen yapılarda birleşerek tractus ya da fasciculus adı verilen demetleri meydana getirir. Bu yolların bazıları doğrudan beyin korteksinde yer alan duyusal merkezlere ulaşırken, bazıları beyincikte sonlanır. Bazı lifler ise kortekse ulaşmadan medulla spinalis seviyesinden tekrar aşağıya yönelecek, motor nöronlarla etkileşerek refleks olarak bilinen yanıtları oluştururlar (Arifoğlu, 2022).

Periferik reseptörlerden alınan duyusal uyarılar, spinal ganglionlardaki hücre gövdelerinde toplanır. Bu hücrelerin merkezi uzantıları medulla spinalis'e girerek, burada oluşturulan radiks posterior aracılığıyla merkezi sinir sistemine iletilir. Omurilikte yukarıya doğru ilerleyen bu lifler, beyaz cevherde üç ana sütun oluşturur: funiculus anterior, funiculus lateralis ve funiculus posterior.

Her bir sütun farklı duyusal bilgileri taşır:

Funiculus anterior: Genellikle hafif dokunma ve basınç gibi yüzeyel duyuları taşır.

Funiculus lateralis: Ağrı ve ısı duyuları bu bölgeden geçer.

Funiculus posterior: Bilinçli propriosepsiyon, iki nokta ayrımı ve titreşim duyusunu taşır (Arifoğlu, 2022; Taner, Atasever, & Durgun, 2008).

Funiculus anterior'daki afferent yollar; Tr.Spinothalamicus anterior

Funiculus lateralis'teki afferent yollar; Tr.Spinothalamicus lateralis, Tr. spinotectalis, Tr.spinocerebellaris anterior, Tr.spinocerebellaris posterior, Tr.Spinoovularis, Tr.spinoreticularis

Funiculus posterior'daki afferent yollar; Fasciculus Gracilis (Gowers), Fasciculus Cuneatus (Flechsig), Tr. cuneocerebellaris (Arifoğlu, 2022; Ozan, 2014)

1. Fasciculus gracilis; Fasciculus gracilis, medulla spinalis'in funiculus posterior'unda yer alan bir duyu yoludur ve tüm omurilik segmentlerinde bulunmasına rağmen özellikle T6 ve alt segmentlerden gelen duyusal bilgileri taşır. Alt ekstremitelerden gelen bilinçli propriosepsiyon (konum hissi), iki nokta ayrımı ve titreşim (vibrasyon) gibi duyular bu yol aracılığıyla beyin korteksine ulaştırılır (Arifoğlu, 2022; Standring, 2016).

Bu yoldaki birinci nöron, arka kök ganglionu (ganglion spinale) içinde yer alır. Bu nöronun periferik uzantısı cilt, kas, eklem gibi duyu reseptör-

lerinden aldığı uyarıları ganglionda taşır. Ganglionda bulunan hücre gövdesinden çıkan merkezi uzantı ise doğrudan medulla spinalis'e girerek ipsilateral olarak funiculus posterior içinde yukarıya doğru yükselir. Bu lifler, beyin sapına kadar herhangi bir çapraz yapmadan çıkar ve medulla oblongata'daki nucleus gracilis'te sonlanarak ikinci nöronla sinaps yapar (Nöroanatomî, 2007).

İkinci nöronun aksonları burada çapraz yaparak lemniscus medialis (iç lemniskus) adı verilen yola katılır ve yükselerek talamusun ventral posterolateral (VPL) çekirdeğinde bulunan üçüncü nöronla sinaps kurar. Bu nöronun uzantıları capsula interna'nın crus posterius kısmından geçerek parietal lobun postcentral gyrus'unda, yani Brodmann alanları 3, 1 ve 2'de bulunan birincil somatosensoriyel kortekse ulaşır ve burada dördüncü nöron sonlanır (Snell, 2010).

Bu yol, özellikle alt vücut bölgelerinden gelen bilinçli duyuların kortekse hızlı ve doğru biçimde iletilmesini sağlar. Propriyosepsiyon duyusunun merkezî sinir sistemine en hızlı iletilen duyu türlerinden biri olduğu bilinmektedir (Purves et al., 2019).

2. Fasciculus Cuneatus; Fasciculus cuneatus, medulla spinalis'in funiculus posterior bölgesinde, özellikle T6 segmenti ve üzerindeki omurilik düzeylerinde yer alır ve bu segmentlerden başlayarak üst ekstremitelerden gelen bilinçli propriyosepsiyon, iki nokta ayrımı (discriminative touch) ve titreşim (vibrasyon) duyularını taşır (Snell, 2010; Standring, 2016).

Bu yolda birinci nöron, duyu reseptörlerinden gelen bilgiyi toplayan ganglion spinale'de yer alır. Gangliondaki hücre gövdesinden çıkan merkezi uzantılar medulla spinalis'e girerek funiculus posterior içinde yukarı doğru seyrederek ipsilateral olarak medulla oblongata'daki nucleus cuneatus'ta sonlanır. Burada, ikinci nöron ile sinaps kurulur (Arifoğlu, 2022; Taner et al., 2008).

İkinci nöronun aksonları çapraz yaparak lemniscus medialis yoluna katılır ve yukarı doğru ilerleyerek talamusun ventral posterolateral (VPL) çekirdeğine ulaşır. Burada üçüncü nöron ile sinaps gerçekleşir. Bu nöronun lifleri capsula interna'nın crus posterius bölümünden geçerek, parietal lobda yer alan gyrus postcentralis'teki birincil somatosensoriyel kortekste (Brodmann alanları 3, 1 ve 2) sonlanır; bu yapı dördüncü nöron olarak değerlendirilir (Dere, 2000)

Fasciculus gracilis'ten farklı olarak, fasciculus cuneatus daha üst vücut bölgelerinden gelen duyu bilgileri taşır ve proprioseptif farkındalık ile motor koordinasyonun sağlıklı işleyişinde kritik rol oynar (Drake, 2015).

3. Tractus Cuneocerebellaris; Bu traktus, özellikle C8 segmenti ve üzerindeki omurilik düzeylerinden kaynaklanan ve üst ekstremiteler ile boyun bölgesinden gelen bilinçsiz propriyoseptif duyuları beyinciğe taşıyan bir yoldur. Kas tonusunun korunması, pozisyon farkındalığı ve istemsiz motor hareketlerin koordinasyonu gibi fonksiyonlarda önemli rol oynar (Nöroanatomi, 2007)

Bu sistemdeki birinci nöronlar, ilgili periferik reseptörlerden aldığı bilgiyi spinal ganglionlar üzerinden merkezi sinir sistemine taşır. Medulla spinalis'e giriş yaptıktan sonra lifler fasciculus cuneatus içinde yukarıya doğru ilerler ve medulla oblongata'daki nucleus cuneatus accessorius'ta sonlanarak ikinci nöronlarla sinaps kurar (Hansen, 2019).

İkinci nöronlardan çıkan aksonlar, truncus encephalicus içerisinde medialde yer alan beyincik yollarından geçerek tractus cuneocerebellaris'i oluşturur. Bu lifler çapraz yapmadan ilerler ve inferior pedunculus cerebellaris (alt beyincik sapı) üzerinden aynı taraflı (ipsilateral) cerebellum'a ulaşarak burada sonlanır (3. nöron düzeyi olarak kabul edilebilir) (Arifoğlu, 2022).

Bu yol, üst ekstremitelerden gelen refleksif pozisyon bilgilerini hızlı bir şekilde beyinciğe ileterek, motor kontrolün denge ve ince ayar süreçlerine katkı sağlar (Wikenheiser, Voll, & Wesker, 2023).

4. Tractus Spinocerebellaris Posterior (Flechsig Demeti); Bu traktus, omuriliğin funiculus lateralis bölgesinde seyreden bir yoldur ve özellikle gövde ile alt ekstremitelerden (C8–L2 düzeyleri) gelen bilinçsiz propriyoseptif duyuları, yani kas içcikleri ve tendonlardan gelen pozisyon bilgilerini beyinciğe taşır. Vücut postürünün korunması, alt ekstremitelerden kaslarının tonusunun ayarlanması ve istemsiz hareketlerin koordinasyonu açısından büyük öneme sahiptir (Snell, 2010; Standring, 2016)

Bu yolun birinci nöronları, periferik duyu reseptörlerinden gelen uyarıları arka kök ganglionlarındaki (ganglion spinale) hücre gövdelerinde toplar. Merkezi uzantılar medulla spinalis'e girer ve Th1–L2 düzeyleri arasında yer alan nucleus thoracicus (Clarke sütunu)'nda bulunan ikinci nöron ile sinaps kurar (Arifoğlu, 2022).

İkinci nöronlardan çıkan lifler, çapraz yapmadan ipsilateral olarak funiculus lateralis içinde yukarı doğru ilerler. Bu lifler, medulla oblongata seviyesindeki pedunculus cerebellaris inferior (alt beyincik sapı) aracılığıyla aynı taraflı vermis cerebelli'ye ulaşır ve burada üçüncü nöron düzeyinde sonlanır (Purves et al., 2018).

Bu sistemin en belirgin özelliği, iletimin ipsilateral seyretmesi ve çapraz yapmadan serebelluma bilgi taşımasıdır. Böylece alt gövdenin ve bacakların istemsiz kas kontrolü beyincik aracılığıyla düzenlenmiş olur (Dere, 2000).

5. Tractus Spinocerebellaris Anterior (Gowers Demeti); Tractus spinocerebellaris anterior, omuriliğin lateral kısmında, posterior spinocerebellar yolun önünde yer alır ve özellikle alt ekstremiteden gelen bilinçsiz propriyoseptif bilgileri beyinciğe iletir. Bu yol, vücut postürünün kontrolü ve alt ekstremitelerin koordinasyonuna katkıda bulunur (Arifoğlu, 2022).

İlk nöron, periferden gelen bilgiyi taşıyan arka kök ganglionlarında bulunur. Bu nöronun merkezi uzantısı, medulla spinalis'in lamina V–VII bölgelerine girerek burada bulunan nucleus thoracicus anterior (Clarke sütunu)'nda ikinci nöron ile sinaps yapar. İkinci nöronun lifleri omurilik düzeyinde çapraz yaparak karşı tarafa geçer ve funiculus lateralis üzerinden yukarı doğru ilerleyerek mezensefalon seviyesine ulaşır. Mezensefalonda lifler tekrar çapraz yapar (ikili çapraz) ve aynı taraflı cerebellumun anterior lobuna, pedunculus cerebellaris superior aracılığıyla ulaşır. Lifler burada üçüncü nöron düzeyinde sonlanır (Snell, 2010).

Bu traktus, bilgiyi çift çaprazlama yoluyla cerebelluma ulaştırır ve özellikle alt ekstremité kas aktivitesinin zamanlaması ve refleksif düzenlemesinde görevlidir (Snell, 2010).

6. Tractus Spinothalamicus Lateralis

Bu yol, funiculus lateralis içinde yer alır ve özellikle vücuttan gelen ağrı ve ısı duyularını taşır. Duyu iletimi dört nöron zincirinden oluşur. İlk nöron, arka kök ganglionundaki hücre gövdesinde bulunur. Bu nöronun merkezi uzantısı medulla spinalis'e girerek lamina I, II (substantia gelatinosa) ve V düzeyindeki nucleus proprius'ta ikinci nöron ile sinaps yapar (Arifoğlu, 2022).

İkinci nöronun aksonları commissura alba anterior üzerinden karşı tarafa geçer ve funiculus lateralis içinde yukarıya doğru seyreder. Bazı lifler formatio reticularis gibi alt merkezlerde dallanırken, çoğu talamusun VPL (ventral posterolateral) çekirdeğinde üçüncü nöronla sinaps yapar. Üçüncü nöronun lifleri capsula interna üzerinden Brodmann alanları 3, 1 ve 2'de yer alan birincil somatosensoriyel kortekse ulaşır ve burada dördüncü nöron düzeyinde sonlanır (Snell, 2010).

Bu traktus, ağrı ve sıcaklık gibi uyarıların hızlı şekilde kortekse iletilmesini sağlayarak savunma reflekslerinin oluşmasına temel teşkil eder(Arifoğlu, 2022).

7. Tractus Spinothalamicus Anterior ;Bu yol, funiculus anterior içinde yer alır ve hafif dokunma, kaşınma ve gıdıklanma gibi yüzeyel mekanik duyarıları taşır. İlk nöron yine arka kök ganglionunda yer alır. Merkezi uzantısı spinal kordun lamina I, II, IV ve V bölgelerine girer ve burada ikinci nöron ile sinaps yapar.

İkinci nöronun aksonları commissura alba anterior'dan geçerek karşıya geçer ve funiculus anterior içinde yükselir. Bu lifler, talamusun VPL çekirdeğinde üçüncü nöronla sinaps yapar. Üçüncü nörondan çıkan lifler, capsula interna üzerinden parietal lobda yer alan birincil somatik duyu korteksine ulaşır ve burada dördüncü nöron düzeyinde sonlanır (Brodman alanları 3,1,2) (Arifoğlu, 2022).

8. Tractus Spinotectalis

Tractus spinotectalis, omurilikte funiculus lateralis içerisinde, tractus spinothalamicus lateralis'in ön kısmında yer alır. Bu yol, vücuttan gelen zararlı (nosiseptif) uyarılara yanıt olarak üst merkezleri bilgilendiren bir refleks sistemin parçasıdır.

Yolun birinci nöronu, uyarıyı çevreden toplayan arka kök ganglionundaki hücre gövdesinde bulunur. Bu nöronun santral uzantısı, medulla spinalis'e girdikten sonra lamina I, II (substantia gelatinosa), IV ve V bölgelerinde yer alan nöronlarla sinaps kurar; burası ikinci nöronun bulunduğu yerdir.

İkinci nörondan çıkan lifler, omurilik seviyesinde commissura alba anterior aracılığıyla karşı tarafa geçer (çapraz yapar) ve yukarıya doğru yükselerek mezensefalonda bulunan colliculus superior'da sonlanır.

Bu traktusun temel işlevi, ağrıya neden olan aşırı sıcaklık, soğuk veya doku hasarı gibi uyarılara refleksif yanıt oluşturmak ve baş ile göz hareketlerini bu uyarıya doğru yönlendirmektir. Göz bebeklerinin genişlemesi, gözlerin uyarının geldiği tarafa çevrilmesi gibi spinovisual refleksler, bu traktusun etkisiyle meydana gelir.

Bu sistemin tam olarak sadece ağrıya değil, aynı zamanda görsel-motor entegrasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Arifoğlu, 2022; Snell, 2010).

9. Tractus Spinoreticularis

Bu yol, medulla spinalis'in hemen her segmentinden köken alır ve lifleri büyük oranda tractus spinothalamicus ile birlikte seyreder. Genellikle lamina V, VII ve VIII düzeylerinde yer alan columna posterior nöronlarından başlar ve retiküler formasyona doğru ilerler. Bu bölgede retiküler çekirdeklerde sonlanan lifler, burada sinaps yaptıktan sonra talamik ve kortikal bölgelere yönelerek bilinçli algılamayı etkiler.

Tractus spinoreticularis, omurilikte funiculus anterolateralis boyunca yukarı doğru ilerler ve genellikle çapraz yapmaz. Beyin sapındaki retiküler sistem aracılığıyla duygusal içerikli ağrı, derin ve kronik ağrı gibi uyarıların işlenmesinde görev alır. Ayrıca eksteroseptif duyarların (cilt, eklem ve kas kaynaklı) beyinciğe iletilmesinde dolaylı olarak rol oynar. Uyku-uyanıklık döngüsü, motor yanıtların düzenlenmesi ve özerk sistem üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir (Arifoğlu, 2022; Ozan, 2014)

10. Tractus Spinoolivaris

Bu yol, omurilikte funiculus anterior ile funiculus lateralis'in birleşim bölgesinde yer alır. Duyu iletim zinciri, arka kök ganglionundaki birinci nöronla başlar; ikinci nöron ise genellikle lamina IV, V, VII ve VIII'de bulunan nöronlardır. Liflerin bir bölümü, ipsilateral olarak fasciculus posterior içinde yukarı doğru ilerlerken, diğer kısmı commissura alba anterior üzerinden çapraz yaparak karşıya geçer.

Bu lifler nucleus olivaris inferior ve nucleus olivaris accessorius'ta sonlanır. Bu bölgelerden çıkan impulslar daha sonra pedunculus cerebellaris inferior aracılığıyla beyinciğe (cerebellum) ulaşır. Tractus spinoolivaris, deri, eklem ve tendonlardan gelen bilinçli propriyoseptif bilgi ile denge duyarlarını beyinciğe taşır ve özellikle ekstrapiramidal sistemle ilişkili bir rol üstlenir (Arifoğlu, 2022; Snell, 2010).

11. Tractus Spinovestibularis; Tam olarak tanımlanamamış olsa da bu yolun, medulla spinalis'in alt lumbal segmentlerinden başlayarak çapraz yapmadan, nucleus vestibularis'e doğru projekte olduğu düşünülmektedir. Bu yapı, denge kontrolü ve vestibüler çekirdeklerle olan bağlantısı nedeniyle vestibulospinal sistem ile ilişkili olabilir. Bazı kaynaklarda, spinocerebellar yolların bir kolu ya da spinoolivaris yolun uzantısı olarak değerlendirilir.

Bu traktusun temel görevi, eklem-kas pozisyonlarına ilişkin bilgileri denge sistemine iletmek ve vestibüler reflekslerle motor kontrolü desteklemektir. Ancak yapısı ve sınırları halen tartışmalıdır (Standring, 2016).

12. Tractus Posterolateralis (Fasciculus dorsolateralis / Lissauer Traktusu); Genellikle servikal omurilik segmentlerinde daha belirgin olan bu yol, hem myelinli hem de myelinsiz liflerden oluşur. Cornu posterior'un tepe kısmına yakın konumda yer alır ve arka kökten gelen afferent liflerle doludur.

Bu traktus, duyuusal liflerin spinal kord içinde 1–2 segment yukarı veya aşağı ilerleyerek substantia gelatinosa (lamina II)'da sonlanmasına yardımcı olur. Nociseptif (ağrı uyarını taşıyan), kaba dokunma ve basınç gibi yüzeysel duylarlarda, uyarının yoğunluğu ve lokalizasyonunun kortekse doğru şekilde iletilmesini sağlar. Aynı zamanda tractus spinothalamicus'a katılan liflerle birlikte çalışır ve çapraz yaparak karşı tarafa geçer (Nöroanatomi, 2007).

11. Tractus Trigeminothalamicus; Tractus trigeminothalamicus, yüz, baş ve oral bölgeye ait dokulardan gelen ağrı, ısı, dokunma, basınç ve propriyosepsiyon gibi duyların, beyin korteksine iletilmesinde görevli temel yoldur. Bu sistem, çoğunlukla n. trigeminus (V. kranial sinir) üzerinden bilgi alır; ayrıca bazı duysal bilgiler VII (n. facialis), IX (n. glossopharyngeus) ve X (n. vagus) gibi diğer kranial sinirler aracılığıyla da taşınır.

1. Nöron

Duyu iletimi, baş bölgesindeki reseptörlerden gelen uyarıların ganglion trigeminale (Gasser ganglionu) üzerinden merkezi sinir sistemine taşınmasıyla başlar. Buradaki birinci nöron, periferik sinir uçları ile santral uzantıya sahip olan yalancı tek kutuplu nöronlardır.

2. Nöron

Bu nöronlar, beyin sapında yer alan nucleus principalis n. trigemini, nucleus spinalis n. trigemini ve nucleus mesencephalicus n. trigemini gibi çekirdeklerde yer alır. Duyu türüne göre farklı çekirdekler aktifleşir:

Nucleus spinalis → ağrı ve ısı

Nucleus principalis → dokunma ve basınç

Nucleus mesencephalicus → propriyoseptif bilgiler (özellikle çiğneme kaslarından)

İkinci nöronlardan çıkan lifler beyin sapı düzeyinde çapraz yaparak karşı tarafa geçer ve tractus trigeminothalamicus'u oluşturur.

3. Nöron

Bu traktusun lifleri, talamusun ventral posteromedial (VPM) çekirde-

ğinde üçüncü nöron ile sinaps kurar.

4. Nöron

Üçüncü nöronun aksonları capsula interna aracılığıyla Brodmann alanları 3,1,2'de yer alan birincil somatosensoriyel kortekse (gyrus post-centralis) ulaşır ve burada sonlanır. Bu kortikal alanlar, baş ve yüz bölgesinden gelen duyuların bilinçli algılanmasını sağlar (Arifoğlu, 2022).

Lemniscal Sistemler (Duyusal Lemniscus'lar)

Merkezi sinir sisteminde, ikinci nörondan sonra ilerleyen ve afferent liflerin oluşturduğu dört temel lemniscus yolu vardır. Bu yolların tamamı, çapraz yapmış (kontralateral seyreden) nöron liflerinden oluşur ve duysal bilgileri üst merkezlere taşır.

1. Lemnicus Spinalis

Vücuttan gelen ağrı, sıcaklık ve hafif dokunma gibi somatik duyuların taşınmasında görev alır. Bu isim, aslında tractus spinothalamicus anterior ve lateralis ile tractus spinotectalis yollarının ikinci nöronlardan sonra birleştiği üst yollara verilen ortak tanımıdır.

2. Lemniscus Trigeminalis

Tractus trigeminothalamicus içindeki liflerden oluşur ve baş bölgesine ait somatik duyuları (ağrı, dokunma, ısı vb.) beyin korteksine taşır.

3. Lemniscus Lateralis

Bu yol, işitme duyusunun iletiminde görev alır. İç kulaktaki sesle ilişkili sinyallerin beyin sapı ve daha üst merkezlere taşınmasını sağlar.

4. Lemnicus Medialis

Propriyosepsiyon, titreşim ve iki nokta ayrımı gibi yüksek çözünürlüklü duyuların taşınmasını sağlar. Özellikle fasciculus gracilis ve fasciculus cuneatus yollarının ikinci nöronlardan sonraki uzantısıdır (Arifoğlu, 2022).

KAYNAKÇA

- Arifoğlu, Y. (2022). Her yönüyle nöroanatomi.
- Dere, F. (2000). *Nöroanatomi: fonksiyonel nöroloji atlası ve ders kitabı c. 3: Nobel Tıp Kitabevi*.
- Drake, R. L. (2015). *Gray's Anatomy for Students*. Philadelphia: Churchill Livingstone/ Elsevier.
- Hansen, J. (2019). *Netter's Clinical Anatomy*.
- Nöroanatomi, Y. M. T. (2007). *Temel Nöroanatomi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri*.
- Ozan, H. (2014). *Ozan Anatomi. Ankara*.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A.-S., & White, L. (2019). *Neurosciences: De Boeck Supérieur*.
- Snell, R. S. (2010). *Clinical neuroanatomy: Lippincott Williams & Wilkins*.
- Standring, S. (2016). *Gray's Anatomy : The Anatomical Basis Of Clinical Practice*. New York: Elsevier.
- Taner, D., Atasever, A., & Durgun, B. (2008). *Fonksiyonel nöroanatomi: ODTÜ Geliştirme Vakfı*.
- Wikenheiser, J. C., Voll, M., & Wesker, K. (2023). *Clinical anatomy, histology, embryology, and neuroanatomy: an integrated textbook. (No Title)*.

Bölüm 12

YAŞLILARDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE YÖNETİMİ

Canan AYDOĞAN¹

¹ Uzm.Dr. , Konya Numune Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Konya, Türkiye Orcid:
0000-0003-0570-3461

Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar, yaşlı popülasyonun sağlığını tehdit eden en önemli sağlık sorunlarından biridir. Yaşlanmayla beraber kollajenin artması, elastinin azalması organlarda ve damar sisteminde değişikliklere neden olur. Buna bağlı olarak kalp ve damar sisteminin işlevselliği etkilenir ve kardiyovasküler hastalıkların sıklığı artar (1). Bu hastalıklar, genellikle hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve inme gibi durumları içerir. Yaşlı bireylerde bu hastalıkların yönetimi, genellikle eşlik eden diğer hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı ile karmaşık bir hal alır.

Yaşlı nüfus artmaya ve ileri yaşlara kadar yaşayan birey sayısı çoğalmaya başlayınca yaşlılık tanımı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından güncellendi. DSÖ 15-65 yaş arasını genç, 66-79 yaş arasını orta yaşlı, 80 yaş ve üzerini yaşlı olarak tanımlamaktadır. Ayrıca 80 yaş ve üzerini 80-99 ve 100 yaşını aşanlar olarak ayırmaktadır. 100 yaşını aşan kişiler için “asırlık” ve 110 yaşını aşan kişiler için de “süper asırlık terimlerini kullanmaktadır (2). Yaşlılar Dünya nüfusunun %8,5’ini (617 milyon) oluşturmaktadır, bu oranın 2050 yılında %17’ye sıçrayacağı ve yaşlı kişi sayısının 1,6 milyara ulaşacağı öngörülmektedir (3).

Bu bölüm, yaşlılarda kardiyovasküler hastalıklar ve yönetimini detaylı bir şekilde incelemeyi amaçlamaktadır. Öncelikle kardiyovasküler hastalıkların yaşlılarda görülme sıklığı ve klinik prezentasyonu ele alınacak, ardından risk faktörleri ve tedavi yönetimi tartışılacaktır. Son olarak, hastalıkların takibi değerlendirilecektir.

1. Kardiyovasküler Hastalıkların Yaşlılarda Yaygınlığı

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya genelinde yaşlı nüfus arasında en yaygın ölüme neden olan hastalıklar arasında yer almaktadır. Dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranı 65 yaş öncesinde %31 iken, 65 yaş sonrasında %81’e ulaşmaktadır (4). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı’nın yürüttüğü Koroner Kalp Hastalığı sıklığı çalışmasında, 55-64 yaş arası kadın bireylerde Koroner Kalp Hastalığı (KKH) prevalansı %6.9, erkek bireylerde ise %10.9 olarak bildirilmiştir. Ayrıca KKH prevalansının yaş artıça arttığı ve 65-74 yaş arasındaki kadın bireylerde %9.3’e yükseldiği erkek bireylerde %18.3’e yükseldiği görülmüş ayrıca 75 yaş üzeri kadın bireylerde %10.8’e, erkek bireylerde ise %19.6’ya yükseldiği görülmüş. Bu çalışma ülkemizde de kardiyovasküler hastalık prevalansının yaşla beraber arttığını ve erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğünü göstermektedir (5).

2. Yaşlılarda Kardiyovasküler Hastalıkların Klinik Özellikleri

Yaşlılarda kardiyovasküler hastalıkların klinik prezentasyonu, genç bireylere kıyasla genellikle daha atipiktir. Bu durum, yaşlılarda kardiyovasküler hastalıkların daha geç tanınmasına neden olmaktadır. Genç bireylerde kardiyovasküler hastalıklar, genellikle ağrı, nefes darlığı, çarpıntı ile kendini gösterirken, yaşlılarda bu belirtiler daha hafif ya da atipik olduğu için fark edilmesi zor olabilir. Örneğin, koroner arter hastalığı olan yaşlı bireylerde, genellikle göğüs ağrısı yerine yorgunluk, egzersizle ilişkili olmayan nefes darlığı ve halsizlik gibi nonspesifik şikayetler daha yaygındır. Bu durum, hastaların erken tanı almasını zorlaştırarak tedavi sürecini karmaşık hale getirebilir (6).

Yaşlılarda kalp yetmezliği (KY) ve atriyal fibrilasyon (AF) gibi durumlar, klinik olarak daha belirgin seyredebilir. Kalp yetmezliği, yaşlı bireylerde sıklıkla diğer eşlik eden hastalıklarla birlikte görülür. Bu hastalar, egzersizle çabuk yorulma, ayak bileklerinde ödem, karın şişliği ve nefes darlığı gibi semptomlar gösterir. Bunun yanı sıra, yaşlılarda kalp yetmezliği semptomlarının yönetimi daha zordur, çünkü hastaların genellikle eşlik eden başka kronik hastalıkları ve çoklu ilaç kullanımı mevcuttur (7). Ayrıca, AF yaşlı bireylerde daha sık rastlanan bir aritmidir ve genellikle embolik komplikasyonlarla ilişkilidir. AF, yaşlılarda inme riskini artırırken, semptomları da genellikle çarpıntı ve baş dönmesi gibi nonspesifik şikayetler şeklinde ortaya çıkabilir. Bu nedenle, AF' nin tanınması bazen gecikebilir ve tedaviye daha geç başlanılabilir (8).

Yaşlı bireylerde kardiyovasküler hastalıkların klinik sunumunun atipik olması ve eşlik eden hastalıklarının fazla olması tedavi yönetimini zorlaştırır. Bu yüzden, yaşlılarda kardiyovasküler hastalıkların tanı ve yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Yaşlı bireylerin tedaviye yanıtları da farklı olabilir; yaşla birlikte vücutta görülen farmakokinetik değişiklikler, ilaçların etkinliğini ve yan etkilerini değiştirebilir. Bu durum, tedavi sürecinin daha dikkatli bir şekilde izlenmesini gerektirir.

3. Kardiyovasküler Hastalıkların Risk Faktörleri

Yaşlılarda kardiyovasküler hastalıkların gelişimi, genetik faktörler, çevresel faktörler ve yaşam tarzı biçimleriyle ilişkilidir. Yaşla birlikte metabolik süreçlerde meydana gelen değişiklikler, vücudun kardiyovasküler hastalıklara karşı daha savunmasız hale gelmesine neden olabilir. En önemli risk faktörlerinden biri Hipertansiyon'dur. Hipertansiyon, kalp üzerindeki basıncı artırarak, damarların sertleşmesine ve kalp krizi gibi olayların riskinin artmasına neden olur. Yaşlı bireylerde Hipertansiyon, sıklıkla tedavi edilmediği takdirde kalp yetmezliği, inme ve böbrek hastalıkları gibi komplikasyonlara yol açabilir (9).

Diyabet; kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde önemli bir diğer risk faktörüdür. Diyabet endotel disfonksiyonu ve arterlerde plak birikimine neden olarak koroner arter hastalığının gelişimine zemin hazırlar. Yaşlı bireylerde diyabetin kontrol altında tutulması, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi açısından kritik önem taşır (10). Ayrıca, Hiperlipide mi de kardiyovasküler hastalıkların başlıca tetikleyicilerindendir. Yüksek LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterol, damar duvarlarında plak birikimine neden olarak ateroskleroza yol açar. Yaş ilerledikçe, bu lipid bozuklukları daha belirgin hale gelir ve kardiyovasküler hastalıkların riskini artırır (11).

Fiziksel inaktivite ve sigara kullanımı yaşlılarda kardiyovasküler hastalıkların gelişimine katkıda bulunan önemli çevresel faktörlerdendir. Sigara içmek, endotel disfonksiyonuna ve aterosklerozun hızla ilerlemesine neden olarak damardaki kan akışını olumsuz etkiler ve kalp krizine yol açabilir. Fiziksel aktivite eksikliği ise, kalp kasının zayıflamasına ve metabolik bozuklukların artmasına neden olabilir. Düzenli egzersiz, kalp sağlığını destekler ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. Bununla birlikte, yaşla birlikte fiziksel aktivitenin azalması, yaşlı bireylerde kardiyovasküler hastalıkların daha belirgin hale gelmesine neden olur (12).

4. Kardiyovasküler Hastalıkların Tanı Yöntemleri

Yaşlılarda kardiyovasküler hastalıkların tanısı, semptomlar daha atipik olduğu için, dikkatli bir yaklaşım gereklidir. Yaşlı bireylerde tanı sürecinde, klinik muayene, hastanın tıbbi geçmişi ve risk faktörleri dikkatle değerlendirilmelidir. Fiziksel muayene, yaşlı hastalarda kalp hastalıklarını tanımada ilk adımdır. Hipertansiyon, kalp yetmezliği bulguları fiziksel muayene sırasında belirgin olabilir. Ancak, yaşlı bireylerde çoğu zaman semptomlar daha hafif olduğu için, bu aşamada ek testler gereklidir (13).

Elektrokardiyogram (EKG), kardiyovasküler hastalıkların tanısında en yaygın kullanılan testlerden biridir. EKG, kalp ritmindeki anormallikleri, iskemiye veya kalp krizi belirtilerini tespit etmeye yardımcı olur. Yaşlı bireylerde AF gibi aritmiler sıklıkla görüldüğü için EKG'nin düzenli olarak yapılması önemlidir. Ekokardiyografi, kalbin yapısını ve fonksiyonlarını değerlendiren bir başka önemli tanı yöntemidir. Bu yöntem, kalp duvarlarının kalınlaşmasını, ventriküler fonksiyonları ve kapak hastalıklarını inceleyerek, kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler hastalıkların tanısına yardımcı olur (14).

Efor testi, kardiyovasküler hastalıkların tanısında önemli bir başka değerlendirme aracıdır. Özellikle koroner arter hastalığı şüphesi olan yaşlı bireylerde, fiziksel aktivite sırasında EKG değişikliklerini gözlemlemekte önemli bir tanı aracıdır. Yaşlı hastalarda egzersiz kapasitesi genellikle

sınırlı olduğundan, bu test sırasında hasta ekokardiyografi veya nükleer görüntüleme yöntemleri ile desteklenebilir.(15)

Yaşlı bireylerde kardiyovasküler hastalıkların tanısı daha karmaşık olabilir çünkü genellikle multivasküler hastalıklar ve organ fonksiyon bozuklukları mevcuttur. Örneğin, kalp yetmezliği ve böbrek hastalığı sıkça birlikte görülür. Bu nedenle, kardiyovasküler hastalıkların tanı süreci sadece kalp ile ilgili semptomları incelemekle kalmaz, aynı zamanda böbrek fonksiyonları, kan basıncı ve diğer organ sistemlerini de göz önünde bulundurur. Bu tür kapsamlı bir değerlendirme, daha doğru ve etkili tedavi planlarının oluşturulmasına yardımcı olur(16).

5. Kardiyovasküler Hastalıklar

5.1. Hipertansiyon

Yaşlılarda Hipertansiyon sistolik kan basıncının 140mmHg'nın ya da diastolik kan basıncının 90 mmHg'nın üzerinde olması ile tanımlanır. Türk Hipertansiyon Prevalans çalışmasına göre, Hipertansiyon prevalansı 60-69 yaş grubunda %70 iken 70-79 yaş grubunda %76, 80 yaş ve üstünde ise %79.7'ye ulaşmaktadır (17).

Yaşlılardaki hipertansiyon; tanı ve tedavi açısından diğer yaş gruplarından bazı farklılıklar gösterir. Yaş ilerledikçe sistolik kan basıncı artar. Bu artış damarların elastisitesinin azalması ve media tabakasında dejenerasyona bağlı meydana gelmektedir. Sistolik kan basıncındaki artış endotel disfonksiyonuna neden olarak kan basıncındaki dengesizliğin daha da ilerlemesine neden olur. Yaşlı hastalarda atım volümün yaşla birlikte azalmasına bağlı olarak diyastolik kan basıncı aynı kalmakta veya düşmektedir. Diyastolik kan basıncını düşmesi koroner kanlanmanın bozulmasına neden olur. 75 yaş üstü hastaların % 75'inde izole sistolik hipertansiyon bulunmaktadır (18).

Yaşlı bireylerde hedef kan basıncı değeri Avrupa kılavuzlarına göre sistolik 130- 140mmHg diyastolik 70-80mmHg olarak belirtilmiştir. Kırılğan olmayan yaşlılarda sıkı kan basıncı kontrolünün kardiyovasküler mortalite üzerine olumlu etkileri vardır. Bu nedenle 2021 ESC Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzunda bireyler tolere edebiliyorsa sistolik kan basıncı düzeylerinin 120 mmHg'ya kadar indirilebileceği vurgulanmaktadır. Ancak bu hedef, genç yaşlı kategorisindeki ve eşlik eden hastalığı az, kırılğan olmayan yaşlı bireyler için geçerlidir (19).

İleri yaşlı (>80 yaş) bireylerde ise, hedef sistolik kan basıncı değeri hastanın kırılğanlık durumuna göre belirlenmelidir. Kırılğan olan bireylerde sistolik kan basıncı hedefi<150 mmHg olarak belirlenmelidir. Teda-

vi ile sistolik kan basıncı 130 mmHg altına düştüğünde, halsizlik ya da dengesizlik gibi semptomlar varlığında tedaviyi sonlandırma düşünülmelidir. Özellikle koroner kalp hastalığı gibi ek hastalıkları olan yaşlılarda, diyastolik kan basıncının çok düşürülmemesine dikkat edilmelidir (20)

Hipertansif yaşlılara yaşam tarzı değişikliği önerilmeli ancak yaşam tarzı değişikliği ile kan basıncı regüle edilemiyor ise antihipertansif ilaç tedavisi başlanmalıdır. Ortostatik hipotansiyondan kaçınmak için tedaviye tek ilaçla ve düşük dozda başlanılmalı, ilaç dozu yavaşça arttırılmalıdır. Yaşlılarda HT tedavisinde; kalsiyum kanal blokerleri , anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) veya anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) ve tiyazid grubu diüretikler kullanılabilir. Diüretik tedavisine bağlı renal fonksiyonlarda ve elektrolit dengesinde bozulma olabileceğinden tedavi öncesi ve sonrasında böbrek fonksiyonlarının kontrol edilmesi gerekmektedir. Ayrıca tiyazid grubu diüretikler hipokalemi, hipomagnezemi, hiponatremiye neden olabilmektedirler. Bu nedenle dikkatli kullanılmalıdırlar. Beta blokörler, koroner arter hastalığı, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, ventriküler aritmiler, atriyal fibrilasyon gibi ek hastalık varlığında tercih edilmesi gereken ilaçlardır. Monoterapi ile hedef kan basıncı değerine ulaşılmadığında kombinasyon tedavisi gerekmektedir. Kombinasyon tedavisi olarak ilk sırada ARB+ Kalsiyum Kanal Blokerleri veya ACEİ + Kalsiyum Kanal Blokerleri kombinasyonu tercih edilebilir.(21).

5.2. Koroner arter hastalığı

Yaşlanma ile aterosklerozun fizyopatolojisi arasında güçlü bir ilişki vardır. Yaşlı bireylerde arter yapısında meydana gelen değişiklikler, damar sertliği ve dolaşım bozukluklarına yol açarak hastalığın oluşumunu hızlandırmaktadır. 70 yaş üzerindeki bireylerde KAH sıklığı belirgin şekilde artmaktadır.

Yaşlanma ile birlikte koroner arterler daha kıvrımlı hale gelmekte ve intima tabakasında kalınlaşma, Nitrik oksit (NO) tüketiminde artış, medya tabakasındaki elastin liflerde parçalanmalar, kollajen miktarında artma, düz kas hipertrofisi ve düz kas hücrelerinin intima tabakasına göçü arter yaşlanmasıyla ilişkilidir. Bu da aterosklerozun yaşlılarda daha sık görülmesine neden olur(22).

Yaşlılarda KAH'nın tanısı genç bireylere göre daha zordur. Çünkü semptomlar genellikle atipik olup, nefes darlığı, aşırı yorgunluk gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Egzersiz testleri ve diğer tanı yöntemlerinin, yaşlılarda uygulanması zordur. Bu nedenle Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi gibi görüntüleme yöntemleri, yaşlı hastalar için daha uygun tanı araçlarıdır.

KAH'nın tedavisi; kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılması, semptomların kontrol altına alınması ve mortalitenin düşürülmesine yöneliktir. Yaşlı bireylerde sigara bırakma, hipertansiyon ve kolesterol yönetimi gibi ikincil koruma önlemleri önemlidir. Statin tedavisinin yaşlılarda da etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, beta blokerler, ACE inhibitörleri gibi ilaçların etkinliği ve güvenliği üzerine yapılan çalışmaların yaşlı popülasyonda olumlu sonuçlar verdiği belirtilmektedir (23).

Yaşlı bireylerde perkütan koroner girişimler (PKG) ve koroner arter bypass greftleme (KABG) tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Bu yöntemler, genç hastalara kıyasla daha yüksek komplikasyon riski taşısa da, uygun hasta seçiminde faydalı olabilmektedir. Yaşlı hastaya uygulanacak tedaviye ilişkin alınan kararlarda; iskemi ve kanama riski, tahmini yaşam beklentisi, eşlik eden hastalıklar, yaşam kalitesi, hastanın istekleri, revaskülarizasyonun riskleri ve yararları göz önünde bulundurulmalıdır. Akut koroner sendromu (AKS) olan yaşlı hastalar için girişimsel tedavi kararları dikkatle değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, yaşlı bireylerde KAH tedavisi genç hastalara göre farklılıklar içermekte olup, bireyselleştirilmiş ve kanıta dayalı yaklaşımlar uygulanmalıdır. Kılavuzlara uygun tedavi ile yaşlı hastaların yaşam kalitesi artırılabilir ve mortalite oranları düşürülebilir (24).

5.3. Kalp Yetersizliği

Yaşlı bireylerde kalp yetersizliği (KY) önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. KY insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. 70 yaş üstü bireylerde KY prevalansı %10'un üzerine çıkabilmektedir. Bu popülasyonda KY'nin yönetimi, genellikle eşlik eden hastalıkların olması ve çoklu ilaç kullanımı nedeniyle zordur. Bu yüzden yaşlı hastalarda KY'nin tanı ve tedavi süreçleri, genç bireylerden farklı olarak daha bütüncül ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu hasta grubunda en sık görülen form, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HFpEF) olup, diastolik disfonksiyon ile karakterizedir (25).

Yaşlı bireylerde KY tanısı koymak, atipik semptomlar ve eşlik eden hastalıkların varlığı nedeniyle zorlayıcı olabilir. Dispne, yorgunluk ve egzersiz intoleransı en yaygın belirtiler arasındadır. Ancak, yaşlı hastalarda kognitif bozukluklar ve fonksiyonel yetersizlikler de göz önüne alınarak, tanısal değerlendirme yapılmalıdır. Ekokardiyografi, biyomarker ölçümleri (örneğin BNP, NT-proBNP) ve kardiyopulmoner testler tanıda önemli rol oynar (26).

Yaşlı hastalarda KY tedavisi, hastanın genel sağlık durumu, komorbiditeleri ve yaşam kalitesine odaklanarak bireyselleştirilmelidir. Farmako-

lojik tedavide, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörleri (RAA-Si), beta-blokerler ve SGLT2 inhibitörleri gibi ajanlar, uygun hastalarda önerilmektedir. Bu ilaçların sistolik kalp yetersizliğinde mortalite ve morbiditeye olan yararlı etkilerinin çok iyi bilinmesine rağmen diyastolik kalp yetersizliğinde yararlı etkisi ispatlanan ilaç henüz yoktur. Ayrıca, yaşlı hastalarda polifarmasi riski göz önüne alınarak ilaç seçimi ve doz titrasyonu dikkatle yapılmalıdır. Ayrıca, non-farmakolojik yaklaşımlar arasında tuz kısıtlaması, sıvı yönetimi, fiziksel aktivite ve rehabilitasyon programları önemli yer tutmaktadır (27).

Yaşlılarda KY, multidisipliner bir yaklaşım gerektiren kompleks bir klinik durumdur. Optimal hasta yönetimi için bireyselleştirilmiş tedavi planları, yaşam tarzı değişiklikleri ve multidisipliner takip önemlidir. Yaşlı hastaların fonksiyonel kapasitelerinin korunması ve yaşam kalitelerinin artırılması, tedavi süreçlerinin temel hedefleri arasında yer almaktadır (28).

5.4. AF

Atriyal fibrilasyon (AF), yaşlı popülasyonda en sık görülen aritmi türlerinden biridir (29). Yaşla birlikte atriyal dejenerasyon, fibrozis ve otonom sinir sistemi değişiklikleri gibi patofizyolojik mekanizmalar AF gelişim riskini artırır. Ayrıca hipertansiyon, diyabetes mellitus, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı gibi komorbiditeler yaşlı bireylerde AF sıklığını ve klinik önemini artıran faktörlerdir (30). AF'nin yaşlı bireylerde mortalite, morbidite ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri, uygun yönetimi gerekli kılmaktadır.

Yaşlı hastalarda AF yönetiminde en önemli bileşenlerden biri anti-coagülasyon tedavisidir. İnme riski yaşla birlikte arttığından, CHA₂-DS₂-VASc skoru doğrultusunda oral antikoagülan kullanımı önerilir(31). Varfarin, direkt oral antikoagülanlar (DOAK) ile kıyaslandığında daha fazla takip gerektirirken, DOAK'lar daha az ilaç etkileşimi ve sabit doz avantajı ile yaşlı bireylerde daha uygun bir seçenek olabilir. Ancak böbrek fonksiyonları, kanama riski (HAS-BLED skoru ile değerlendirilerek) ve hasta uyumu göz önünde bulundurulmalıdır (32).

Ritim ve hız kontrolü yaşlı bireylerde AF yönetiminin diğer önemli unsurlarıdır. Ritim kontrolü genellikle semptomatik hastalarda düşünülmeli ve antiaritmik ilaçlar veya kardiyoversiyon tercih edilmelidir (33). Ancak yaşlılarda antiaritmik ilaçların yan etkileri dikkate alınmalı, özellikle yapısal kalp hastalığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hız kontrolü ise beta blokerler veya nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri ile sağlanabilir.

Son olarak, AF yönetiminde hasta merkezli bir yaklaşım benimsenmeli, bireyselleştirilmiş tedavi planları oluşturulmalıdır Yaşlı hastalarda polifarmasi, düşme riski ve bilişsel fonksiyonlar gibi faktörler dikkate alınarak multidisipliner bir yönetim sağlanmalıdır. Ayrıca yaşam tarzı değişiklikleri, hipertansiyon ve diyabet gibi altta yatan hastalıkların optimal kontrolü, AF yönetiminde kritik öneme sahiptir (34)

5.5. Kapak Hastalıkları

Yaşla birlikte artan dejeneratif değişiklikler nedeniyle kalp kapak hastalıkları, yaşlı bireylerde daha sık görülmektedir. Aort darlığı, Mitral Yetmezlik ve Mitral Darlık gibi hastalıklar, bu yaş grubunda en sık karşılaşılan kapak hastalıkları arasında yer alır. Semptomlar genellikle nefes darlığı, efor kapasitesinde azalma, göğüs ağrısı ve senkop atakları şeklinde ortaya çıkabilir (35).

Tanı sürecinde Transtorasik Ekokardiyografi, ilk basamak tanı aracı olarak tercih edilirken, daha ayrıntılı değerlendirme gerektiğinde Transözofageal Ekokardiyografi veya Kardiyak Manyetik Rezonans gibi ileri görüntüleme teknikleri kullanılabilir(36).

Tedavi seçenekleri arasında medikal tedavi, kateter bazlı girişimler ve cerrahi yaklaşımlar yer almaktadır. Hafif ve orta dereceli kapak hastalıklarında semptomları hafifletmeye yönelik diüretik tedavisi uygulanabilir. Bununla birlikte, ciddi kapak hastalıklarında cerrahi kapak replasmanı veya transkateter aort kapak implantasyonu (TAVI) gibi minimal invaziv prosedürler ön plana çıkmaktadır. Yaşlı hastalarda cerrahi tedavi kararlarında bireyselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmeli, hastaların kırılabilirlik durumları ve yaşam beklentisi göz önünde bulundurulmalıdır (37).

Sonuç olarak, yaşlı bireylerde kalp kapak hastalıklarının yönetimi, multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Tanı, tedavi ve takip süreçlerinde hasta odaklı bir strateji benimsenmeli ve her hastanın bireysel özellikleri dikkate alınarak en uygun tedavi seçeneği belirlenmelidir. Teknolojik gelişmeler ve minimal invaziv tekniklerin yaygınlaşması, yaşlı popülasyonda kapak hastalıklarının yönetimini daha etkin hale getirmiştir (38).

6. Kardiyovasküler Hastalıkların Yönetimi

Yaşlılarda kardiyovasküler hastalıkların yönetimi, medikal tedavi, yaşam tarzı değişiklikleri ve cerrahi müdahaleleri içerir. Tedavi sürecinin temel hedefi, semptomları hafifletmek, hastalığın ilerlemesini engellemek ve hastaların yaşam kalitesini artırmaktır. Ayrıca, yaşlı hastaların bireysel tercihleri de tedavi planlarını şekillendiren önemli bir faktördür. Her hasta için kişiselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı gereklidir, çünkü yaşlılar çoğu

zaman birden fazla sağlık sorunu ile mücadele etmektedir (39)

6.1. Medikal Tedavi

Yaşlılarda kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde, medikal tedavi genellikle antihipertansifler, statinler, antiplatelet ilaçlar ve beta blokerler gibi ilaçları içerir. Antihipertansif ilaçlar, hipertansiyonun kontrol altına alınmasında önemli bir rol oynar ve kalp hastalıkları riskini azaltabilir. Statinler, kolesterol seviyelerini düşürerek aterosklerozun ilerlemesini engelleyebilir. Antiplatelet ilaçlar, koroner arter hastalığı tedavisinde kullanılarak mortaliteyi azaltır. Beta blokerler ise kalp hızını düşürerek kalbin yükünü azaltır ve kalp yetmezliği gibi hastalıkların yönetiminde faydalıdır. Ancak, yaşla birlikte farmakokinetik değişiklikler yaşandığından, ilaç dozlarının dikkatli bir şekilde ayarlanması gerekir. Ayrıca, yaşlılarda polifarmasi riski arttığı için, ilaç etkileşimleri ve yan etkiler konusunda özellikle dikkatli olunmalıdır (40)

6.2. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzı değişiklikleri, kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde temel rol oynar. Düzenli egzersiz, kalp sağlığını iyileştiren en önemli faktörlerden biridir. Egzersiz, kan basıncını ve kolesterol seviyelerini düşürür, insülin duyarlılığını artırır. Yaşlılarda egzersiz, sadece fiziksel sağlık için değil, aynı zamanda ruhsal sağlık için de önemlidir. Ayrıca, sağlıklı beslenme, kalp hastalıklarının riskini azaltan bir diğer önemli yaşam tarzı değişikliğidir. Yağ oranı düşük, yüksek lifli ve antioksidanlar açısından zengin bir diyet, kalp sağlığını iyileştirir. Sigara içmemek ve yeterli uyku almak da kalp sağlığını destekler. Yaşlı bireylerde, bu yaşam tarzı değişikliklerinin benimsenmesi, kardiyovasküler hastalıkların semptomlarını hafifletebilir ve hastalığın ilerlemesini engelleyebilir (41). Bununla birlikte, yaşlıların bu alışkanlıkları benimsemesi bazen zor olabilir; bu yüzden motivasyonel destek ve bireyselleştirilmiş bir eğitim programı gereklidir.

6.3. Cerrahi Müdahaleler

Bazı yaşlı bireylerde, medikal tedavi ve yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra cerrahi müdahale gerekebilir. Özellikle KAH gibi durumlarda, cerrahi yöntemler (Koroner arter bypass cerrahisi) ve perkütan koroner girişimler hastaların yaşam kalitesini artırabilir. Bununla birlikte, yaşlı bireylerde cerrahi müdahalelerin riskleri daha yüksek olabilir. Anestezi ve iyileşme süreçleri yaşlı hastalar için daha zorlayıcı olabilir, bu nedenle cerrahi müdahaleye karar verirken dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır (42). Cerrahiden önce, hastanın genel sağlık durumu, organ fonksiyonları ve yaşa bağlı diğer sağlık sorunları göz önünde bulund-

rulmalıdır. Multidisipliner bir ekip, cerrahi müdahalelerin gerekliliğini ve güvenliğini değerlendirmek için kritik öneme sahiptir.

6.4. Multidisipliner Yaklaşım ve Tedavi Takibi

Yaşlılarda kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım büyük önem taşır. Kardiyologlar, iç hastalıkları uzmanları, diyetisyenler ve psikologlar gibi farklı branşlardan uzmanlar, tedavi planını birlikte oluşturmalıdır. Yaşlı bireylerin tedavi süreci, sadece hastalığın tedavisiyle sınırlı kalmamalı, aynı zamanda hastaların psikolojik ve sosyal ihtiyaçları da göz önünde bulundurulmalıdır. Düzenli takipler, tedaviye yanıtı izlemek ve tedavi planını gerektiğinde revize etmek için önemlidir. Bu şekilde, yaşlı hastaların yaşam kalitesini artırmak ve kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesini engellemek mümkün olabilir (43).

7. Kardiyovasküler Hastalıkların İzlenmesi

Yaşlı bireylerde kardiyovasküler hastalıkların yönetimi, tedavi süreciyle sınırlı kalmaz. Tedaviye başladıktan sonra, uzun vadeli izleme ve takip süreçleri büyük önem taşır. Bu süreç, tedavinin etkinliğini değerlendirmek, hastalığın ilerlemesini engellemek ve olası komplikasyonları erken aşamalarda tespit etmek için gereklidir. Yaşlı bireylerde, kardiyovasküler hastalıkların tedaviye verdiği yanıt zamanla değişebilir, bu yüzden düzenli takipler yapılmalıdır. Özellikle hipertansiyon, diyabet ve kolesterol seviyelerinin izlenmesi, hastalığın ilerlemesini engellemek için kritik rol oynar. Ayrıca, tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla periyodik kan testleri, EKG ve ekokardiyografi gibi yöntemler kullanılabilir (44).

Kardiyak rehabilitasyon programları, kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde önemli bir yer tutar. Yaşlı bireylerde, bu tür programlar fiziksel kapasitenin artırılmasında ve psikolojik iyileşmede önemli rol oynar. Fiziksel rehabilitasyon, egzersiz ve diğer aktivitelerle kalp sağlığını iyileştirmeyi hedefler. Aynı zamanda, kardiyak hastalıklarla başa çıkma becerilerini geliştirmek için psikososyal destek sağlanır. Özellikle depresyon ve anksiyete gibi psikolojik durumlar, yaşlı hastalarda sık görülür ve tedavi sürecini olumsuz etkileyebilir. Kardiyak rehabilitasyon programları, hem fiziksel hem de psikolojik iyileşmeyi hedefleyen bir bütüncül yaklaşımı benimser. Bu programlar, hastaların yaşam kalitesini artırarak hastalığın yönetiminde olumlu katkı sağlarlar (45).

Ayrıca, kardiyovasküler hastalıkların izlenmesi, hastaların günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlıklarını sürdürmelerine yardımcı olabilir. Yaşlı bireylerde, hastalıkların ilerlemesi, genellikle yaşam kalitesinde önemli bir azalmaya yol açar. Bu nedenle, tedavi süreci sadece hastalıkları kontrol altına almakla kalmamalı, aynı zamanda hastaların bağım-

sızlıklarını ve fonksiyonel kapasitelerini de göz önünde bulundurmalıdır. Düzenli izlemelerle, hastalar için kişiye özel tedavi planları yapılabilir ve yaşam kalitesini iyileştirecek müdahaleler önerilebilir (46).

8. Sonuç

Yaşlı bireylerde kardiyovasküler hastalıkların yönetimi, çok disiplinli bir yaklaşım gerektirir. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde, klinik özelliklerin atipik olması, tedavi yaklaşımlarının kişiye özel olarak düzenlenmesi gerektiği anlamına gelir. Yaşlı bireylerde kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde, medikal tedavi, yaşam tarzı değişiklikleri ve gerektiğinde cerrahi müdahaleler etkili bir şekilde kombinlenmelidir. Bu çok yönlü yaklaşım, hem hastalığın ilerlemesini durdurmaya hem de semptomları hafifletmeye yardımcı olur.

Tedavinin etkinliğini değerlendirmek ve hastalığın progresyonunu engellemek amacıyla düzenli takipler yapılmalıdır. Ayrıca, kardiyak rehabilitasyon programları, hastaların fiziksel kapasitelerini artırmanın yanı sıra psikolojik iyileşmelerine de katkı sağlar. Sonuç olarak, yaşlı bireylerde kardiyovasküler hastalıkların etkin yönetimi, yaşam kalitesini artırabilir ve yaşam süresini uzatabilir. Yaşlı bireylerin kardiyovasküler hastalıklarla başa çıkabilmesi için multidisipliner bir yaklaşım ve kişiye özel tedavi planları gereklidir.

Kaynakça

- 1- The inter section between aging and cardiovascular disease. North BJ, Sinclair DA. CircRes2012;110:1097–108
 - 2- Yaşlılık Tanımı, Yaşlılık Kavramı, Epidemiyolojik Özellikler Nazmi Bilir 13 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara
 - 3- What is aging and cardiovascular aging? İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul TurkKardiyolDernArs 2017;45 Suppl 5: 1–4 doi: 10.5543/tkda.2017.40350
 - 4- Cardiovascular Diseases and Nutritional Factors in Elderly Seda Çiftçil, Neslişah Rakıcıoğlu2 Bes Diy Derg 2019;47(1):82-90 DOI: 10.33076/2019. BDD.1204
 - 5- Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Sağlık Bakanlığı Yayın. No: 909. Ankara, 2013
 - 6- Cardiovascular Disease In The Elderly Review T Klin Kardiyoloji 2002, 15: 406-415
 - 7- *Cardiovascular Disease in the Elderly: An Overview of Epidemiology and Management.* McNally, B., &Lippi, G. (2019). Journal of GeriatricCardiology, 16(1), 1-8.
 - 8- *Cardiovascular Disease in Older Adults: Insights and Strategies for Prevention and Treatment.* Journal of ClinicalMedicine, Gotto, A. M., &Hennekens, C. H. (2022). 11(4), 1025.
 - 9- HypertensioninElderlyPeopleKaanOKYAY^a,AlpAYDINALP^aKardiyoloji AD, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics. 2013;6(1):23-9
 - 10- The Association Between Healthy Lifestyle Behaviors and Knowledge Levels About Cardiovascular Disease Risk Factors in People withType 2 Diabetes hemşirelikte eğitim ve araştırma dergisi 2018;15 (2): 63-70 doi:10.5222/head.2018.063
 - 11- Dyslipidemia in the Elderly Buket YILMAZBÜLBÜL^a, Sibel GÜLDİKEN^a ^aEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2018;11(1):99-104
 - 12- Sigaraya Bağlı Artan Kardiyovasküler Hastalık Riskini Düşürme DOI: 10.54247/SOYD.2021.32
 - 13- Kardiyovasküler Hastalıklarda Kullanılan Tanı Testleri ve Birinci Basamaktaki Değeri
- CardiovascularDiagnosticTestsandTheirSignificance in PrimaryHealthCare Yücel
- UYSAL^a, Murat Fazıl SOYALAile Hekimliği AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
- Mersin Karacailyas Aile Sağlığı Merkezi, Mersin Türkiye Klinikleri J FamMed-Special Topics. 2016;7(1):11

- 14- Changes in cardiovascular physiology in the elderly Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir TurkKardiyolDernArs 2017;45 Suppl 5: 5–8 doi: 10.5543/tkda.2017.89856
- 15- Dobutamin Stres Ekokardiyografi Testi Sırasında Görülen Semptom, Yan Etki ve Komplikasyonlar Symptoms, Side Effects and Complications Duringthe Dobutamine Stress Echocardiography Test Ahmet Karakurt1 Yüksel Kaya1 Tolga Sinan Güvenç1 Mehmet Akbulut2Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kars, 2 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ Kafkas J MedSci 2013; 3(2):68–73 • doi: 10.5505/kjms.2013.51422
- 16- Epidemiology of Cardiovascular Diseases in the Elderly Marianna Noale ¹, Federica Limongi ², Stefania Maggi ² Affiliations DOI: 10.1007/978-3-030-33330-0_4
- 17- Yaşlılarda Hipertansiyon Marmara Sağlık Hizmetleri Dergisi; 1(1): 17-23 ISSN: 2459-1114 DOI: 10.26567/marsag.2017130062
- 18- Progression of atherosclerotic renovascular disease: A prospective population based study. Pearce JD, Craven BL, Craven TE, Piercy KT, Stafford JM, Edwards MS, Hans en KJ. J VascSurg 2006; 44: 955–62
- 19- Yaşlılarda hipertansiyona yaklaşım Çağlar ALP1, Taner SARAĞ2, Aydın ÇİFÇİ3, Mehmet KABALCI urk J ClinLab 2018; 9(3): 233-236.
- 20- Yaşlıda hipertansiyon:tedavide farklılıklar Karan M. A., Bahat-Öztürk G., Özkök S., Fetullahoğlu Durmuş Z. geleneksel iç hastalıkları günleri interaktif güncelleştirme, Sakarya, Türkiye, 9 - 12 Mart 2023, ss.2-3
- 21- Yaşlılıkta Endokrinolojik Hastalıkların Tedavi Kılavuzu. Diyabet T, Hipofiz, Obezite, Osteoporoz, Adrenal Çalışma Grupları. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2018.
- 22- Kardiyovasküler Yaşlanma M. Akif Düzenli, Kadriye ZENGİN Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, KONYA Selçuk Tıp Derg 2008; 24: 237-243
- 23- Yaşlılarda Koroner Arter Hastalığı Özel Sayı 2, 2010 (13 - 20) Barış İkitimur Bilgehan Karadağ Zeki Öngen
- 24- ST Segment Yükselmesiz Akut Koroner Sendromlu Yaşlı Hastalarda Girişimsel Tedavi ile Konservatif Tedavinin Altı Aylık Dönemde Mortalite Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması Ferhat Işık 1, Ümit İnci 1, Abdurrahman Akyüz 1, Habib Çil Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J (2021) 48 (3) : 529-536
- 25- Approach to heartfailure in the elderly Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa Dr. Dilek Yeşilbursa TurkKardiyolDernArs 2017;45 Suppl 5: 42–46 doi: 10.5543/tkda.2017.15750
- 26- The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management. Ibrahim N, Januzzi JL. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015;13(9):1017–1030.
- 27- Yaşlıda Akılcı İlaç Kullanımı Özel Sayısı Kalp Yetersizliği Hakan YAVUZERa, Alper DÖVENTAŞa Geriatri BD, İstanbul Üniversitesi

- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Türkiye Klinikleri J Geriatr-Special Topics. 2015;1(1):19-23
- 28- Kalp Yetersizliği Olan Yaşlı Bireylerin Kırılabilirlik Durumunun Belirlenmesi Merve Yalınkılıç,¹ Kimya Kılıçaslan,¹ Hilal Uysal,¹ Saniye Bilgin,² Nuray Enç¹ İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul DOI: 10.5543/khd.2020.06025 Turk J Cardiovasc Nurs 2020;11(25):51-59
- 29- -2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrialfibrillation. EuropeanHeartJournal, Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., et al. (2020). 42(5), 373-498.
- 30- AHA/ACC/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation. Circulation, January, C. T., Wann, L. S., Calkins, H., et al. (2019). 140(2), e125-e151.
- 31- ESC Guidelines for the management of atrialfibrillation. EuropeanHeartJournal, Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., et al. (2016). 2016 37(38), 2893-2962.
- 32- Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrialfibrillation using a novel risk factor-based approach: Lip, G. Y. H., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A., & Crijns, H. J. G. M. (2010). The euro heartsurvey on atrialfibrillation. Chest, 137(2), 263-272.
- 33- Rhythm Control in Treatment of Atrial Fibrillation Dr. Ahmet Kaya BİLGE aKardiyoloji AD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics. 2010;3(3):24-9
- 34- Rate Control in Atrial Fibrillation Dr. Begüm YETİŞA, Dr. Bülent ÖZİNA aKardiyoloji AD, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics. 2010;3(3):18-23
- 35- Aortic stenosis from pathophysiology to treatment.” New England Journal of Medicine, Otto, C. M., & Prendergast, B. (2021). “ 384(19), 1766-1776.
- 36- ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease.” Journal of the American College of Cardiology Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., et al. “2020, 77(4), e25-e197.
- 37- -ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.” EuropeanHeartJournal, Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., et al. (2021). “2021 42(5), 419-500.
- 38- Imaging the Aortic Valve.” Dweck, M. R., Boon, N. A., & Newby, D. E. (2022). “ Circulation, 145(7), 498-512.
- 39- Yaşlılarda Kardiyovasküler Sistem Hastalıklarına Yaklaşım Aslıhan ÇİFLİK BOLLUKa, Nilgün ÖZÇAKARbaAile Hekimliği Kliniği, Tuzluca İlçe Devlet Hastanesi, Iğdır, TÜRKİYE baAile Hekimliği AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye Klinikleri; 2019. p.69-75.
- 40- Yaşlılarda Kardiyovasküler İlaçların Etkileşimi Ve Yan Etkileri Özel Sayı 2, 2010 (107 - 113)

- 41- Primer Korumada Yaşam Tarzı Değişikliği Mustafa ÖZTÜRKa, Merih KUTLUa aKardiyoloji AD, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trabzon Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics. 2013;6(4):9-14
- 42- Kalp Cerrahisi Geçirecek Yaşlı Hastalarda Preoperatif Değerlendirme Türkan KuDsioğlu * GKDA Derg 20(3):162-166, 2014 doi:10.5222/GKDAD.2014.162
- 43- Cardiovascula rDisease in the Older Adult: Where AreWe 4 DecadesLater? Author linksopenoverlaypanelFarshadForouzandeha, Karen Alexander b, Daniel E. Forman c, James N. Kirkpatrickd, Michael W. Riche, Susan Ziemanf, Nanette K. Wengerg <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100820>
- 44- Cardiovascular disease in the elderly: proceedings of the EuropeanSociety of Cardiology—Cardiovascular Round Table Maddalena Lettino 1*, Julia Mascherbauer 2 MatiasNordaby 3 Andre Ziegler4 Jean-Philippe Collet5 Genevie`ve Derumeaux6,7 Stefan H. Hohnloser8,9 Christophe Leclercq10 Deirdre E. O'Neill11,12 Frank Visseren13 Franz Weidinger14 and Isabelle Richard-Lordereau
- 45- Yaşlılarda Kardiyak Rehabilitasyon: Türkiye'ye Ve Dünyaya Genel Bir Bakış Özel Sayı 2, 2010 (125 - 133) Nesrin Demirsoy Özden Özyemişçi Taşkiran
- 46- Cardiac Rehabilitation: Patient Selection, Indications, F. Figen Ayhan S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Kardiyovasküler Rehabilitasyon Ünitesi, Ankara, Türkiye and Contraindications FTR Bil Der 2010;13 Özel Sayı:33-8)

Bölüm 13

MEDULLA SPİNALİS ANATOMİSİ

Mustafa Furkan ÖZTÜRK¹

¹ Öğr. Gör., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Artova Meslek Yüksekokulu,
mustafafurkan.ozturk@gop.edu.tr

Medulla Spinalis'in Anatomik ve Embriyolojik Özellikleri

Medulla spinalis, merkezi sinir sistemine ait yapılar arasında yer almakta olup omurga kanalı (canalis vertebralis) içinde konumlanmıştır. Evrimsel açıdan oldukça eski bir yapı olan medulla spinalis, beyin ile gövde ve ekstremiteler arasında iletişimi sağlayan bir sinirsel iletim merkezidir. Beyinden gelen sinyallerin iletildiği ve çevreden gelen duyunun beyne taşındığı bu yapı, karmaşık bir nöral ağın parçasıdır (Arifoğlu, 2022; Ozan, 2014).

Embriyonik Gelişimi

Omurilik, nöral tüpün arka kısmından kaynaklanan ektoderm tabakası kökenlidir. İntrauterin dönemin yaklaşık 3. haftasında, ektoderm kalınlaşmasıyla birlikte nöral plak oluşur. Bu plak zamanla kıvrılarak nöral oluğu ve daha sonra da nöral tüpü meydana getirir. Nöral plaktaki hücrelerin bir bölümü nöral kristayı (crista neuralis) oluşturur ve buradan otonom sinir sistemi nöronları ile bazı ganglionlar gelişir. Nöral tüpün kapanması sonucunda oluşan yapıya tubus neuralis adı verilir. Medulla spinalis bu yapının dorsal bölümünden şekillenir (Sadler, 1996)

İç Yapı ve Katmanlaşma

Medulla spinalis, içeriğinde iki temel bölge barındırır:

Manto tabakası (stratum intermedium): Bu orta kısım, gri cevherden meydana gelir ve nöral tüpün her iki yanında yer alan hücrelerin çoğalmasıyla oluşur. Dorsal kesimlerde gelişen alar plak, duyu nöronlarının yer aldığı bölgeyi oluşturur ve bu alan arka boynuz (columna posterior) olarak adlandırılır. Ventral tarafta şekillenen basal plak ise motor nöronlara ev sahipliği yapar ve bu yapı ön boynuz (columna anterior) olarak tanımlanır. Bu iki bölge arasında yer alan columna intermedia, otonomik nöronların geliştiği alandır.

Marjinal tabaka (stratum marginale): Dışta yer alan ve beyaz cevherden oluşan bu bölge, sinir liflerinin geçtiği funiculus yapılarını meydana getirir (Arifoğlu, 2022; Sadler, 1996).

Spinal Zarların Gelişimi

Omuriliği çevreleyen zarların kökeni farklı germ yapraklarından gelir. En dış zar olan dura mater, mezoderm kaynaklıdır. Buna karşın, pia mater ile arachnoid mater ise ektodermden köken alan crista neuralis hücrelerinden türeyerek gelişir (Arifoğlu, 2022).

Medulla Spinalis'in Yerleşimi ve Anatomik Özellikleri

Embriyonik dönemde medulla spinalis, intrauterin yaşamın ilk üç ayında omurga kanalı boyunca uzanır. Üçüncü ay itibarıyla dura mater ve columna vertebralis gelişimini sürdürürken, medulla spinalis bu yapılaraya göre daha yavaş büyümeye başlar. Bu gelişim farkı sonucunda omurilik, doğumdan önce daha yukarıda konumlanmaya başlar. Yaklaşık altıncı ayda, medulla spinalis'in alt ucu olan conus medullaris, sakral düzeye kadar ulaşır. Ancak doğumdan sonra omurilik yukarıya doğru çekildiğinden, yeni doğan bir bireyde medulla spinalis genellikle 3. lomber vertebra hizasında sonlanır. Çocukluk döneminde omurga gelişimi devam ettikçe medulla spinalis de konumunu değiştirmeye devam eder. Ergenlik çağında yaklaşık 14–18 yaşlarına kadar süren bu süreçte, erişkin bireylerde medulla spinalis genellikle foramen magnum ile L1-L2 vertebra düzeyleri arasında yer alır ve omurga kanalının üçte ikilik üst kısmını doldurur (Nöroanatomi, 2007).

Yetişkin insanlarda medulla spinalis'in üst sınırı, beyin sapından çıkan 1. spinal sinirin düzlemine ya da foramen magnum'dan geçen yatay bir eksene göre tanımlanabilir. Bu sınırın yukarısında bulbus (medulla oblongata) bulunur. Alt sınır ise L1 düzeyine karşılık gelir. Bazı kadınlarda veya çocuklarda omurilik daha aşağı seviyelere, örneğin L2 veya nadiren T12'ye kadar uzanabilir. Medulla spinalis'in alt ucunda konik bir yapı olan conus medullaris yer alır. Bu bölgeden itibaren, omuriliğin sonlanmasının ardından aşağıya doğru uzanan ve dura mater içinde devam eden ince yapıya filum terminale adı verilir. Filum terminale, 15 cm uzunluğundaki ilk kısmıyla subaraknoid mesafede yer alır ve bu bölüme filum terminale internum denir. Geriye kalan yaklaşık 5 cm'lik bölüm ise dura mater dışında, sakruma kadar devam eden filum terminale externum olarak adlandırılır (Taner, Atasever, & Durgun, 2008).

Erişkin bir bireyde medulla spinalis'in uzunluğu yaklaşık 43 ila 45 cm'dir. Kadınlarda bu uzunluk ve ağırlık genellikle biraz daha azdır; ağırlık erkeklerde ortalama 33–35 g civarındadır. Omuriliğin çapı yaklaşık 1–1,5 cm civarındadır ancak bazı bölümlerde belirgin genişlemeler görülür. Bu genişlemeler, sinirlerin üst ve alt ekstremitelere gittiği bölgelerde meydana gelir (Snell, 2010).

Boyun bölgesinde yer alan intumescentia cervicalis, C3 ile T2 segmentleri arasında uzanır ve C5–T1 vertebraları hizasında görülür. Bu bölge, üst ekstremitelere giden sinirlerin çıktığı alan olduğundan dolayı genişlemiştir. Diğer bir genişleme olan intumescentia lumbosacralis ise L1 ile S3 segmentlerini kapsar ve genellikle T9–T12 vertebra seviyeleri arasında yer alır. Bu genişleme de alt ekstremitelere ait sinirlerin çıkış noktasıdır (Standring, 2016).

Medulla Spinalis'in Dış Morfolojisi

Omurilik, segmentli bir yapıya sahip olup her segmentten sağ ve sol olmak üzere bir çift spinal sinir çıkar. Bu düzenli segmentasyon, medulla spinalis'in dışarıdan bakıldığında da kolayca fark edilebilecek şekilde organizasyonlu bir yapı sergilemesine neden olur. Toplamda 31 çift spinal sinir bu segmentlerden kaynaklanır. İlk servikal sinir atlas ile oksipital kemik arasından çıkarken, son servikal sinir yedinci servikal vertebranın altından çıkar (Ozan, 2014).

Erişkin bireylerde spinal sinirler, karşılık geldikleri vertebral seviyelere göre hizalanmış değildir. Gelişim sürecinde columna vertebralis medulla spinalis'ten daha hızlı uzadığı için, spinal sinirlerin çıkış seviyeleri yukarı kayar. Özellikle lomber ve sakral sinirler, kendi segmentlerine ulaşabilmek için medulla spinalis'in alt ucundan uzun köklerle aşağı doğru uzanmak zorundadır. Bu uzun kök demeti, görünüm itibarıyla at kuyruğunu andırdığı için cauda equina olarak adlandırılır. Bu yapının alt sınırında yer alan filum terminale, dura mater ile çevrili olup konus medullaris'in devamı şeklinde aşağıya doğru uzanır (Snell, 2010).

Medulla spinalis'in ön ve arka yüzeylerinde bazı oluklar dikkat çeker. Ön yüzde orta hatta yer alan derin yarığa fissura mediana anterior adı verilir ve bu yapı omuriliği iki simetrik yarıya ayırır. Bu fissürün hemen yanlarında, her iki tarafta sulcus anterolateralis adı verilen girintiler yer alır; bu bölgelerden motor sinir kökleri olan radix anterior'lar çıkar. Arka yüzeyde ise yine orta hatta yer alan daha sığ bir oluk olan sulcus medianus posterior görülür. Bu oluk, radix posterior'ların giriş yaptığı alanı temsil eder. Posterolateral tarafta, bu köklerin giriş yaptığı ikinci bir oluk olan sulcus posterolateralis yer alır. Özellikle servikal ve üst torakal segmentlerde, sulcus medianus posterior ile sulcus posterolateralis arasında kalan bölgede sulcus intermedius posterior adı verilen bir oluk daha gözlenebilir (Arifoğlu, 2022; Cramer & Darby, 2013).

Medulla Spinalis'in Kesitsel Yapısı

Medulla spinalis'in enine kesiti incelendiğinde, yapının merkezinde yer alan ve gri cevherden oluşan alanın "H" harfi ya da kelebek şekline benzediği dikkat çeker. Bu gri yapı, substantia grisea olarak adlandırılırken, onu çevreleyen ve miyelinli liflerden oluşan beyaz doku ise substantia alba ismini alır. Gri cevherin merkezinde, ince bir kanal şeklinde canalis centralis bulunur. Bu kanal yukarıda dördüncü ventriküle bağlanırken, aşağıda genişleyerek ventriculus terminalis adını alır.

Gri cevherin arka kısmında yer alan ince uzantılar cornu posterius (arka boynuz) olarak bilinir ve bu bölgede duyusal nöronlar yoğun olarak

yer alır. Ön kısımdaki daha kalın çıkıntılar ise cornu anterius (ön boynuz) olarak tanımlanır ve esas olarak motor nöronları barındırır. Omuriliğin torakal ve üst lumbal bölgelerinde ise, bu iki boynuz arasında yer alan ve lateral doğrultuda uzanan üçüncü bir çıkıntı görülür: cornu laterale. Bu bölgede özellikle otonomik sistemle ilişkili nöronlar yer alır.

Cornu anterius bölgesinde motor sinir hücreleri bulunurken, cornu posterius duyuusal sinir hücrelerini içerir. Cornu laterale ise sempatik sinir sistemine ait preganglionik nöronlar açısından zengindir. Bu üç boynuzun oluşturduğu gri cevher, commissura grisea anterior ve commissura grisea posterior adı verilen yapılar aracılığıyla iki taraflı olarak birbirine bağlanır.

Beyaz cevher ise üç ana bölüme ayrılarak isimlendirilir. Arka boynuz ile omurilik arka yüzeyindeki sulcus medianus posterior arasında kalan bölgeye funiculus posterior, ön boynuz ile arka boynuz arasında yer alan bölüme funiculus lateralis ve ön boynuz ile fissura mediana anterior arasındaki kısma ise funiculus anterior adı verilir. Bu beyaz madde bölgeleri, yukarı-aşağı yönlü uzanan lif demetleri aracılığıyla merkezi sinir sistemi içinde iletişimi sağlar. Omuriliğin sağ ve sol tarafında bulunan funiculus anterior'lar, beyaz cevher köprüleri aracılığıyla birbirine bağlanır. Bu bağlantı yapısına commissura alba anterior adı verilir. Commissura aracılığıyla çeşitli sinir lifleri karşılıklı olarak geçiş yapar ve böylece bilgi aktarımı sağlanır. Arka kordonun tam ortasında yer alan sulcus medianus posterior, bu bölgeyi sağ ve sol olarak ikiye böler. T6 vertebra düzeyine kadar, bu alan homojen bir yapı gösterirken, yukarıdaki segmentlerde ise ikiye ayrılarak fasciculus gracilis ve fasciculus cuneatus adını alan iki farklı yol halini alır. Bu yollar, proprioseptif ve dokunma duyuları gibi somatik afferent bilgilerin taşınmasında görev alır. Beyaz cevher, bu yollar üzerinden hem yukarı (afferent) hem aşağı (efferent) yönde bilgi taşır (Moore, Dalley, & Agur, 2017).

Gri Cevherin Hücresel Kompozisyonu

Omurilikteki gri cevher, nöronların toplandığı nükleus ve kolumna adı verilen yapılardan meydana gelir. Arka boynuzun üst kısmında yer alan cornu posterius, duyuusal nöronlarla; ön boynuzdaki cornu anterius, motor nöronlarla ilişkilidir. Lateral boynuz olan cornu laterale ise yalnızca torakal ve üst lumbal segmentlerde gözlenir ve bu bölgede otonom sinir sistemine ait hücre grupları olan nucleus intermediolateralis ve nucleus intermediomedialis yer alır. Commissura grisea anterior ve posterior yapıları, gri cevherin sağ ve sol yarımlarını birbirine bağlayan önemli sinir köprüleridir (Arifoğlu, 2022).

Gri Cevherdeki Hücre Tipleri

Omurilik gri cevherinde üç temel nöron grubu tanımlanır:

Radiküler Hücreler (Motor Nöronlar): Bu hücreler columna anterior ve columna lateralis bölgelerinde bulunur. Genellikle çok kutuplu (multipolar) yapıdadırlar. Medulla spinalis'ten çıkan radix anterior aracılığıyla iskelet kaslarını uyaran somatomotor (GSE) nöronlar veya otonom sinir sistemiyle ilişkili visseromotor (GVE) lifler bu grup içinde yer alır.

Funiküler Hücreler (Somatik Duyu): Bu hücreler daha çok arka boynuzda, yani columna posterius içinde yer alır. Gri cevherin farklı segmentlerinde ya da beyinle bağlantılı alanlarında bulunabilirler. Aldıkları afferent sinyalleri farklı seviyelere iletirler.

Ara Nöronlar: Gri cevherin her bölgesinde yer alabilen bu hücreler, gelen ya da giden sinyalleri düzenlemekle görevlidir. Bazı ara nöronlar kısa mesafeli bağlantılar kurarken bazıları daha uzak segmentlerle iletişim kurar. Bu lifler, fonksiyonlarına göre kommissural, assosiatif ya da projeksiyon lifleri şeklinde adlandırılır (Arifoğlu, 2022; Ozan, 2014).

Columna Posterior'daki Nükleuslar

Omuriliğin arka boynuzunda çeşitli duyuşal işlevlere sahip çekirdekler yer alır. Buradaki nöron grupları, genellikle “V” veya “U” şeklinde düzenlenmiş tabakalar hâlinde organize olmuştur.

Nucleus proprius: Substantia gelatinosa'nın ön kısmında yer alır ve genelde ağrı ile dokunma duyularıyla ilgilidir.

Nucleus proprius: Ağrı, ısı ve hafif dokunma gibi duyuları işler. Her segmentte yer alır.

Nucleus reticularis: Üst merkezlere giden liflerin geçtiği bölgedir.

Nucleus dorsalis (Clarke's nucleus): C8–L2 seviyeleri arasında bulunur ve alt ekstremité propriyosepsiyonuyla ilişkilidir.

Nucleus visceralis secundarius: Bu yapı, visceral duyularla ilişkilidir ve genellikle Clarke çekirdeğinin dış yan tarafında yer alır (Cramer & Darby, 2013).

Columna Intermedia ve Anterior Bölgede Yer Alan Çekirdekler

Omurilikte yer alan columna intermedia, hem otonom sinir sisteminin merkezi bileşenlerinden hem de viseral duyu iletiminden sorumlu çekirdekleri barındırır. Bu bölgede öncelikle nucleus intermediolateralis dikkat çeker. Bu çekirdek, columna intermedia'nın lateral kısmında bu-

lunur ve T1'den L2'ye kadar olan segmentlerde sempatik sinir sistemiyle ilişkili nöronları içerir. Sakral bölgedeki S2–S4 segmentleri düzeyinde ise aynı alan parasempatik nöronlara ev sahipliği yapar. Böylece columna intermedia, otonom sinir sisteminin hem sempatik hem de parasempatik bölümlerine kaynak oluşturur.

Columna intermedia'da yer alan bir diğer çekirdek ise nucleus intermediomedialis'tir. Bu yapı, omuriliğin tüm segmentlerinde görülebilir. Viseral duyu liflerini alarak bunları ilgili visseromotor merkezlere yönlendirir ve böylece çeşitli refleks yollarının oluşumunda görev alır (Snell, 2010).

Columna Anterior'da Bulunan Motor Çekirdekler

Medulla spinalis'in ön boynuzunda (cornu anterius) yer alan çekirdekler, esas olarak iskelet kaslarını innerve eden motor nöronlardan oluşur. Bu bölgede yer alan nucleus medialis, torakal segmentlerde belirgindir ve gövde kaslarının innervasyonunda rol oynar. Diğer bir önemli yapı olan nucleus lateralis, servikal ve lumbosakral segmentlerde daha baskındır ve ekstremitelerin kaslarıyla ilişkilidir. Bu çekirdek, cornu anterius'un dış yan kısmında konumlanır ve üst ile alt ekstremitelere motor lifler gönderir.

Ön boynuzda yer alan bir başka motor grup ise nucleus centralis'tir. Bu çekirdek daha çok üst servikal segmentlerde bulunur ve nervus phrenicus aracılığıyla diyafragmanın çalışmasını sağlar. Ayrıca n. accessorius ile ilişkili olarak m. trapezius ve m. sternocleidomastoideus kaslarına motor sinyaller gönderir (Dere, 2000).

Rexed Laminaları: Gri Cevherin Histolojik Organizasyonu

Medulla spinalis'in gri cevheri, İsveçli bilim insanı Bror Rexed tarafından yapılan histolojik çalışmalara dayanarak 10 farklı laminaya (I–X) ayrılmıştır. Bu laminalar, nöronların dağılımına ve işlevlerine göre tanımlanır ve spinal kordun fonksiyonel organizasyonunu anlamada önemli bir temel oluşturur.

Lamina I (Nucleus marginalis): Arka boynuzun en üst kısmında yer alır. Özellikle ağrı ve sıcaklık duyusu burada sonlanır.

Lamina II (Substantia gelatinosa): Jelatinimsi görünümüne sahip hücrelerden oluşur. Ağrı ve dokunma duyularının ilk işlendiği yerdir.

Lamina III–IV (Nucleus proprius): Mekanik duyuların (özellikle hafif dokunma) işlendiği bölgelerdir.

Lamina V–VI: Derin duyu (propriyosepsiyon) ile ilgili liflerin sonlandığı bölgeler olup, geniş çaplı lifleri içerir.

Lamina VII: Özellikle T1–L2 ve S2–S4 segmentlerinde belirgin olan nucleus intermediolateralis ve Clarke çekirdeği gibi otonom nöronları barındırır. Otonom sistem ve propriyoseptif yollarla ilgilidir.

Lamina VIII: Medialde yer alır ve interneuronlar içerir. Motor kontrol ve refleks entegrasyonunda görevlidir.

Lamina IX: Cornu anterior’da yer alır ve alfa ile gamma motor nöronları içerir. Bu bölge, kaslara doğrudan lif gönderen alt motor nöronların bulunduğu alandır.

Lamina X: Canalis centralis çevresindeki gri cevher alanıdır. Otonomik fonksiyonlarla ilişkilidir ve commissura grisea anterior ve posterior’u kapsar (Ozan, 2014).

Medulla Spinalis’in Segmental Yapılanması

Omurilik, 31 adet segmentten meydana gelir ve bu segmentlerin her biri bir çift spinal sinir kökü ile ilişkilidir. Bu segmentler anatomik olarak servikal, torakal, lumbal, sakral ve koksigeal bölgeler olmak üzere beş ana gruba ayrılır. Her spinal sinir, ilgili segmentten çıktıktan sonra intervertebral foramenlerden geçerek periferik yapılara ulaşır. Klinik ve anatomik değerlendirmelerde spinal sinirlerin çıkış düzeyleri ile medulla spinalis segmentlerinin yerleşim düzeyleri arasında farklar olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle özellikle görüntüleme ya da cerrahi müdahale sırasında segmental lokalizasyonun doğru belirlenmesi büyük önem taşır. Spinal sinirlerin segmental dağılımı tablo hâlinde gösterilmiştir (Ozan, 2014).

Medulla Spinalis’in Segmentler Arası Yapısal Farklılıkları

Omuriliğin farklı segmentleri, yapısal ve fonksiyonel açıdan birbirinden çeşitli yönlerle ayrılır. Bu farklılıklar; gri ve beyaz cevherin oranı, segmentlerin kalınlığı, nöron yoğunluğu gibi özellikler üzerinden belirginleşir. Genel olarak, üst segmentlerden alt segmentlere doğru inildikçe, beyinden gelen ve beyne giden lif sayısında azalma gözlemlendiği için, beyaz cevherin hacminde kademeli bir düşüş meydana gelir. Bu durum, omuriliğin şekil ve çapında bölgesel farklılıklar doğurur.

Servikal segmentlerde, spinal sinir çıkışlarının fazlalığına bağlı olarak gri cevher hacmi artmış ve bu da omuriliğin çapının genişlemesine yol açmıştır. Bu bölgelerde özellikle sulcus intermedius posterior adı verilen yapı dikkat çeker ve yoğun duyu iletimi bu segmentlerde belirgin

hâle gelir. Torakal segmentlerde ise motor nöron sayısındaki azalma ve plexus oluşumlarının bu düzeyin altında kalması nedeniyle çap daha dardır. Ancak bu segmentlerde lamina VI içinde yer alan Clarke çekirdeği ve otonom sinir sistemine ait nöron grupları dikkat çeker. Lumbal segmentlerde hem gri hem de beyaz cevher kitlesi fazladır; çünkü alt ekstremitelerin sinir ağlarının büyük kısmı buradan kaynaklanır. Özellikle plexus lumbosacralis'in doğrudan bu bölgeden çıkması, segment çapını artırır. Sakral bölgeye gelindiğinde ise hem duysal hem motor yolların azalması nedeniyle beyaz cevher miktarı en az olan segment düzeyidir ve bu da omuriliğin çapının daralmasına neden olur (Arifoğlu, 2022).

Spinal Sinirler ve Segmental Dağılım

Omurilikten toplam 31 çift spinal sinir çıkar. Bu sinirler, omuriliğin farklı seviyelerinde yer alan segmentlerden çıkarak iki kök aracılığıyla dışarıya ulaşır: radix anterior (motor kök) ve radix posterior (duyu kökü). Duyu kökü üzerinde bir ganglion yapısı olan ganglion spinale yer alır. Bu sinirler intervertebral foramenlerden geçerek gövdeye ve ekstremitelere ulaşır.

Spinal sinirler, foramenden çıktıktan sonra ramus anterior ve ramus posterior olmak üzere iki dala ayrılır. Ramus anterior genellikle daha geniş çaplıdır ve ekstremiteler ile gövde ön tarafına dallar verirken, ramus posterior ise sırt kaslarını ve derin sırt dermatomlarını innerve eder. Ayrıca bu anterior dallar bazı bölgelerde bir araya gelerek plexus yapıları oluşturur (örneğin brakial ve lumbosakral plexuslar).

Spinal sinirlerde afferent (duysal) ve efferent (motor) lifler birlikte bulunur. Afferent lifler çevreden gelen duyuları merkezi sinir sistemine taşıırken, efferent lifler ise motor ve otonom yanıtları hedef dokulara iletir. Duyu taşıyan kök üzerinde yer alan ganglion, sadece afferent lifleri barındırır. Motor kök olan radix anterior'dan ise hem somatik hem visseral motor lifler çıkar. Ayrıca bazı segmentlerden meninksler gibi yapıları innerve eden çok ince lifler olan ramus meningeus gibi dallar da ayrılır (Arifoğlu, 2022).

Dermatom ve Myotom Kavramları

Bir spinal sinirin duysal uyarı alanına dermatom adı verilir. Vücut yüzeyinde her spinal sinir belli bir bölgenin duysunu taşır. İnsan vücudunda toplam 30 çift dermatom bulunur çünkü C1 spinal siniri deriye duyu taşımaz. Bu nedenle C1'e ait belirgin bir dermatom sahası yoktur. Eğer bir segmentin innervasyonu kesilirse, buna bağlı olarak duysal haritada bir kayıp meydana gelir. Bu tür segmentlerin dermatom sahaları tanımlanırken axial çizgi adı verilen çizgiler kullanılır. Özellikle C4–T1 segmentleri üst ekstremiteyi, L1–S1 ise alt ekstremiteyi kapsar.

Myotom ise, bir spinal sinirin ya da medulla spinalis segmentinin in-nerve ettiği kas grubunu ifade eder. Her segment, belirli kasları uyarır ve bu dağılım klinik değerlendirmelerde motor fonksiyonların yorumlan-masında önemli rol oynar (Arifoğlu, 2022; Ozan, 2014).

Medulla Spinalis'i Saran Zarlar (Meninges)

Omurilik, hem çevresindeki omurlar tarafından dıştan, hem de içten itibaren üç farklı zar katmanını ile korunur. Bu zarlar dıştan içe doğru sı-rasıyla: dura mater, arachnoid mater ve pia mater olarak adlandırılır. Her biri embriyolojik olarak farklı kökenlere sahip olan bu katmanlar, medul-la spinalis'i çevresel travmalardan, sıvı kaybından ve mekanik baskılardan korumakla görevlidir.

Dura mater spinalis, mezoderm kaynaklı kalın ve lifli bir zardır. Be-yin zarının en dıştaki katmanının devamı olarak foramen magnum sevi-yesinden başlayarak spinal kanal boyunca aşağı doğru uzanır. L2 verteb-ra düzeyine kadar medulla spinalis'i sarar ve sonlandığı bölgede kör bir kese oluşturur. Bu zarın dış yüzeyi omurga kanalının periostuyla temas halindeyken, iç kısmı ara boşlukta epidural yağ dokusu ve venöz pleksus-lar ile çevrilidir.

Arachnoid mater spinalis, ektoderm kökenlidir ve dura mater'in iç yüzeyini ince, saydam bir tabaka olarak döşer. Bu zar, pia mater ile doğ-rudan temas etmez; aralarında subaraknoid boşluk (spatium subarach-noideum) adı verilen ve içinde beyin omurilik sıvısı (BOS) bulunan bir aralık yer alır. Arachnoid zar, genellikle sakral bölgeye kadar uzanır ve burada dura mater ile birlikte kör bir şekilde sonlanır.

Pia mater spinalis ise yine ektodermden köken alan ve medulla spina-lis'in yüzeyini doğrudan saran en ince katmandır. Conus medullaris dü-zeyinden sonra da ince bir bant hâlinde filum terminale internum olarak devam eder. Bu yapı, spinal kordun sabitlenmesine katkı sağlar.

Ayrıca pia mater'den başlayarak dura mater'e doğru uzanan ve omuri-liği yanal yönde sabitleyen ligamentum denticulatum adlı yapılar bulunur. Bu ligamentler, spinal sinir kökleri arasında dizilir ve genellikle T12–L1 düzeyleri arasında sonlanır. Ligamentum denticulatum, omuriliğin kanal içindeki pozisyonunu stabilize eden özel bağ dokusu uzantılarıdır (Snell, 2010; Standring, 2016).

Medulla Spinalis'in Damar Yapısı

Arteriyel Beslenme:

Omurilik, bulunduğu bölgeye göre farklı kaynaklardan gelen arterler-

le beslenir. Başlıca kan kaynakları, a. vertebralis, a. spinalis anterior, a. spinalis posterior ve çeşitli segmental arterlerdir. Spinal kordun ön kısmını a. spinalis anterior, arka kısmını ise iki adet a. spinalis posterior besler. Bu büyük damarlar, omurga boyunca çeşitli seviyelerde çıkan radiküler arterlerle desteklenir.

Özellikle a. radicularis anterior magna (Adamkiewicz arteri), alt torakal ve üst lumbal bölgeyi besleyen en önemli damarlardan biridir. Bu arterin tıkanması durumunda parapleji, mesane ve bağırsak kontrolünde bozukluk gibi ciddi sonuçlar gelişebilir. T1-T4 ve L1 segmentleri bu tür hasarlara karşı daha duyarlıdır.

Venöz Drenaj:

Omuriliğin toplardamarları, ön ve arka spinal venler üzerinden toplanarak plexus venosus vertebralis internus ve externus ile bağlantı kurar. Bu venöz ağ, omurlar arasında yer alan intervertebral foramenler yoluyla dışarı açılır. Özellikle internus pleksusu, epidural bölgede yer alır ve tüm omurga boyunca yayılan bir drenaj ağı oluşturur.

Bu sistemin bir özelliği de valfsiz olmasıdır; yani kan akımı çift yönlü olabilir. Bu durum, karın ve pelvistaki enfeksiyonların veya kanser hücrelerinin omurilik çevresine metastaz yapmasına olanak tanır.

Bu yapı sayesinde medulla spinalis, hem oksijen açısından zengin arteriyel kanla beslenir hem de metabolik artıklar etkin şekilde venöz sistemle uzaklaştırılır. Arteriyel ve venöz sistemlerin hassas dengesi, omurilik fonksiyonlarının devamı açısından hayati önem taşır (Arifoğlu, 2022; Ozan, 2014).

KAYNAKÇA

- Arifoğlu, Y. (2022). Her yönüyle nöroanatomi.
- Cramer, G. D., & Darby, S. A. (2013). Clinical anatomy of the spine, spinal cord, and ANS.
- Dere, F. (2000). *Nöroanatomi: fonksiyonel nöroloji atlası ve ders kitabı c. 3*: Nobel Tıp Kitabevi.
- Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2017). *Clinically Oriented Anatomy*: Wolters Kluwer Health.
- Nöroanatomi, Y. M. T. (2007). Temel Nöroanatomi. *İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri*.
- Ozan, H. (2014). Ozan Anatomi. *Ankara*.
- Sadler, T. W. (1996). LANGMAN'S MEDICAL EMBRYOLOGY. 139-156.
- Snell, R. S. (2010). *Clinical neuroanatomy*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Standring, S. (2016). *Gray's Anatomy : The Anatomical Basis Of Clinical Practice*. New York: Elsevier.
- Taner, D., Atasever, A., & Durgun, B. (2008). *Fonksiyonel nöroanatomi*: ODTÜ Geliştirme Vakfı.