

TIPTA YENİ BİR YÖNELİM: PSİKONÖROİMMÜNOLOJİ

A NEW DIRECTION IN MEDICINE:
PSYCHONEUROIMMUNOLOGY



ANTALYA
İL MİLLÎ EĞİTİM MÜDÜRLÜĞÜ

Saliha Akarsu BAKIR^{1*}

Ali Emre BAKIR²

¹İzmit Bilim ve Sanat Merkezi, İzmit, Türkiye

¹İzmit Science and Art Center, İzmit, Türkiye

²Araştırma Geliştirme Uygulama Merkezi Lisesi (ARGEM), Türkiye

²Research and Development Center High School, Türkiye

¹saliha.bakir34@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6074-4015

²aliemre.bakir06@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7708-5968

MAKALE BİLGİSİ / ARTICLE INFORMATION

Geliş Tarihi / Date Received

20.01.2024

Kabul Tarihi / Date Accepted

20.08.2025

Yayın Tarihi / Date Published

Ekim / October 2025

Yayın Sezonu / Pub Date Season

Haziran - Aralık / June - December

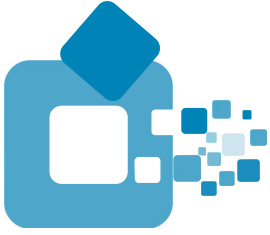
ATIF / CITE as

Akarsu Bakır, S., Bakır, A. E. (2025). "Tipta Yeni bir Yönelim: Psikonöroimmünoloji" / " A New Direction in Medicine: Psychoneuroimmunology". Bilar: Bilim Armonisi Dergisi, 8 (1): 18-25 doi: 10.37215/bilar.1423097

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/bilar>

Copyright © Published by Antalya İl Millî Eğitim Müdürlüğü Since 2018, Antalya, 07100 Turkey. All rights reserved.





TIPTA YENİ BİR YÖNELİM: PSİKONÖROİMMÜNOLOJİ

A NEW DIRECTION IN MEDICINE:
PSYCHONEUROIMMUNOLOGY



ANTALYA
İL MİLLÎ EĞİTİM MÜDÜRLÜĞÜ

ÖZET

Çok yakın bir geçmişte bağışıklık sisteminin organizmaya dışarıdan giren yabancı proteinlere karşı savaşan bir sistem olduğu düşünülmekte, immün süreçlerin diğer biyolojik yapılarla ve hatta davranışlarla olan bağlantısı bilinmemekteydi. Oysa merkezi sinir sistemiyle endokrin sistemi ve bağışıklık sistemi arasındaki tepkileri birbirine bağlayan Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal aksın aynı zamanda inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda oynadıkları roller ortaya konuldukça bu klinik etkilerin davranışları nasıl yönlendirdiği sorusu da merak konusu olmaya başladı. Genel hatlarıyla nörolojik ve endokrin sistemleri ile immün sistem arasındaki ilişkileri açıklamaya çalışan bir disiplin olan Psikonöroimmünolojinin isim babası New York-Rochester Üniversitesi Davranışsal ve Psikososyal Tıp Bilimleri başkanı Robert Ader'dir. Ader ve Cohen'in yaptıkları ilk çalışmalarda insanın ruh hali ve düşünceleri ile sağlık durumu ve iyileşme yeteneği arasında bir bağlantı oluşturduğunu öne sürmüşler ve klinik deneylerde bu bağlantıyı ispatlama yolunda adımlar atmışlardır. Bu makalede disiplinlerarası bir bilim dalı olan Psikonöroimmünoloji alanındaki ulusal çalışmaların incelenerek uluslararası çalışmalarla karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Alanyazınının gözden geçirildiği çalışmamızda, ülkemizde Psikonöroimmünolojiyle ilgili yayınların azlığını vurgulamak, son yıllarda yapılan uluslararası çalışmalar hakkında bilgi vermek, uluslararası eğilimleri ortaya koyarak araştırmacılara gelecekte yapacakları çalışmalar konusunda fikir vermek de hedeflerimiz arasındadır. Derleme türünde yapılan bu makalede hedeflere ulaşabilmek için nitel verilerden yararlanılmış olup literatür taraması yöntemi benimsenmiştir. Sonuç olarak tıpta ve moleküler biyolojideki keşif ve ilerlemeler endokrin, immün ve sinir sistemi ile psikolojik etkiler arasındaki yolun aydınlatılmasında daha çok veri elde edilmesini sağlamaktadır. Disiplinler arası bir bilim dalı olan psikonöroimmünolojide gelecekte yapılacak çalışmalara fikir vermesi açısından uluslararası literatürdeki çalışmaların sonuçlarının derlenmesi önem arz etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Psikonöroimmünoloji, İmmün Sistem, Stres, İnflamasyon

ABSTRACT

In the very recent past, the immune system was thought to be a system that fights against foreign proteins entering the organism from outside, and the connection between immune processes and other biological structures and behaviours was unknown. However, as the roles played by the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, which connects the reactions between the central nervous system, the endocrine system and the immune system, and in inflammatory and infectious diseases were revealed, the question of how these clinical effects direct behaviours began to become a matter of curiosity. The namesake of Psychoneuroimmunology, which is a discipline that tries to explain the relationships between the neurological and endocrine systems and the immune system in general terms, is Robert Ader, head of Behavioural and Psychosocial Medical Sciences at the University of New York-Rochester. In their early studies, Ader and Cohen suggested that there was a connection between a person's mood and thoughts, health status and ability to heal, and they took steps to prove this connection in clinical trials. In this article, it is aimed to examine national studies in the field of Psychoneuroimmunology, which is an interdisciplinary branch of science, and compare them with international studies. In this study, in which the literature is reviewed, our goals are to emphasize the scarcity of publications on Psychoneuroimmunology in our country, to provide information about international studies conducted in recent years, and to give researchers ideas about future studies by revealing international trends. In this review article, qualitative data was used and the literature review method was adopted to achieve the objectives. In this review article, qualitative data was used and the literature review method was adopted to achieve the objectives. As a result, discoveries and advances in medicine and molecular biology provide more data to elucidate the path between the endocrine, immune and nervous systems and psychological effects. It is important to compile the results of studies in the international literature in order to give ideas for future studies in psychoneuroimmunology, which is an interdisciplinary branch of science.

Keywords: Psychoneuroimmunology, Immune System, Stress, Inflammation

Bu makale 15.12.2023 tarihinde Antalya Bilim Armonisi Uluslararası Gençlik Kongresinde bildiri olarak sunulmuştur.

1. GİRİŞ

1.1. Genel Başlık

Psikonöroimmünoloji (PNI) genel anlamıyla nöral sistem ve endokrin sistemi ile immün sistem arasındaki ilişkiyi, bedensel ve zihinsel hastalıkların etkisinin en aza indirilmesi ve hatta yok edilmesi amacıyla araştıran oldukça yeni bir yaklaşımdır. Hastalıktan önce, hastalık sırasında ve sonrasında aktive olan birçok fizyolojik yolun anlaşılmasını hedefleyen psikonöroimmünoloji 1975 yılında akademisyen psikolog Ader ve klinik immunolog Cohen'in Rochester Üniversitesinde yaptıkları bir deneyle doğmuştur. Sinir sisteminin tat yoluyla aldığı bir koşullama sonucu bağışıklık sisteminin baskılandığını ortaya koydukları bu deney aynı zamanda sinir sisteminin bağışıklık sistemini etkileyebileceğini gösteren ilk bilimsel çalışmadır (Ader ve Cohen 1993, Ader 2000, Bozo 2007, Yılmaz ve İkizer 2022). Olmes ve Ader'in 1992 yılında otoimmün olarak tabir edilen bir hastalık olan SLE (Sistemik Lupus Eritematozus) hastası kız çocuğu ile yaptıkları koşullama deneyi de literatürdeki öncü çalışmalardandır. Hastanın 12 ay boyunca alması gereken ve bağışıklık sistemini baskılayan siklofosfamid adlı ilaç ile tat koşullaması yapılan vakada ilaç 6 doza indirilmiştir (Ader 2000, Bozo 2007, Olmes ve Ader 1992, Yılmaz ve İkizer 2022).

Ader'e göre (2000); bir zamanlar immün sistem sadece vücuda giren yabancı maddelerle savaşan ve endokrin sisteminden bağımsız olan bir defans sistemi olarak biliniyordu. Ancak immün düzenleyici süreçler gerçekte beyinden etkilenir ve ters şekilde, nöral- endokrin işlevler ile davranışlar da, bağışıklık sisteminden etkilenir. Nitekim bu disiplinler arası yeni çalışma alanına isim verilerek literatüre girmesi Ader'in 1980 yılında "American Psychosomatic Society" başkanırken yaptığı bir konuşma sırasında olmuştur.

Ader 2000 yılında yayınladığı makalesinde Psikonöroimmünolojiye kaynak oluşturan öncü çalışmaları tanıtmış; Cohen ile birlikte yaptıkları deneyler sonucunda 1980'de bu alanın bir bilim dalı olarak bilim dünyasına girişini anlatmış ve son 30 yılda yapılan çalışmaları aktarmıştır. Makalede geçen mikrobiyologlar Rasmussen, Mars ve Brill'in (1957) duygusal durumların bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkışını ve ilerleyişini etkileyebileceği yönündeki çalışmaları, Ader'in bahsettiği öncü çalışmalardandır. Rasmussen ve diğerleri 1950 ve 60'lı yıllarda herpes virüsü gibi çeşitli virüsler verilen fareler üzerinde fiziksel yalnızlık ve elektrik şoku gibi stres unsurlarına dair kaçınma koşullaması deneyleri yapmışlardır. Bu deneylerin sonucunda stres faktörüne bağlı olarak enfeksiyonlara olan duyarlılığın artabileceği ortaya konmuştur.

Yine Ader'in öncü olarak tanıttığı bir başka çalışma George Solomon'a aittir. Otoimmün hastalığa sahip bireylerin yaşam öykülerini ve kişilik özelliklerini incelediği bu çalışmada Solomon; romatoid artrit hastalarını risk altındaki sağlıklı akrabalarıyla karşılaştırmıştır. Hastalığa yatkınlığı ifade eden "Romatoid Faktör" ün, sağlıklı bireylerde negatif olduğunu tespit eden Solomon bu değer pozitif olduğu hasta yakınlarını ele aldığı; sosyal ilişkileri güçlü, kaygı, depresyon özellikleri göstermeyen kişilerde romatoid faktör "pozitif" olsa bile, bir otoimmün hastalık olan Romatoid Artrit ortaya çıkmamıştır. Bu durumda araştırmacılar; otoimmüniteye yatkınlık olsa bile psikolojik iyi olma halinin hastalığın ortaya çıkıp çıkmamasında etkili olduğu yorumunu yapmışlardır (Ader 2000).

Psikonöroimmünolojik çalışmalar ilerleyen yıllarda stresin immün süreçler üzerindeki etkisine odaklanmıştır. Nitekim 1980'lerden itibaren yaptıkları çalışmalarla; "duygu ve davranışların immün sistemi modüle ettiği" sonucuna varan Kiecolt ve diğerlerinin yaptıkları çalışmaya göre (2002); endokrin sistem psikolojik süreçleri etkilerken, başta stres olmak üzere diğer psikolojik etkiler de hipofiz ve adrenal salgılar gibi immün sistemin çalışmasında rol oynayan hormonları aktive etmektedir. Sosyal strese yol açan durumlar kortizol gibi stres hormonlarını arttırdığında bu hormonlar "çoklu immünomodülatör" olarak bağışıklık sisteminin fonksiyonlarını bozmaktadır. Ayrıca kronik stres altındaki bireyler uykusuzluk, düzensiz beslenme, madde bağımlılığı gibi riskli davranışlarla immün ve endokrin sistemlerinin işleyişini bozmaktadırlar.

Özellikle son yıllarda tıp alanında kaydedilen gelişmeler psikolojik, nöral ve hormonal aktivitelerin immün sistem üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır ve giderek daha fazla sayıda nöral, endokrin ve immünolojik süreçler arasındaki karmaşık bağlantıların psikolojik hastalıklar üzerindeki rolünü, etkileşimini ve iletişim yollarını araştıran çalışmalar yapılmaktadır (Seizer ve Schubert 2022). Kişinin sosyal etkileşim içinde olup olmaması, ya da sahip olduğu kişilik özellikleri gibi konularla bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiler her ne kadar fazlaca çalışıldıysa da stresin immün sistem üzerindeki etkilerinin incelenmesi bu konuda başı çekmektedir. Stres HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal) aksını aktive ederek kortizol salgılanmasına yol açar. Organizmada strese yol açan küçük görevlerin (örneğin 30 dakikalık konuşma görevi) ardından alınan kan da bile bağışıklık sistemine ait parametreler değişmektedir. Bu durum bize immün sistemin organizmanın tehdit olarak algıladığı her duruma karşı ne kadar hızlı harekete geçtiğini ve uyarılara karşı ne kadar hassas olduğunu göstermektedir (Nassau vd. 2008).

1.2. Psikonöroimmünolojinin Gelişmesinde Etkili Olan Uzmanlık Alanları

Psikonöroimmünolojik çalışmaların ortaya çıkması ve hız kazanmasında etkili olan çeşitli tıp uzmanlık alanları vardır. Bunların başında “Etyoloji” ve “Epidemiyoloji” gelmektedir. 1977 de George Engel’in Science dergisinde yayınladığı dönüm noktası niteliğindeki makalesinde; hastalıkların etiyolojisinin (tıpta etiyoloji hastalık veya patolojilerin nedenlerini ve nasıl ortaya çıktığını araştıran bilim dalıdır) doğru olarak anlaşılabilmesi gerektiğini vurgular. Ona göre hastalıkların sebeplerini ve ilerleyişini, genetik gibi biyolojik süreçler tek başına yeterince açıklayamamaktadır. Bu sebeple psikolojik ve sosyal etkilerin de göz önünde bulundurulması gerekir ki; psikonöroimmünoloji bu noktada hastalıkların oluşmasına sebep olan mekanizmaları aydınlatır (Lutgendorf ve Costanzo 2003). Bağışıklık sisteminin etkin çalışması ileri yaşlarda azalmaktadır ve buna bağlı olarak ileri yaş grubunun sosyal destek alması, stresle başa çıkma yanıtları geliştirmesi, depresyon ve kaygıyı azaltacak rahatlama yöntemleri öğrenmesi psikonöroimmünolojik süreçler açısından değerlendirildiğinde bağışıklık sistemini olumlu etkilemektedir. Nitekim Lutgendorf ve Costanzo’nun 2003 yılında yaptığı bu çalışmada “davranışsal müdahalenin yaşlılarda bağışıklık tepkisinin bazı yönlerini geliştirebildiği” sonucuna varılmıştır.

Epidemiyoloji ise kökenleri 2000 yıl öncesine, çevresel faktörlerin hastalıklara yol açabileceğini söyleyen Hipokrat’a dayandırılan bir bilim dalıdır. 1950’li yıllardan sonra gelişmeye başlayan modern epidemiyolojik çalışmaların odaklandığı nokta; hastalık, salgın ve sağlıkla ilgili diğer durumların toplumda görülme sıklığı bunları etkileyen belirteçlerin incelenmesi olmuştur. Örneğin son yıllarda geniş bir epidemiyolojik çalışma göstermiştir ki; “HIV pozitif kadınlarda depresyon ile HIV morbiditesi ve mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki vardır” (akt. Ventura 2009).

Bu makalede disiplinler arası bir bilim dalı olan Psikonöroimmünoloji alanındaki ulusal çalışmaların incelenerek uluslararası çalışmalarla karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Alan yazınının gözden geçirildiği çalışmamızda, ülkemizde Psikonöroimmünolojiyle ilgili yayınların azlığını vurgulamak, son yıllarda yapılan uluslararası çalışmalar hakkında bilgi vermek, uluslararası eğilimleri ortaya koyarak araştırmacılara gelecekte yapacakları çalışmalar konusunda fikir vermek de hedeflenmektedir. Hedeflere ulaşabilmek için nitel verilerden yararlanılmış olup literatür taraması yöntemi benimsenmiştir. Grant ve Booth (2009) literatür taramasını “güncel literatürün

ele alınarak yayınlanmış materyallerin çeşitlilik ve kapsamlılık düzeylerinde incelenmesidir ve araştırma bulgularını içerebilir” şeklinde tanımlamaktadırlar. Bunun yanı sıra literatür taramasını, alan yazın inceleme çalışmalarında kullanılan 14 inceleme türünden biri olduğunu ifade ederek; sentezleme biçimini “anlatı” şeklinde tarif etmektedirler. Çalışmada analizin kronolojik, kavramsal veya tematik olarak yapılabileceği de belirtilmektedir.

Çalışmamızda “psikonöroimmünoloji” kavramı sadece başlıkta yer alacak şekilde, Türkçe ve İngilizce olarak “Ulakbim Keşif” ve “Google Scholar” arama motorlarında taratılmıştır. Ulusal olarak yayımlanmış tüm zamanlara ait 4 adet çalışmaya ulaşılmış olup bunların içerikleri hakkında kısaca bilgi verilmiştir. Uluslararası alanda yapılan çalışmalar sayıca çok fazla olduğundan literatür taraması son 5 yıl ile sınırlandırılmış böylelikle güncel çalışmalar hakkında bilgi verilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca uluslararası çalışmalar konularına göre “tematik” alt başlıklara ayrılmış konuları hakkında kısaca bilgi verilmiştir.

1.3. Ulusal Çalışmalar

Ülkemizde Psikonöroimmünoloji konusunda yapılan ilk yayın Bozo’ya (2007) aittir. Bozo; endokrin sistemi, İmmün sistem ve psikolojik süreçlerin birbirlerini nasıl etkilediğini anlatarak başladığı makalesinde Psikonöroimmünolojinin ortaya çıkışından ve alandaki ilk çalışmalardan bahsetmektedir. 2000’li yıllara kadar uluslararası alanda yapılan çalışmaların derlendiği makalede; araştırmalar 3 ana başlık altında ele alınmıştır. İlk olarak immün sistem ile endokrin sistemi arasındaki bağlantıyı açıklayanlara, ikinci başlıkta stres ile immün sistem arasındaki bağlantıyı anlatanlara ve son başlıkta ise koşullama, hipnoz gibi psikolojik müdahalelerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini konu edinenlere yer verilmiştir.

Bozo’nun (2007) makalesindeki tasnife göre uluslararası çalışmaların ilk odaklandığı konu psikonöroimmünoloji ile immün ve nöro-endokrin sistemler arasındaki bağlantıyı açıklamaya yönelik çalışmalardır. Bu çalışmalarda zihinsel durumların immün sistem üzerindeki etkisini araştıranların yanı sıra, beynin bağışıklık sistemi ile olan fiziksel bağlantısını inceleyen çalışmalar tanıtılmıştır. Örnek olarak Pennis’in 1997 yılında yaptığı stresin HPA aksını tetiklemesi ile böbrek üstü bezleri kortikosteroid salgılayarak IL-1 üretimini engellediğini dolayısıyla inflamasyonun şiddetinin azaldığını gösteren çalışma verilebilir.

Bozo (2007) makalesindeki tasnifte ikinci grup olarak stresin immün sistem üzerindeki etkisini ele alarak uluslararası çalışmalardan örnekler vermiştir. Bu çalışmalar; stresin vücutta yol açtığı endokrin süreçler, stres sırasında salgılanan

katekolaminlerin davranışlara etkisi, stresin kontrol edilebilirliği ve tersi durumların immün sisteme etkisi, stres türünün (örneğin kronik stres) immün sisteme etkisi gibi konulara odaklanmakta hatta stres ve bağışıklık ile ilgili bir meta-analiz çalışmasına da makalede yer verilmektedir.

Yine aynı makalede tasnif edilen üçüncü grup çalışmalar koşullama, hipnoz gibi psikolojik müdahalelerin immün sisteme etkileridir. Örneğin; Olness ve Ader'in 1992 yılında SLE hastası bir çocuğu tat koşullaması yoluyla alması gereken siklofosamid dozunu başarılı şekilde azalttığı çalışma burada ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Bunun yanı sıra, farelerde ve insanlarda koşullandırılmış uyarıların doğal öldürücü hücre faaliyetine etkilerini ele alan çalışmalar özetlenmiştir. Miller ve Cohen'in 2001 yılında yaptığı araştırmada immün sistem ile psikolojik müdahaleler arasındaki ilişki beş ana kategoride deneysel olarak incelenmiştir: Stres yönetiminin, rahatlatma egzersizlerinin, psikoterapi ve hipnoz gibi psikolojik müdahalelerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerine bakılmış hiçbirinde anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir. Psikolojik müdahalelerden bağışıklık sistemine tek ve kesin etki eden ise "koşullama" olmuştur. Bu makalede uluslararası literatürde öğrenme yoluyla koşullanmış hayvan ve insan deneylerinden çok sayıda örnek yer almaktadır (Bozo 2007).

Ulusal yayınlara kronolojik sırayla baktığımızda karşımıza çıkan ikinci çalışma Altunay'a (2010) aittir. Stresle tetiklenen multifaktöriyel dermatolojik hastalıkların anlatıldığı bu derlemede bireye ait düşünce ve duygular gibi psikolojik etkenlerin vücutta bir kimyasal iletili olan nöropeptidler yoluyla taşındığı ve nöropeptidlerin de merkezi sinir sistemi ile birlikte immün sisteminin oluşumunda görev aldığı açıklanmaktadır. Altunay'ın (2010) makalesine göre; vücutta taşınan nöropeptidler strese bir yanıt olarak derideki bölgesel immün reaksiyonları tetikler ve proinflamatuvar sitokin faaliyetini artırır. Bu durum ise çeşitli multifaktöriyel deri hastalıklarının ortaya çıkışına yol açar. Stresin baş tetikleyici olarak rol oynadığı deri hastalıklarının tanıtıldığı bu makalede ele alınan dermatolojik hastalıklara örnek olarak psoriasis, atopik dermatit, akne vulgaris, ürtiker, vitiligo, alopesi areata, viral deri hastalıklarından herpetik enfeksiyonlar verilmiştir.

Uzun bir aradan sonra 2022 de yayınlanan Yılmaz ve İkizer'e ait ulusal makalede duygudurum ve anksiyete bozukluklarında psikonöroimmünolojik süreçler ve psikoterapinin etkisini araştıran uluslararası çalışmalar derlenmiştir. Dünyada çok yaygın şekilde rastlanan psikolojik rahatsızlıklardan duygudurum ve anksiyete bozukluklarının etkilerinin hafifletilmesi ve tedavilerinin hızlandırılması hususunda psikonöroimmünolojik faktörler

tartışılmıştır. Uluslararası alanda duygudurum bozuklukları olarak adlandırılan bipolar bozukluk, majör depresif bozukluk gibi rahatsızlıklara ve çeşitli anksiyete bozukluklarına sahip bireylerde ölçülen pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar düzeylerinin; uygulanan terapi yöntemlerine göre (örneğin bilişsel davranışsal terapi, destekleyici-ifade edici dinamik psikoterapi, müzik destekli psikoterapi vb..) farklılaşma gösterip göstermediği ölçülmüştür. Sağlıklı kişilere göre vücutlarında fazla sayıda hastalık yapıcı pro-inflamatuvar sitokine sahip bireylerde aldıkları terapi yöntemlerine göre IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinde değişimler görüldüğü, bazı çalışmalarda ise değişimin olmadığı tespit edilmiştir.

Ulusal alanda yayınlanmış dördüncü ve son makale Mandacı, Sarandöl ve Akkaya'ya (2022) aittir. Bu çalışmada otoimmün bir hastalık olan romatoid artrit ile bipolar bozukluk arasındaki bağlantı incelenmiştir. Romatoid artrit hastalarının aldığı ilaçlarla birlikte hastalığın yol açtığı stresin genetik faktörlerle de birleşerek hastada bipolar bozukluğa yol açabileceği belirtilmiştir. Fakat alan yazında romatoid artrit ile bipolar bozukluk arasındaki bağlantının araştırıldığı daha fazla kontrollü çalışma olmasının gerekliliği de vurgulanmıştır.

1.4. Uluslararası Çalışmalar

Uluslararası çalışmaların çokluğu sebebiyle son beş yıla ait makalelerden bazıları tematik olarak ele alınarak tasnif edilmiş ve bu temaların içeriklerine dair kısa bilgiler verilmiştir. Çünkü gelecekte yapılacak çalışmalar konusunda fikir vermek açısından uluslararası çalışmaların yoğunlaştığı alanların vurgulanması önem arz etmektedir.

Bu aşamada ele alacağımız ilk başlık psikonöroimmünoloji ve stres arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalara aittir. Bağışıklık sistemini aktive eden ve onun düzgün çalışmasını engelleyen unsurların başında stres geldiğini vurgulayan çalışmada Straub ve Cutolo (2018) stres tepkisinin fetal dönemde ve erken çocuklukta programlandığını, bu stresli kişilik yapısının yetişkinlikteki hastalıkların klinik seyirlerini etkilediğini söylemektedirler. Yine çocukluk dönemi travmalarının yol açtığı stres ile yetişkinlik dönemindeki inflamasyonun nörobiyolojik bağlantıları arasında benzerlikler olduğunu vurgulayan çalışma Danese ve Lewis'e (2017) aittir. Kanseri çocuklarla araştırmalar yürüten White ve diğerleri (2021); stres düzensizliği ve erken çocuklukta strese maruz kalma sıklığının çocukların stres düzenleyici beyin bölgelerindeki nörolojik bozulma ve bozuk adrenal, endokrinale işlevlerle bağlantısına dikkat çekmiştir.

Psikonöroimmünoloji temelli müdahalelerin rahatsızlıkların yayılmasını ve ilaç tedavilerindeki yan etkileri önlemede kullanılabileceğini vurgulayan Moraes ve diğerleri (2018); yayınladıkları çalışmada 2005-2015 yılları arası terapötik ve klinik psikonöroimmünoloji temelli müdahaleleri bunların etkilerini derlemişlerdir. Yine Psikolojik bir kavram olan “bağlanmanın” bağışıklık sisteminin işlevindeki etkisini araştıran bir çalışmada güvensiz bağlanmanın bağışıklık sistemini HPA aksı, sinir yapıları ve epigenetik süreçler bakımından etkilediği sonucuna varılmıştır (Fayazi vd. 2020). Aynı şekilde Ehrlich (2019) yetişkinlerdeki bağlanma yöneliminin bağışıklık süreçlerini nasıl etkilediğini açıklamıştır. Bunların yanı sıra meditasyon gibi rahatlatma tekniklerinin psikonöroimmünolojik süreçlere etkisi Magan ve Yadav (2022) tarafından ele alınmıştır.

Mental hastalıklarla psikonöroimmünoloji arasındaki bağlantıları inceleyen çalışmalar son yıllarda artmıştır. Örneğin Soria ve diğerleri (2018); immünolojik tedavi alan ya da otoimmün hastalığa sahip olanların psikiyatrik hastalıklara maruz kalma sıklıklarının karşılaştırıldığı bilimsel literatürü incelemişlerdir. Neupane (2021) psikiyatrik, davranışsal ve somatik bozukluklara nöroimmün düzensizliklerin eşlik ettiği bilgisinden hareketle bireysel düzeyde intihar riski altında bulunan bireylerin sınıflandırılmasını sağlayacak biyobelirteçlerin belirlenebileceğini önermektedir.

Psikonöroimmünoloji çalışmalarında sıkça ele alınan bir diğer konu bağışıklık sisteminin parçası olan sitokinlerin depresyon üzerindeki etkisi ya da tam tersi depresyonun sitokin aktivitesini arttırmasıdır. Bu iki yönlü ilişkiyi tavuk ve yumurta ilişkisine benzeten Rengasamy ve diğerleri (2021) IL-6 ve TNF- α gibi belirli sitokinlerin depresyonla bağlantısını araştırmışlardır. Benzer çalışmayı Rivera ve diğerleri de (2020) yapmışlardır. Fransson (2021); hamilelik ve doğum sonrası depresyonlardaki immün aktivasyona ilişkin çalışmaları derlerken, Sherer ve diğerleri (2018) hamilelik sebebiyle ortaya çıkan bağışıklık değişikliklerinin nöral işlevler üzerindeki etkilerini tartışmışlardır. Hamilelik üzerine yapılan bir diğer çalışma Christian’a (2020 a ve 2020 b) ait iki makaleden oluşmaktadır. Irk ayrımcılığı dahil toplumdan kaynaklanan kronik strese maruz kalan kişilerin gebelik süreçlerinin psikonöroimmünolojik açıdan değerlendirmesi yapılmaktadır.

Fiziksel sağlık koşulları üzerinde psikonöroimmünolojik süreçlerin ele alındığı makalelere Carrico ve diğerlerinin (2022) çalışması örnek verilebilir. Bu araştırmada HIV pozitif bireylerin immün düzensizliklerine eşlik eden depresyon ve diğer nöropsikiyatrik hastalıklar mikrobiyom-bağırsak-beyin ekseninde

ele alınmıştır. Son yıllarda ağız sağlığı ve diş hekimliği konusunda da çalışmalar artmıştır. Engeland ve diğerleri (2019); inflamatuvar biyobelirteçlerin ve IgA’nın tükürükten ölçülmesinin, stresin inflamasyon mukozal bağışıklık ve ağız sağlığı üzerine etkilerini belirlemede etkili olduğunu söylemektedirler. Aynı konuda Seizer ve Schubert (2022), üç ağız hastalığını -periodontitis, herpes labialis ve oral liken planus- Psikonöroimmünolojik süreçler açısından ele almaktadır. Dinan ve Cryan (2017); bağırsaktaki mikrobiyotanın bağışıklık gelişimindeki rolüne işaret etmektedirler.

Psikonöroimmünoloji çalışmalarından en fazla yararlanan tıp alanı şüphesiz Etiyoloji ve Epidemiyolojidir. Hastalık ve patolojik durumların altında yatan nedenleri ele alan Etiyoloji psikonöroimmünoloji çalışmalarından faydalanmaktadır. Örneğin Lasselin (2021); inflamasyonun sebep olduğu hastalık davranışlarının, depresyon ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi durumlarla olan bağlantısını aydınlatmayı hedeflemiştir. Gostner ve diğerleri (2020); Triptofan metabolizmasının beslenme ve yaşam tarzıyla olan bağlantısını psikonöroimmünolojik süreçler bakımından incelemiştir. Moriarity ve Alloy (2020); psikopatoloji analiz düzeylerini çeşitlendirme açısından psikonöroimmünolojiden yararlanmayı önermektedir. Bu noktada sosyal psikonöroimmünoloji alanında yapılan çalışmalar da göze çarpmaktadır. Halk sağlığı konusunda yapılan bir çalışmada Hernandez-Garcia ve Chrysikou (2021) hane halkının çevresel özelliklerine maruz kalınmasının Psikonöroimmünolojik biyobelirteçleri etkileyip etkilemediği incelenmiştir. Sosyal ilişkilerin immünolojik süreçler üzerindeki dolaylı ilişkisini ve immün süreçlerle bağlantısını açıklayan çalışmalara Muscatell (2021) örnek verilebilir.

Epidemiyoloji ve psikonöroimmünoloji bağlantısı konusunda son yıllarda yapılan çalışmalar ise Covid-19 pandemisine odaklanmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar genel olarak pandemi sürecinin duyudurum bozukluklarının yanı sıra diğer mental hastalıkları arttırdığına ve bu durumun da bireylerin bağışıklık sistemini zayıflattığına işaret etmektedir (Brietzke vd. 2020, Bower vd. 2022). Covid-19 pandemisine yönelik öneri getiren çalışmalar olarak, geleneksel Hint tıbbı olan Ayurvedayı tanıtan ve bağışıklık güçlendirmede psikonöroimmün mekanizmalarla bağlantısını anlatan makaleler literatürde yer almaktadır (Tiwari vd. 2020, Rajkumar 2020).

Son başlık olarak çalışmalardaki teknolojik gelişmeleri ele aldığımızda yeni nesil teknolojilerle nöroimmün aktivitelerin ölçülmesi ve görüntülenmesi konusundaki gelişmeler Hutchinson’ın 2020 yılında yaptığı çalışmayla bilim dünyasına tanıtılmıştır.

2. SONUÇ VE TARTIŞMA

Yapılan literatür incelemesinden çıkan sonuçlara göre; özellikle uluslararası alanda PNI (Psychoneuroimmunology) araştırmaları son yıllarda hız kazanmıştır. Tıpta ve moleküler biyolojideki keşif ve ilerlemeler endokrin, immün ve sinir sistemi ile psikolojik etkiler arasındaki yolun aydınlatılmasında daha çok veri elde edilmesini sağlamaktadır. Ülkemizde ise PNI konulu çalışmaların azlığı dikkat çekmektedir. Disiplinler arası bir bilim dalı olan psikonöroimmünolojide gelecekte yapılacak çalışmalara fikir vermesi açısından uluslararası literatürdeki çalışmaların sonuçlarının derlenmesi önem arz etmektedir. Beyin ve bağışıklık sistemi arasındaki çift yönlü bağlantılarla ilgili son 50 yıldır yapılan pek çok çarpıcı araştırmaya rağmen bağışıklık sistemindeki stres etkeninin neden olduğu değişiklikler ve bunların endokrin sistem ile bağlantısı konusunda detaylı araştırmalara hala ihtiyaç vardır.

Sinirsel ve endokrin değişikliklerin immün sisteme etki etmesi ve bunların davranışları değiştirmesi için karmaşık bir yol ağı vardır. Ancak bağışıklık düzenleyici süreçleri yöneten değişkenler tanımlanıp bunlar kontrol edilebildiğinde psikonöroimmünoloji ile ilgili olaylar daha net anlaşılabilecektir. İmmün süreçlerle psikolojik ve nöroendokrin süreçler arasındaki bağlantıların ortaya konulması hastalıkların sebeplerini ve kaynaklarını aydınlatacağı gibi farklı alanlarda konulan eş tanımlar hastaların daha uygun koşullarda tedavi olmalarını ve hastalığın klinik seyrinin iyileşmesini sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Ader, R. (2000). On the development of Psychoneuroimmunology. *European Journal of Pharmacology* 405 (2000) 167–176. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11033324/> Son Erişim Tarihi: 01.01.2024.
- Ader, R., Cohen, N. (1993). Psychoneuroimmunology: Conditioning And Stress, *Annu. Rev. Psychol.* 1993. 44:53~5. Erişim adresi: https://www.academia.edu/24474780/Psychoneuroimmunology_Conditioning_and_Stress Son Erişim Tarihi: 01.01.2024.
- Altunay, İ. K. (2010) Psikonöroimmünoloji ve Multifaktöryel Psikiyatri Hastalıkları. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology / Turkderm*, 2010 Supplement, Vol. 44, p10-15. 6p. 1 Diagram, 1 Chart. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/269971195_Psikonöroimmünoloji_ve_Multifaktöryel_Psikiyatri_Hastalıkları Son Erişim Tarihi: 30.12.2023.
- Bower, J. E., Radin, A., & Kuhlman, K. R. (2022). Psychoneuroimmunology in the time of COVID-19: Why neuro-immune interactions matter for mental and physical health. *Behaviour Research and Therapy*, 154, 104104. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.brat.2022.104104> Son Erişim Tarihi: 02.01.2024.
- Bozo, Ö. (2007). Psikonöroimmünoloji, *Kriz Dergisi* 15 (3): 21-30. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/kriz/issue/41051/496187> Son Erişim Tarihi: 15.12.2023.
- Brietzke, E., Magee, T., Freire, R. C., Gomes, F. A., & Milev, R. (2020). Three insights on psychoneuroimmunology of mood disorders to be taken from the COVID-19 pandemic. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, 5, 100076. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100076> Son Erişim Tarihi: 02.01.2024.
- Carrico, A. W., Cherenack, E. M., Rubin, L. H., McIntosh, R., Ghanouni, D., Chavez, J. V., ... & Paul, R. H. (2022). Through the looking-glass: psychoneuroimmunology and the microbiome-gut-brain axis in the modern antiretroviral therapy era. *Psychosomatic medicine*, 84(8), 984. Erişim Adresi: https://journals.lww.com/bsam/fulltext/2022/10000/through_the_looking_glass__psychoneuroimmunology.15.aspx Son Erişim Tarihi: 31.12.2023.
- Christian, L. M. (2020a). At the forefront of psychoneuroimmunology in pregnancy: Implications for racial disparities in birth outcomes PART 1: Behavioral risks factors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 117, 319-326. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.009> Son Erişim Tarihi: 03.01.2024.
- Christian, L. M. (2020b). At the forefront of psychoneuroimmunology in pregnancy: Implications for racial disparities in birth outcomes: PART 2: Biological mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 117, 327-333. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.010> Son Erişim Tarihi: 03.01.2024.
- Danese, A., & J Lewis, S. (2017). Psychoneuroimmunology of early-life stress: the hidden wounds of childhood trauma?. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 99-114. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1038/npp.2016.198> Son Erişim Tarihi: 30.12.2023.
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Microbes, immunity, and behavior: psychoneuroimmunology meets the microbiome. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 178-192. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1038/npp.2016.103> Son Erişim Tarihi: 02.01.2024.
- Ehrlich, K. B. (2019). Attachment and psychoneuroimmunology. *Current opinion in psychology*, 25, 96-100. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2018.03.012> Son Erişim Tarihi: 15.12.2023.
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129-136. Erişim Adresi: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.847460> Son Erişim Tarihi: 31.12.2023.
- Engeland, C. G., Bosch, J. A., & Rohleder, N. (2019). Salivary biomarkers in psychoneuroimmunology. *Current opinion in behavioral sciences*, 28, 58-65. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2019.01.007> Son Erişim Tarihi: 02.01.2024.
- Fayazi, M., Arsalandeh, F., Hasani, J., & Boojari, M. M. A. (2020). Psychoneuroimmunology of Attachment: A review study. *Rooyesh-e-Ravanshenasi Journal (RRJ)*, 9(4), 159-170. Erişim adresi: <http://frooyesh.ir/article-1-1851-en.html> Son Erişim Tarihi: 01.01.2024.
- Fransson, E. (2021). Psychoneuroimmunology in the context of perinatal depression-tools for improved clinical practice. *Brain, behavior, & immunity-health*, 17, 100332. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100332> Son Erişim Tarihi: 03.01.2024.

- Gostner, J. M., Geisler, S., Stonig, M., Mair, L., Sperner-Unterwieser, B., & Fuchs, D. (2020). Tryptophan metabolism and related pathways in psychoneuroimmunology: the impact of nutrition and lifestyle. *Neuropsychobiology*, 79(1), 89-99. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1159/000496293> Son Erişim Tarihi: 10.01.2024.
- Grant, M.J. Booth, A. (2009). "A Typology Of Reviews: An Analysis Of 14 Review Types And Associated Methodologies" PMID: 19490148 DOI: 10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x
- Hernandez-Garcia, E., & Chrysikou, E. (2021). Housing environmental and design attributes and psychoneuroimmunology profiles—a systematic review. *European Journal of Public Health*, 31(Supplement_3), ckab165-596. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckab165.596> Son Erişim Tarihi: 10.01.2024.
- Hutchinson, M. R. (2020). Science convergence applied to psychoneuroimmunology: the future of measurement and imaging. *Brain, behavior, and immunity*, 88, 262-269. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.029> Son Erişim Tarihi: 10.01.2024.
- Kiecolt, J. K., McGuire, L., Robles, T., Glaser, R. (2002). Psychoneuroimmunology: Psychological Influences on Immune Function and Health. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 2002, Vol. 70, No. 3, 537–547 Erişim adresi: <https://doi.org/10.1037/0022-006X.70.3.537> Son Erişim Tarihi: 02.01.2024.
- Lasselin, J. (2021). Back to the future of psychoneuroimmunology: Studying inflammation-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, 18, 100379. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100379> Son Erişim Tarihi: 01.01.2024.
- Lutgendorf, S. K. ve Costanzo, E. S. (2003). Psychoneuroimmunology and health psychology: An integrative model. *Brain, Behavior and Immunity*, Volume 17, Issue 4, August 2003, Pages 225-232. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1016/S0889-1591\(03\)00033-3](https://doi.org/10.1016/S0889-1591(03)00033-3) Son Erişim Tarihi: 10.01.2024.
- Magan, D., & Yadav, R. K. (2022). Psychoneuroimmunology of Meditation. *Annals of Neurosciences*, 29(2-3), 170-176. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1177/09727531221109117> Son Erişim Tarihi: 02.01.2024.
- Mandacı M, Sarandöl A, Akkaya C. Bipolar Bozukluk ve Romatoid Artrit İlişkisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. Haziran 2022;14(2):131-142. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/pgy/issue/68247/921569> Son Erişim Tarihi: 31.12.2023.
- Moraes, L. J., Miranda, M. B., Loures, L. F., Mainieri, A. G., & Mármora, C. H. C. (2018). A systematic review of psychoneuroimmunology-based interventions. *Psychology, health & medicine*, 23(6), 635-652. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1080/13548506.2017.1417607> Son Erişim Tarihi: 15.12.2023.
- Moriarty, D. P., & Alloy, L. B. (2020). Beyond diagnoses and total symptom scores: Diversifying the level of analysis in psychoneuroimmunology research. *Brain, behavior, and immunity*, 89, 1. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.002> Son Erişim Tarihi: 02.01.2024.
- Muscatell, K. A. (2021). Social psychoneuroimmunology: understanding bidirectional links between social experiences and the immune system. *Brain Behav. Immun*, 93, 1-3. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.023> Son Erişim Tarihi: 02.01.2024.
- Nassau, J. H., Tien, K. ve Fritz, G. K. (2008) Review of the Literature: Integrating Psychoneuroimmunology into Pediatric Chronic Illness Interventions. *Journal of Pediatric Psychology*, Volume 33, Issue 2, March 2008, Pages 195–207. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsm076> Son Erişim Tarihi: 15.12.2023.
- Neupane, S. P. (2021). Psychoneuroimmunology: The new frontier in suicide research. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, 17, 100344. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100344> Son Erişim Tarihi: 02.01.2024.
- Olness K, Ader R (1992) Conditioning As An Adjunct in the Pharmacotherapy of Lupus Erythematosus: A Case Report. *J Dev Behav Pediatr*, 13:124–125. Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1577957/> Son Erişim Tarihi: 31.12.2023.
- Rajkumar, R. P. (2020). Ayurveda and COVID-19: where psychoneuroimmunology and the meaning response meet. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 8-9. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.056> Son Erişim Tarihi: 03.01.2024.
- Rasmussen Jr, A. F., Marsh, J. T., & Brill, N. Q. (1957). Increased susceptibility to herpes simplex in mice subjected to avoidance-learning stress or restraint. *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*, 96(1), 183-189. Erişim adresi: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3181/00379727-96-23426> Son Erişim Tarihi: 31.12.2023.
- Rengasamy, M., Marsland, A., Spada, M., Hsiung, K., Kovats, T., & Price, R. B. (2021). A chicken and egg scenario in psychoneuroimmunology: Bidirectional mechanisms linking cytokines and depression. *Journal of affective disorders reports*, 6, 100177. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100177> Son Erişim Tarihi: 02.01.2024.
- Rivera, R. M., Carballea, D., & Ardila, A. (2020). Implications of Psychoneuroimmunology for Depression: A Systematic Review. *CLINICAL NEUROPSYCHOLOGIST*, 34, 231-232. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/343635132_Implications_of_Psychoneuroimmunology_for_Depression_A_Systematic_Review Son Erişim tarihi: 20.12.2023.
- Seizer, L., & Schubert, C. (2022). On the role of psychoneuroimmunology in oral medicine. *international dental journal*. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.identj.2022.07.002> Son Erişim tarihi: 15.12.2023.
- Sherer, M. L., Posillico, C. K., & Schwarz, J. M. (2018). The psychoneuroimmunology of pregnancy. *Frontiers in neuroendocrinology*, 51, 25-35. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.10.006> Son Erişim Tarihi: 03.01.2024
- Soria, V., Uribe, J., Salvat-Pujol, N., Palao, D., Menchón, J. M., & Labad, J. (2018). Psychoneuroimmunology of mental disorders. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)*, 11(2), 115-124. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2017.07.002> Son Erişim Tarihi: 03.01.2024.
- Straub, R. H., & Cutolo, M. (2018). Psychoneuroimmunology—developments in stress research. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 168, 76-84. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0574-2> Son Erişim Tarihi: 03.01.2024.
- Tiwari, M., Singh, V., Pandey, A., & Agrawal, S. K. (2020). Ayurveda Management of COVID-19 on the Principles of Psychoneuroimmunology. *Journal of Ayurveda*, 14(4), 127-133. Erişim Adresi: https://journals.lww.com/joya/fulltext/2020/14040/Ayurveda_Management_of_COVID_19_on_the_Principles.23.aspx Son Erişim Tarihi: 03.01.2024.
- Ventura, L.M. (2009). "Psychoneuroimmunology: application to ocular diseases" *joculbioldis inform* (2009)2:84–93 Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12177-009-9032-8> Son Erişim Tarihi: 10.01.2024.
- White, G. E., Caterini, J. E., McCann, V., Rendall, K., Nathan, P. C., Rhind, S. G., ... & Wells, G. D. (2021). The Psychoneuroimmunology of Stress Regulation in Pediatric Cancer Patients. *Cancers*, 13(18), 4684. Erişim adresi: <https://doi.org/10.3390/cancers13184684> Son Erişim Tarihi: 03.01.2024.
- Yılmaz, C. ve İkizer, G. (2022) Duygudurum ve Anksiyete Bozukluklarında Psikonöroimmünolojik Süreçler ve Psikoterapi ile İlişkisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2022; 14(1):86-97 Erişim adresi: <https://doi.org/10.18863/pgy.943148> Son Erişim Tarihi: 31.12.2023.