T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNTERNET TABANLI RENAL KLERENS MATEMATİK MODELİ

YASİN YEŞİLAY

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ FATİH KARAASLAN

MEDİKAL MODELLEME VE SİMÜLASYON ANA BİLİM DALI
MEDİKAL MODELLEME VE SİMÜLASYON YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS
TEMMUZ/2023

İTHAF

"Işığıyla yolumu aydınlatan Gamze Hocam'a ithaf ediyorum"

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının gerçekleşmesine olanak sağlayan danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Fatih Karaaslan'a, emeklerini üzerimden eksik etmeyen anneme ve babama, moral ve destekleri için ablalarıma, bayrağı devredeceğim taze mühendis İkoş'a, bayrağı zirveye taşıyacak Kadir'e, yemekleri ve sevgisiyle bize desteğini hiç esirgemeyen kayınvalideme, Çolax'lara, biricik kızları Zeynep'e kalpten teşekkür ediyorum.

Teşekkür sayfasında ne kadar teşekkür etsem de az olacak biricik eşim Gamze Yeşilay, iyi ki varsın!

İÇİNDEKİLER

İTHAF iv

TEŞEKKÜR v

İÇİNDEKİLER vi

TABLOLAR LİSTESİ viii

ŞEKİLLER LİSTESİ ix

SİMGELER VE KISALTMALAR xi

ÖZET xii

ABSTRACT xiii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. BÖBREK YAPISI 2

2.2. BÖBREK İŞLEVLERİ 3

2.3. İDRAR ÜRETİMİNİN AŞAMALARI 4

2.3.1. Filtrasyon 4

2.3.2. Reabsorbsiyon 5

2.3.3. Sekresyon 7

2.4. RENAL KLERENS 7

2.5. RENAL KLERENSİN MATEMATİK HESAPLAMALARI 8

2.6. İNTERNET TABANLI MATEMATİK MODELLER 10

2.6.1. Model Geliştirme 10

2.6.1.1. Euler yöntemi 10

2.6.2. Yazılım Entegrasyonu 12

2.6.3. Kullanıcı Arayüzü Geliştirme 14

2.6.3.1. HTML 14

2.6.3.2. CSS 15

2.6.3.3. Bootstrap 15
2.6.3.4. JavaScript 15
2.6.3.5. Chart.js 16
2.6.4. İnternet Dağıtımı 17
3. GEREÇ VE YÖNTEM 18
3.1. MATEMATİK MODEL 18
3.2. MODELİN DENKLEMLERİ 19
3.3. MODELİN BLOK DİYAGRAMININ TASARLANMASI 19
3.4. MATLAB VE SIMULINK ENTEGRASYONU 20
3.5. PHP ENTEGRASYONU VE HESAPLAMA 22
3.6. İNTERNET SAYFASI ARAYÜZ TASARIMI 23
3.7. GRAFİK GÖRSELLEŞTİRME 24
3.8. EK İÇERİĞİN ENTEGRASYONU 24
4. BULGULAR 25
4.1. İNTERNET SİTESİ ARAYÜZ TASARIMI 25
4.2. İNTERNET SİTESİNİN FARKLI SENARYOLARLA TEST EDİLMESİ 29
5. TARTIŞMA 54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 57
KAYNAKLAR 58
EKLER 61

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3.1: Modelin parametreleri ve kabul edilen sabit değerleri (4). 18

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Nefronun yapısı. "Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology" kitabındaki şekil değiştirilerek tekrar çizilmiştir (1).....2

Şekil 3.1: Matematik modelin blok diyagramı. Düz ok aynı yönde etkiyi, çizgili ok zıt yönde etkiyi göstermektedir. 20

Şekil 3.2: Matematik modelin Simulink işlem şeması. 21

Şekil 3.3: Renal klerensin hesaplanması için uygulanan Euler hesaplama yönteminin kod blok ekran görüntüsü. 22

Şekil 3.4: Sistemin girilen değerin kontrolünü sağlayan kod betiği. Benzer çalışma arayüzde giriş yapılan diğer değişkenlere de uygulanmıştır. 23

Şekil 3.5: Sistemin girilen değerin kontrolünü sağlayan kod betiği. Benzer çalışma arayüzde giriş yapılan diğer değişkenlere de uygulanmıştır. 24

Şekil 4.1: İnternet sitesinin haritası. Düz çizgiler sayfa adlarını, oklar mevcut sayfa içindeki yönlendirilmiş internet sayfalarını, kesikli çizgiler ise mevcut sayfa altında çalışan yardımcı kütüphaneleri temsil etmektedir.....25

Şekil 4.2: İnternet sitesinin geniş ekrana (≥ 768 piksel) uyumlu tasarlanan ekran görseli. 26

Şekil 4.3: İnternet sitesinin geniş ekrana (≥ 768 piksel) uyumlu tasarlanan ekran görseli. 27

Şekil 4.4: İnternet sitesinin küçük ekrana (≤ 576 piksel) uyumlu tasarlanan ekran görseli. 28

Şekil 4.5: İzin verilen sınırlar dışında bir değerle internet sitesinin çalışmadığına dair ait ekran görüntüsü. (A) Değerlerin izin verilen aralıkta ve (B) bu aralığın dışında girilmesi durumunda sitenin verdiği tepki. 29

Şekil 4.6 (A-H) S maddesi infüzyonunu 30mg/dk, glomerüler filtrasyon hızı 0,125 L/dk ve simülasyon süresinin 800 dk. olarak girilmesi ile MATLAB ve internet sitesinde oluşturduğu grafiklerin ekran görüntüleri. Sol panelde MATLAB'da alınan grafikler bulunurken, sağ panelde aynı hesaplamaların internet sitesindeki grafiğine ait ekran görüntüsü paylaşılmıştır (devamı arka sayfada)**.**.....30

Şekil 4.7: (A-H) Glomerüler filtrasyon hızı 800. dk'da yarı orana düşürülmüş böbrek yetmezliğine ait verilerle çalıştırılan matematik modelin MATLAB ve internet sitesinde oluşturduğu grafiklerin ekran görüntüleri. Sol panelde MATLAB'da alınan grafikler bulunurken, sağ panelde aynı hesaplamaların internet sitesindeki grafiğine ait ekran görüntüsü paylaşılmıştır (devamı arka sayfada) 35

Şekil 4.8: (A-H) Glomerüler filtrasyon hızı 800. dk'da çeyrek orana düşürülmüş böbrek yetmezliğine ait verilerle çalıştırılan matematik modelin MATLAB ve internet sitesinde oluşturduğu grafiklerin ekran görüntüleri. Sol panelde MATLAB'da alınan grafikler bulunurken, sağ panelde aynı hesaplamaların internet sitesindeki grafiğine ait ekran görüntüsü paylaşılmıştır (devamı arka sayfada) 40

Şekil 4.9: (A-H) S maddesi infüzyonu 20 mg/dk olarak çalıştırılan matematik modelin MATLAB ve internet sitesinde oluşturduğu grafiklerin ekran görüntüleri. Sol panelde MATLAB'da alınan grafikler bulunurken, sağ panelde aynı hesaplamaların internet sitesindeki grafiğine ait ekran görüntüsü paylaşılmıştır (devamı arka sayfada). 45

Şekil 4.10: (A-H) S maddesi infüzyonuna 50 mg/dk olarak çalıştırılan matematik modelin MATLAB ve internet sitesinde oluşturduğu grafiklerin ekran görüntüleri. Sol panelde MATLAB'da alınan grafikler bulunurken, sağ panelde aynı hesaplamaların internet sitesindeki grafiğine ait ekran görüntüsü paylaşılmıştır (devamı arka sayfada). 50

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADH : Antidiüretik Hormon

BIS : Berlin Girişim Grubu

CKD-EPI : Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İşbirliği

CKID : Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığı

FAS : Tam Yaş Spektromu

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

LMR : Lound-Malmö Revize Denklemi

MDRD : Renal Hastalıkta Diyetin Modifikasyonu

MQ : Mayo Kuadratik

RPF : Renal Plazma Akışı

İNTERNET TABANLI RENAL KLERENS MATEMATİK MODELİ

ÖZET

Amaç: Vücut su ve elektrolit dengesinin sağlanmasında böbrekler büyük öneme sahiptir. Böbreklerin filtrasyon performansını doğrudan ölçmek çok zor olduğu için, glomerüler filtrasyon hızı dolaylı olarak renal klerens yardımıyla ölçülür. Renal klerens hesaplaması, böbrek hastalıklarının teşhis ve takibinde, özellikle de böbrek yetmezliği tedavisinde ilaç dozlarının ayarlanmasında önemlidir. Riggs 1970 yılında renal klerens matematik modeli geliştirmiş ve bu model üzerinde simülasyonlar yaparak fizyolojik olarak kabul edilebilir sonuçlar alındığını göstermiştir. Renal klerensin fizyoloji eğitiminde kavraması zor bir konu olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, Riggs'nin modelinin renal klerens eğitiminde çevrimiçi kullanılabilirliğini sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Riggs'nin matematik modeli Simulink platformunda kurulmuş ve çeşitli senaryolar test edilerek fizyolojik olarak anlamlı çıktılar elde edilmiştir. Daha sonra HTML, CSS, PHP ve JavaScript internet tabanlı programlama dilleri kullanılmıştır. Önyüz tasarımında Bootstrap, Chart.js kütüphaneleri kullanılarak, lokal sunucu üzerinde çalışan internet sitesi kurulmuştur.

Bulgular: Test edilen senaryoların sonuçlarının Simulink ve internet sitesi için aynı olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Fizyolojik olarak anlamlı sonuçlar üreten internet sitesinin, tıp eğitiminde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Glomerüler filtrasyon hızı, Matematik model, Simulink

INTERNET-BASED RENAL CLEARANCE MATHEMATICAL MODEL

ABSTRACT

Aim: The kidneys have great importance to provide water and electrolyte balance in the body. Because it is very difficult to measure directly the filtration performance of the kidneys, glomerular filtration is measured indirectly by using renal clearance. Calculation of renal clearance is crucial in the diagnosis and follow-up of kidney diseases, and especially for planning the medicine doses in renal failure treatment. Riggs developed a mathematical model of renal clearance in 1970 and demonstrated that simulations based on this model provides physiologically acceptable results. It is known that renal clearance is a concept that is difficult to grasp in physiology education. The aim of this study is to render possible online usage of Riggs' model for teaching renal clearance.

Materials and Methods: Riggs' model has been implemented on the Simulink platform and applied to several scenarios where physiologically meaningful outputs have been obtained. Then, internet-based programming languages of HTML, CSS, and PHP have been used. An internet site working on a local server was developed by using libraries of Bootstrap and Chart.js for website frontend design.

Results: The results of tested scenarios were found to be the same for Simulink and the website.

Conclusion: It was concluded that the website, which generates physiologically meaningful results, can be used for purposes of medical education.

Key Words: Glomerular filtration rate, Mathematical model, Simulink

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrekler, kanın süzülmesi, vücuttaki sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi, asit-baz dengesinin korunması, kan basıncının düzenlenmesi ve atık ürünlerin atılması gibi işlevleri olan hayati organlardır (1).

Renal klerens, birim zamanda (dakika), belirli bir maddeden böbrekler vasıtasıyla tamamen temizlenen plazma hacmidir (mililitre). Glomerüler filtrasyon hızının doğrudan ölçümü çok güç olduğundan klerens hesabı yardımıyla dolaylı yoldan hesaplanır. Glomerüler filtrasyon hızının tahmini, özellikle kronik böbrek hastalarının tanısı ve takibinde, risk gruplarının değerlendirilmesinde, ilaç dozlarının ayarlanması gibi durumlarda oldukça önemli bir yere sahiptir (2).

Tıbbi uygulamalarda önemli olan, renal klerens kavramı, fizyoloji eğitiminde öğrencilerin anlamada zorluk çektiği konulardan birisidir (3). İnteraktif matematik modeller aracılığıyla öğrencilerin konuyu daha kolay kavramasına yardım edebilir.

Riggs, "Control Theory and Physiological Feedback Mechanisms" adlı kitabında, renal klerens matematik modeli geliştirmiş ve üzerinde çeşitli simülasyonlar yaparak fizyolojiye uygun bir model olduğunu göstermiştir (4). Renal klerens ile ilgili literatürde çeşitli modeller olmasına rağmen, Riggs'nin modelinin basitliği ve modifikasyona uygun olması sebebi ile ön plana çıkmaktadır.

İnternet üzerinden çalışan modellerin fizyoloji eğitimine katkı sağlaması açısından, bu tez kapsamında Riggs'in renal klerens matematik modelini internet üzerinde çalışan bir forma getirerek kolay erişilebilir etkin bir araç oluşturmk hedeflenmiştir.

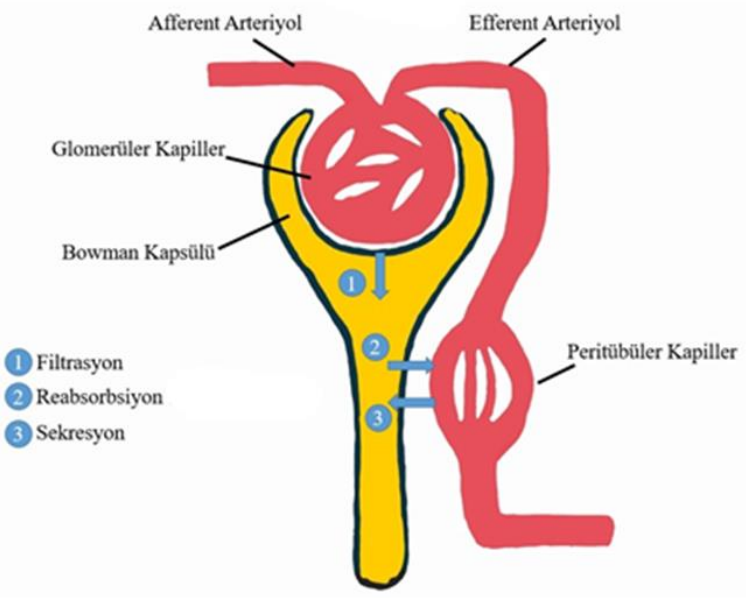
2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREK YAPISI

Böbrek, filtrasyon ve idrar üretimi dahil olmak üzere çeşitli işlevlerden sorumlu karmaşık bir organdır. Renal korteks, renal medulla ve renal pelvis bölgelerinden oluşur (5).

Renal korteks, böbrek medullasını çevreleyen böbreğin en dış bölgesidir (6). Renal kapsülden medullaya doğru uzanan granüler, kırmızımsı kahverengi bir tabakadır. Filtrasyon ve idrar üretim sürecinden sorumlu olan nefron adı verilen milyonlarca işlevsel birim içerir.

Renal korteks içinde glomerüller bulunur (6). Bunlar, idrar oluşumunun ilk adımında yer alan karmaşık kılcal damar ağlarıdır. Her nefron, glomerulus ve Bowman kapsülünden oluşan bir böbrek cisimciğinin yanı sıra, proksimal tübülünden oluşur (Şekil 2.1). Proksimal tübül, renal korpusundan uzanır ve elde edilen filtrattan temel maddelerin geri emilmesi ve atık ürünlerin atılmasından sorumludur.



Şekil 2.1: Nefronun yapısı. "Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology" kitabındaki şekil değiştirilerek tekrar çizilmiştir (1).

Korteks ayrıca böbrek tübüllerini çevreleyen peritübüler kılcal damarları da içerir (1). Bu kılcal damarlar, maddelerin tübüllerden tekrar kan dolaşımına geri emilmesinde çok önemli bir rol oynar.

Renal korteksin altında renal medulla bulunur (7). Kanın su ve tuz dengesinin sağlanmasında katkıda bulunan nefronların henle kulpu bölümlerini içerir.

2.2. BÖBREK İŞLEVLERİ

Böbrekler, kanın süzülmesi, sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi ve atık ürünlerin atılması gibi çok sayıda hayati işlevi yerine getirir (1). Ayrıca, asit-baz dengesinin korunmasında ve kan basıncının düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynarlar.

Böbreklerin temel işlevlerinden biri, atık ürünleri ve fazla maddeleri uzaklaştırmak için kanı süzmektir (1). Bu süreç, böbreklerin fonksiyonel birimleri olan nefronlarda gerçekleşir. Her nefron içinde kan, glomerulus adı verilen özel bir kılcal damar ağına iletilir.

Böbrekler vücuttaki sıvı ve elektrolit dengesinin korunması amacıyla seçici reabsorbsiyon ve sekresyon gibi işlemler sonucu vücut sıvılarındaki çeşitli maddelerin konsantrasyonunu ve hacmini düzenler (1). Su, sodyum, potasyum ve glikoz gibi temel maddeleri tekrar kan dolaşımına geri emerken, fazla maddeleri veya atık ürünleri idrarla dışarı atarlar. Bu hassas sıvı ve elektrolit dengesi, vücuttaki normal hücre işlevini, uygun hidrasyonu ve genel homeostazı sürdürmek için gereklidir.

Böbrekler, kandaki atık ürünleri süzmenin yanı sıra, bu atık ürünlerin idrar şeklinde atılmasından da sorumludur (1). Bu atık ürünler arasında üre, kreatinin, ürik asit ve çeşitli metabolik yan ürünler bulunur. Atık ürünlerin idrar yoluyla uzaklaştırılması, vücutta zararlı olabilecek birikimlerini engeller. Böylelikle, genel sağlığın korunması ve çeşitli organ sistemlerinin düzgün çalışması sağlanır.

Böbrekler ayrıca vücut sıvılarının asit-baz dengesinin veya pH'ının korunması için kandaki hidrojen iyonları (H^+) ve bikarbonat iyonlarının (HCO_3^-) konsantrasyonunu düzenlerler (8). Böbrekler, bu iyonları seçici olarak yeniden emerek ve salgılayarak, vücutta sabit bir pH seviyesinin korunmasına yardımcı olur. Bu asit-baz dengesi, enzimlerin, hücresel metabolizmanın ve genel fizyolojik süreçlerin düzgün çalışması için çok önemlidir.

Böbrekler, kan hacmini ve kan damarlarının daralmasını veya gevşemesini etkileyerek kan basıncını kontrol etmeye yardımcı olan renin adı verilen bir hormon üretirler (9). Kan basıncı düştüğünde, renin salınımı, güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II'nin üretimine yol açan bir olaylar dizisini başlatır. Anjiyotensin II, kan damarlarının daralmasına neden olarak kan basıncında artışa neden olur. Ek olarak, kan hacmi ve dolayısıyla kan basıncını etkileyen sodyum ve suyun yeniden emilmesi yoluyla kan basıncı düzenlenir.

2.3. İDRAR ÜRETİMİNİN AŞAMALARI

Vücutta atık olarak değerlendirilen ve böbreklerden atılan idrarın üretimi üç ana süreci içerir: filtrasyon, reabsorbsiyon ve sekresyon (1). Bu işlemler nefronun farklı kısımlarında meydana gelir.

2.3.1. Filtrasyon

Filtrasyon, kanın su, iyonlar ve küçük moleküllerden oluşan bir süzüntü oluşturmak üzere filtrelendiği glomerülde meydana gelir.

Kan dolaşımı yoluyla böbreklere gelen ve glomerulusta süzülen küçük moleküller, atık ürünler olan veya vücut fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli olan çeşitli maddeleri içerir. Böbrekler tarafından süzülen kanda bulunan önemli küçük moleküllerden bazıları üre, kreatinin, ürik asit, glikoz, elektrolitler ve bazı hormonlardır (7,10-13).

Filtrasyonda yer alan karmaşık mekanizmalar arasında glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve filtrasyon fraksiyonu gibi faktörleri bulunmaktadır. GFR, birim zamanda böbrekler tarafından oluşturulan süzüntü hacminin bir ölçüsüdür (14). Glomerulustan süzülerek renal tübüllere geçen plazma miktarını temsil eder. GFR, böbrek fonksiyonunu ve genel böbrek sağlığını değerlendirmek için kritik bir parametredir. Filtrasyon için mevcut yüzey alanı, filtrasyon bariyerinin geçirgenliği ve glomerulus içindeki hidrostatik ve onkotik basınçlar dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenir (14).

Glomerüler filtrasyon hızı tipik olarak renal otoregülasyon süreci boyunca nispeten sabit bir seviyede, yaklaşık 125 mL/dk'da tutulur (15). Otoregülasyon mekanizmaları, sistemik kan basıncındaki değişikliklere rağmen stabil bir GFR'yi

sürdürmek için çalışır. Bu amaçla glomerulusa giren ve çıkan kan akışını ayarlayabilen afferent ve efferent arteriyollerin daralmasını veya genişlemesini sağlar.

Filtrasyon fraksiyonu, GFR'nin renal plazma akışına (RPF) oranıdır. Glomerulustan fiilen süzülen plazma oranını temsil eder. Filtrasyon fraksiyonu, filtrasyonun etkinliği ve daha sonraki işlemler için renal tübüllere giren kan plazması fraksiyonu hakkında bilgi sağlar (15).

Normal koşullar altında filtrasyon fraksiyonu yaklaşık %20'dir, yani glomerulusa akan plazmanın yaklaşık %20'si renal tübüllere süzülür (16). Plazmanın geri kalan %80'i glomerulustan geçer ve renal vaskülatürün geri kalanına kan sağlayarak efferent arteriyole devam eder.

Filtrasyon mekanizmasında rol oynayan ikinci faktör olan filtrasyon fraksiyonu, glomerulus içindeki hidrostatik basınç ile onkotik basınç arasındaki dengeden etkilenir (1). Filtrasyon fraksiyonunda bir artış, glomerüler hidrostatik basınçta bir artış veya plazma onkotik basıncında bir azalma ile meydana gelebilir. Tam tersi şekilde, filtrasyon fraksiyonundaki bir azalma, glomerüler hidrostatik basınçtaki bir azalmadan veya plazma onkotik basıncındaki bir artıştan kaynaklanabilir.

Böbrekler, GFR'yi ve filtrasyon fraksiyonunu düzenleyerek, filtrasyon ve reabsorbsiyon arasında uygun bir denge sağlarlar (1). Böylelikle, temel maddelerin geri emilimini ve vücut sıvı hacminin genel stabilitesini korurken atık ürünlerin ortadan kaldırılmasına izin verirler. Fakat GFR ve filtrasyon fraksiyonu, kan basıncı ve renal perfüzyon, renal kan akımı, renal arter daralması, diabetes mellitus, bazı böbrek hastalıkları, çeşitli ilaçlar ve toksinler ve yaşlanma gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullardan etkilenebilir (11,17-24).

2.3.2. Reabsorbsiyon

Renal reabsorbsiyon olarak tanımlanan geri emilim, maddelerin renal tübüllerden kan dolaşımına doğru geri yönde seçici hareketini içerir (1). Bu işlem, atık ürünlerin atılımını düzenlerken vücudun ihtiyaç duyduğu hayati moleküllerin ve iyonların geri kazanılmasını sağlar. Geri emilen substratları ve ilgili anahtar mekanizmaları anlamak, bu karmaşık süreci anlamak için esastır.

Renal reabsorbsiyon, öncelikle su, glikoz, amino asitler, elektrolitler (sodyum, potasyum ve klorür gibi) ve çeşitli diğer iyonların geri emilimini içerir (1). Bu maddeler,

uygun vücut fonksiyonlarını sürdürmek için gereklidir. Örneğin glikoz ve amino asitler, enerji metabolizmasını ve protein sentezini sürdürmek için yeniden emilmesi gereken değerli bileşiklerdir. Elektrolitler, sıvı dengesinin, sinir fonksiyonunun ve kas kasılmasının korunmasında kritik roller oynar. Suyun yeniden emilmesi, uygun hidrasyon sağlar ve kan hacmini ve kan basıncını düzenlemeye yardımcı olur.

Reabsorbsiyon, vücudun homeostazını ve genel sağlığı korumak amacıyla atık ürünleri ortadan kaldırırken korunması gereken temel maddelerin tutulmasını sağlar (1). Suyun ve çözünenlerin seçici olarak yeniden emilmesi, sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesine yardımcı olarak vücudun uygun hidrasyon ve elektrolit seviyelerini korumasını sağlar. Reabsorbsiyon ayrıca kan hacmini kontrol ederek ve kan damarlarının daralmasını veya genişlemesini etkileyerek kan basıncının korunmasına katkıda bulunur. Değerli maddelerin aşırı kaybını önler, besinleri korur ve gereksiz sıvı ve elektrolit kaybını en aza indirir (1).

Renal reabsorbsiyon, renal tübüllerde aktif taşıma, pasif difüzyon, kolaylaştırılmış difüzyon ve osmoz mekanizmaları aracılığıyla gerçekleşir (25). Aktif taşıma, maddeleri konsantrasyon gradyanlarına karşı taşımak için ATP formundaki enerjiyi kullanır. Bu mekanizma, Na^+ ve K^+ gibi birçok iyonun yeniden emilmesi için çok önemlidir ve diğer yeniden emme işlemlerini yönlendiren konsantrasyon gradyanlarının oluşturulmasında temel bir rol oynar.

Pasif difüzyon, maddelerin enerjiye ihtiyaç duymadan konsantrasyon gradyanları boyunca hareket etmelerini sağlar. Bazı ilaçlar ve gazlar gibi yağda çözünen maddeler, renal tübüllerin hücre zarlarından pasif olarak difüze olabilir. Kolaylaştırılmış difüzyon ise maddelerin spesifik taşıyıcı proteinlerin yardımıyla hücre zarı boyunca hareketini içerir. Glikoz ve amino asitler gibi bazı moleküller, verimli reabsorbsiyon için taşıyıcı proteinlere ihtiyaç duyar.

Osmoz, çözünen konsantrasyondaki farklılıklardan kaynaklanan suyun yarı geçirgen bir zar boyunca hareketidir. Örneğin, suyun yeniden emilmesi, öncelikle akuaporinler adı verilen su kanalları tarafından kolaylaştırılan osmoz yoluyla gerçekleşir.

Bu mekanizmalar, temel moleküllerin tutulması ve atık ürünlerin ortadan kaldırılması arasındaki dengeyi koruyarak, çeşitli maddelerin seçici olarak yeniden emilmesini sağlamak için birlikte çalışır.

2.3.3. Sekresyon

Renal sekresyon, böbreklerde belirli maddelerin kandan renal tübüllere aktif olarak taşınmasını içeren süreçtir (25). Bu seçici salgı, elektrolit dengesinin, asit-baz dengesinin düzenlenmesinde ve atık ürünlerle yabancı maddelerin vücuttan atılmasında rol oynar.

Renal sekresyon başlıca böbreklerdeki nefronların proksimal tübüllerinde ve distal kıvrık tübüllerinde meydana gelir. Bu tübüller, çeşitli maddelerin peritübüler kılcal damarlardan tübüler lümene aktif olarak taşınmasından sorumludur. Taşınan başlıca maddelerden bazıları, hidrojen iyonu, potasyum iyonu, organik iyonlar, toksinler ve yabancı maddelerdir (25).

Renal salgılama süreci düzgün çalışmıyorsa, bunun genel sağlık ve homeostaz üzerinde önemli sonuçları olabilir. Örneğin, hidrojen iyonları ve potasyumun etkili bir şekilde salgılanamaması vücudun elektrolit seviyelerinde dengesizliklere yol açarak metabolik asidoz veya hiperkalemi gibi durumlara yol açabilir (25).

Kreatinin ve üre gibi atık ürünlerin yetersiz salgılanması, azotemi olarak bilinen bir durum olan kanda birikimlerine yol açabilir (26). Bu, bozulmuş böbrek fonksiyonunu gösterebilir. İlaçların bozulmuş sekresyonu vücuttan klerensini etkileyerek potansiyel ilaç toksisitesine veya terapötik etkinliğin azalmasına yol açabilir.

2.4. RENAL KLERENS

Renal klerens, belirli bir maddenin birim zamanda böbrekler tarafından tamamen temizlendiği plazma hacmi anlamına gelir (27). Böbrek fonksiyonunun bir ölçüsü olarak kullanılır ve belirli maddeler için filtrasyon, reabsorbsiyon ve sekresyon hızının değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Böbreklerin kan plazmasından bir maddeyi uzaklaştırma etkinliğini değerlendirmek için kullanılan bir ölçüdür.

Renal klerensten sorumlu olan temel bileşenler, glomerulus, renal tübüller ve böbreklere giden kandır (27). Glomerulus, kandaki proteinler gibi daha büyük molekülleri tutarken küçük moleküllerin tübüllere geçmesine izin veren bir filtrasyon bölgesi görevi görür. Proksimal tübüller, Henle kulpu ve distal tübüller dahil olmak üzere renal tübüller, maddelerin yeniden emilmesinden ve salgılanmasından sorumludur. Renal arter ve venlerden oluşan kan kaynağı, kanı böbreklere iletir ve filtrelenmiş ve temizlenmiş maddeleri uzaklaştırır.

Renal klerens, böbrek fonksiyonunun ve genel sağlığın çeşitli yönlerini değerlendirmek için bir ölçü olarak kullanılır. Örneğin, inülin veya kreatinin gibi maddelerin renal klerensinin değerlendirilmesi sonucu genel böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesine yardımcı olan GFR'nin tayini yapılabilir (27).

Renal klerens, ilaçların veya ilaçların kan dolaşımından temizlenme hızını değerlendirmek için de kullanılabilir. Uygun dozajların belirlenmesine, ilaç etkileşimlerinin belirlenmesine ve ilaç etkinliğinin izlenmesine yardımcı olur (2).

Ayrıca, kronik böbrek hastalığı veya akut böbrek hasarı gibi böbrek hastalıklarının teşhisinde ve izlenmesinde yardımcı olabilir. Anormal klerens oranları, bozulmuş böbrek fonksiyonuna veya hastalık ilerlemesine işaret edebilir (26).

Normal renal klerens oranları, ölçülen maddeye bağlı olarak değişir. İnülin klerensi genellikle GFR'yi tahmin etmek için altın standart olarak kullanılır ve normal değeri yaklaşık 125 mL/dk'dır (26).

Normal klerens oranları ile karşılaştırıldığında bir maddenin filtrasyon hızı tahmin edilerek glomerüler filtrasyon fonksiyonu değerlendirilebilir. Anormal klerens oranları glomerüler disfonksiyonu gösterebilir (26).

2.5. RENAL KLERENSİN MATEMATİK HESAPLAMALARI

Spesifik belirteçler ve ölçümlere dayalı olarak böbrek klerensini tahmin etmek için çeşitli matematik modeller ve formüller geliştirilmiştir. Bu modeller, her biri kendi yararlarını ve sınırlamalarını sunarak zaman içinde gelişmiştir.

Renal klerens modellerinin 1940'lardan 2010'lara kadar tarihsel gelişimi, GFR ve böbrek fonksiyonunu tahmin etmede önemli ilerlemeler ve iyileştirmeler sağlamıştır.

Radyoaktif izleyicilerin piyasaya sürülmesi, 1940'larda renal plazma akışının ölçülmesine izin verdi ve bu da klerens modellerinin geliştirilmesine katkıda bulundu. Thomas Addis, klerensi tahmin etmek için üriner madde konsantrasyonunun plazma konsantrasyonuna oranını kullanarak klerens kavramını tanıttı (28). Bu yaklaşım, sonraki modellerin temelini oluşturdu.

Klerens modelleri, 1970'lerde GFR'yi tahmin etmek için bir belirteç olarak kreatinin kullanılmaya başlanmasıyla gelişmeye devam etti. Cockcroft-Gault

denklemi, serum kreatinin seviyeleri, yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığına dayalı olarak kreatinin klerensini tahmin etmek için 1976'da geliştirilmiştir (29). Bu denklem, özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, ilaç doz ayarlamaları için klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaya başlandı.

"Renal Hastalıkta Diyetin Modifikasyonu" (MDRD) denklemi, 1990'larda GFR'yi tahmin etmede daha ileri bir gelişme olarak ortaya çıktı (30). Böbrek fonksiyonunun daha doğru bir tahminini sağlamak için yaş, cinsiyet ve ırk gibi ek değişkenleri dahil etti. MDRD denklemi popülerlik kazandı ve özellikle kronik böbrek hastalığı olan hastalarda böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için geniş çapta benimsendi.

"Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İşbirliği" (CKD-EPI) denklemi, 2000'li yıllarda, MDRD denkleminin bir modifikasyonu olarak tanıtıldı (31). CKD-EPI denklemi, özellikle daha yüksek GFR seviyelerinde, GFR tahmininin doğruluğunu artırmayı amaçladı. Irk ve etnik köken arasındaki farklılıkları hesaba kattı ve böbrek fonksiyonunun daha kesin tahminlerini sağladı.

Yukarıda bahsedilen yöntemlere ek olarak geliştirilen diğer yöntemlerden bazıları şu şekilde özetlenebilir. Berlin Girişimi Çalışması (BIS) Denklemi, farklı bir popülasyonda GFR tahminini iyileştirmek için geliştirilmiştir (32). Farklı etnik kökenler arasında daha doğru GFR tahminleri sağlamak için serum kreatinin, yaş, cinsiyet ve ırkı içerir.

Tam Yaş Spektrumu (FAS) Denklemi, yeni doğanlardan yetişkinlere kadar her yaştan pediatrik hastada GFR'yi tahmin etmek için tasarlanmıştır (33). Yaşa özel GFR tahminleri sağlamak için serum kreatinin, yaş, boy ve sistatin C düzeylerini kullanır.

Lund-Malmö Revize Edilmiş (LMR) Denklemi, yetişkinlerde GFR'yi serum kreatinin, yaş ve cinsiyetin bir kombinasyonu kullanılarak tahmin etmek için geliştirilmiştir (34). Özellikle yaşlı bireylerde kullanışlıdır ve bu popülasyondaki diğer denklemlere kıyasla gelişmiş doğruluk göstermiştir.

Mayo Kuadratik (MQ) Denklemi, serum kreatinin için ek bir ikinci dereceden terim içeren MDRD denkleminin bir modifikasyonudur (35). Bu ayarlama, özellikle daha yüksek GFR seviyelerinde, GFR tahmininin doğruluğunu artırmayı amaçlamaktadır.

Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığı (CKiD) Denklemi, özellikle kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda GFR'yi tahmin etmek için geliştirilmiştir (36). Pediatrik hastalarda doğru GFR tahminleri sağlamak için serum kreatinin, boy ve sistatin C düzeylerini içerir.

Filler'ın GFR Denklemi, serum kreatinin, yaş ve vücut yüzey alanını kullanan GFR'yi tahmin etmek için başka bir alternatiftir (37). Farklı hasta popülasyonlarında doğrulanmıştır ve belirli klinik senaryolarda özellikle yararlı olabilir.

Bahsedilen her denklemin kendi avantajları ve sınırlamaları vardır ve performansları hasta popülasyonuna ve klinik duruma göre değişebilir. Denklem seçimi, yaş aralığı, altta yatan koşullar ve tahmin için spesifik biyobelirteçlerin mevcudiyeti gibi faktörlere bağlıdır.

Renal klerens modelleri, GFR'yi tahmin etmek için invaziv olmayan bir yaklaşım sağlayarak, invaziv prosedürler yoluyla doğrudan ölçüm ihtiyacını ortadan kaldırır. Klinik uygulamada, renal klerens modelleri böbrek fonksiyonunu değerlendirmek, ilaç dozlarını ayarlamak, böbrek hastalıklarını teşhis etmek ve izlemek ve böbrek yetmezliğinin ilerlemesini değerlendirmek için kullanılır. Bu modeller, sağlık uzmanlarının hasta bakımı ve ilaç yönetimi ile ilgili bilinçli kararlar almasına yardımcı olur (38).

2.6. İNTERNET TABANLI MATEMATİK MODELLER

İnternet-tabanlı matematik model tasarımlar, model geliştirme, yazılım entegrasyonu, arayüz geliştirme ve internet dağıtımı olmak üzere 4 temel aşamada gerçekleştirilebilmektedir.

2.6.1. Model Geliştirme

Matematik modeller, fizyolojik ilkelere ve deneysel verilere dayalı olarak oluşturulur. Bu modeller, vücuttaki belirli organların, sistemlerin veya süreçlerin davranışını tanımlayabilir. Ya da Physiome Model Repository gibi gerçeğe yakın olduğu gösterilmiş fizyolojik modellerin depolandığı kaynaklardaki modeller kullanılarak sonraki adımlar geliştirilebilir (39).

2.6.1.1. Euler yöntemi: Matematik model geliştirme bağlamında, Euler'in yöntemi zengin bir geçmişe sahiptir ve diferansiyel denklemleri çözmek için sayısal

yöntemlerin geliştirilmesinde çok önemli bir rol oynamıştır (40). Sadeliği ve etkililiği, onu matematik modelleme ve simülasyondaki çözümlere yaklaşmak için değerli bir araç haline getirir ve çok çeşitli disiplinlerde bilimsel araştırmaları kolaylaştırır.

Euler'in yöntemi, diferansiyel denklemleri çözmek için kullanılan sayısal bir yaklaşım tekniğidir. Adını, yöntemi 18. yüzyılda geliştiren İsviçreli matematikçi Leonhard Euler'den almıştır. Euler'in yöntemi, diferansiyel denklemleri çözmek için en eski ve en basit sayısal yöntemlerden biri olarak kabul edilir.

Euler yönteminde, diferansiyel denklemler sonlu fark şeması kullanılarak yaklaşık olarak çözümlenir. Amaç, genellikle zaman olan bağımsız değişkende küçük adımlar atmak ve fonksiyonun o noktadaki türevine dayalı olarak her adımda bağımlı değişkenin değerini tahmin etmektir. Bir sonraki adımdaki elde edilecek yeni değer, eskideğer ile yine o noktadaki türevinin adım genişliği ile çarpımının toplanması ile elde edilir. Matematik olarak, yöntem Denklem 2.1'deki gibi ifade edilebilir:

$$y_{(n+1)} = y_n + h \times f(x_n, y_n) \qquad (2.1.)$$

Burada $y_{(n+1)}$ bir sonraki adımdaki çözümün yaklaşımını temsil eder, y_n mevcut adımdaki yaklaşımı, x_n mevcut adımdaki bağımsız değişkenin değerini, h adım boyutunu ve $f(x_n,y_n)$ fonksiyonun o noktadaki türevidir.

Euler yöntemi, özellikle analitik çözümler hazır olmadığında veya hesaplama açısından zor olduğunda, diferansiyel denklemleri içeren matematik modellerde çözüme hızlı ve basit olarak yaklaşmayı sağlamasından dolayı yaygın olarak kullanılır (41). Fizik, mühendislik ve biyoloji gibi birçok bilimsel alan, sıradan diferansiyel denklemler tarafından tanımlanan dinamik sistemleri simüle etmek ve analiz etmek için Euler'in yöntemini kullanır.

2.6.1.2. MATLAB ve Simulink: MATLAB, ilk olarak 1970'lerde New Mexico Üniversitesi'nde Cleve Moler ve ekibi tarafından geliştirilen üst düzey bir programlama dili ve geliştirme ortamıdır (42).

Sayısal hesaplama, veri analizi ve görselleştirme için güçlü bir araç sağlamak üzere tasarlanmıştır. Sezgisel sözdizimi, kapsamlı matematik işlevler kitaplığı, matrisleri ve dizileri işlemedeki çok yönlülüğü gibi etmenler MATLAB'ı oldukça popüler bir dil hâline getirmiştir.

MATLAB'ın bir uzantısı olan Simulink ise 1990'ların başında tanıtılmıştır (43). Dinamik sistemleri modellemek, simüle etmek ve analiz etmek için grafik programlama ortamı sağlar. Simulink, kullanıcıların karmaşık sistemlerin davranışını simüle etmek için blok diyagramları oluşturmasına ve bunları birbirine bağlamasına izin verir.

Hem MATLAB hem de Simulink, mühendislik, fizik, finans ve biyoloji dahil olmak üzere çok çeşitli alanlarda uygulama bulmaktadır. Özellikle matematik modelleme ve simülasyon görevleri için çok uygundurlar. Fizyolojiye alanında matematik model geliştirmede de kullanılabilmektedirler çünkü MATLAB'ın sayısal bilgi işlem yetenekleri, araştırmacıların fizyolojik süreçleri tanımlayan matematik denklemleri formüle etmelerine ve çözmelerine olanak tanır (44). Simulink'in grafik arabirimi, fizyolojik bir sistemin birbirine bağlı bileşenlerini temsil eden blok diyagramları kullanarak dinamik modellerin oluşturulmasını sağlar.

Ayrıca MATLAB'ın güçlü çizim ve görselleştirme yetenekleri, araştırmacıların fizyolojik model çıktılarının bilgilendirici ve görsel olarak çekici temsillerini oluşturmasına olanak tanır. Bu görselleştirmeler, matematik modellerin sonuçlarının yorumlanmasına ve iletilmesine yardımcı olarak bunların araştırma makalelerine, sunumlara ve eğitim materyallerine entegrasyonunu kolaylaştırır (45).

Fizyoloji alanında, kardiyovasküler dinamikler, sinir ağları, solunum mekaniği ve farmakokinetik gibi çeşitli fizyolojik sistemleri modellemek için MATLAB ve Simulink kullanılmaktadır (44,46). Araştırmacıların karmaşık fizyolojik sistemlerin davranışlarını araştırmasına, hastalık durumlarını simüle etmesine ve müdahalelerin etkilerini test etmesine olanak tanır. MATLAB ve Simulink'in yeteneklerinden yararlanan araştırmacılar, fizyolojik süreçler hakkında fikir edinebilir ve fizyopatolojik durumların anlaşılması ve tedavisindeki ilerlemelere katkıda bulunabilir (44).

2.6.2. Yazılım Entegrasyonu

Matematik modeller, internet-tabanlı simülasyonları mümkün kılan yazılım çerçevelerine veya platformlara entegre edilir (47). Bu entegrasyon, programlama dillerini, simülasyon motorlarını ve görselleştirme araçlarını içerebilir. Python, Ruby ve PHP gibi arka uç programlama dilleri, internet-tabanlı matematik modellerde sunucu tarafı mantığı ve hesaplamaları işlemek için kullanılır. Bu diller, karmaşık hesaplamalar

yapmak, verileri yönetmek ve veritabanlarıyla iletişim kurmak için güçlü kitaplıklar ve çerçeveler sağlar.

2.6.2.1. PHP: Python, Ruby ve Node.js gibi güçlü yetenekler sunan ve farklı bağlamlarda kullanılan alternatif arka uç programlama dilleri de bulunsa da köprü metni ön işlemcisi olarak da adlandırılan PHP yaygın şekilde benimsenmiş ve internet geliştirme endüstrisinde önemli bir yer edinmiştir (48). 1994 yılında Rasmus Lerdorf tarafından oluşturulan ve o zamandan beri sağlam ve çok yönlü bir dile dönüşen PHP öncelikle HTML kodu içine yerleştirilmiştir ve dinamik internet sayfaları oluşturmak için sunucuda çalıştırılabilir. Matematik modeller bağlamında PHP, hesaplamalar yapmak, girdi verilerini işlemek, dinamik içerik oluşturmak ve veri tabanlarıyla etkileşim kurmak için kullanılabilir (49). Karmaşık hesaplamaları ve veri yönetimini yürütmek için gerekli arka uç altyapısını sağlayarak, gelişmiş internet-tabanlı matematik modellerin oluşturulmasını sağlar.

PHP, özellikle programlama geçmişi olan kişiler için öğrenmesi ve anlaması kolay, basit ve sezgisel bir sözdizimine sahiptir. Bu da onun sağlık ve eğitim alanlarından da olmak üzere çok çeşitli geliştiriciler için erişilebilir olmasını sağlar. Ayrıca PHP'nin büyümesine katkıda bulunan ve forumlar, belgeler ve açık kaynak projeleri aracılığıyla destek sağlayan geniş ve aktif bir geliştiriciler topluluğuna sahiptir (50). Bu canlı topluluk, internet-tabanlı matematik modeller üzerinde çalışan geliştiriciler için sürekli güncellemeler, güvenlik iyileştirmeleri ve zengin kaynaklar sağlar.

PHP kodları kullanıcının tarayıcısına bir Köprü Metni İşaretleme Dili (Hypertext Markup Language, HTML) olarak gitmeden önce sunucuda yürütülür. Bu sunucu tarafı yürütme, dinamik içerik üretimine ve karmaşık hesaplamaların internet-tabanlı matematik modellere entegrasyonuna izin verir. PHP, gerekli arka-uç işlevselliğini sağlayarak veritabanlarıyla etkileşime girebilir, hesaplamalar yapabilir ve verileri işleyebilir.

PHP, MySQL ve PostgreSQL gibi farklı veritabanı sistemleriyle sorunsuz entegrasyon sunar (51,52). Bu, geliştiricilerin verileri verimli bir şekilde depolamasına ve almasına olanak tanıyarak internet-tabanlı matematik modellerde verilerin yönetimini ve işlenmesini sağlar. PHP'nin veritabanı bağlantı özellikleri, karmaşık sorguların, veri doğrulamanın ve sonuç işlemenin yürütülmesini sağlar.

Ayrıca PHP, çeşitli amaçlar için kullanıma hazır işlevler ve araçlar sağlayan geniş bir kitaplık ve çerçeve koleksiyonuna sahiptir. Bu kitaplıklar, PHP'nin yeteneklerini genişletir ve veritabanı bağlantılarını yönetme, form doğrulama ve oturum yönetimi gibi internet geliştirmedeki yaygın görevleri kolaylaştırır. Bazı popüler PHP çerçeveleri arasında Laravel, Symfony ve CodeIgniter bulunur (53).

2.6.3. Kullanıcı Arayüzü Geliştirme

Bir matematik modelin simülasyonu yapıldığında, kullanıcıların simülasyon ile etkileşime girmesine izin vermek için bir kullanıcı arayüzü tasarlanır. Bu arayüz, simülasyon sonuçlarını görüntülemek için giriş parametrelerini, kontrolleri ve görselleştirme öğelerini içerebilir.

Günümüzde internet erişimi birçok farklı ekran boyutuna sahip cihazlarla gerçekleştirilebilmektedir. Bu sebeple, HTML, CSS, JavaScript, Graph.js kitaplığı ve Bootstrap birlikte kullanıldığında, internet-tabanlı uygulamalar tasarlamak için uyumlu bir kombinasyon elde edilebilmektedir. Bu öğeler zaman içinde gelişmiştir ve internet geliştirmede yaygın olarak benimsenmiştir. İnternet-tabanlı matematik modellere uyarlanmaları, etkileşimli simülasyonların, dinamik görselleştirmelerin ve gerçek zamanlı hesaplamaların oluşturulmasını kolaylaştırarak, geniş bir kullanıcı yelpazesi için matematik kavramların erişilebilirliğini ve kullanılabilirliğini geliştirmiştir (54).

2.6.3.1. HTML: HTML, internet sayfalarının içeriğini yapılandırmak için kullanılan standart biçimlendirme dilidir (55). Metin, resim, bağlantı ve diğer öğelerin eklenmesine izin vererek internet sayfası tasarımı için gerekli temel yapı taşlarını sağlar. İlk sürümü 1993'te yayınlanan HTML'nin uzun bir geçmişi vardır. Daha gelişmiş özellikleri ve standartları desteklemek için yıllar içinde gelişmiştir.

HTML, internet-tabanlı matematik modelleme uygulamalarının kullanıcı arayüzü oluşturulmasında veri giriş alanları, düğmeler, kaydırıcılar, açılır menüler ve diğer etkileşimli bileşenler gibi öğeleri tasarlamaya ve yapılandırmaya olanak tanır. Bu öğeler, kullanıcıların parametreleri girmesine, seçenekleri belirlemesine ve matematik modelle etkileşime girmesine olanak tanır.

Matematik modelle ilgili eğitim materyali, dokümantasyon ve öğreticiler oluşturmak için kullanılarak içeriğin yapılandırılmasına, açıklamalar, denklemler ve

örnekler eklenmesine izin verir (56). Böylece kullanıcıların modelin temel fizyolojisini ve matematik ilkelerini anlamasını ve öğrenmesini kolaylaştırır.

2.6.3.2. CSS: Basamaklı Stil Sayfaları (Cascading Style Sheets) olarak adlandırılan CSS, HTML belgelerinin sunumunu ve düzenini açıklamak için kullanılan bir stil sayfası dilidir (57). Tasarım öğelerinin HTML yapısından ayrılmasını sağlayarak geliştiricilerin internet içeriğine stiller, renkler, düzenler ve animasyonlar uygulamasına olanak tanır. CSS, 1990'ların sonunda tanıtılmış ve o zamandan beri internet sayfası tasarımının çok önemli bir bileşeni haline gelmiştir. CSS, görsel olarak çekici olan internet-tabanlı matematik modeller oluşturmada etkilidir. Matematik içeriğin okunabilirliğini ve estetiğini geliştirerek yazı tiplerinin, renklerin, arka planların ve konumlandırmanın özelleştirilmesini sağlar.

2.6.3.3. Bootstrap: Bootstrap, önceden oluşturulmuş bir dizi HTML, CSS ve JavaScript bileşenleri sağlayan popüler bir ön uç çerçevesidir (58). İnternet sayfalarını tasarlama ve geliştirme sürecini basitleştiren duyarlı bir ızgara sistemi, CSS stilleri ve JavaScript eklentileri sunar. Bootstrap ilk olarak 2011'de Twitter tarafından piyasaya sürülmüş ve o zamandan beri geniş çapta benimsenmiştir.

Bootstrap, farklı cihaz ve ekran boyutlarına duyarlı, mobil uyumlu arayüzlerin oluşturulmasını sağladığı için internet-tabanlı matematik modellerin daha yaygın kullanılabilmesi açısından faydalıdır. Çerçevenin ızgara sistemi, matematik modellerin farklı ekran boyutlarına ve cihazlara uyarlanabilmesini sağlayarak, kolay yerleşim özelleştirmesine izin verir.

Kapsamlı özel stile ihtiyaç duymadan tutarlı ve görsel olarak çekici bir tasarım oluşturmak için düğmeler, formlar, gezinme menüleri ve kalıcı pencereler gibi çok çeşitli önceden tasarlanmış bileşenler sağlar. Böylece geliştiriciler, Bootstrap'in özelleştirme seçeneklerinden yararlanarak, model için görsel kimlik oluşturmak üzere varsayılan renk şemalarını, tipografiyi ve diğer stil niteliklerini değiştirebilir.

2.6.3.4. JavaScript: JavaScript, internet sayfalarında etkileşim sağlayan dinamik bir programlama dilidir (59). 1990'ların ortalarında geliştirilmiş ve o zamandan beri İnternet geliştirme için en yaygın kullanılan dillerden biri haline gelmiştir. JavaScript, geliştiricilerin etkileşimli öğeler oluşturmasına, olayları işlemesine ve hesaplamalar yapmasına olanak tanır.

JavaScript, matematik modellerde gerekli olan karmaşık hesaplamaları uygulamak ve model parametrelerini, simülasyon sonuçlarını, deneysel verileri depolamak ve değiştirmek için kullanılabilecek diziler ve nesneler sağlar (60). Ayrıca verileri filtrelemek, sıralamak ve dönüştürmek için çeşitli veri yapılarını ve yöntemlerini destekler (59). Böylelikle, parametre ayarlamaları veya simülasyon kontrolleri gibi kullanıcı girdilerini işleyebilir ve modeli gerçek zamanlı olarak güncelleyebilir. Etkileşimli görselleştirmeleri ve model çıktılarının dinamik görüntülerini elde etmeyi kolaylaştırır (61).

JavaScript, HTML ve CSS ile sorunsuz bir şekilde bütünleşerek internet-tabanlı matematik modelleme uygulamalarının geliştirilmesini sağlar. İnternet sayfasını dinamik olarak güncellemek için kullanıcı arabirimleri oluşturmak, olayları işlemek ve Belge Nesne Modeli'ni (DOM) değiştirmek için kullanılabilir (59).

JavaScript, tarayıcılar tarafından geniş çapta desteklenir ve ek yazılım yüklemesi gerektirmeden tarayıcıda derlenir ve yorumlanır (59). Bu durum hem kullanıcılar hemde geliştiricilere büyük kolaylık sağlamaktadır.

2.6.3.5. Chart.js: İnternet üzerinde matematik verilerin etkileşimli ve dinamik görselleştirmelerini oluşturmak için D3.js, Plotly ve Chart.js gibi çeşitli veri görselleştirme kitaplıklarından oluşan bir kitaplık ve çerçeve ekosistemi bulunmaktadır (62). Bu kitaplıklar çizelgeler, grafikler ve diğer görsel temsiller oluşturmak için önceden oluşturulmuş işlevler ve araçlar sağlar. Örneğin, math.js gibi kitaplıklar, gelişmiş matematik işlevler, doğrusal cebir işlemleri ve sayısal analiz algoritmaları sağlar (60). TensorFlow.js gibi çerçeveler, fizyolojide makine öğrenimi modellerinin kullanılmasını sağlar (63).

Bunlar arasında Chart.js, çok çeşitli statik ve etkileşimli çizelgeler ve grafikler oluşturmak için kullanımı kolay bir arabirim sağlayan bir JavaScript kitaplığıdır (64). Çizgi grafikler, çubuk grafikler, pasta grafikler, radar grafikler ve daha fazlası gibi yaygın grafik türleri için destek sunarken basitliğe ve kullanım kolaylığına odaklanır, bu da onu hızlı ve anlaşılır görselleştirmeler için iyi bir seçim haline getirir. Ayrıca duyarlı tasarım seçenekleri, animasyon efektleri, araç ipuçları ve birden çok veri kümesi için destek sağlayarak kapsamlı özelleştirme veya karmaşık veri manipülasyonu olmadan hızlı bir şekilde basit grafikler ve görselleştirmeler oluşturmaya uygun bir kitaplıktır.

2.6.4. İnternet Dağıtımı

Oluşturulan simülasyon ve kullanıcı arabirimi, bir internet sunucusunda paketlenir ve dağıtılır. Bu da kullanıcıların simülasyona bir internet tarayıcısı aracılığıyla erişebilmesini sağlar, yani simülasyona uzaktan erişmesine ve etkileşime girmesine olanak tanır.

İnternet-tabanlı matematik modellere erişim son kullanıcıların erişimlerine açılmadan sistemin çalışabilirliği ve stabilitesini ölçmek amacıyla yerel bir bilgisayar üzerine kurulacak olan yerel sunucular ile test edilebilir. Böylelikle modelin canlı sürümünü etkilemeden değişikliklerin yapılabileceği ve test edilebileceği geliştirme için kontrollü bir ortam sağlanmış olur.

Modeli bir yerel sunucuda barındırarak, kullanıcıların harici sunuculara veya internet bağlantısına ihtiyaç duymadan modele çevrimdışı olarak erişmesine ve modelle etkileşimde bulunmasına olanak tanır. Ayrıca matematik modelin önemli hesaplama kaynakları gerektirdiği durumlarda da modeli yerel sunucu üzerinde çalıştırmak daha iyi performans ve yanıt verebilirlik sağlayabilir.

Yerel ana bilgisayar üzerinden internet-tabanlı matematik modellerin çalıştırılması istendiğinde öncelikle uygulamanın gereksinimleri de göz önünde bulundurularak PHP, Python veya Node.js gibi gerekli bağımlılıklarla birlikte Apache, Nginx veya IIS gibi bir internet sunucusu yazılımının yüklenmesi gereklidir (65).

Uygun sunucu ayarları, veritabanı bağlantı ayrıntıları ve uygulamaya özgü diğer gerekli yapılandırmalar belirtilir ve böylece uygulamaya, internet tarayıcısındaki lokal sunucu adresi kullanılarak erişilir. Yerel ana bilgisayar adresi, varsayılan başka bir adres bulunmuyorsa, genellikle "http://localhost" veya "https://localhost" olarak temsil edilir ve ardından bağlantı noktası numarası gelir. Böylelikle internet-tabanlı model çevrimdışı olarakda test edilip ve geliştirilebilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. MATEMATİK MODEL

Simülasyon için kullanıan modelin parametreleri ve denklemleri Douglas S. Riggs'in yazmış olduğu "Control Theory and Physiological Feedback Mechanisms" adlı kitabın "Renal Plasma Clearance and Plasma Concentration" bölümünden alınmıştır (4) (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Modelin parametreleri ve kabul edilen sabit değerleri (4).

Parametre	Tanım	Örnek Değer (İnsan)
V_{dist}	S maddesi dağılım hacmi	12,5 L
$\dot{V}_{filt}$	Glomerüler filtrasyon hızı	0,125 L/dk
$\dot{V}_{ERP}$	Etkili renal plazma akışı	0,625 L/dk
$\dot{Q}_{sec,max}$	S maddesi tübüler sekresyonunun maksimum hızı	15 mg/dk

Modeldeki, hipotetik S maddesi, t = 0'dan başlayarak sabit bir hızda ($\dot{Q}_{in}$) infüze edilir. S maddesinin, glomerüllerden süzüldüğü ancak tübüllerden geri emilmediği kabul edilmiştir. Ayrıca, post glomerüler plazmada kalan S maddesinin aktif tübüler sekresyonla tamamen uzaklaştırıldığı varsayılmıştır. S maddesinin, toplam hacmi 12,5 L olan hücredışı sıvı hacminde homojen olarak dağıldığı kabul edilmiştir. Böylece, plazma ve ekstraselüler sıvı konsantrasyonları eşit olmaktadır. S maddesinin, peritübülüler kapillerden aktif transport ile yani enerji harcayarak tübüller içine salgılandığı kabul edildiği için, belli bir peritübüller konsantrasyondan sonra S maddesinin sekresyonunun satürasyona uğradığı da kabul edilmiştir. Tübüler sekresyon hızının ise maksimum 15 mg/dk olduğu varsayılmıştır.

Modelde basitleştirme amacıyla kullanılan diğer varsayımlar ise şöyledir.

1. S maddesi infüzyonu tübüler sekresyonun maksimum hızından büyüktür.
2. S maddesi plazma proteinine bağlanmamaktadır.
3. S maddesi metabolize edilmemekte, depolanmamakta ya da renal olmayan yollarla atılmamaktadır.

3.2. MODELİN DENKLEMLERİ

Model denklemleri MATLAB Simulink programına uyumlu olacak şekilde uyarlanmıştır (4). Denklemler Euler sayısal yöntemi kullanılarak 0,1 dk adım genişliği kullanılarak çözümlenmiştir. Model denklemleri aşağıdaki gibidir.

$$\dot{Q}_{in}(t) = \dot{V}_{dist}\left[\frac{dC(t)}{dt}\right] + \dot{Q}_{ex}(t),\ C_0 = 0 \tag{3.1}$$

$$\dot{Q}_{ex}(t) = \dot{Q}_{filt}(t) + \dot{Q}_{sec}(t) \tag{3.2}$$

$$\dot{Q}_{filt}(t) = \dot{V}_{filt}C(t) \tag{3.3}$$

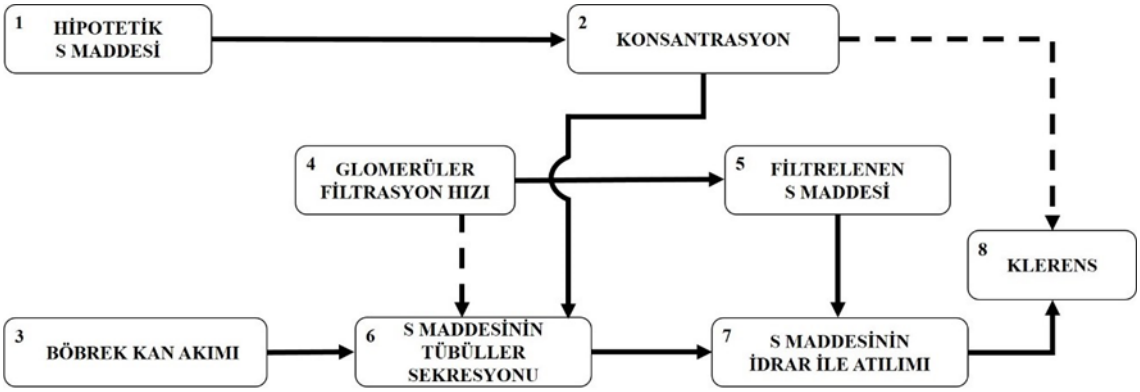
$$\dot{Q}_{sec}(t)\begin{cases} = C(t)\left[\dot{V}_{ERP} - \dot{V}_{filt}\right]; & 0 \le C(t)\left[\dot{V}_{ERP} - \dot{V}_{filt}\right] \le \dot{Q}_{sec,max} \\ = \dot{Q}_{sec,max}; & \dot{Q}_{sec,max} \le C(t)\left[\dot{V}_{ERP} - \dot{V}_{filt}\right] \end{cases} \tag{3.4}$$

$$\dot{Q}_{ex}(t) = C(t)[\dot{V}cl](t) \tag{3.5}$$

$$V_{dist}\left[\frac{dC(t)}{dt}\right] = \dot{Q}_{in} - [\dot{V}cl](t)C(t) \tag{3.6}$$

3.3. MODELİN BLOK DİYAGRAMININ TASARLANMASI

Denklemlerdeki değişkenler ve kabuller göz önünde bulundurularak matematik modelin blok diyagramı çıkarılmış ve denklemlerdeki parametrelerin birbirleriyle ilişkileri gösterilmiştir. İşlemlere ait blok diyagramı Şekil 3.1'de verilmiştir.



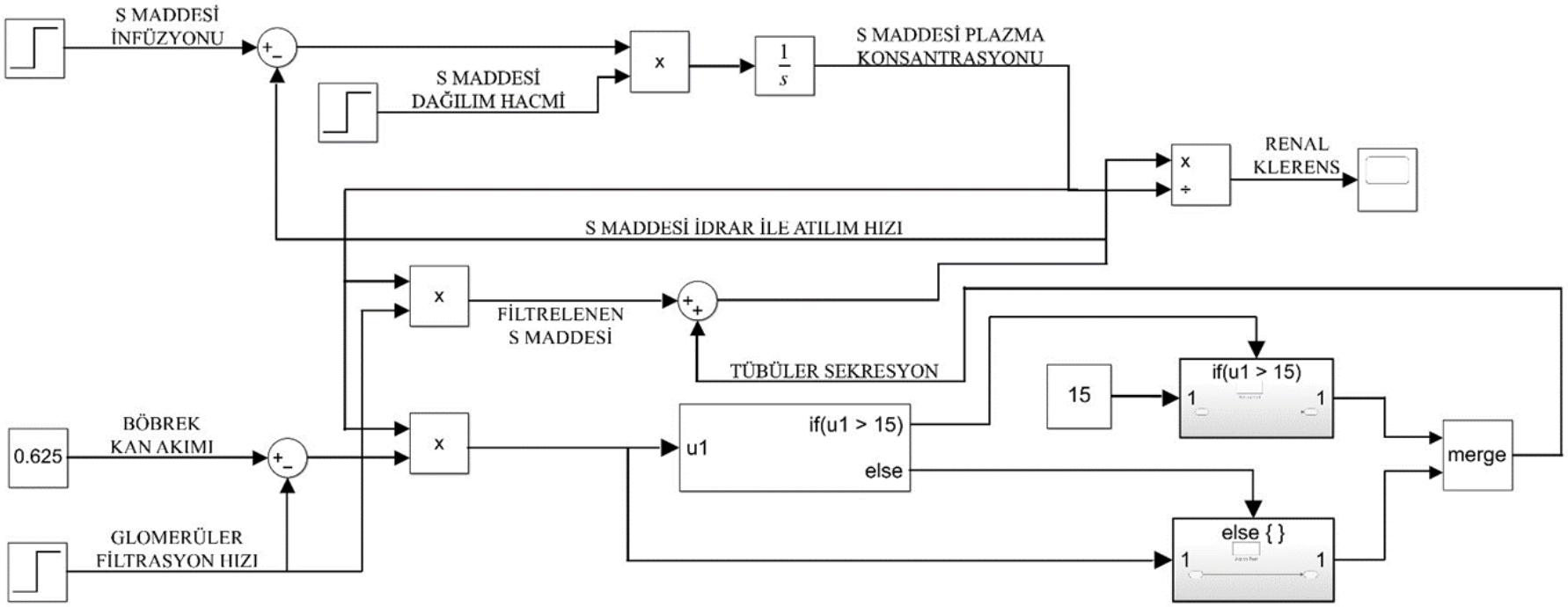
Şekil 3.1: Matematik modelin blok diyagramı. Düz ok aynı yönde etkiyi, çizgili ok zıt yönde etkiyi göstermektedir.

Diyagrama göre Blok 1'de S maddesi sabit miktarda, Denklem 3.1'deki gibi verilmektedir (Q_{in}). Blok 2'de S maddesinin konsantrasyonu Denklem 3.6 ile hesaplanmaktadır. Blok 3'te böbrek kan akımı (V_{ERP}) normal değerinde sabit olarak değerlendirilmektedir. Blok 4'teki GFR, normal değerinde sabit olarak kabul edilmiştir. Böbrek yetmezliğini simüle etmek için değeri düşürülmektedir. Blok 5'te GFR'ye bağlı olarak filtrelenen S maddesinin miktarı ($\dot{Q}_{filt}$) Denklem 3.3'e göre, Blok 6 içinde S maddesinin tübüler sekresyonu ($\dot{Q}_{sec}$) Denklem 3.4'e göre, Blok 7'de ise S maddesinin idrarla çıkışı (Q_{ex}) Denklem 3.2 ile hesaplanmaktadır. Son olarak, Blok 8'de klerens ($\dot{V}cl$) Denklem 3.5 ile hesaplanmaktadır.

3.4. MATLAB VE SIMULINK ENTEGRASYONU

Simulink'te Euler hesaplama yöntemi kullanılarak uygun adım genişlikleri sisteme atanmıştır. Diferansiyel denklemler Simulink hesaplama elemanlarına entegre edilmiştir.

Elde edilen sonuçlar MATLAB'da değişkenler olarak atanmıştır. Ardından daha fazla analiz ve görselleştirme için değişkenlerden zaman ve değer çıktıları alınmıştır. Simulink'te gerçekleştirilen işlem şeması Şekil 3.2'de verilmiştir



Şekil 3.2: Matematik modelin Simulink işlem şeması.

3.5. PHP ENTEGRASYONU VE HESAPLAMA

Referans alınan kitapta bulunan denklemlerin internet tabanlı bir sistemde çalışabilmesi için yapılacak olan hesaplamada, sunucu tabanlı çalışan PHP yazılım dilinin kodlama yapısı kullanılarak denklemlerin sunucuda hesaplanması için HTML arayüzünden bağımsız arka planda çalışan "model.php" adı verilen kod dizimi yazıldı. Matematik modelde kullanılan değişkenler PHP kodlama diline uygun olacak şekilde yeniden yorumlandı (Şekil 3.3).

EULER HESAPLAMA .php

```php
// Euler Hesaplama Döngüsü
for ($i=0; $i <count($Tme) ; $i++) {
    $CdtArr[$i]=round(floatval(($QinArr[$i]-$QexArr[$i])/$Vdist),2);
    $Cons[$i+1]=round(floatval(($Cons[$i]+($CdtArr[$i]*$Stepsize))),2);
    $QsectArr[$i]= round(floatval( $Cons[$i]*$VfiltArr[$i]),3);
    if ($QsectArr[$i]>=0 && $QsectArr[$i]<=$Qsecmax) {
            $QsectArr[$i]= round(floatval($Cons[$i]*$VfiltArr[$i]),2);
        } else {
            $QsectArr[$i]=$Qsecmax;
        };

    $QfiltArr[$i]=round(floatval($Cons[$i]*$GfrArr[$i]),2);
    $QexArr[$i+1]=round(floatval( $QfiltArr[$i]+$QsectArr[$i]),2);

}
    for ($i=1; $i <count($Tme) ; $i++) {
        if ($QexArr[$i]==0 && $Cons[$i]==0) {
            $Clerens[$i]=0;
        } elseif ($QexArr[$i]==0) {
            $Clerens[$i]=0;
        } else {
            $Clerens[$i]=round(floatval($QexArr[$i]/$Cons[$i-1]),3);
        }


}
```

Şekil 3.3: Renal klerensin hesaplanması için uygulanan Euler hesaplama yönteminin kod blok ekran görüntüsü.

PHP "array" (dizi) fonksiyonlarını kullanarak değişkenlerin değerleri saklandı. Döngüler kullanarak yeni oluşturulan değerler tekrardan dizilere atanarak döngüden çıkıldı. Oluşan değerler, "hesapla.php" olarak adlandırılan arayüz sayfasına dâhil edildi. PHP ve HTML arayüz entegrasyonunda oluşabilecek hataların önüne geçilmesi açısından

simülasyonun optimal çalışma süresi ve internet sayfasında girilebilecek uç değerlerin sınırları belirlenerek koda dâhil edilmiş ve modelin hesaplama süresi optimize edilmiştir.

Sonuçlar, Simulink programında elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Şekil 3.3'te kulanıcıdan gelen ilk parameterelerin dizi ve döngüler ile yeni değerler üretilip yine o değerler içerisinde saklanması sağlanmıştır.

3.6. İNTERNET SAYFASI ARAYÜZ TASARIMI

Simulink'ten gerekli çıktılar alındıktan sonra internet sayfası tasarım planlama aşamasına geçilmiştir. Kullanıcıların, internet sayfasına farklı ekran ölçülerinde erişme olasılığı göz önünde bulundurulduğundan ekran özelliklerine duyarlı bir internet sayfası oluşturma hedeflenmiştir. Bu amaçla, Bootstrap kütüphanesi ile CSS ve JavaScript kodları HTML dosyasına entegre edilerek kullanılmıştır.

Yapılan arayüz tasarımının tutarlılığı gözlemlendikten sonra mevcut yapıya PHP sunucu hesaplamaları dâhil edilmiştir.

Ek olarak, kullanıcıların sistemi fizyolojik sınırlar dâhilinde test edebilmesi için girilebilecek maksimum ve minimum değerler belirlenmiştir (Şekil 3.4). Bu değerler haricinde bir değer girildiğinde, sistem bir sonraki aşamaya geçmeyi ve hesaplamayı çalıştırmayı engelleyecek şekilde yapılandırılmıştır.

JavaScript Kontrol Yapıları

```
<script>
        // Kontrol Yapıları

        function QinvFb() {

            if (isNaN(cQin) || cQin <= 0 || cQin > 1000) {
                document.getElementById("Qin").className = "form-control is-invalid";
                document.getElementById("QinFeedback").className = "invalid-feedback d-block";
                document.getElementById("BtnHsp").setAttribute("disabled", "")

            } else {
                document.getElementById("Qin").className = "form-control is-valid";
                document.getElementById("QinFeedback").className = "invalid-feedback d-none";
                document.getElementById("Qin").value = cQin;
                document.getElementById("BtnHsp").removeAttribute("disabled")
            }

        }
</script>
```

Şekil 3.4: Sistemin girilen değerin kontrolünü sağlayan kod betiği. Benzer çalışma arayüzde giriş yapılan diğer değişkenlere de uygulanmıştır.

3.7. GRAFİK GÖRSELLEŞTİRME

Hesaplamalardan sonuçlarından elde edilen bilgileri doğru bir şekilde grafiksel verilere dönüştürmek için JavaScript tabanlı bir kütüphane olan açık kaynaklı Chart.js kütüphanesi kullanılmıştır. Şekil 3.5'te PHP den alınan verileri glomerüler filtrasyon grafiğinin arayüze görüntüleme için kullanılan kod bulunmaktadır ve görüntülenen diğer değişkenlere ait grafikler için de şekildeki çalışmaya benzer bir kod dizilimi yapılmıştır.

Chart.js Grafik Görselleştirme

```
// Grafik Görsel Scripti
<script>
        const gfr = document.getElementById('GfrChart');

        new Chart(gfr, {
            type: 'line',
            data: {
                labels: <?php echo "[" . implode(",", $GraphXaxes) . "]"; ?>,
                datasets: [{
                    label: '',
                    data: <?php echo "[" . implode(",", $GrfGfr) . "]"; ?>,
                    borderWidth: 4,
                    pointRadius: 0,
                    borderColor: 'rgb(0,0,0)',
                    tension: 0.3,

                }]
            },
            options: {
                scales: {
                    x:{
                        title:{
                            display:true,
                            text:'Zaman (dk)',
                        }
                    },
                    y: {
                        beginAtZero: true,
                        grace: '5%',
                        title:{
                            display:true,
                            text:'Glomerüler Filtrasyon Hızı (L/dk)',
                        }
                    }
                }
            }
        });
</script>
```

Şekil 3.5: Sistemin girilen değerin kontrolünü sağlayan kod betiği. Benzer çalışma arayüzde giriş yapılan diğer değişkenlere de uygulanmıştır.

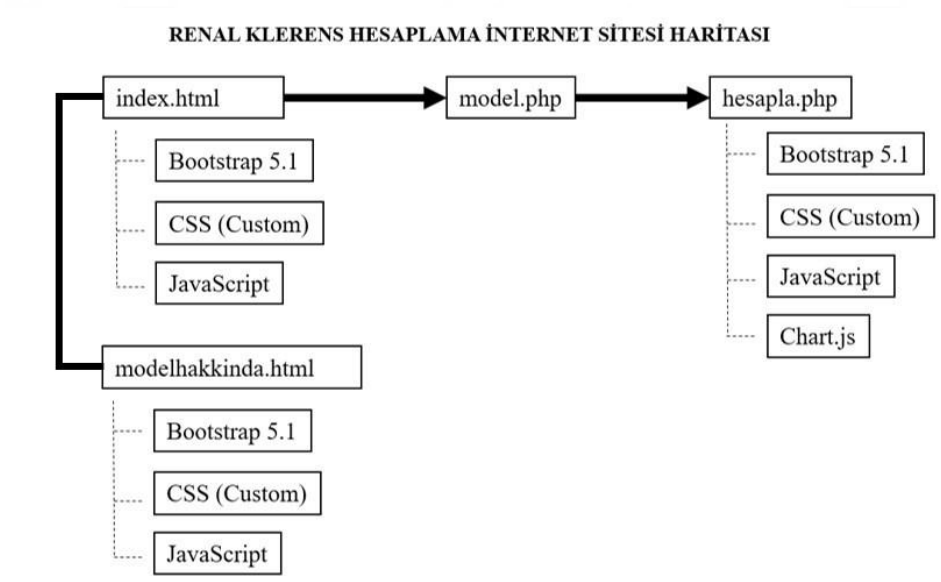
3.8. EK İÇERİĞİN ENTEGRASYONU

Mevcut internet sitesine renal klerensin fizyolojik dinamiklerini tanıtan bir sayfa entegre edilmiştir. Çalışmaya konu olan bütün kaynak kodları, Ek'te bildirilmiştir.

4. BULGULAR

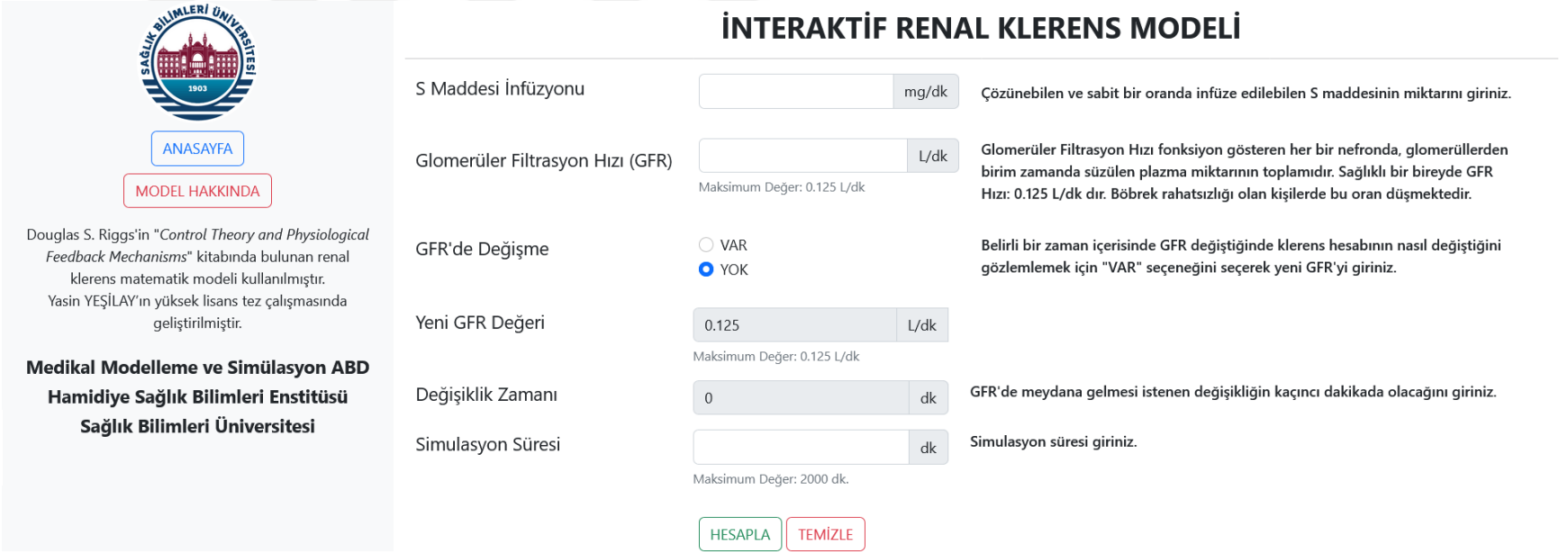
4.1. İNTERNET SİTESİ ARAYÜZ TASARIMI

İnternet sayfasında renal klerens matematik modeline ait hesaplamaların yapılabildiği gibi model hakkında genel bilgilerin olduğu bir sayfa da bulunmaktadır (Şekil 4.1).

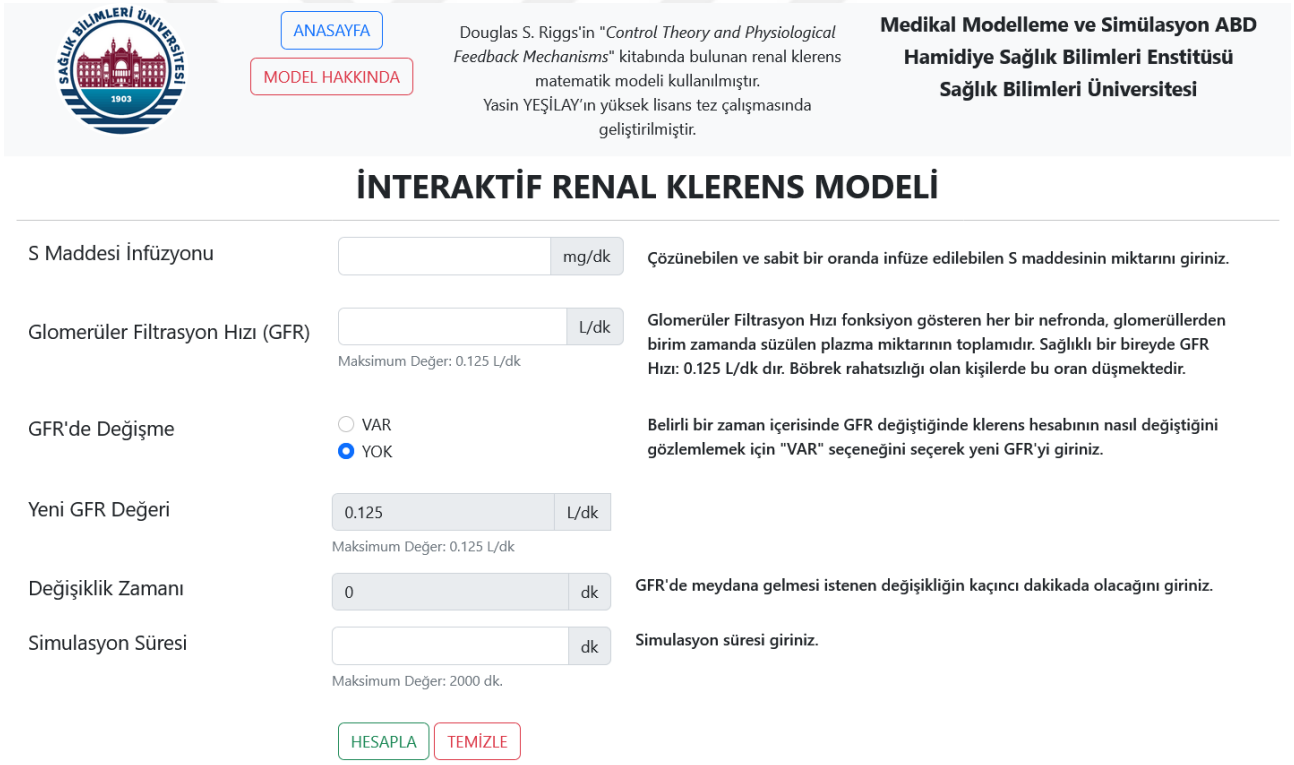


Şekil 4.1: İnternet sitesinin haritası. Düz çizgiler sayfa adlarını, oklar mevcut sayfa içindeki yönlendirilmiş internet sayfalarını, kesikli çizgiler ise mevcut sayfa altında çalışan yardımcı kütüphaneleri temsil etmektedir.

Ayrıca, sayfaya kullanıcılar masaüstü bilgisayar, tablet ve telefon gibi farklı cihazlardan erişim sağlayabilmekte, bu cihazların ekran ölçüleri farklı olduğundan internet sayfaşlarının bu farklı ölçülere adapte edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla, internet sitesi tasarımında Bootstrap kütüphanesi kullanılmış ve büyük (Şekil 4.2), orta (Şekil 4.3) ve küçük boyutlu (Şekil 4.4) ekranların hepsinde uygun ekran boyutunu tanıyıp sayfa ölçeklendirmesini tekrar yapması sağlanmıştır. Bu sayede tüm cihazlardan internet sitesine rahatlıkla erişim ve kullanıma olanak sağlanmıştır.



Şekil 4.2: İnternet sitesinin geniş ekrana (≥ 768 piksel) uyumlu tasarlanan ekran görseli.



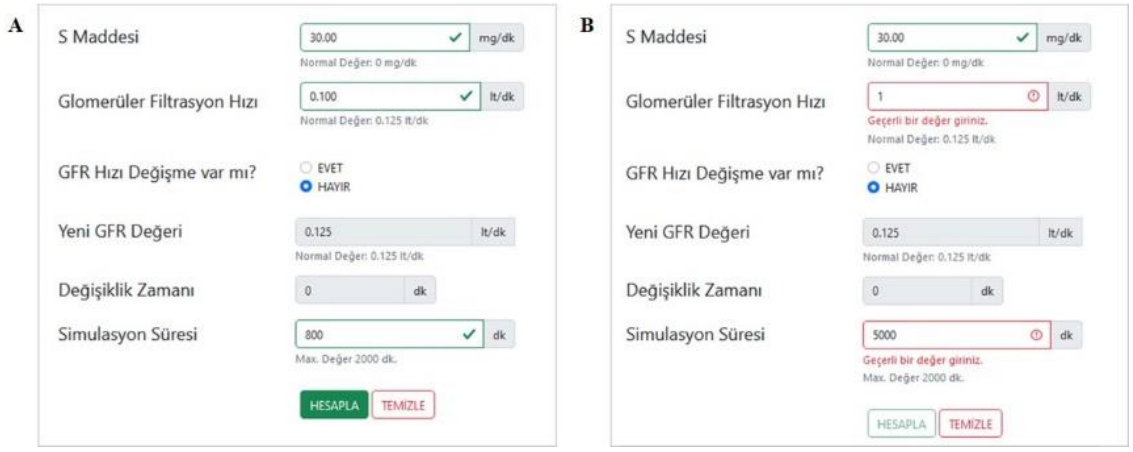
Şekil 4.3: İnternet sitesinin geniş ekrana (≥ 768 piksel) uyumlu tasarlanan ekran görseli.



Şekil 4.4: İnternet sitesinin küçük ekrana (≤ 576 piksel) uyumlu tasarlanan ekran görseli.

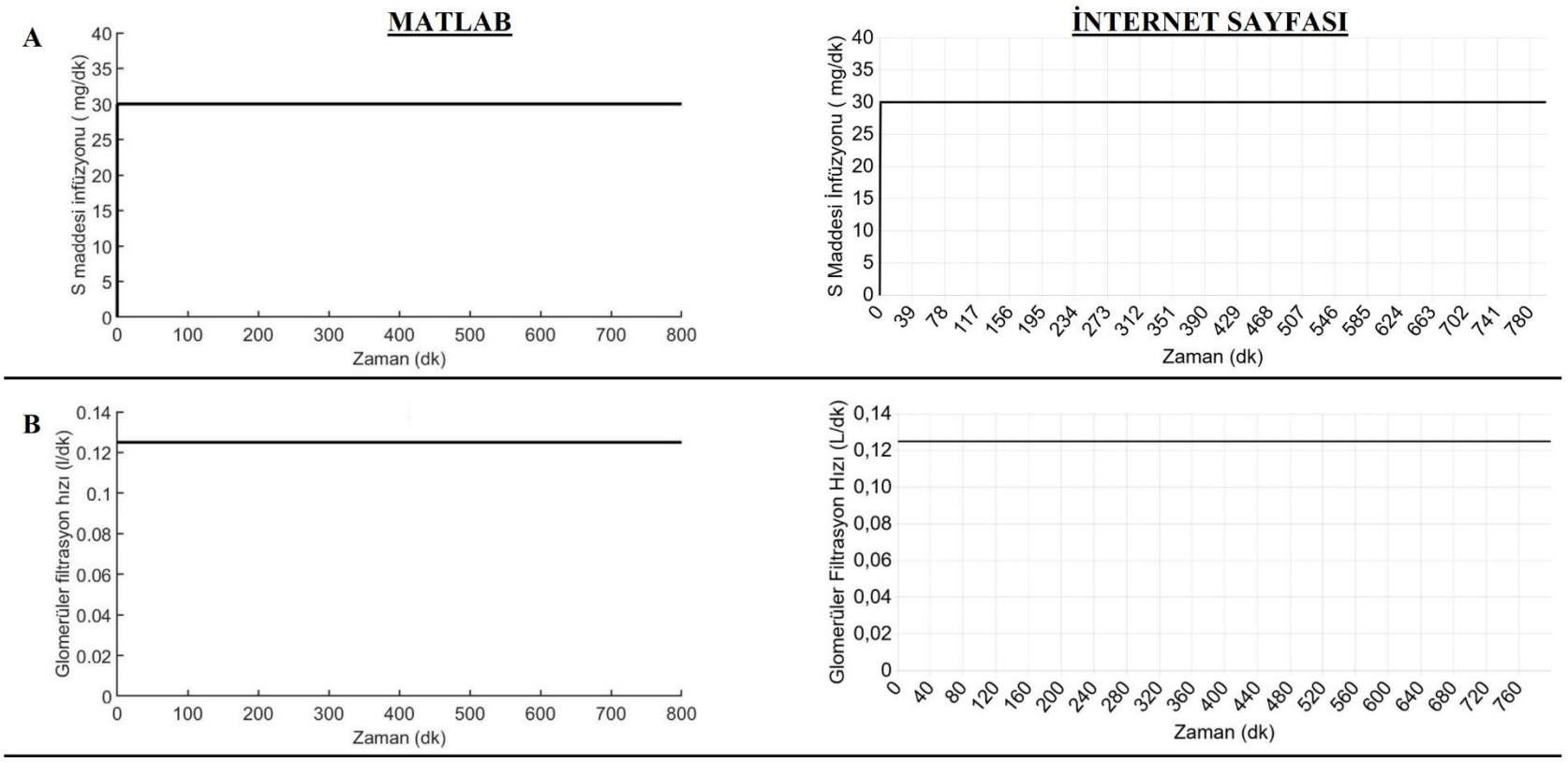
4.2. İNTERNET SİTESİNİN FARKLI SENARYOLARLA TEST EDİLMESİ

İnternet sitesinde fizyolojik sınırlar haricinde bir değer girildiğinde, sistemin bir sonraki aşamaya geçmeyi ve hesaplamayı çalıştırmayı engelleyip engellemediği test edilmiş ve başarılı bir şekilde sistemin yapılandırıldığı gözlemlenmiştir (Şekil 4.5). Örneğin GFR için girilebilecek değer en fazla 0,125 L/dk olarak optimize edildiğinden, daha yüksek bir değer girilmesi durumunda sistem ilgili betik kod bloklarını çalıştırarak kullanıcıya uyarı vermesi sağlanmıştır.

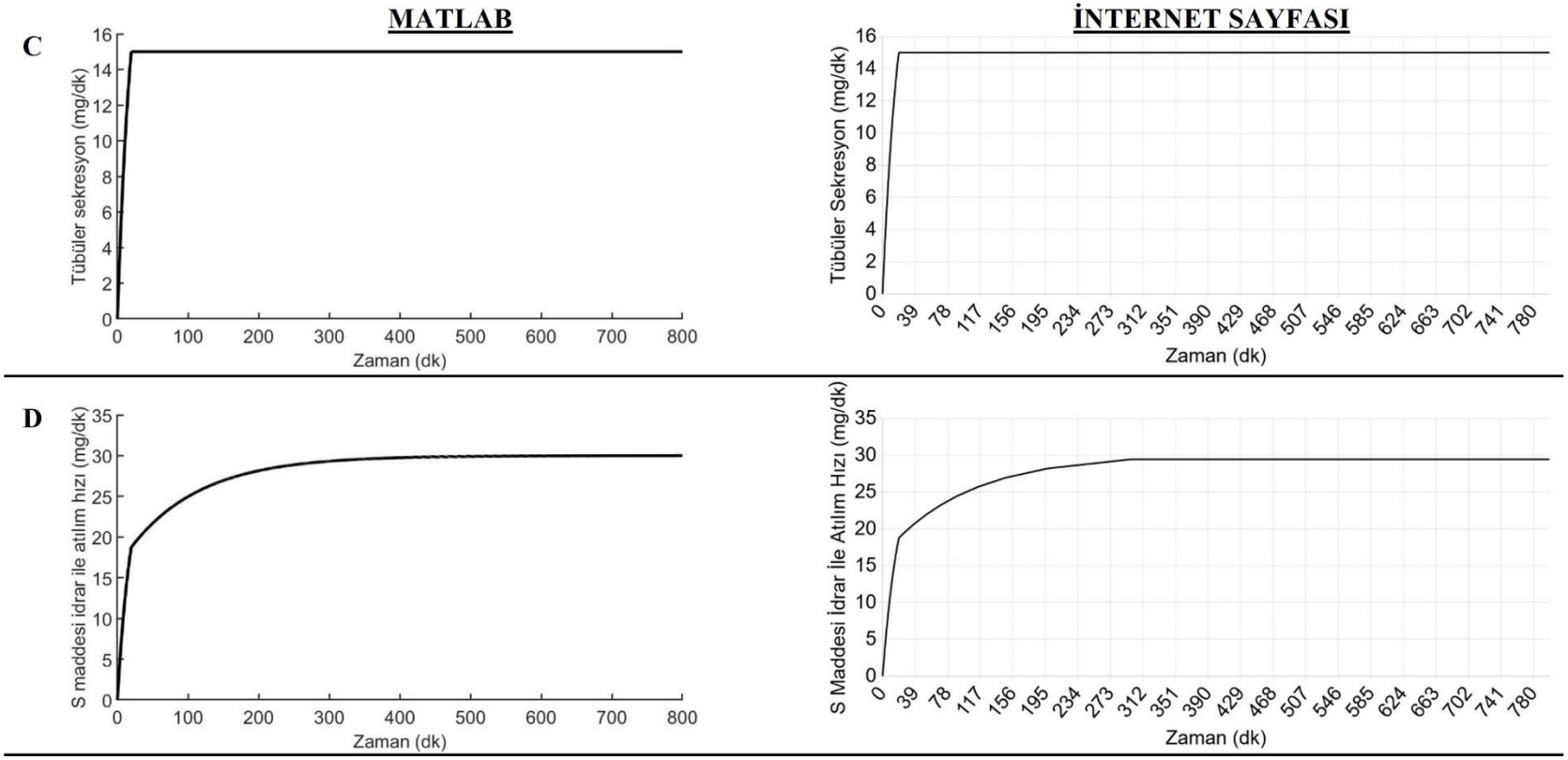


Şekil 4.5: İzin verilen sınırlar dışında bir değerle internet sitesinin çalışmadığına dair ait ekran görüntüsü. (A) Değerlerin izin verilen aralıkta ve (B) bu aralığın dışında girilmesi durumunda sitenin verdiği tepki.

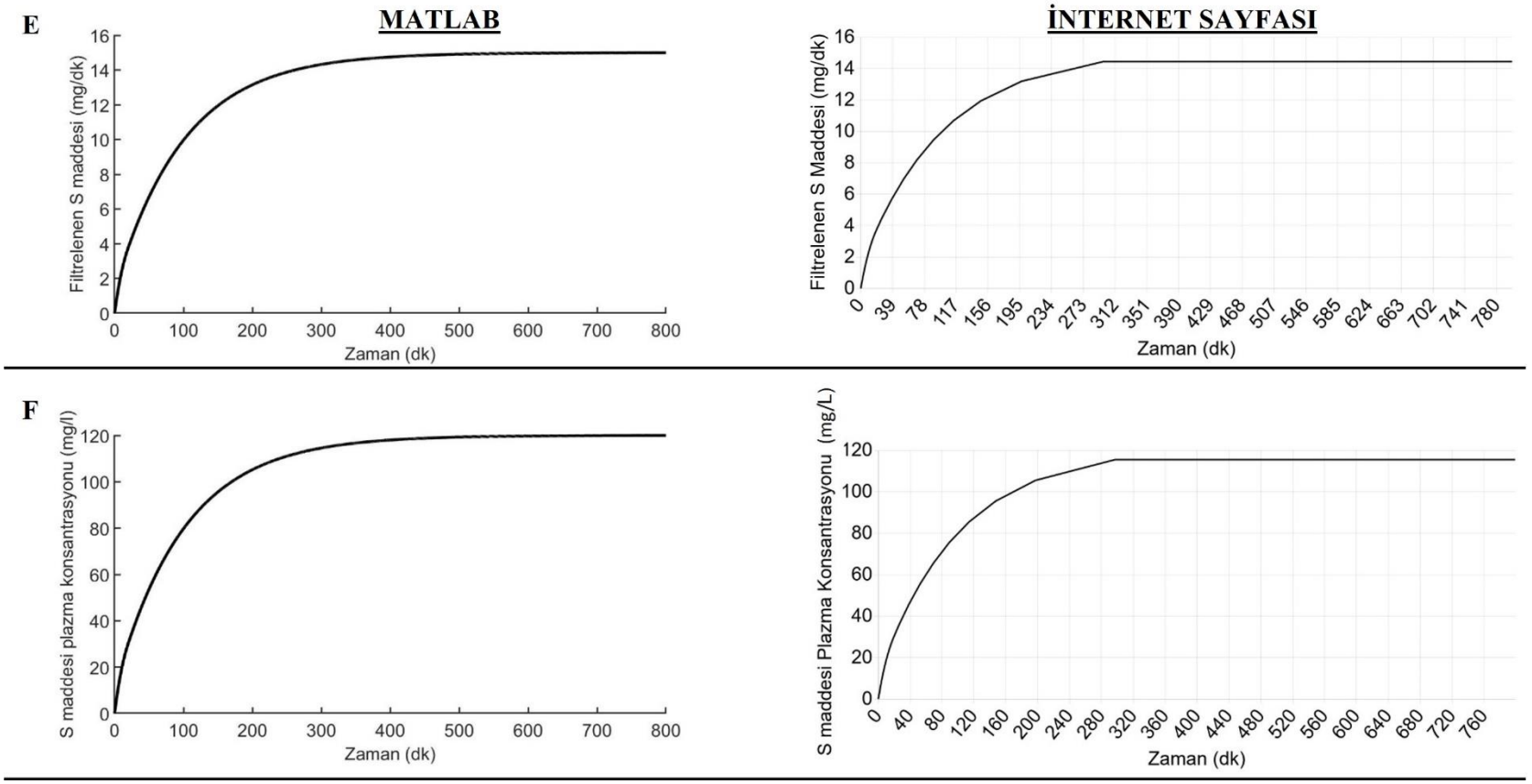
Geliştirilen interaktif renal klerens modeline hem Matlab Simulink programında hem de internet tabanlı hesaplama sitesinde beş farklı senaryo uygulanarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Birinci senaryoda S maddesi infüzyonu (Şekil 4.6-A) 30 mg/dk olarak, glomerüler fıltrasyon hızı 0,125 L/dk (Şekil 4.6-B) olarak ayarlanmış ve 800 dakikalık bir simülasyon başlatılmıştır. Tübüler sekresyon hızı (Şekil 4.6-C), S maddesi idrar atılım hızı (Şekil 4.6-D), S maddesi filtrelenen miktar (Şekil 4.6-E), S maddesi plazma konsantrasvonu (Şekil 4.6-F), S maddesi renal klerensi (Şekil 4.6-G), S maddesi dağılım hacmi (Şekil 4.6-H) değerleri, sistemden Euler hesaplama yöntemi ve geri besleme mekanizması sayesinde üretilmiştir.



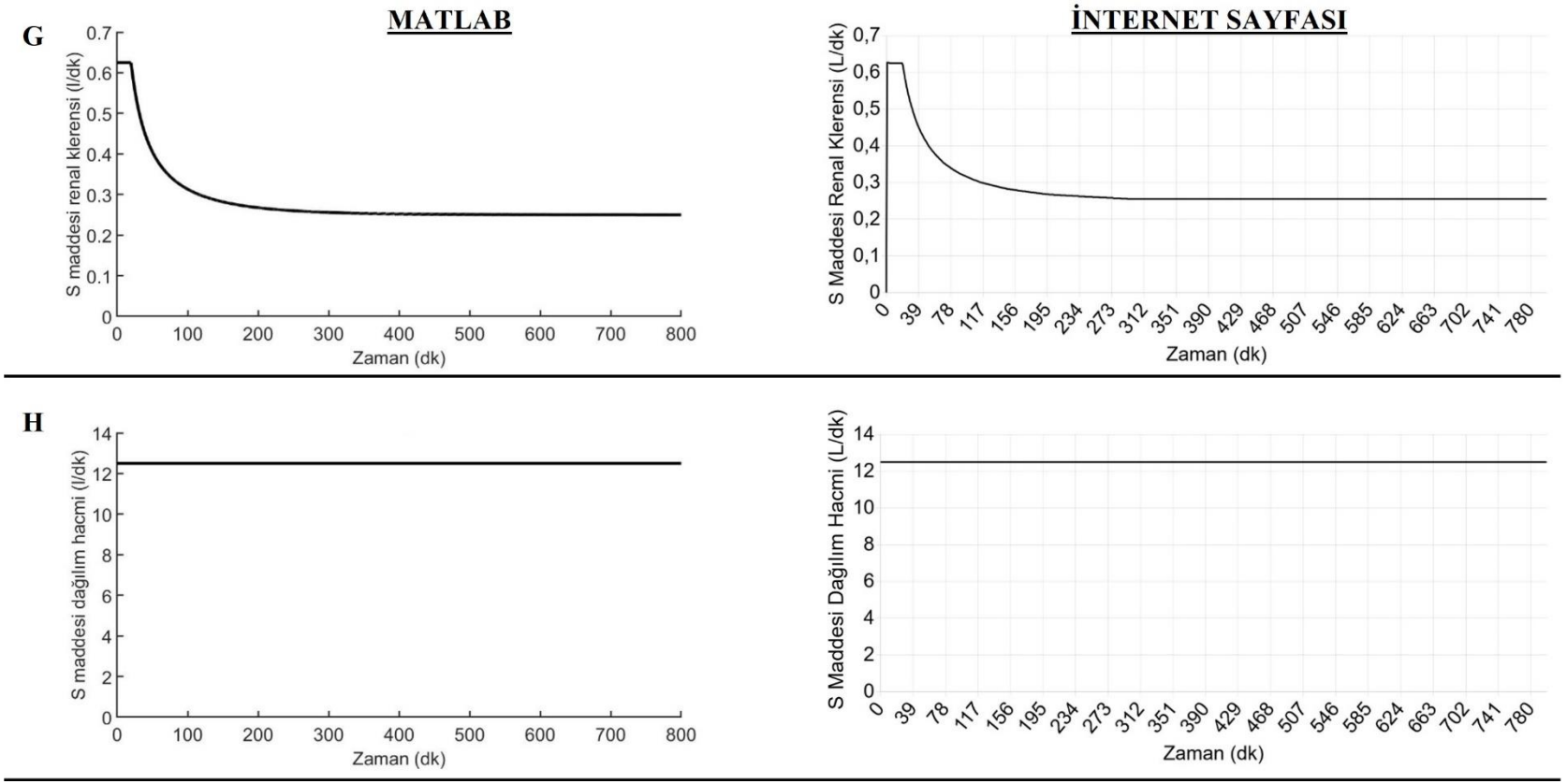
Şekil 4.6 (A-H) S maddesi infüzyonunu 30mg/dk, glomerüler filtrasyon hızı 0,125 L/dk ve simülasyon süresinin 800 dk. olarak girilmesi ile MATLAB ve internet sitesinde oluşturduğu grafiklerin ekran görüntüleri. Sol panelde MATLAB'da alınan grafikler bulunurken, sağ panelde aynı hesaplamaların internet sitesindeki grafiğine ait ekran görüntüsü paylaşılmıştır (devamı arka sayfada)**.**



Şekil 4.6: (Devam)

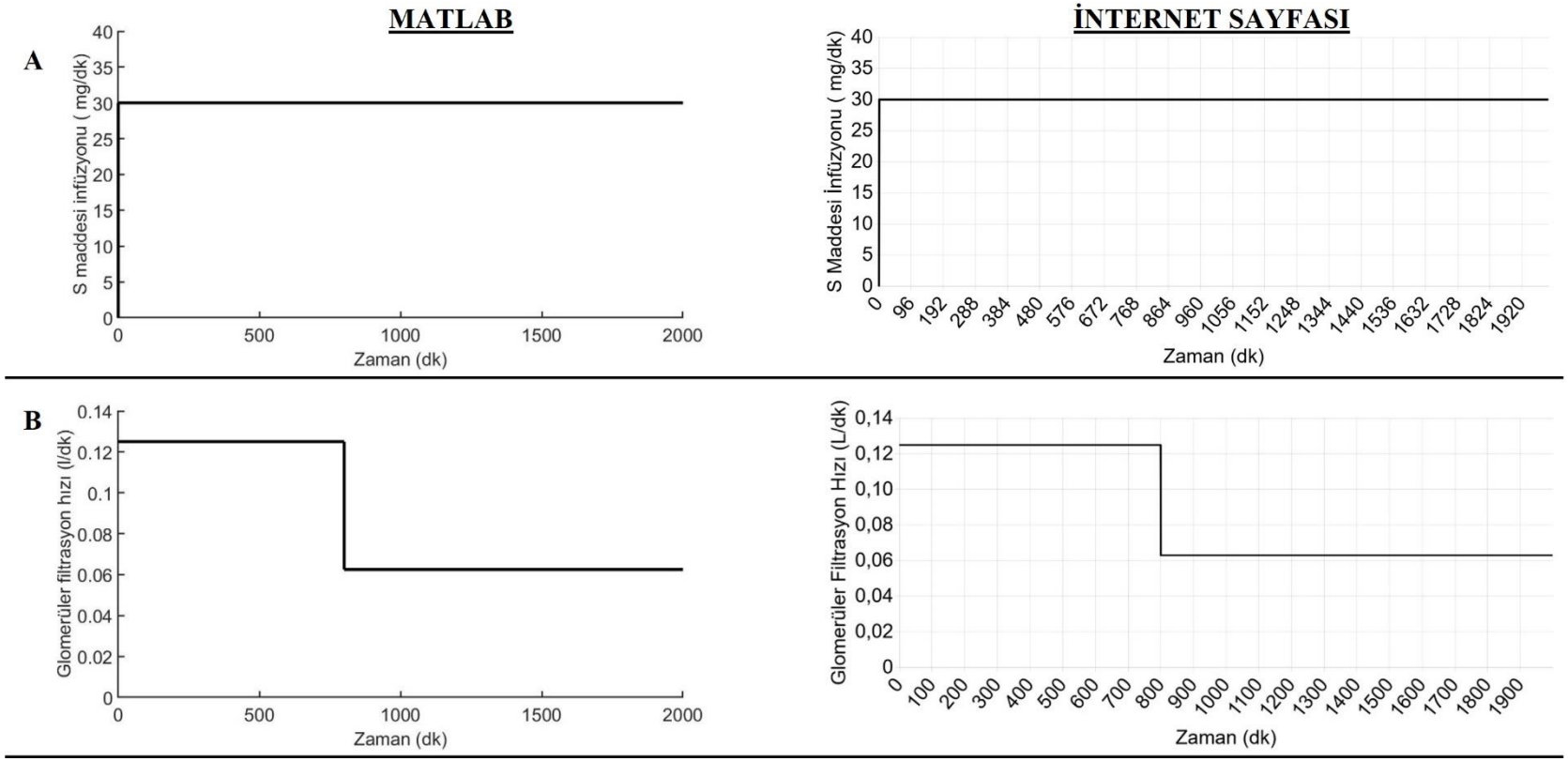


Şekil 4.6: (Devam)

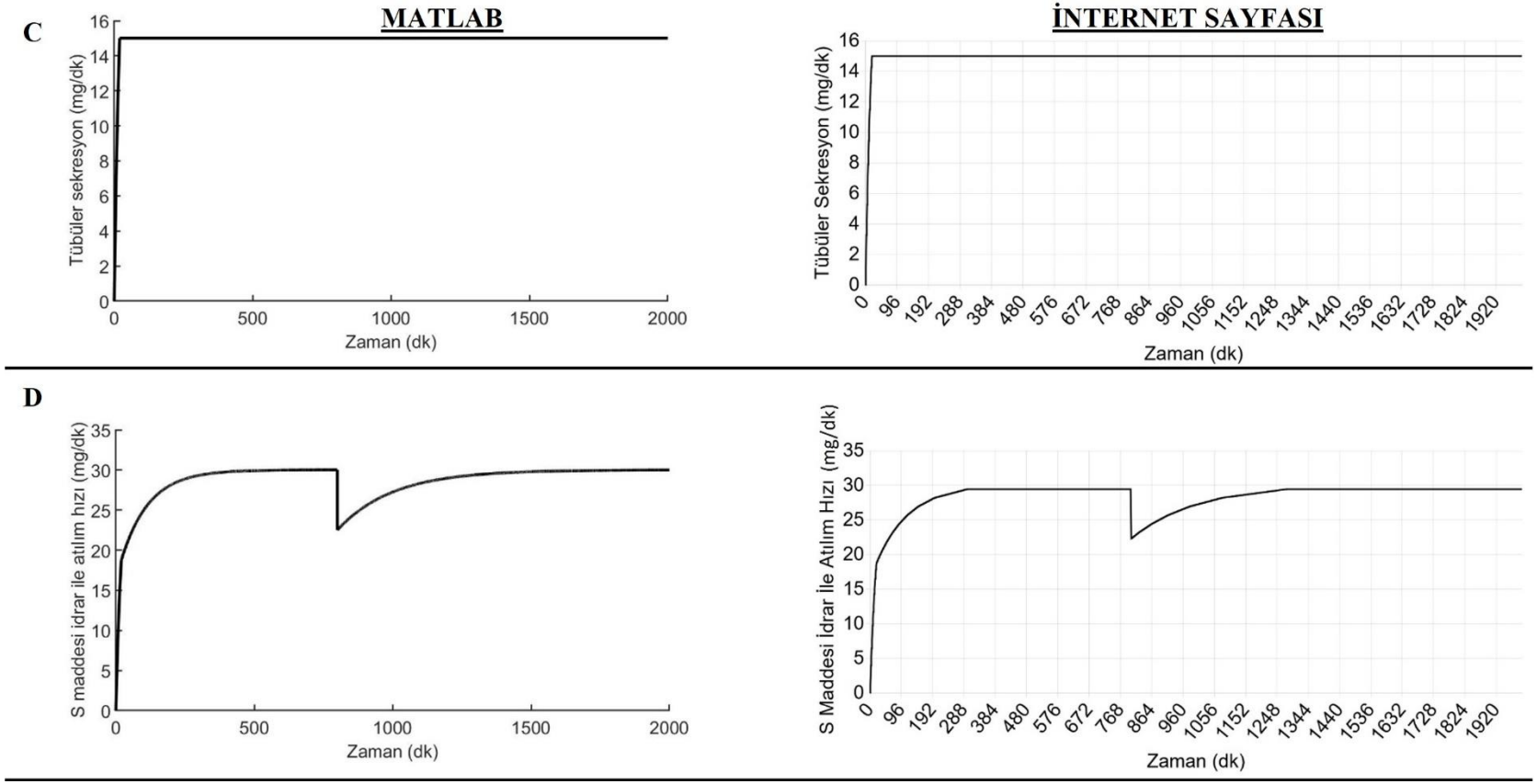


Şekil 4.6: (Devam)

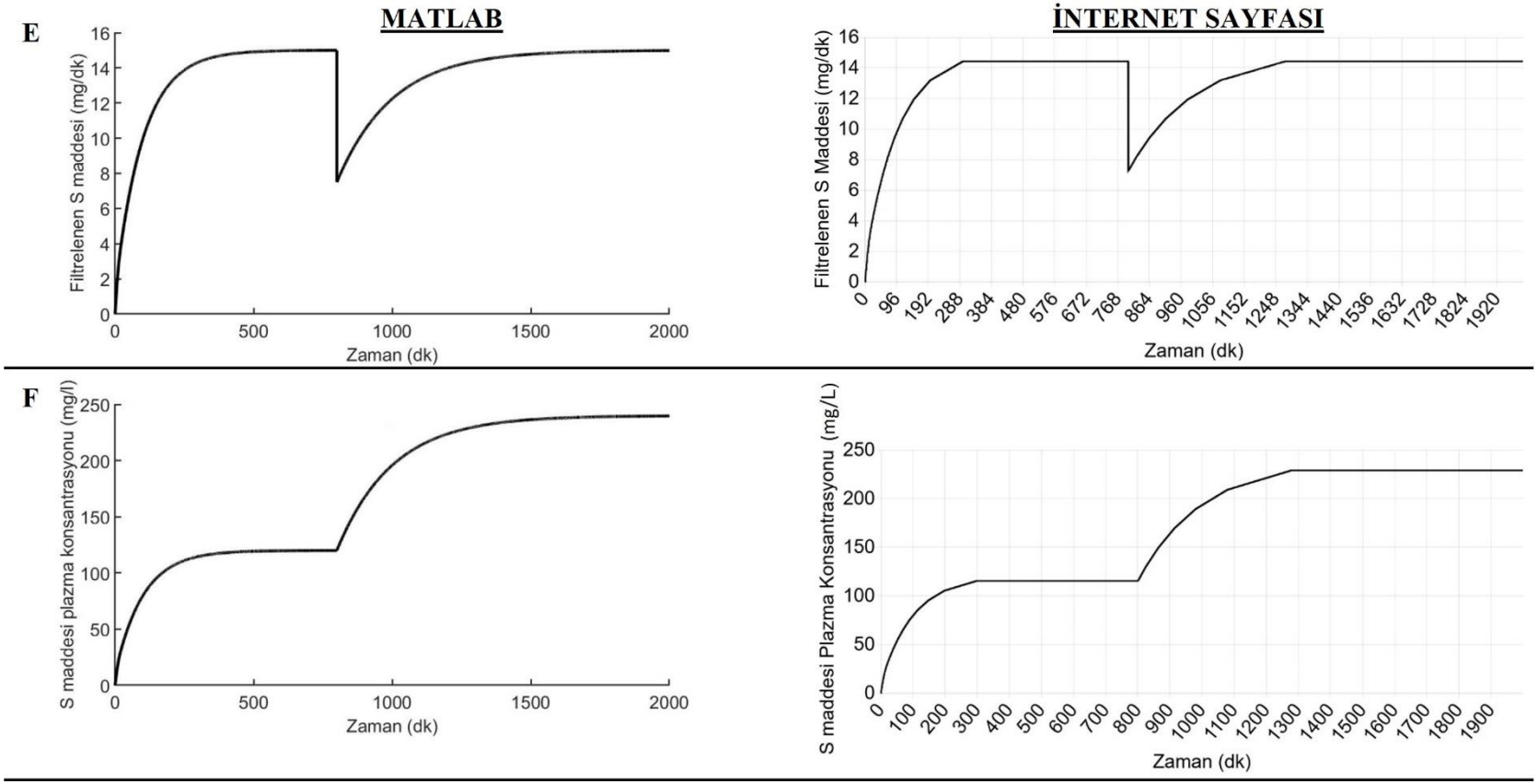
İkinci senaryoda, yine böbrek yetmezliğini simüle etmek için S maddesi infüzyonu yine 30 mg/dk olarak ayarlanmış (Şekil 4.7-A), glomerüler filtrasyon hızı 800. dk'da yarı orana düşürülmüş (Şekil 4.7-B), toplam simülasyon süresi 2000 dk olarak ayarlanmıştır. Tübüler sekresyon hızı (Şekil 4.7-C), S maddesi idrar atılım hızı (Şekil 4.7-D), S maddesi filtrelenen miktar (Şekil 4.7-E), S maddesi plazma konsantrasvonu (Şekil 4.7-F), S maddesi renal klerensi (Şekil 4.7-G), S maddesi dağılım hacmi (Şekil 4.7-H) değerleri, sistemden Euler hesaplama yöntemi ve geri besleme mekanizması sayesinde üretilmiştir.



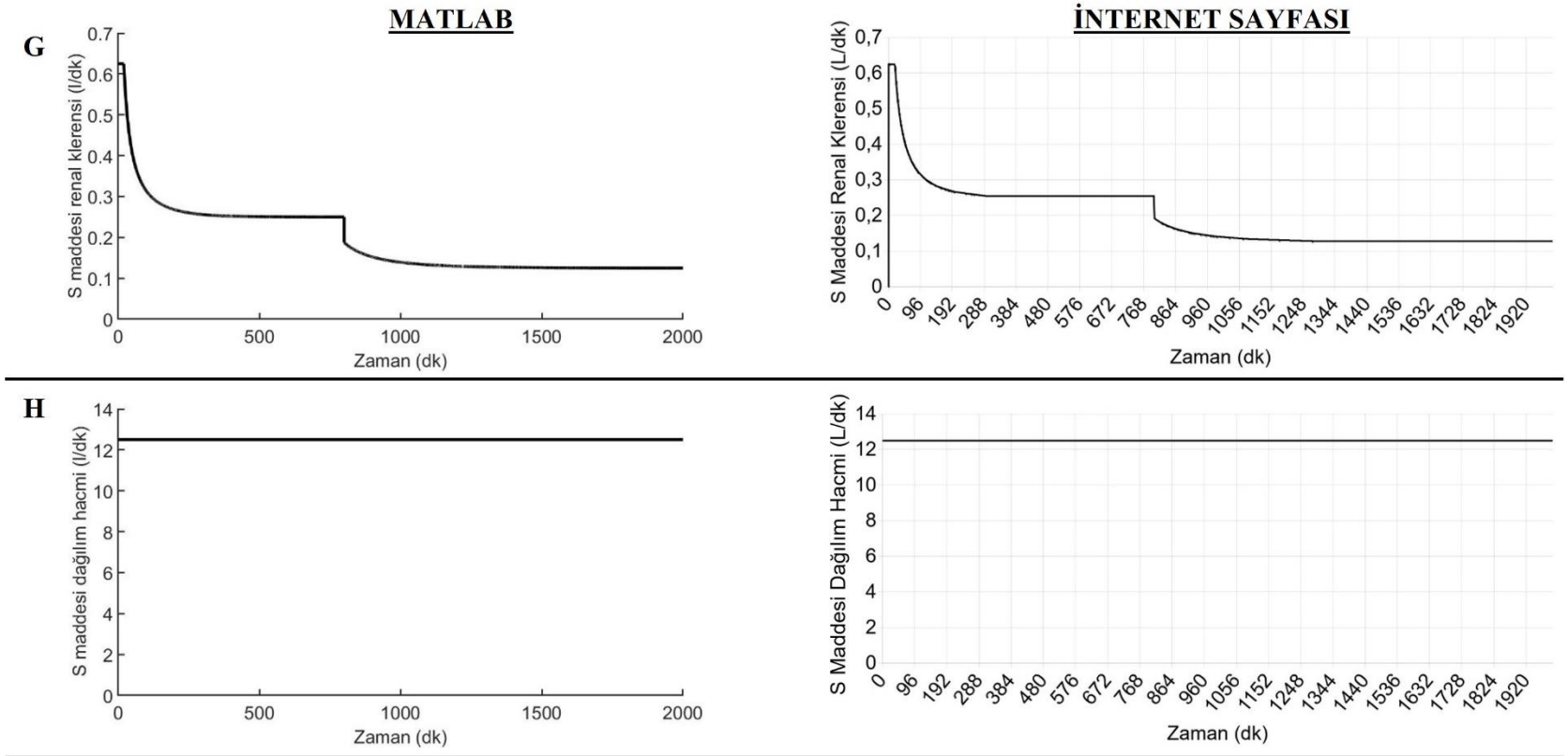
Şekil 4.7: (A-H) Glomerüler filtrasyon hızı 800. dk'da yarı orana düşürülmüş böbrek yetmezliğine ait verilerle çalıştırılan matematik modelin MATLAB ve internet sitesinde oluşturduğu grafiklerin ekran görüntüleri. Sol panelde MATLAB'da alınan grafikler bulunurken, sağ panelde aynı hesaplamaların internet sitesindeki grafiğine ait ekran görüntüsü paylaşılmıştır (devamı arka sayfada)



Şekil 4.7: (Devam)

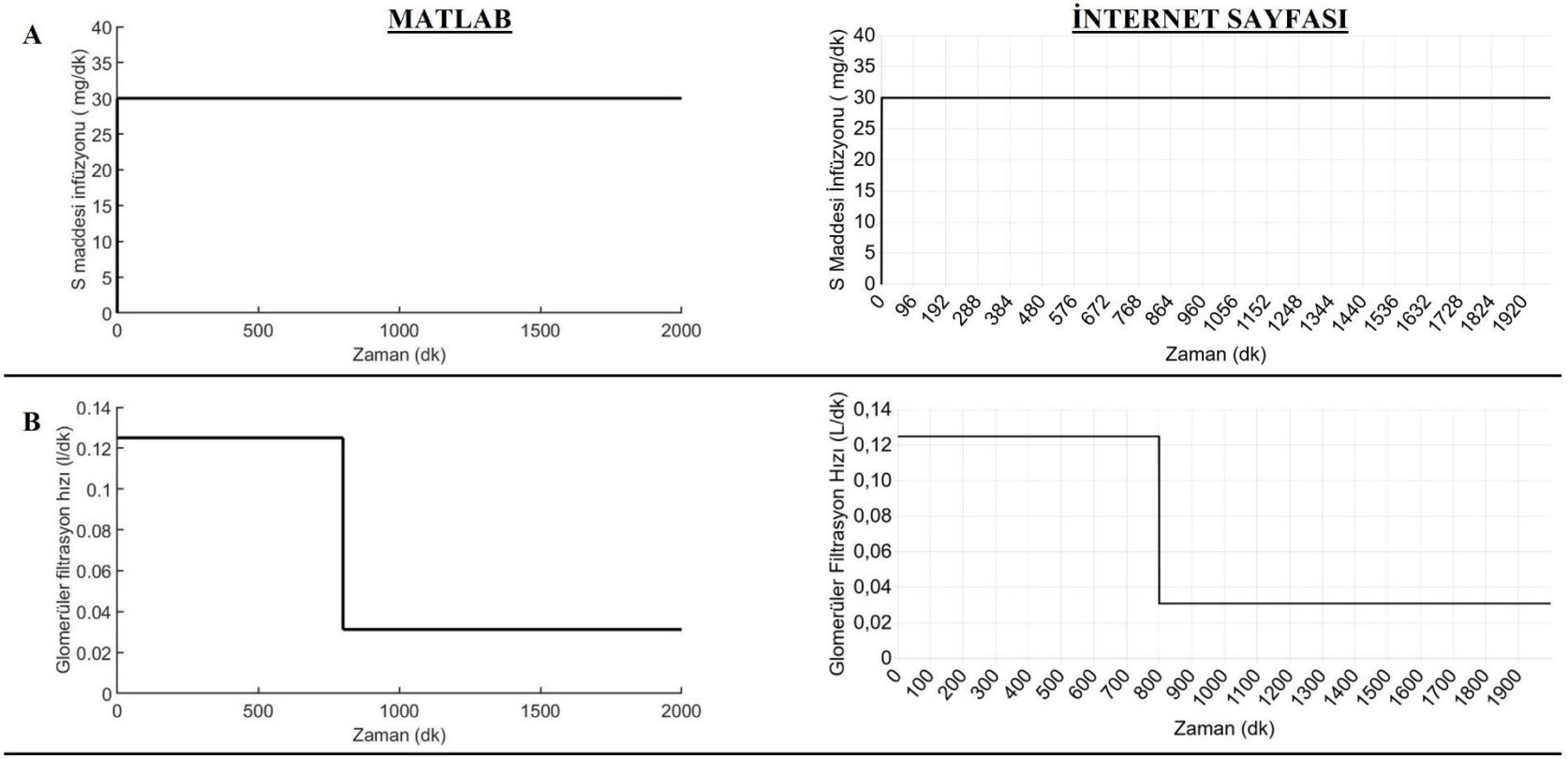


Şekil 4.7: (Devam)

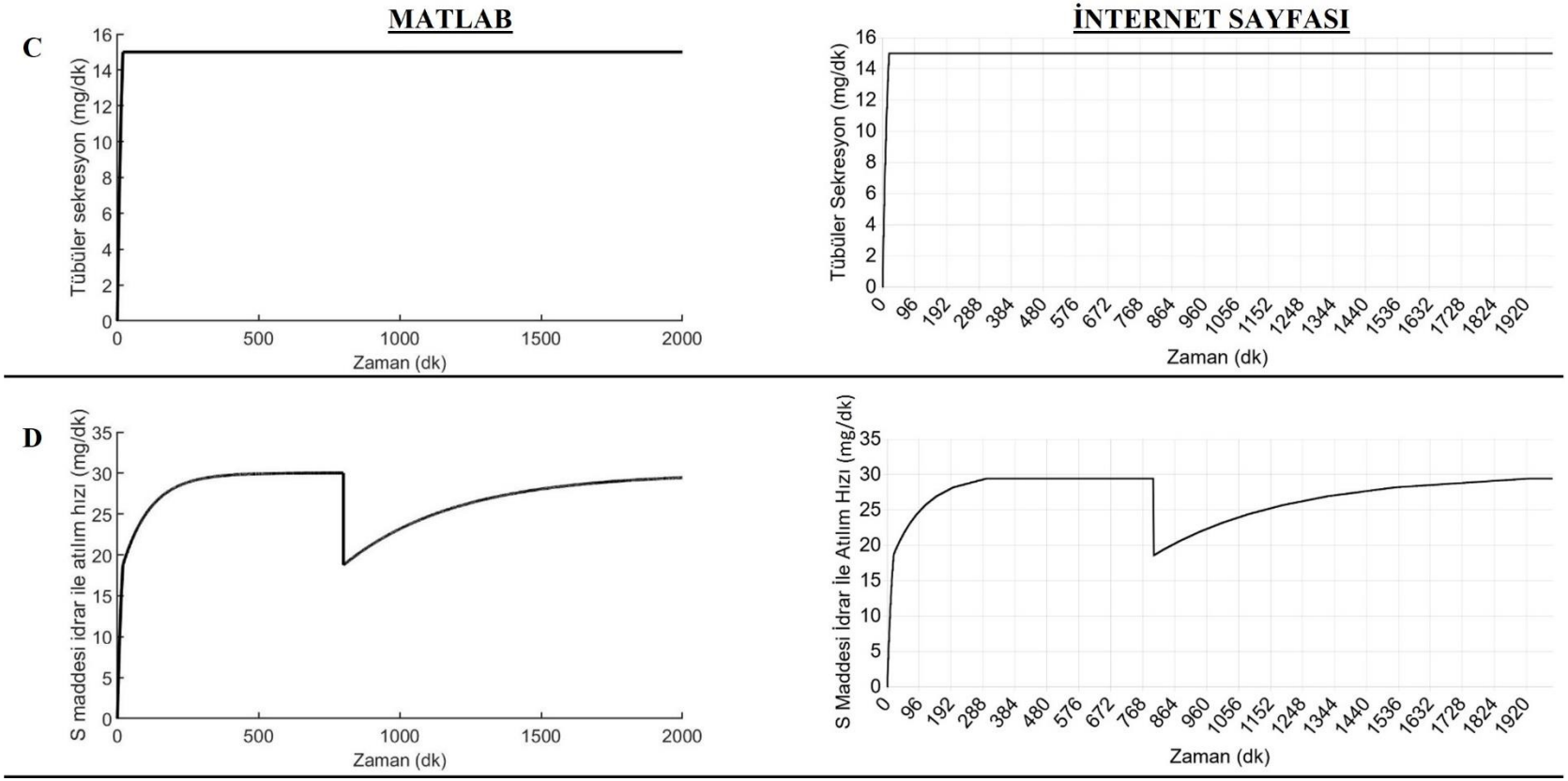


Şekil 4.7: (Devam)

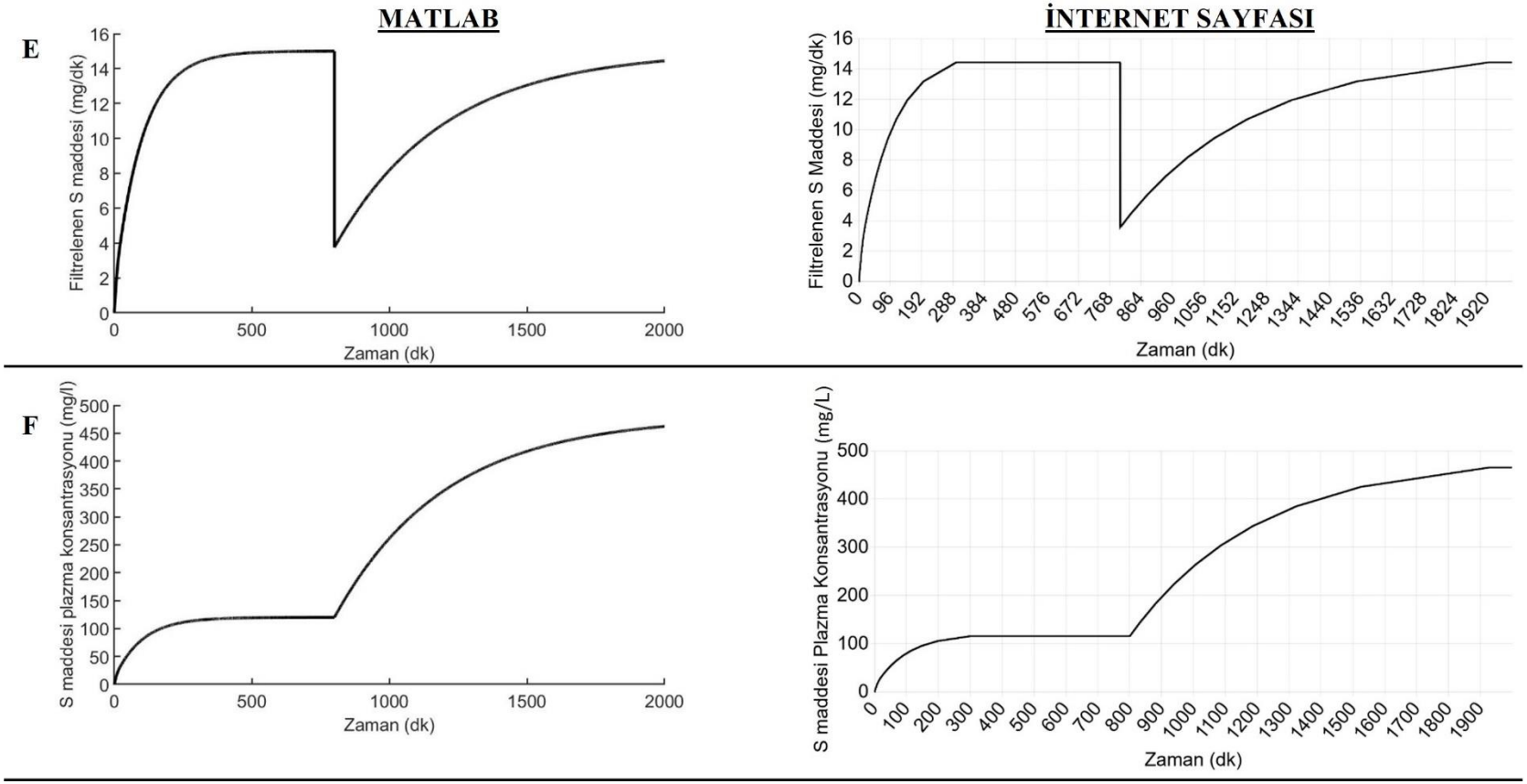
Üçüncü senaryoda, ileri seviye böbrek yetmezliğini simüle etmek için S maddesi infüzyonu yine 30 mg/dk olarak ayarlanmış (Şekil 4.8-A), glomerüler filtrasyon hızı 800. dk'da çeyrek orana düşürülmüş (Şekil 4.8-B), toplam simülasyon süresi 2000 dk olarak ayarlanmıştır. Birinci senaryoda olduğu gibi Tübüler sekresyon hızı (Şekil 4.8-C), S maddesi idrar atılım hızı (Şekil 4.8-D), S maddesi filtrelenen miktar (Şekil 4.8-E), S maddesi plazma konsantrasvonu (Şekil 4.8-F), S maddesi renal klerensi (Şekil 4.8-G), S maddesi dağılım hacmi (Şekil 4.8-H) değerleri, sistemden Euler hesaplama yöntemi ve geri besleme mekanizması sayesinde üretilmiştir.



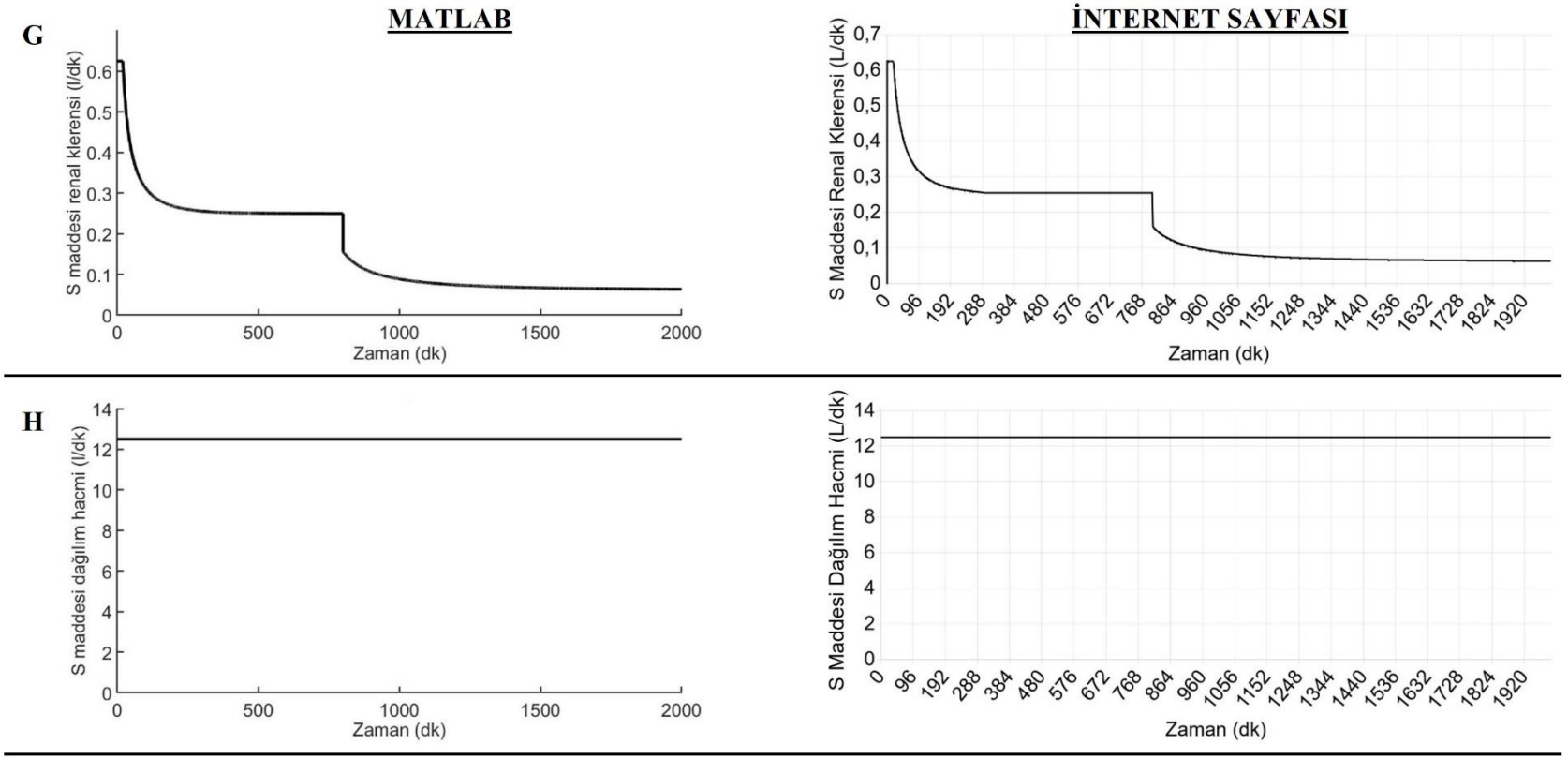
Şekil 4.8: (A-H) Glomerüler filtrasyon hızı 800. dk'da çeyrek orana düşürülmüş böbrek yetmezliğine ait verilerle çalıştırılan matematik modelin MATLAB ve internet sitesinde oluşturduğu grafiklerin ekran görüntüleri. Sol panelde MATLAB'da alınan grafikler bulunurken, sağ panelde aynı hesaplamaların internet sitesindeki grafiğine ait ekran görüntüsü paylaşılmıştır (devamı arka sayfada)



Şekil 4.8: (Devam)

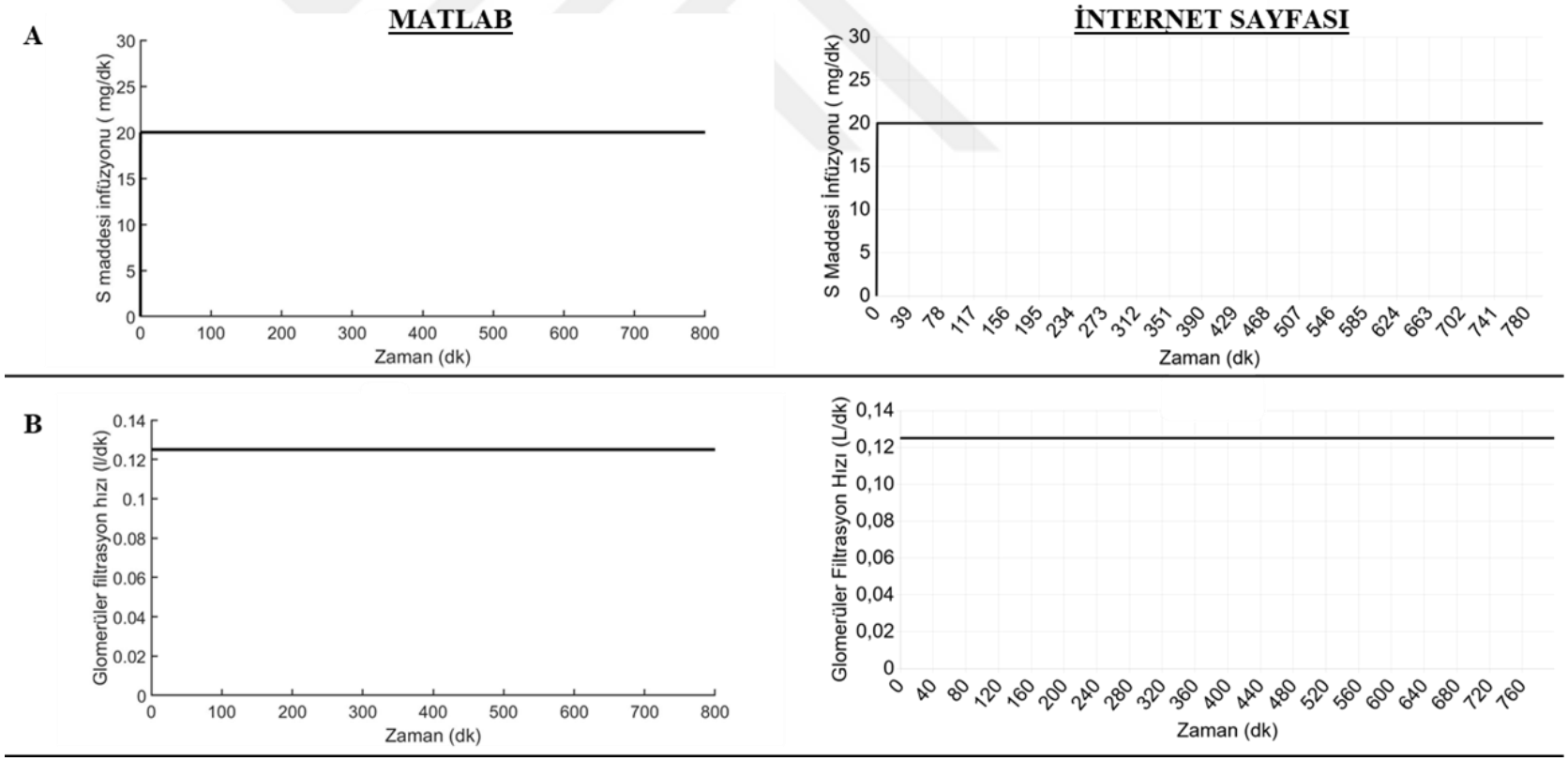


Şekil 4.8: (Devam)

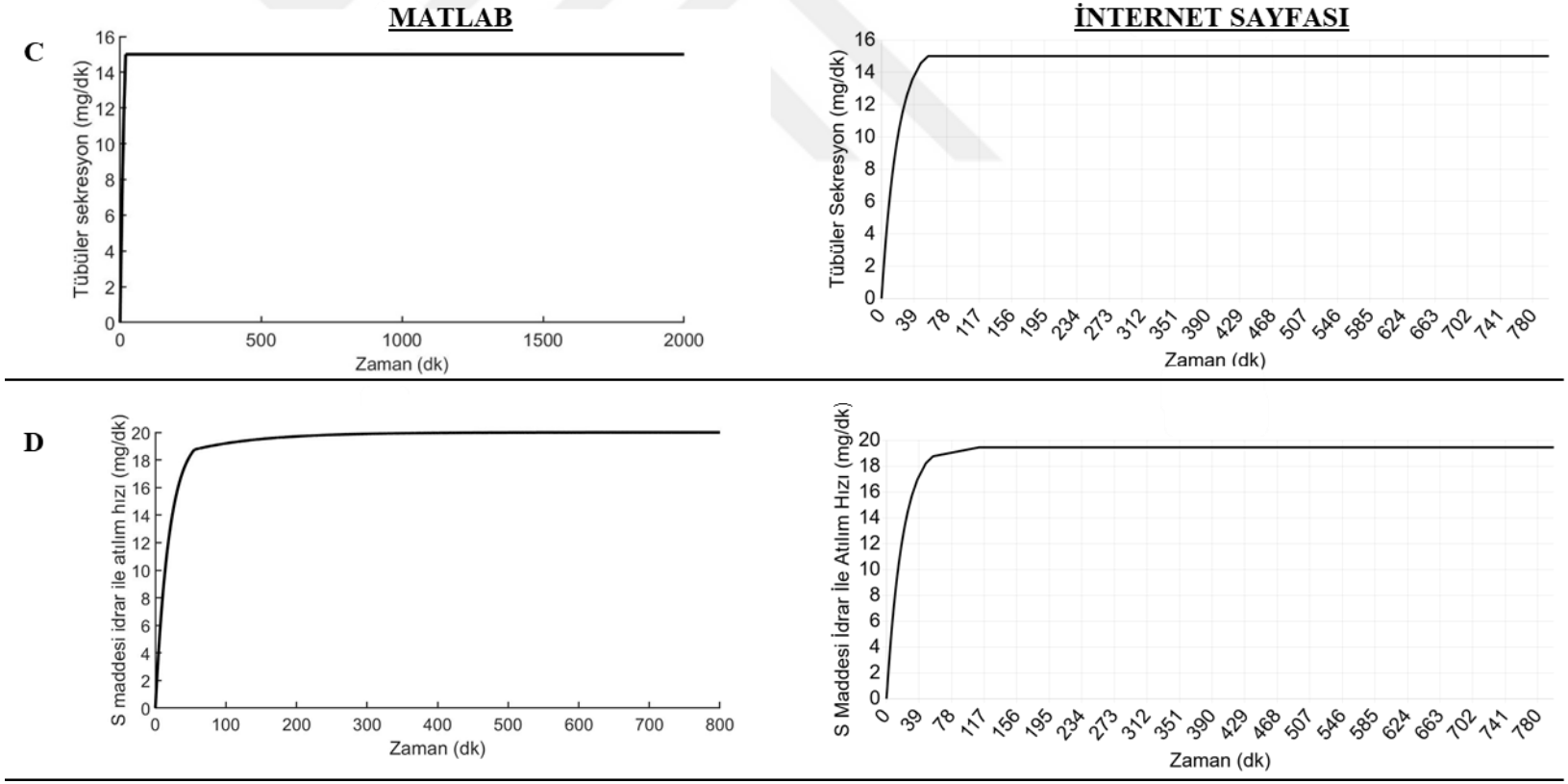


Şekil 4.8: (Devam)

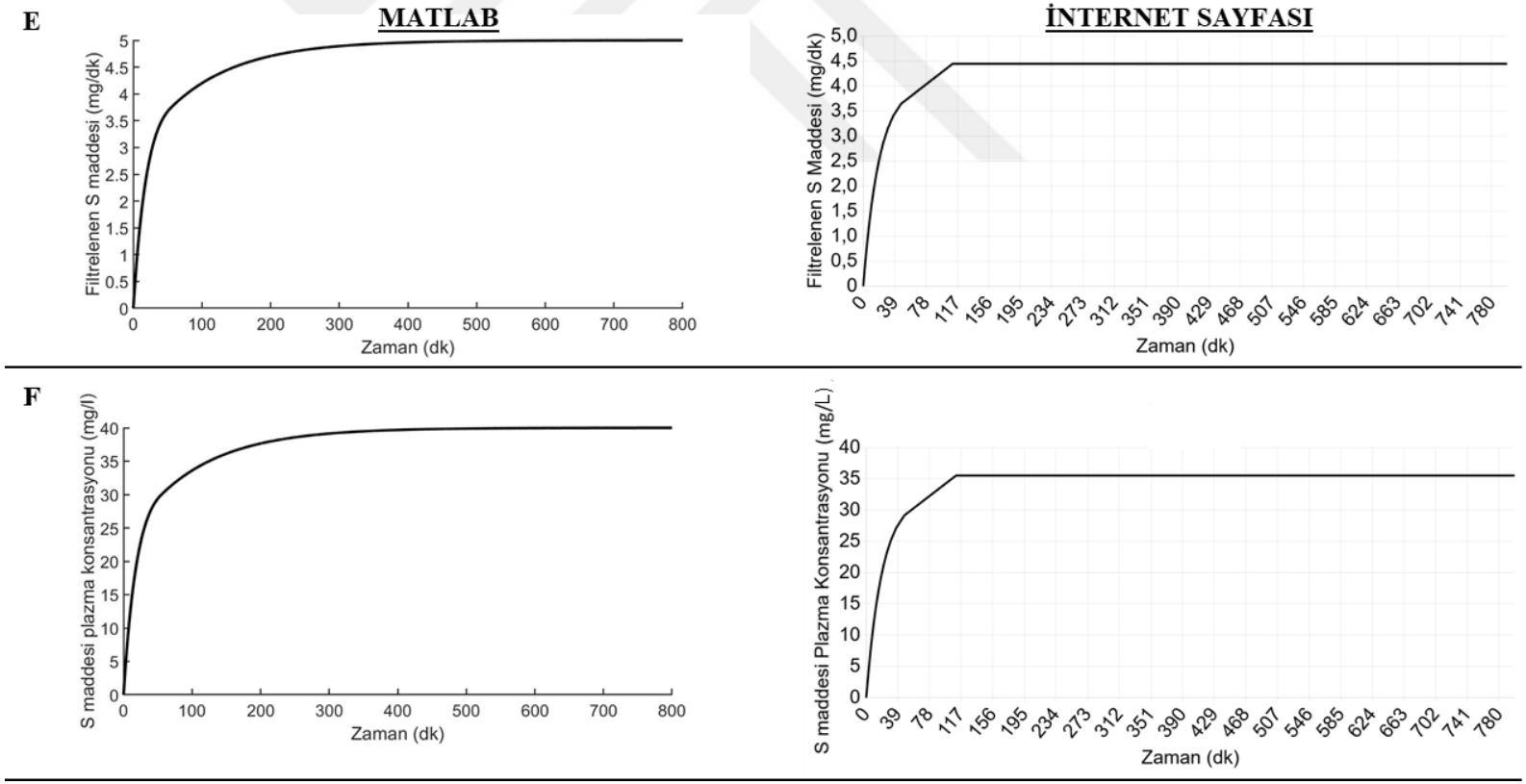
Dördüncü senaryoda, 20 mg/dk olarak ayarlanmış (Şekil 4.9-A), glomerüler filtrasyon hızı normal seviyede bırakılmış (Şekil 4.9-B), toplam simülasyon süresi 800 dk olarak ayarlanmıştır. Tübüler sekresyon hızı (Şekil 4.9-C), S maddesi idrar atılım hızı (Şekil 4.9-D), S maddesi filtrelenen miktar (Şekil 4.9-E), S maddesi plazma konsantrasvonu (Şekil 4.9-F), S maddesi renal klerensi (Şekil 4.9-G), S maddesi dağılım hacmi (Şekil 4.9-H) değerleri, sistemden Euler hesaplama yöntemi ve geri besleme mekanizması sayesinde üretilmiştir.



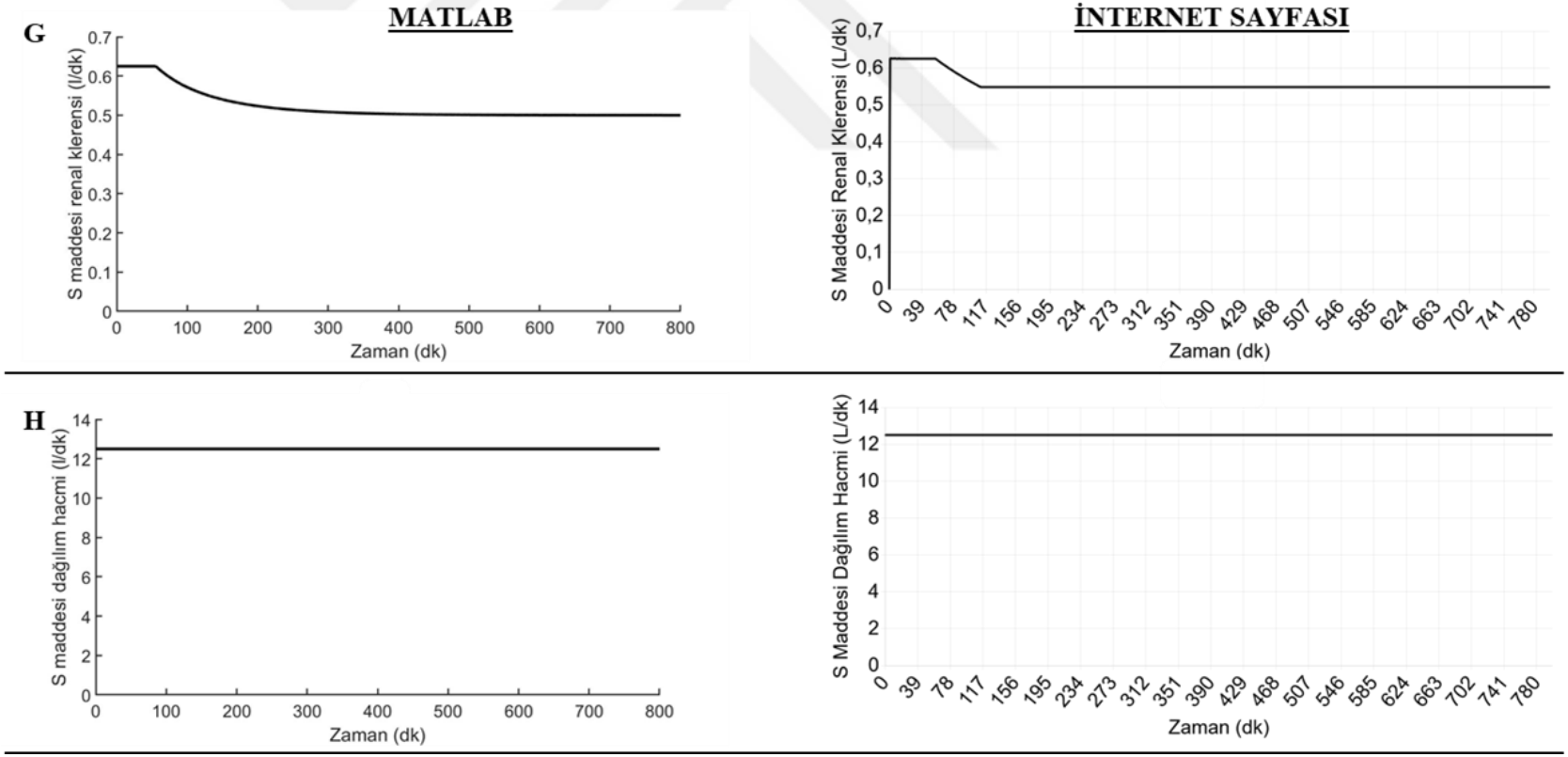
Şekil 4.9: (A-H) S maddesi infüzyonu 20 mg/dk olarak çalıştırılan matematik modelin MATLAB ve internet sitesinde oluşturduğu grafiklerin ekran görüntüleri. Sol panelde MATLAB'da alınan grafikler bulunurken, sağ panelde aynı hesaplamaların internet sitesindeki grafiğine ait ekran görüntüsü paylaşılmıştır (devamı arka sayfada).



Şekil 4.9: (Devam)

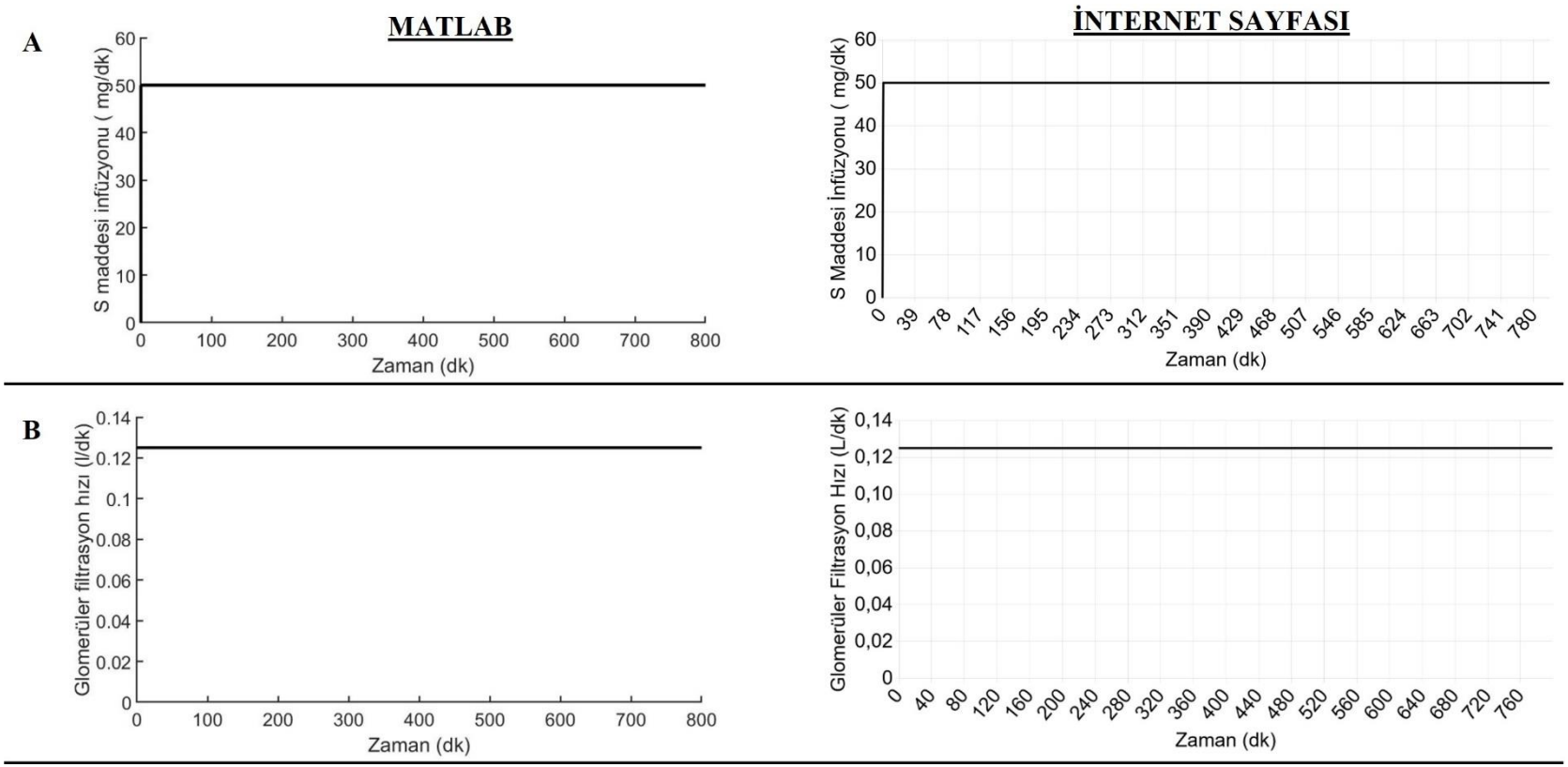


Şekil 4.9: (Devam)

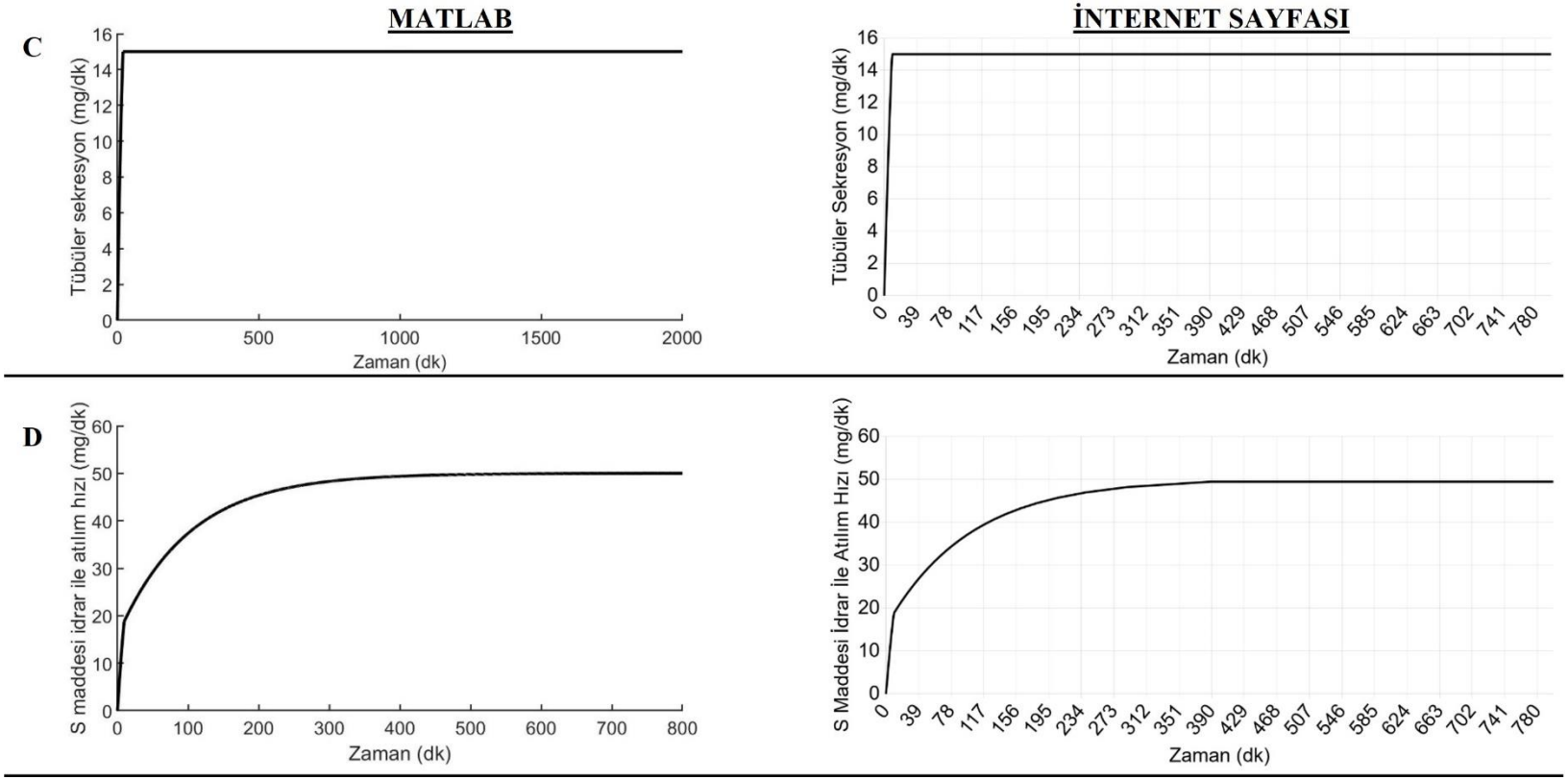


Şekil 4.9: (Devam)

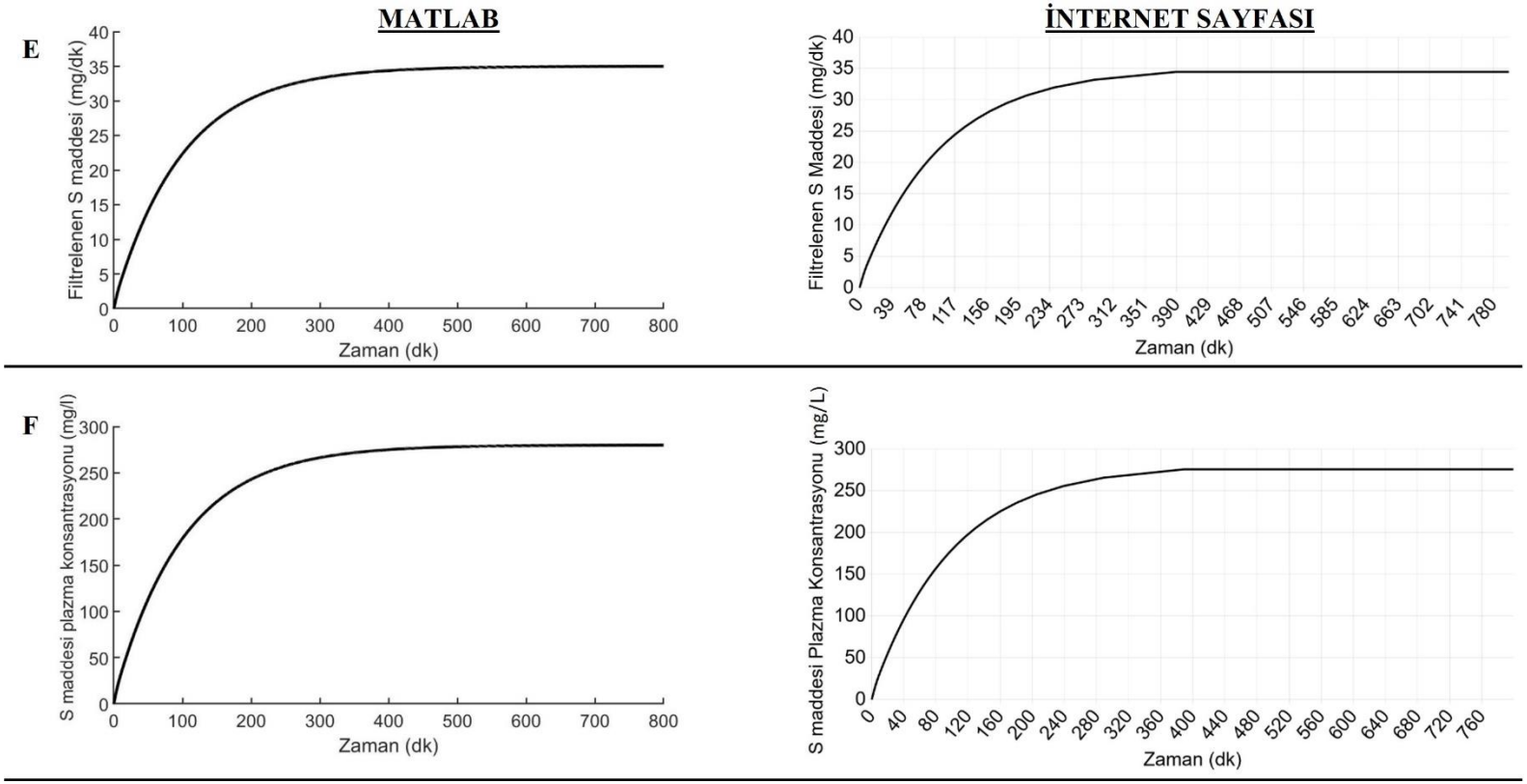
Beşinci senaryoda, S maddesi infüzyonu 50 mg/dk olarak ayarlanmış (Şekil 4.10-A), glomerüler filtrasyon hızı normal seviyede bırakılmış (Şekil 4.10-B), toplam simülasyon süresi 800 dk olarak ayarlanmıştır. Tübüler sekresyon hızı (Şekil 4.10-C), S maddesi idrar atılım hızı (Şekil 4.10-D), S maddesi filtrelenen miktar (Şekil 4.10-E), S maddesi plazma konsantrasvonu (Şekil 4.10-F), S maddesi renal klerensi (Şekil 4.10-G), S maddesi dağılım hacmi (Şekil 4.10-H) değerleri, sistemden Euler hesaplama yöntemi ve geri besleme mekanizması sayesinde üretilmiştir.



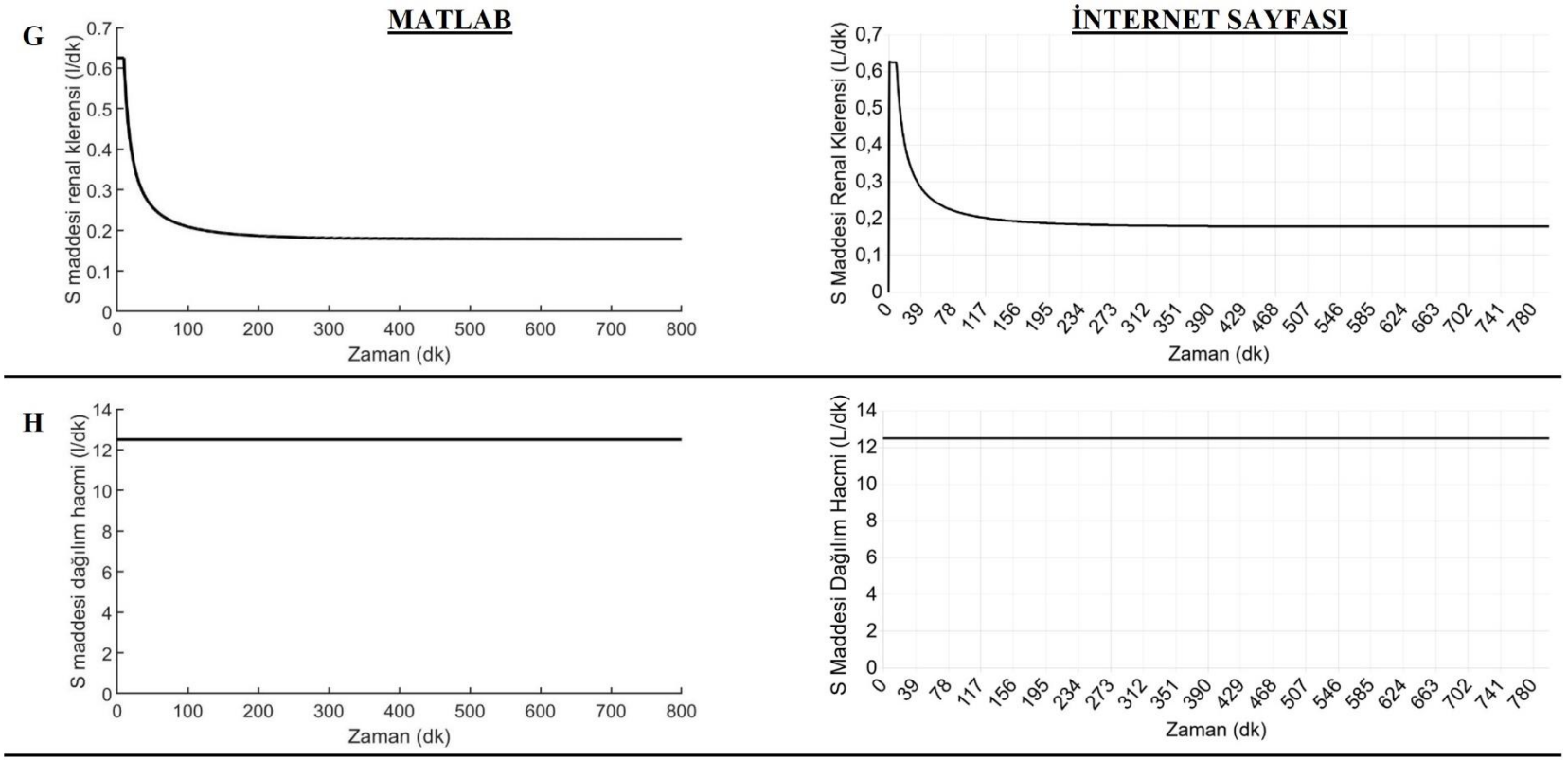
Şekil 4.10: (A-H) S maddesi infüzyonuna 50 mg/dk olarak çalıştırılan matematik modelin MATLAB ve internet sitesinde oluşturduğu grafiklerin ekran görüntüleri. Sol panelde MATLAB'da alınan grafikler bulunurken, sağ panelde aynı hesaplamaların internet sitesindeki grafiğine ait ekran görüntüsü paylaşılmıştır (devamı arka sayfada).



Şekil 4.10: (Devam)



Şekil 4.10: (Devam)



Şekil 4.10: (Devam)

5. TARTIŞMA

Yerel sunucu üzerinden çalıştırılan internet sitesinde, renal klerens matematik modelinin fizyoloji ve fizyopatoloji bilgilerine uygun olduğu gözlenmiştir. Rigss'in renal klerens matematik modeli MATLAB Simulink platformunda kurulup, denklemler Euler hesaplama yöntemi ile 0,1 dakika adım genişliği ile çözülmüştür (4). Akabinde, Simulink platformundan bağımsız olarak PHP betik dili kullanılarak matematik modelin denklemleri ve Euler hesaplama yöntemi ile yine 0,1 dakika adım genişliği kullanılarak çözülmüştür. İnternet sitesinde PHP betik dilinin seçilmesinin sebebi, internet barındırma hizmeti veren kurum ve kuruluşların yaygın olarak kullanılması ve açık kaynaklı olmasıdır.

İnternet üzerinden fizyoloji modellerinin kullanılmasının tıp eğitiminde faydalı olduğu çeşitli örnekler literatürde mevcuttur. Örneğin, Lum ve Gross tarafından internet tabanlı spirometri öğretimi için tasarlanan modülde, göğüs hastalıkları uzmanı olmayanlara, spirometrinin yorumlamasını öğretmek için uzaktan erişilebilir bilgisayar tabanlı bir eğitim modülü geliştirilmiştir (66). Dwyer ve ark. tarafından Javascript ve diğer programlama dilleri kullanarak oluşturulan internet sitesinde, birinci sınıf tıp öğrencilerine zar ve aksiyon potansiyellerinin yanı sıra bütünleştirici fizyolojinin daha karmaşık örneğini tanıtan laboratuvar çalışmaları tasarlanmıştır (67). West tarafından internet tabanlı pulmoner patofizyoloji ve solunum sistemleri eğitimi üzerine bir internet sitesi tasarlanmıştır(68). Davis ve ark. öğrencilerin fizyoloji eğitiminde kullanması için bir "web" servisi ile çeşitli içerikler hazırlamışlardır (69). Rangel ve ark. endokrin fizyoloji eğitiminde kullanılmak üzere TelEduc adlı uzaktan eğitim programı geliştirilmiştir (70).

Bunun yanında, klinik önemi olan renal klerens konusunu, fizyoloji derslerinde öğrencilerin kavramada zorluk çektiği bilinmektedir (3).Bu sebeple internet üzerinde çalışan renal klerens modeli geliştirilmesi amaçlanmış ve Riggs'nin renal klerens matematik modeli seçilmiştir. Literatürde, renal klerens ile ilgili çeşitli modeller vardır (71–75). Buna rağmen, Riggs'nin modelinin seçilmesinin sebebi, modelin basitliği ve modifikasyona uygun olmasıdır.

Geliştirilen internet tabanlı renal klerens matematik modelinin farklı ekran boyutlarına sahip cihazlarda çalışmaya uyumlu olduğu gösterilmiştir. Simülasyonun çalışmasına uygun olmayan girdilerin önüne geçmek için, kullanıcıların izin verilmeyen değerlerle işlem yapması engellenmiştir. Bu sayede, fizyolojiye aykırı değerler elde edilmesinin önüne geçilmiştir. Ayrıca kurulan internet sitesinde maksimum 2000 dk boyunca 20.000 veri üreten bir tasarım uygulanarak stabil çalışan bir sistem elde edilmiştir.

Herhangi bir özel cihaz ya da program gerektirmeden yalnızca internet bağlantısıyla kullanıcıların kolaylıkla erişebileceği internet sitesinde 5 farklı simülasyon test edilmiştir.

Hipotetik S maddesi 30 mg/dk hızında enjekte edildiğinde (Şekil 4.6-A), S maddesinin konsantrasyonu (Şekil 4.6-F) sıfırdan başlayarak yükselmiştir. İdrar ile atılan S maddesi (Şekil 4.6-D) enjekte edilen S maddesi miktarına eşit olduğunda, doygunluğa erişerek sabit olarak devam etmiştir. S maddesinin tübüler sekresyonunun (Şekil 4.6-C) sıfırdan başlayarak maksimum hıza ulaşması ve bu hızda sabit olarak devam etmiştir. Ayrıca S maddesinin konsantrasyonu arttıkça, glomerüler kapillerden filtrelenen S maddesi miktarı (Şekil 4.6-E) artış göstermiştir. Tüm bu bulgular literatürdeki fizyoloji bilgilerine uymaktadır (1).

Hipotetik S maddesi infüzyonu 30 mg/dk'dan 20 mg/dk'ya indirildiğinde (Şekil 4.9-A), S maddesinin konsantrasyonu (Şekil 4.9-F), S maddesi filtrelenen miktarı (Şekil 4.9-E) ve idrarla atılan S maddesi miktarı daha da azalmakta fakat renal klerens daha da artmaktadır. Bu bulgular da fizyoloji bilgilerine göre beklenilen sonuçlardır (1).

S maddesi infüzyonu 30 mg/dk'den 50 mg/dk'e çıkarıldığında (Şekil 4.10-A) ise yine fizyoloji bilgileriyle uyumlu olacak şekilde S maddesi konsantrasyonu (Şekil 4.10-F), S maddesi filtrelenen miktarı (Şekil 4.10-E) ve idrarla atılan S maddesi miktarı daha fazla olduğu fakat renal klerensin (Şekil 4.7-G) daha düşük olduğu görülmektedir (1).

Böbrek yetmezliğinde, S maddesinin konsantrasyonunun, renal sekresyonun ve filtrasyonun nasıl değiştiğini gözlemlemek için, 2000 dakika uzunluğundaki simülasyonun 800. dakikasında, glomerüler filtrasyon hızı (Şekil 4.7-B) yarıya

indirilmiştir. Bu durumda, S maddesi infüzyonu 30 mg/dk'da sabit olarak kaldığı halde (Şekil 4.7-A), S maddesi filtrasyonunun (Şekil 4.7-E) azalması sebebiyle, böbrekten atılan S maddesi miktarında azalma gözlenmiştir. S maddesi infüzyonu 30 mg/dk'de sabit olmasına rağmen idrarla atılan S maddesinin (Şekil 4.7-D) azalması sebebiyle plazmada, S maddesinin normale göre daha da fazla birikerek, S maddesinin plazma konsantrasyonun (Şekil 4.7-F) normale göre daha da arttığı tespit edilmiştir. Böbrek yetmezliği simülasyonunda, tübüler yapının bozulmadığı kabul edildiği için S maddesinin tübüler sekresyonu değişmemiştir (Şekil 4.7-C).

İdrar ile atılımın azalması ve plazma konsantrasyonunun artması sonucu, S maddesinin renal klerensinin (Şekil 4.7-G) normale göre daha düşük olduğunun gözlenmesi fizyopatolojik olarak beklenen sonuçlardır (76).

Böbrek yetmezliğinin daha ileri evresini simüle etmek amacıyla, glomerüler filtrasyon hızı, 800. dakikada normal değerinden %75 düşük bir orana (0,031 L/dk) indirilmiştir (Şekil 4.8-B). Bu durumda, S maddesinin filtrasyonunun (Şekil 4.8-E), glomerüler filtrasyonun %50 azalması (Şekil 4.8-B) durumuna göre daha da düşmesi sonucunda , böbrekten atılan S maddesinin daha fazla azalması gözlenmiştir. Böylece plazmada S maddesi birikimi daha fazla olmakta ve böylece konsantrasyon (Şekil 4.8-F) artışı daha fazla olarak gözlenmektedir. Böbrek yetmezliği simülasyonunda, tübüler yapının bozulmadığı kabul edildiği için S maddesinin tübüler sekresyonu değişmemiştir (Şekil 4.8-C). S maddesinin infüzyonu normal değerinde (Şekil 4.8-A) sabit olarak kalmaya devam ettiği halde, idrarla atılımın (Şekil 4.8-D) daha da fazla azalması sebebiyle renal klerenste (Şekil4.8-G) daha büyük düşüş gözlenmesi beklenebilecek sonuçlardır (76).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Riggs'nin geliştirdiği renal klerens matematik modeli, öncelikle MATLAB Simulink'te kurulmuş ve üzerinde çeşitli senaryolar yapılmıştır. Tübüler reabsorpsiyona uğramadığı, peritübüler kapillerlerde belli bir konsantrasyona ulaşıncaya kadar tübüllere salındığı fakat belli bir konsantrasyon değerinden sonra satürasyona uğrayarak sabit hızda tübüllere salınmaya devam ettiği kabul edilen hipotetik S maddesi modelde bulunmaktadır. S maddesinin ayrıca, proteinlere bağlanmadığı ve idrarla atılma dışında vücuttan uzaklaştırılmadığı kabul edilmiştir. Modelde ayrıca glomerüler filtrasyon hızı, böbrek kan akımı, S maddesi plazma konsantrasyonu, S maddesi filtrasyon miktarı, idrarla atılan S maddesi miktarı değişkenleri yer almaktadır. Modele değişen dozlarda S maddesi infüzyonu yapıldığında S maddesinin konsantrasyon, idrarla atılım ve renal klerens değerleri fizyoloji bilgilerimize uygun olarak değişmiştir. Ayrıca, böbrek yetmezliğini simüle etmek için, glomerüler filtrasyon hızı azaltıldığında, S maddesi plazma konsantrasyonun arttığı ve S maddesinin renal klerensinin azaldığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar böbrek yetmezliğinin fizyopatolojik sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Modelde, S maddesi ile ilgili kabuller kolaylıkla değiştirilebilir. S maddesinin tübüler reabsorpsiyona uğradığı, tübüler sekresyon hızının maksimum değerinin 15 mg/dk'dan farklı olduğu kabul edilebilir. Hipotetik S maddesi dışında seçilecek ilaçların, yukarıda bahsedilen özelliklerinin farklı olduğu göz önüne alındığında, çeşitli ilaçlar için model geliştirilebileceği düşünülebilir. Ayrıca, modele daha detaylı böbrek fizyolojisi mekanizmaları ve karaciğerden ve akciğerden atılım mekanizmaları eklenmesi ile, internet üzerinden çalışan bir farmakokinetik model geliştirilebilir.

Açık kaynak kodlu ve yaygın kullanıcı ağına sahip olan PHP betik dili dışında diğer kodlama dillerini uygulayarak benzer bir çalışma yapılabilir. Böylelikle daha farklı işlevlerin siteye eklenmesi mümkün olabilir. Örneğin, kullanıcıların girdiği değerlerin patolojik sınırlarda olup olmadığını yorumlamak amacıyla Python programlama dili kullanılarak makine öğrenmesi ve yapay zekâ eklentileri modele uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Hall, J.E. (2011). Urine Formation by the Kidneys: I. Glomerular Filtration, Renal Blood Flow and Their Control. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 12th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 303–323.
2. Kayaalp, O. (1984). Tıbbi Farmakoloji, 1. Cilt. Ankara: Ulucanlar Matbaası, 125-128,144-146.
3. Silverthorn, D.U. (2006). Teaching and learning in the interactive classroom. *Advances in Physiology Education*, 30, 135–140.
4. Riggs, D.S. (1970). Control Theory and Physiological Feedback Mechanisms. Philadelphia: The Williams & Wilkins Company, 461–467.
5. Set, T., Şahin, E.M. (2003). Birinci basamak hekimi için böbrek fonksiyon testleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 12, 344.
6. Al-Awqati, Q., Barasch, J. (2012). 117 - Structure and Function of the Kidneys. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil Medicine (Twenty Fourth Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders, 716–720.
7. Barrett, K.E., Barman, S.M., Brooks, H.L., Yuan, J.X.-J. (2019). Renal Function & Micturition. *Ganong's Review of Medical Physiology*, 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 639–665.
8. Hall J.E. (2011). Acid-Base Regulation. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 12th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 379–388.
9. Paul, M., Poyan Mehr, A., Kreutz, R. (2006). Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiological reviews*, 86, 747–803.
10. Barrett, K.E., Barman, S.M., Brooks, H.L., Yuan, J.X.-J. (2010). General Principles & Energy Production in Medical Physiology. *Ganong's Review of Medical Physiology*, 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 1–78.
11. Barrett, K.E., Barman, S.M., Brooks, H.L., Yuan, J.X.-J. (2019). Endocrine Functions of the Pancreas & Regulation of Carbohydrate Metabolism. *Ganong's Review of Medical Physiology*, 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 315–336.
12. Barrett, K.E., Barman, S.M., Brooks, H.L., Yuan, J.X.-J. (2010). Excitable Tissue: Muscle. *Ganong's Review of Medical Physiology*, 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 93–113.
13. Barrett, K.E., Barman, S.M., Brooks, H.L., Yuan, J.X.-J. (2010). Regulation of Extracellular Fluid Composition & Volume. *Ganong's Review of Medical Physiology*, 23rd ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 665–668.
14. Holechek, M.J. (2003). Glomerular filtration: an overview. *Nephrology nursing journal*, 30, 285.
15.Ustaalioğlu, Y.E., Bal, A.S., Oral, A.Y. (2015). Glomerüler filtrasyon belirteçleri ve hesaplama formülleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 41, 95-102.
16. Saka O. (1962). Böbreklerde Tübüler Ekskresyonu Sağlayan Doku Kitlesi. *Fizyopatoloji*, 2. Cilt. İstanbul: Fakülteler Matbaası, 1588–1590.
17. Yilmaz, E., Dinçel, N., Bulut, İ.K., Sevgi, M. (2014). Hepatorenal Sendrom (HRS). *Çağdaş Tıp Dergisi*, 4, 106–113.
18. Bingöl, G., Meriç, B.K., Hüral, R., Kocaş, C., Nasifov, M., Yildiz, A., *et al.* (2022). Transkatater aort kapak implantasyonunun böbrek fonksiyonları üzerine etkisi. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 13, 29–34.
19. Safian, R.D. (2021). Renal artery stenosis. *Progress in cardiovascular diseases*, 65, 60–70.
20. Zengin, H. (2012). Ateroskleroz patogenezi. *Journal of experimental and clinical medicine*, 29, 101–106.
21. Jefferson, J.A., Thurman, J.M., Schrier, R.W. (2010). Pathophysiology and Etiology of Acute Kidney Injury. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology (Fourth Edition)*. Philadelphia: Mosby, 797–812.
22. Modig, S., Elmståhl, S. (2018). Kidney function and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs among elderly people: a cross-sectional study on potential hazards for an at risk population. *Int J Clin Pharm* 40, 870–877.
23. Mingeot-Leclercq, M.-P., Tulkens, P.M. (1999). Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 43, 1003–1012.
24. Weinstein, J.R., Anderson, S. (2010). The Aging Kidney: Physiological Changes. *Advances in Chronic Kidney Disease* 17, 302–307.
25. Hall J.E. (2011). Urine Formation by the Kidneys: II. Tubular Reabsorption and Secretion. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 12th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 323–345.

26. Hall J.E. (2011). The Body Fluids and Kidneys. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 12th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 397–413.
27. Saka O. (1962). Plazmanın Temizlenmesi (Clearence). *Fizyopatoloji*, 2. Cilt. İstanbul: Fakülteler Matbaası, 1569–1577.
28. Blagg, C.R. (2009). Thomas Addis, 1881-1949, clinical scientist, hematologist and pioneering nephrologist: a brief biography. *Journal of Nephrology*, 14, 115–119.
29. Cockcroft, D.W., Gault, H. (1976). Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16, 31–41.
30. Levey, A.S., Bosch, J.P., Lewis, J.B., Greene, T., Rogers, N., Roth, D. (1999). A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Annals of Internal Medicine*, 130, 461–470.
31. Levey, A.S., Stevens, L.A., Schmid, C.H., Zhang, Y. (Lucy), Castro, A.F., Feldman, H.I., *et al.* (2009). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine*, 150, 604–612.
32. Schaeffner, E.S., Van Der Giet, M., Gaedeke, J., Tölle, M., Ebert, N., Kuhlmann, M.K., Martus, P. (2010). The Berlin initiative study: the methodology of exploring kidney function in the elderly by combining a longitudinal and cross-sectional approach. *European journal of epidemiology*, 25, 203–210.
33. Pottel, H., Hoste, L., Dubourg, L., Ebert, N., Schaeffner, E., Eriksen, B.O., *et al.* (2016). An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31, 798–806.
34. Björk, J., Grubb, A., Sterner, G., Nyman, U. (2011). Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmö Study cohort. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 71, 232–239.
35. Rule, A.D., Larson, T.S., Bergstralh, E.J., Slezak, J.M., Jacobsen, S.J., Cosio, F.G. (2004). Using Serum Creatinine To Estimate Glomerular Filtration Rate: Accuracy in Good Health and in Chronic Kidney Disease. *Annals of Internal Medicine*, 141, 929–937.
36. Schwartz, G.J., Muñoz, A., Schneider, M.F., Mak, R.H., Kaskel, F., Warady, B.A., Furth, S.L. (2009). New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20, 629–637.
37. Filler, G., Lepage, N. (2003). Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatric nephrology*, 18, 981–985.
38. Soyer, N.A. (2021). Akılcı ilaç kullanımı: Yeni nesil oral antikoagülanlar. *Ege Tıp Dergisi*, 32–35.
39. Yu, T., Lloyd, C.M., Nickerson, D.P., Cooling, M.T., Miller, A.K., Garny, A., *et al.* (2011). The Physiome Model Repository 2. *Bioinformatics* 27, 743–744.
40. Biswas, B., Chatterjee, S., Mukherjee, S., Pal, S. (2013). A discussion on Euler method: A review. *Electronic Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 1, 2090–2792.
41. Bocharov, G.A., Rihan, F.A. (2000). Numerical modelling in biosciences using delay differential equations. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 125, 183–199.
42. Getting Started with MATLAB (2023). *MATLAB - MathWorks*. Erişim: 2. 07. 2023, MATLAB - MathWorks: https://www.mathworks.com/products/matlab/getting-started.html
43. Simulation and Model-Based Design (2023). *Simulink*. Erişim: 2. 07. 2023, Simulink: https://www.mathworks.com/products/simulink.html
44. Rideout, V.C. (1991). *Mathematical and Computer Modeling of Physiological Systems*. Prentice Hall Englewood Cliffs, NJ:
45. Nakamura, S. (1995). *Numerical Analysis and Graphic Visualization with MATLAB*. USA: Prentice-Hall, Inc.
46. Sheffer, L., Santamore, W.P., Barnea, O. (2007). Cardiovascular Simulation Toolbox. *Cardiovascular Engineering*, 7, 81–88.
47. Kurasov, D. (2020). Mathematical modeling system MatLab, 1691.
48. Documentation (2023). *PHP*. Erişim: 8. 06. 2022, PHP: https://www.php.net/docs.php
49. Math Functions - Manual (2023). *PHP*. Erişim: 2. 07. 2023, PHP: https://www.php.net/manual/en/ref.math.php
50. PHP Community (2023). Erişim: 2. 07. 2023, PHP Community: https://phpcommunity.org/
51. Overview of the MySQL PHP drivers - Manual (2023). *PHP*. Erişim: 2. 07. 2023, PHP: https://www.php.net/manual/en/mysql.php
52. Open a PostgreSQL connection (2023). *PHP*. Erişim: 2. 07. 2023, PHP: https://www.php.net/manual/en/function.pg-connect.php
53. harish6854 (2021). Laravel vs. CodeIgniter vs. Symfony - PHP Framework Comparison (2023). *InfoStride*. Erişim: 2. 07. 2023, InfoStride: https://infostride.com/laravel-vs-codeigniter/

54. Šilar, J., Polák, D., Mládek, A., Ježek, F., Kurtz, T.W., DiCarlo, S.E., *et al.* (2019). Development of In-Browser Simulators for Medical Education: Introduction of a Novel Software Toolchain. *Journal of Medical Internet Research* 21, e14160.
55. HTML Documentation (2023). *HTML OFFICIAL*. Erişim: 8. 06. 2022, HTML OFFICIAL: https://html.spec.whatwg.org/
56. HTML Math (2023). *HTML*. Erişim: 15. 07. 2023, https://www.w3.org/MarkUp/html3/mathscripts.html
57. Cascading Style Sheets (2023). *CSS*. Erişim: 8. 06. 2022, CSS: https://www.w3.org/Style/CSS/
58. Mark Otto, Jacob Thornton, and Bootstrap (2023). *Bootstrap*. Erişim: 8. 06. 2022, Bootstrap: https://getbootstrap.com/
59. JavaScript Resources (2023). *JavaScript*. Erişim: 8. 06. 2022, JavaScript: https://www.javascript.com/learn/strings
60. An extensive math library for JavaScript and Node.js (2023). *Mathjs*. Erişim: 2. 07. 2023, Mathjs: https://mathjs.org/
61. Thomas, S.A. (2015). Managing data in browser. *Data Visualization with Javascript*. New York, USA: William Pollock, 269–294.
62. Arunodi N. (2023). Top 8 JavaScript Libraries for Data Visualization in 2023. *Syncfusion*. Erişim: 2. 07. 2023, Syncfusion: https://www.syncfusion.com/blogs/post/top-8-javascript-data-visualization-libraries-in-2023.aspx
63. Tensörler ve işlemler | TensorFlow.js (2023). *TensorFlow*. Erişim: 2. 07. 2023, TensorFlow: https://www.tensorflow.org/js/guide/tensors_operations?hl=tr
64. Get Started (2023). *Chart.Js*. Erişim: 2. 07. 2023, Chart.js: https://www.chartjs.org/docs/latest/
65. WampServer (2023). *WampServer*. Erişim: 15. 07. 2023, https://www.wampserver.com/en/
66. Lum, E.H., Gross, T.J. (1999). Telemedical education: teaching spirometry on the Internet. *Advances in Physiology Education*, 276, S55.
67. Dwyer, T.M., Fleming, J., Randall, J.E., Coleman, T.G. (1997). Teaching physiology and the World Wide Web: electrochemistry and electrophysiology on the Internet. *Advances in Physiology Education*, 273, S2.
68. West, J.B. (2012). Internet-based course on pulmonary pathophysiology. *Advances in Physiology Education* 36, 1–2.
69. Davis, M.J., Wythe, J., Rozum, J., Gore, R.W. (1997). Use of World Wide Web server and browser software to support a first-year medical physiology course. *Advances in Physiology Education*, 272, S1.
70. Rangel, E.M.L., Costa Mendes, I.A., Cárnio, E.C., Marchi Alves, L.M., De Godoy, S., de Almeida Crispim, J. (2010). Development, implementation, and assessment of a distance module in endocrine physiology. *Advances in Physiology Education*, 34, 70–74.
71. DeGrazia, J.A., Scheibe, P.O., Jackson, P.E., Lucas, Z.J., Fair, W.R., Vogel, J.M., Blumin, L.J. (1974). Clinical applications of a kinetic model of hippurate distribution and renal clearance. *Journal of Nuclear Medicine*, 15, 102–114.
72. Wu, W., Ke, M., Ye, L., Lin, C. (2021). Application of physiologically based pharmacokinetic modeling to predict the pharmacokinetics of telavancin in obesity with renal impairment. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77, 989–998.
73. Fuhr, L.M., Hanke, N., Meibohm, B., Lehr, T. (2020). Effective removal of dabigatran by idarucizumab or hemodialysis: a physiologically based pharmacokinetic modeling analysis. *Clinical Pharmacokinetics*, 59, 809–825.
74. Deng, G., Yang, F., Sun, N., Liang, D., Cen, A., Zhang, C., Ni, S. (2023). Physiologically based pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of meropenem in CKD and hemodialysis individuals. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1126714.
75. Ďurišová, M. (2015). Mathematical Models of the Pharmacokinetic Behavior of Digoxin in Five Healthy Subjects following Rapid Intravenous Injection of 1 mg of Digoxin. *Journal of Developing Drugs*, 4, 1–4.
76. Skorecki, K., Chertow, G.M., Marsden, P.A., Taal, M.W., Alan, S.L., Luyckx, V. (2016). *Brenner & Rector's the Kidney*. Elsevier Philadelphia, PA.

EKLER

EK. Bu tez kapsamında yapılan internet sayfasının tüm kaynak kodları CD'ye eklenenerek 1 kopya teslim edilmiştir.