



# SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA ULUSLARARASI AKADEMİK ÇALIŞMALAR VE TEORİK BİLGİLER-X

**EDİTÖRLER**

**Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN**

**Doç. Dr. Turan YAMAN**

**Doç. Dr. H. Turan AKKOYUN**



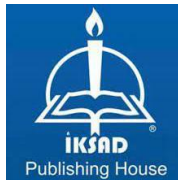
# SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA ULUSLARARASI AKADEMİK ÇALIŞMALAR VE TEORİK BİLGİLER-X

## EDİTÖRLER

Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN  
Doç. Dr. Turan YAMAN  
Doç. Dr. H. Turan AKKOYUN

## YAZARLAR

Prof. Dr. Ahmet TOPAL  
Prof. Dr. Sema GÜRGÖZE  
Doç. Dr. Fırat AŞIR  
Doç. Dr. Turan YAMAN  
Dr. Öğr. Üyesi Ayfer FINDIK PAKROOH  
Dr. Öğr. Üyesi Bilal ALTUNIŞIK  
Dr. Öğr. Üyesi Muslu Kazım KÖREZ  
Uzm. Dr. Mustafa Seçkin ÖZYAYLA  
Uzm. Dr. Ömer ESMEZ  
Uzm. Dr. Uğur ŞENER  
Op. Dr. Fatma Zehra KURNUÇ  
Dr. Öğr. Üyesi Elif Ece AKGÜN  
Dr. Eyyüp KAYA  
Dr. Tuğcan KORAK  
Arş. Gör. Zahide Yusra YILDIZ  
Doktora Öğrencisi Hakan SERİN  
Bilim Uzm. Leyla GÜNDÜZ



Copyright © 2025 by iksad publishing house  
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2025©

**ISBN: 978-625-378-217-7**

Cover Design: İbrahim KAYA

April / 2025

Ankara / Türkiye

Size: 16x24cm

Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu da yazarlara aittir.

## **İÇİNDEKİLER**

### **ÖNSÖZ**

Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN,

Doç. Dr. Turan YAMAN

Doç. Dr. H. Turan AKKOYUN.....1

### **BÖLÜM 1**

#### **ALGLERİN TIPTA KULLANIM ALANLARI**

Prof. Dr. Ahmet TOPAL.....3

### **BÖLÜM 2**

#### **YENİ BİR TERAPÖTİK AJAN: KORİLAJİN**

Arş. Gör. Zahide Yusra YILDIZ

Prof. Dr. Sema GÜRGÖZE.....15

### **BÖLÜM 3**

#### **KUZULARDA BAKTERİYEL NEONATAL İSHALLERİN MAKROSKOBİK VE HİSTOPATOLOJİK TANISI**

Doç. Dr. Turan YAMAN.....27

### **BÖLÜM 4**

#### **VETERİNER PATOLOJİDE TANI TEKNİKLERİ VE GÜNCEL UYGULAMALAR**

Doç. Dr. Turan YAMAN.....45

### **BÖLÜM 5**

#### **BATI NİL VİRÜSÜ**

Dr. Öğr. Üyesi Ayfer FINDIK PAKROOH

Serra Nur ÖNDER

Dr. Öğr. Üyesi Bilal ALTUNIŞIK

Op. Dr. Fatma Zehra KURNUÇ.....65

## **BÖLÜM 6**

### **NIGELLA SATIVA’NIN ÇEŞİTLİ HASTALIKLARDA MOLEKÜLER ETKİ MEKANİZMALARI**

Dr. Tuğcan KORAK

Doç. Dr. Fırat AŞIR.....81

## **BÖLÜM 7**

### **SAĞLIK BİLİMLERİNDE KULLANILAN BAZI DENETİMSİZ MAKİNE ÖĞRENMESİ ALGORİTMALARI**

Doktora Öğrencisi Hakan SERİN

Dr. Öğr. Üyesi Muslu Kazım KÖREZ.....101

## **BÖLÜM 8**

### **ADLİ BİLİMLERE GENEL BAKIŞ**

Uzm. Dr. Mustafa Seçkin ÖZYAYLA.....115

## **BÖLÜM 9**

### **DİZ OSTEOARTRİTİNDE ORTOBİYOLOJİKLER**

Uzm. Dr. Ömer ESMEZ.....125

## **BÖLÜM 10**

### **KARDİYOVASKÜLER SİSTEMDE PARAZİTER HASTALIKLAR**

Bilim Uzm. Leyla GÜNDÜZ

Uzm. Dr. Uğur ŞENER.....139

## **BÖLÜM 11**

### **KEMİK DOKU HÜCRELERİ**

Dr. Öğr. Üyesi Elif Ece AKGÜN.....155

## **BÖLÜM 12**

### **İLAÇ ENDÜSTRİSİNDE KULLANILAN YENİ BAKTERİYEL METABOLİTLER**

Dr. Eyyüp KAYA.....167

## ÖNSÖZ

"Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Akademik Çalışmalar ve Teorik Bilgiler X" isimli kitabımız Tıp ve veterinerlik alanındaki çalışmaları içeren bu kitap 12 bölümden oluşmakta olup araştırmalara farklı bir perspektif kazandıracaktır. Değerli bölümlerin bir araya gelmesinde emeği olan kıymetli akademisyenlere, ayrıca eserin yayınlanmasında katkıları olan İKSAD yayınevine teşekkür ederiz. Yer alan bölüm yazılarıyla ilgili tüm akademik ve hukuki sorumluluğun yazarlara ait olduğunu ifade ederek, aynı zamanda yeni ufuk kazandıracak bu kitabın; bilim dünyasına katkı sağlamasını temenni ederiz.

*Mart 2025*

## EDİTÖRLER

Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN

Doç. Dr. Turan YAMAN

Doç. Dr. H. Turan AKKOYUN



## **BÖLÜM 1**

### **ALGLERİN TIPTA KULLANIM ALANLARI**

Prof. Dr. Ahmet TOPAL<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15169306>

<sup>1</sup> Atatürk Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Erzurum, Türkiye. Mail: ahmet.topal@atauni.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-7484-2599





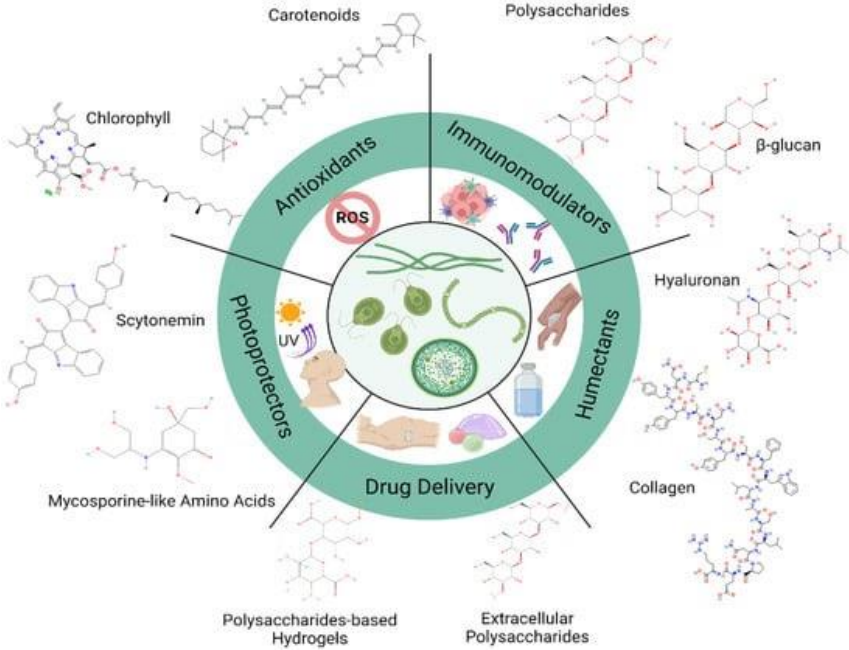
## GİRİŞ

Algler yapılarında klorofil bulunduran tek ya da çok hücreli, basit strüktürlü koloni halinde yaşayan canlılardır. Boyutları 3-10 $\mu$  ile 70 cm arasında değişebilen ve günlük olarak 50 cm'ye kadar büyüeyebilen organizmalardır. Alglerde 3 farklı üreme tipi görülmektedir. Bunlar; vejetatif üreme, eşeyli üreme ve eşeysiz üremedir. Alglerin üremesinde en sık rastlanan üreme tipi ise vejetatif üremedir. Bazı alg türlerinde ise başlangıçta üreme hücrelerin büyüüp koloni halini alması ile gerçekleşir sonraki aşamada ise büyüme bölünme ile devam eder. Alglerin ekolojik istekleri seçicilik meydana getirmemekte ve algler geniş bölgelerde yaşam alanı oluşturmaktadırlar. Ancak bu yaşam ortamlarının yaklaşık %70'ini su ortamları oluşturmaktadır. Algler gövdeye benzer organlarıyla su ortamlarında, karasal ortamlarda ise toprak, kayalar ve çeşitli bitkilere tutunup hayatlarını daim ettirirler. Algler bitkiler ve hayvanlarla karşılıklı faydanın söz konusu olduğu ortak yaşam alanı oluşturabilirler. Çok düşük ve çok yüksek sıcaklıklarda, içerik olarak farklı su ortamlarında yaşamının temeli olan fotosentez işlemini gerçekleştirip hayatta kalabilirler (Aktar ve Cebe, 2010).

Sucul yaşam ortamlarının önemli organizmalarından biri olan alglerin kullanım alanları çeşitlilik göstermektedir. Algler gıda sektörü, tarım sektörü, kozmetik, endüstri, tıp, farmakoloji gibi geniş bir uygulama alanı meydana getirmektedir (Tablo 1). Algler kimya ve eczacılık alanında yeni ilaçların denenmesi ve geliştirilmesi noktasında önemli bir yer teşkil eden yüksek aktiviteli ikincil bileşiklere sahiptirler (Şekil 1). Alglerin ekstrakte edilmesi ile elde edilen kolloidler farmakolojide yaygın olarak uygulama alanı bulmaktadır. Alglerin biyoaktif içeriğinin incelenmesi ile birlikte, alglerin bakteri ve küf gibi organizmaları imha ettiği, kanser ve tümör önleyici özelliğinin olduğu yapılan çalışmalar neticesinde ortaya konmuştur (Aktar ve Cebe, 2010; Cirik ve Cirik, 2011) .

**Tablo 1:** Gıda ve sağlık uygulamalarında alglerin kullanımı (Ranga Rao ve Ravishankar, 2018).

Alg türleri	Uygulama
<i>Spirulina platensis</i>	Sağlıklı gıda, ilaç, yem ve kozmetik için fikosiyanın, fikoeritrin
<i>Chlorella vulgaris</i> ; <i>Chlorella spp.</i>	Diyet takviyeleri için polisakkaritler, kozmetikler için ekstraktlar; sağlıklı gıda, yem için biyokütle
<i>Dunaliella salina</i>	Sağlıklı gıda, yem, diyet takviyeleri ve kozmetikler için $\beta$ -karoten
<i>Haematococcus pluvialis</i>	Sağlıklı gıda, ilaç ve yem katkıları için astaksantin
<i>Chlamydomonas Reinhardtii</i>	Hayvan sağlığı ve yem için biyokütle; çevresel izleme; biyoremediasyon, rekombinant proteinlerin üretimi
<i>Isochrysis galbana</i>	Hayvan beslenmesi için yağ asitleri
<i>Nannochloropsis oculata</i>	Hayvan beslenmesi için lipitler ve yağ asitleri; kozmetikler için ekstraktlar
<i>Porphyra spp.</i>	Yem, gıda için biyokütle; kozmetik için ekstraktlar
<i>Porphyridium spp.</i>	Beslenme, ilaç ve kozmetik için polisakkaritler, ilaç, kozmetik ve gıda için phycocyanin ve phycoerythrin
<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	Beslenme için lipitler ve yağ asitleri



**Şekil 1:** Alglerde bulunan biyoaktif bileşikler ve moleküler yapısı (Martínez-Ruiz ve ark., 2022)

## 1. ALGLERİN SAĞLIK ALANINDA KULLANIMI

Algler de bulunan biyolojik bileşikler insanlar için inanılmaz olanaklar sunmaktadır. Birçok çalışma, tıp alanı da dahil olmak üzere algler için farklı türde potansiyel uygulamalar bulmuştur (Kanwal ve ark., 2022). Alglerin yüksek değerli kimyasalların potansiyel kaynağı olarak ve tedavi amaçlı kullanımı uzun bir geçmişe sahiptir. Son zamanlarda makroalgler, endüstride ve tıpta çeşitli amaçlar için potansiyel besinsel faydaları olan yeni bir gıda olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, makroalglerin antiviral, antifungal, antibakteriyel, antioksidan, anti-inflamatuar, hiperkolesterolemi ve hipolipidemik ve antineoplastik özelliklere sahip zengin bir doğal biyoaktif bileşik kaynağı olduğu gösterilmiştir (El-Baroty ve ark., 2007; Shalaby, 2011). Bu doğrultuda alglerin vücutta zararlı olan maddeleri engellediği, ayrıca kanser ve tümör oluşumunu önlediği, kan şekerini düzenlediği yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur ve bu faaliyetlerinden dolayı alglerin sağlık sektöründe etkin bir rol oynadığı rapor edilmiştir.

Bazı algler, kırmızı alglerde sülfatlı galaktanlar veya karragenatlar, fukanlar, alginatlar ve laminarin vb. şeklinde yüksek lif içeriği içerir (Ranga Rao ve Ravishankar, 2018). Alglerin yapısında bulunan bu metabolitlerin vücut direncini arttırdığı, şeker hastalığını, vücutta farklı düzeyde meydana gelen iltihaplanmayı önlediği, yüksek kolesterol ve kalp damar rahatsızlıklarını engellediği, kötü beslenme sonucunda oluşan obezite ve yetersiz beslenme sorunları üzerinde yapıcı etkiler meydana getirdiği tespit edilmiştir (Akyıl ve ark., 2016).

Alglerde bulunan en güçlü antioksidanlar karotenoidler (astaksantin, lutein ve  $\beta$ -karoten), polifenoller, fikobiliproteinler ve alglerde bulunan vitaminlerdir. Bu nedenle algler, hücreleri ışık, kirlilik veya diğer faktörler tarafından oluşturulan reaktif oksijen türlerine karşı korumak için önemli bir antioksidan bileşik kaynağı olarak kabul edilir (Ranga Rao ve Ravishankar, 2018). Alglerin antioksidan aktivitesinden ötürü direkt beslenmede kullanılması birçok yapay antioksidanlarla karşılaştırıldığında daha fazla yarar sağlayacağı düşünülmektedir. Alglerden elde edilen antioksidanların tıpta gösterdiği faydanın yanında gıda sektöründe de fayda sağladığı ve gıdaların yapısında meydana gelebilecek lipit oksidasyonunu önlemesi açısından da değerli bulunmuştur. Alglerden elde edilen antioksidan maddelerin gıdalarda uygulanması ile antioksidan karakterli gıdalar elde edilmiş olacaktır (Cornish ve Garbary, 2010; Sasa ve ark., 2020).

Makroalglerin diyetlerde yaygın kullanılmasının nedeni insan sindirim sisteminde sindirilmesi gerçekleşmeyen zengin oranda agar, karragenan, ulvan, fukoidan gibi bileşenleri içermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Wells ve ark., 2017; Sasa ve ark., 2020) .

Gerçekleştirilen bilimsel çalışmalar neticesinde 30 alg türünün vücut direncinin artırılmasında etkili olduğu belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmaların en önemli noktası incelenen her alg türünün pek çok patojeni inhibe etme özelliğinin olmasıdır. Bilim insanları bu alglerin bakteri mantar ve virüs kaynaklı hastalıklara karşı vücut bağışıklığını arttırdığını ve bu patojenlerin hastalık oluşturma yeteneklerini düşürdüğünü ifade etmişlerdir (Ivanova ve ark., 1994; Pereira ve ark., 2004).

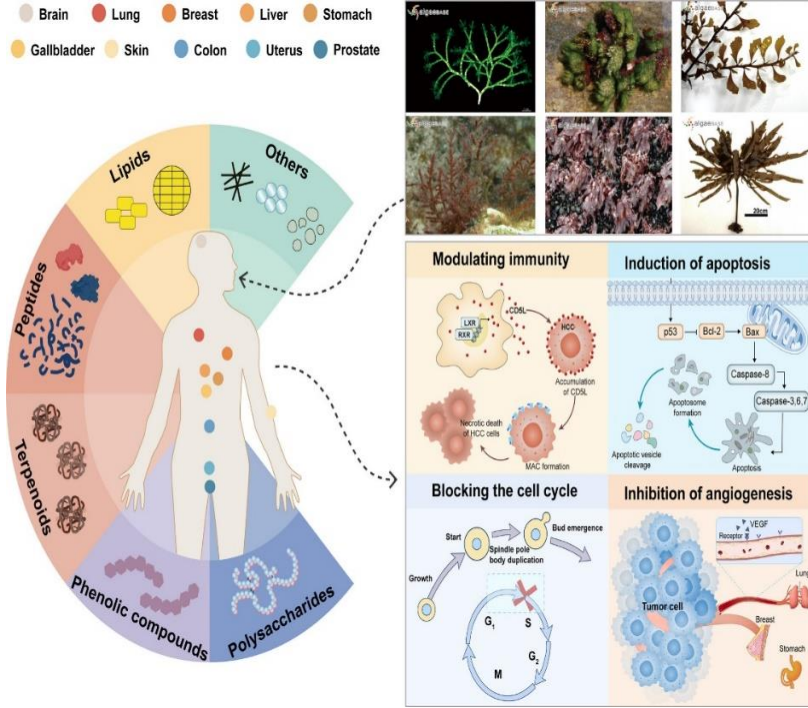
## 2. ALGLERİN ANTİ KANSER ETKİLERİ

Bazı alg özütlerinin hücre çoğalmasını, metastazı ve tümör anjiyogenez yolaklarını inhibe ettiği ve aynı zamanda apoptozu teşvik ettiği ve böylece anti kanser etkisi gösterdiği gösterilmiştir (Xin ve ark., 2023).

Mikroalgler yüksek fotosentetik verimlilikle fotosentez yapabilir ve ışık koşulları altında karbondioksiti sürekli olarak oksijene dönüştürebilir, böylece radyasyon terapisi ve fotodinamik terapi gibi yüksek oksijen bağımlı tedaviler için reaktif oksijen kaynağı sağlayarak tedavinin etkinliğini artırır. Mikroalg aracılı fotosentez, hipoksik kanser bölgelerinde oksijen üreterek kanserlerin hipoksik ortamını ve radyasyon tedavisinin etkinliğini önemli ölçüde iyileştirir (Shannon ve Abu-Ghannam, 2016). Doğal öldürücü hücrelerin aktivitesini arttırmak, bağışıklık sistemini aktive etmek ve kanser hücrelerinin büyümesini engellemek mikroalglerin konak savunmasını artırma yollarıdır. Bu nedenle, mikroalglerin kanserin bastırılmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (El-Hack ve ark., 2019; Xin ve ark., 2023). Mikro alglerin ham ekstresi, insan akciğer adenokarsinom hücre hattı A549'da in vitro olarak güçlü antioksidan ve hücre onarıcı aktivite göstermiştir. Ayrıca, mikroalglerin heterojen bir karışımından elde edilen ekstraktın, 5 µg µL-1 dozunda A549 ve H460 akciğer kanseri hücrelerinin koloni oluşturma yeteneğini inhibe ettiği gösterilmiştir (Somasekharan ve ark., 2016). Fenolikler ve karotenoidler en çok çalışılan mikroalg fitokimyasallardır. Guedes ve arkadaşları alg ekstraktlarının NCI-H292 akciğer kanseri hücrelerine karşı seçici bir aktivite göstermiştir (Guedes ve ark., 2013). *H. musciformis* ve *P. gymnospora*'nın etanol ekstraktları sırasıyla  $22,0 \pm 3,5$  µg mL-1 ve  $15,9 \pm 2,8$  µg mL-1 IC50 ile anti-proliferatif aktivite göstermiştir. Bununla birlikte, *Dictyota dichotoma* için, antikanser kapasitesi sırasıyla  $25.2 \pm 1.1$  µg mL-1 ve  $22.0 \pm 3.5$  µg mL-1 IC50 ile hem etanol hem de kloroform ekstraktları kullanılarak gözlenmiştir (Saadaoui ve ark., 2020).

Karragenan da antikanser etkisi olduğu tespit edilen diğer bir bileşendir. Karragenan, insan epitelyal kolorektal adenokarsinomu, insan hepatoselüler karsinomu gibi kanser türlerinde apoptozu indüklemiştir (Zainal Ariffin ve ark., 2014). Yeşil alg *Codium isthmocladum*'dan elde edilen sülfatlı bir galaktozun antikanser potansiyeli Bellan ve arkadaşları (2020) tarafından değerlendirilmiş ve in vitro olarak malign tümörlerin özelliklerini düzenleyebildiği ve yan etki olmaksızın melanomun büyümesi ve metastazı üzerinde inhibisyon etkisine sahip olduğu bulunmuştur (Bellan ve ark., 2020).

Algelerde bulunan biyoaktif maddelerin antikanser mekanizması Şekil 2 de gösterilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2: Algelerde bulunan biyoaktif maddelerin antikanser mekanizması (Liao ve ark., 2024)

### 3. ALGLERİN ANTI DİYABETİK ETKİLERİ

İnsülin üretimi veya kullanımının bozulmasıyla karakterize kronik bir metabolik bozukluk olan diyabet, dünya çapında salgın boyutlarına ulaşmıştır. Hastalık milyonlarca bireyi etkilemekte, sağlık sistemleri ve ekonomiler üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Diyabet, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ve etkilenen bireyler arasında morbidite ve mortalite oranlarını artıran çeşitli komplikasyonlarla ilişkilidir (Pereira, 2023). Bu bağlamda, doğal ürünler ve türevleri diyabet yönetimi için potansiyel ajanlar olarak büyük ilgi görmüştür. Alkaloidler, flavonoidler, terpenoidler, steroidler ve fenoller gibi farklı alg türlerinden elde edilen doğal ürünler, antioksidan ve

antidiyabetik işlevleri de dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik özellikleri nedeniyle yıllar içinde büyük ilgi görmüştür (Paul, 2013).

Kırmızı alglerin agar ve karragenan gibi sülfat polisakkaritleri içerdiği ve sindirim enzimlerini, yani  $\alpha$ -amilaz ve  $\alpha$ -glukozidazı inhibe ettiği ve sonuç olarak kan glikoz seviyelerini düşürdüğü tespit edilmiştir (Pereira, 2023). Başka bir çalışmada ise, *Rhodomela confervoides*'ten elde edilen bromofenol türevleri, insülin sinyal yolunun negatif bir düzenleyicisi olan protein tirozin fosfataz 1B'ye (PTP1B) karşı aktivite göstermiş ve diyabetik sıçanların kan glikozunda önemli bir düşüşe neden olmuştur (Shi ve ark., 2008). Kahverengi alglerde bulunan biyoaktif bileşikler arasında klorotanninler, tip 2 diyabetin tedavisi için potansiyel bir kaynak olarak tanımlanmıştır. Dolayısıyla klorotannin alt grubu, çeşitli mekanizmalar yoluyla önemli anti diyabetik etkiye sahip olan farklı kahverengi alg türleride mevcuttur. Kahverengi alglerin  $\alpha$ -amilaz ve  $\alpha$ -glukozidaz enzimlerinin inhibe edici etkisi yoluyla anti diyabetik aktiviteler sergilediği bildirilmiştir (Gunathilaka ve ark., 2020). Alg türevi doğal ürünler insülin duyarlılığını artırma potansiyeli göstermiş ve PI3K/Akt yolu gibi insülin etkisinde yer alan sinyal yollarını aktive ederek glikoz alımını ve hücreler tarafından kullanımını teşvik ettiği rapor edilmiştir. Dolayısıyla bu bileşiklerin insülin duyarlılığını artırarak daha iyi glisemik kontrol ve metabolik düzenlemeye katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Melloni ve ark., 2023; Pereira, 2023).

#### 4. SONUÇ

Anti-enflamatuar, antioksidan, antidiyabet, antikanser ve immünomodülatör aktivitelere sahip olan algler tüm sucul sistemlerde besin zincirinin son halkasını oluştururken, son zamanlarda yapılan çalışmalar alglerden elde edilen biyoaktif bileşiklerin insan sağlığı ve beslenmesinde önemli bir potansiyele sahip olabileceğini ortaya koymuştur. Gelecekte alg biyokütlesinin ekonomik olarak uygulanabilir bir üretiminin sağlanmasıyla, alg biyoaktif bileşiklerinin, daha yüksek geri kazanım oranları ve daha az yan etki ile kimyasal ilaçlar için en umut verici doğal alternatifi temsil edecektir. Dolayısıyla, alglerden yeni fonksiyonel ilaçların tasarlanması, onları en değerli kaynaklarından biri haline getirmektedir. Alglerin bu alandaki faydalarından tam olarak yararlanmak ve bunları klinik uygulamaya dönüştürmek için daha fazla araştırma ve geliştirme yapılması gerekmektedir.



## KAYNAKÇA

- Aktar, S., Cebe, G.E. (2010). Alglerin genel özellikleri, kullanım alanları ve eczacılıktaki önemi. *J. Fac. Pharm.* 39 (3) 237-264.
- Akyıl, S., İltter, I., Koç, M., Kaymak-Ertekin, F. (2016). Alglerden elde edilen yüksek değerlikli bileşiklerin biyoaktif/biyolojik uygulama alanları. *Akademik Gıda*, 14(4), 418-423.
- Bellan, D. L., Biscaia, S. M. P., Rossi, G. R., Cristal, A. M., Gonçalves, J. P., Oliveira, C. C., Simas, F. F., Sabry, D. A., Rocha, H. A. O., Franco, C. R. C., Chammas, R., Gillies, R. J., & Trindade, E. S. (2020). Green does not always mean go: A sulfated galactan from *Codium isthmocladum* green seaweed reduces melanoma metastasis through direct regulation of malignancy features. *Carbohydrate Polymers*, 250, 116869.
- Cirik, Ş., Cirik, S. (2011). Su bitkileri I-Deniz Bitkilerinin Biyolojisi, Ekolojisi ve Yetiştirme Teknikleri. *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Yayınları*, 58, 135-145.
- Cornish, M.L., Garbary, D.J. (2010). Antioxidants from macro- algae: potential applications in human health and nutrition. *Algae*, 25(4), 155-171.
- El-Baroty, G.S., Moussa, M.Y., Shallan, M.A., Ali, M.A., Sabh, A.Z., Shalaby, E.A. (2007). Contribution to the Aroma, Biological Activities, Minerals, Protein, Pigments and Lipid Contents of the Red Alga: *Asparagopsis taxiformis* (Delile) Trevisan. *J App Sci Res.* 3, 1825-1834.
- El-Hack ME, A., Abdelnour, S., Alagawany, M, et al. (2019). Microalgae in modern cancer therapy: current knowledge. *Biomed Pharmacother.* 111, 42-50.
- Guedes É.A.C., da Silva T.G., Aguiar J.S., de Barros L.D., Pinotti L.M., Sant'Ana A.E.G. (2013). Cytotoxic activity of marine algae against cancerous cells. *Rev. Bras. Farmacogn.* 23, 668-673. doi: 10.1590/S0102-695X2013005000060.
- Gunathilaka, T.L., Samarakoon, K., Ranasinghe, P., Peiris, L.D.C. (2020). Antidiabetic Potential of Marine Brown Algae-a Mini Review. *J Diabetes Res.* 25, 1230218. doi: 10.1155/2020/1230218.
- Ivanova, V., Rouseva, R., Kolarova, M., Serkedjieva, J., Rachev, R., Manolova, N. (1994). Isolation of a polysaccharid with antiviral effect from *Ulva lactuca*, *Preperative Biochemistry and Biotechnology*, 24, 83-97.
- Kanwal, S., Khan, F., Alamri, S. (2022). A multimodal deep learning infused with artificial algae algorithm—An architecture of advanced E-health system for cancer prognosis prediction. *Journal of King Saud University-Computer and Information Sciences*.
- Liao, W., Chen, Y., Shan, S., Chen, Z., Wen, Y., Chen, W., Zhao, C. (2024). Marine algae-derived characterized bioactive compounds as therapy for cancer: A review on their classification, mechanism of action, and future perspectives. *Phytother Res.* 38(8), 4053-4080. doi: 10.1002/ptr.8240.

- Martínez-Ruiz, M., Martínez-González, C.A., Kim, D.H., Santiesteban-Romero, B., Reyes-Pardo, H., Villaseñor-Zepeda, K.R., Meléndez-Sánchez, E.R., Ramírez-Gamboa, D., Díaz-Zamorano, A.L., Sosa-Hernández, J.E. et al. (2022). Microalgae Bioactive Compounds to Topical Applications Products-A Review. *Molecules* 2022, 27, 3512. <https://doi.org/10.3390/molecules27113512>.
- Melloni, M., Sergi, D., Simioni, C., Passaro, A., Neri L.M. (2023). Microalgae as a Nutraceutical Tool to Antagonize the Impairment of Redox Status Induced by SNPs: Implications on Insulin Resistance. *Biology*. 12, 449. doi: 10.3390/biology12030449.
- Paul, J.P.J. (2013). Phytochemical analysis of *Padina distromatica* Hau ck. *Indo Am. J. Pharm. Res.* 3, 5290-5297.
- Pereira, L., Valado, A. (2023). Algae-Derived Natural Products in Diabetes and Its Complications-Current Advances and Future Prospects. *Life (Basel)*. 29, 13(9), 1831. doi: 10.3390/life13091831.
- Pereira, H.S., Lea-o-Ferreira, L.R., Moussatche, N., Teixeira, V.L., Cavalcanti, D.N., Costa, L.J., Diaz, R., Frugulhetti, I.C. (2004). Antiviral activity of diterpenes isolated from the Brazilian marine alga *Dictyota menstrualis* against human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)” *Antiviral Research*, 64, 69-76.
- Ranga Rao, A., Ravishankar, G.A. (2018). Algae as source of functional ingredients for health benefits. *Agricultural Research & Technology*, 14(2):555911. <https://doi.org/10.19080/ARTOAJ.2018.14.555911>.
- Saadaoui, I., Rasheed, R., Abdulrahman, N., Bounnit, T., Cherif, M., Al Jabri, H., Mraiche, F. (2020). Algae-Derived Bioactive Compounds with Anti-Lung Cancer Potential. *Mar Drugs*. 8;18(4), 197. doi: 10.3390/md18040197.
- Sasa, A., Şentürk, F., Üstündağ, Y., Erem, F. (2020). Algerin gıda veya gıda bileşeni olarak kullanımı ve sağlık üzerine etkileri. *International Journal of Engineering Design and Technology* 2(2), 97-110.
- Shalaby, E.A. (2011). Algae as promising organisms for environment and health. *Plant Signal Behav.* 6(9), 1338-50. doi: 10.4161/psb.6.9.16779.
- Shannon, E., Abu-Ghannam, N. (2016). Antibacterial derivatives of marine algae: an overview of pharmacological mechanisms and applications. *Mar Drugs*. 14(4), 81. doi: 10.3390/md14040081.
- Shi, D., Xu, F., He, J., Li, J., Fan, X., Han, L. (2008). Inhibition of Bromophenols against PTP1B and Anti-Hyperglycemic Effect of *Rhodomela Confervoides* Extract in Diabetic Rats. *Chin. Sci. Bull.* 53, 2476-2479. doi: 10.1007/s11434-008-0353-y.
- Somasekharan, S.P., El-Naggar, A., Sorensen, P.H., Wang, Y., Cheng, H. (2016). An Aqueous Extract of Marine Microalgae Exhibits Antimetastatic Activity through Preferential Killing of Suspended Cancer Cells and Anticolony Forming Activity. *Evid. Based Complement Altern. Med.* 9730654. doi:

10.1155/2016/9730654.

- Taskın, E., Ozturk, M., Taskın, E., Kurt, O. (2007). Antibacterial activities of some marine algae from the Aegean Sea (Turkey). *African Journal of Biotechnology*, 6, 24, 2746-2751.
- Taskın, E., Cakı, Z., Ozturk, M., Taskın, E., Kurt, O. (2010). Antimicrobial and antitumoral activities of marine algae. *International Review of Hydrobiology*, 3 (1), 37-50.
- Zainal Ariffin, S.H., Yeen, W.W., Zainol, A.I.Z., Wahab, R.M.A., Ariffin, Z.Z., Senafi, S. (2014). Cytotoxicity effect of degraded and undegraded kappa and iota carrageenan in human intestine and liver cell lines. *BMC Complem. Altern. Med.* 14(1), 508.
- Xin, Z., Zhang, M., Cui, H., Ding, X., Zhang, T., Wu, L., Cui, H., Xue, Q., Chen, C., Gao, J. (2023). Algae: A Robust Living Material Against Cancer. *Int J Nanomedicine*. 14, 18, 5243-5264. doi: 10.2147/IJN.S423412.
- Wells, M.L., Potin, P., Craigie, J.S., Raven, J.A., Merchant, S.S., Helliwell, K.E., Smith, A.G., Camire, M.E., Brawley, S.H. (2017). Algae as nutritional and functional food sources: revisiting our understanding. *Journal of Applied Phycology*, 29, 949-982.

## **BÖLÜM 2**

### **YENİ BİR TERAPÖTİK AJAN: KORİLAJİN**

Arş. Gör. Zahide Yusra YILDIZ<sup>1</sup>

Prof. Dr. Sema GÜRGÖZE<sup>2</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15169316>

<sup>1</sup> Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye. Mail: [zyusra.ekinci@siirt.edu.tr](mailto:zyusra.ekinci@siirt.edu.tr), ORCID: 0000-0001-7792-2052.

<sup>2</sup> Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye. Mail: [syaralioglu@hotmail.com](mailto:syaralioglu@hotmail.com), ORCID: 0000-0003-1231-1431.



## GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), son yıllarda meydana gelen erken ölümlerin %75'inden fazlasının kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik solunum yolu hastalıklarından; %52'sinin ise bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklandığını bildirmiştir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bulaşıcı olmayan hastalıklar önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü bulaşıcı olmayan bu hastalıkların riskini azaltabilmek için meyve, sebze ve lif tüketimini artırmayı önermektedir (Fraga, C. ve ark., 2019). Yeryüzünde insanlık tarihinin başlangıcından bugüne kadar, insanoğlu çeşitli hastalıklara çare bulabilmek adına bitkilere bağımlı olarak yaşamıştır. Modern tıptaki büyük gelişmelere rağmen, halen binlerce bitki tıbbi amaçla kullanılmaktadır (Shawon, S. I. ve ark., 2024). Son yıllarda çok sayıda araştırmacı sentetik ilaçlardan kaynaklı yan etkileri azaltmak ve daha yüksek etkinlik alabilmek amacıyla bu tıbbi bitkilere odaklanmıştır (Shah, M. D., & Iqbal, M., 2018). Bitkiler insan vücudunun gelişimi ve işleyişinde rol oynadığı ortaya konan farklı kimyasallar üretmektedir (Nawaz ve ark., 2023). Özellikle bitkilerdeki ikincil metabolitler grubunun önemli bir sınıfı olan ve sayısı 8.000'i aşan fenolik bileşikler doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Yalnızca bitkiler tarafından üretilen polifenoller, bitkilerin hemen her kısmında mevcuttur. Polifenoller bitkinin ultraviyole radyasyona karşı korunmasında, mikrobiyal istilaya ve herbivora karşı savunmada ve yapısal işlevlerin sürdürülmesinde önemli rol oynarlar. Meyveler, sebzeler, baharatlar, sızma zeytinyağı vb. gıdalar bu ikincil metabolitler yönünden zengindir (Bertelli A. ve ark., 2021). Bu bileşikler kardiyo-koruyucu, immünomodülatör, nöroprotektif, antibakteriyel, antiparazitik, antioksidan, antienflamatuar, antikanser, antiaging, antidiyabetik ve antiviral özellikler gibi insan vücuduna sağladıkları sayısız faydaları ile tanınmaktadır (Khalifa, ve ark., 2023). Antioksidan mekanizmaları, elektron veya hidrojen verme yatkınlıkları ve başta lipitler olmak üzere değişik gıda bileşenlerinin oksidasyonlarını önleyen kararlı ara radikaller tarafından taşınan kompozisyonları ile ilgilidir (Jucá, M. M. ve ark., 2020). Polifenollerin sınıflandırılması içerdikleri fenol halka sayısına ve bu halkaları birbirine bağlayan yapısal elemanlara göre yapılmaktadır. Çeşitli sınıflandırmalar yapılmış olmakla birlikte başlıca polifenol grupları

flavonoidler, tanenler, fenolik asitler, lignanlar ve stilbenler olarak kategorize edilmektedir (Mitra, S. ve ark., 2022).

Bitkilerin ikincil metabolitlerinden olan tanenler, fenolik reaksiyonlar verebilen ve alkaloidler, jelatinler ile diğer proteinleri çöktürebilen suda çözünür eşsiz bileşiklerdir. “Tanen” terimi hayvan derilerinden deri elde etme sürecini tanımlayan “tabaklama” kelimesinden gelmektedir. Çok uzun yıllardır geleneksel ilaçlarda aktif bileşenler olarak kullanılan tanenlerin yararları, antioksidan aktivitelerinin yanı sıra proteinler ve metallerle etkileşebilme özelliklerinden kaynaklanmaktadır (Tahara, K. ve ark., 2024). Tanenler yapılarına göre hidrolize edilebilen, kondanse veya kompleks tanenler şeklinde sınıflandırılmaktadır. Hidrolize olan tanenler 3, 4, 5-trihidroksil benzoik asit (gallik asit) esterleridir ve gallotanninler de bu grubun en basit üyesi olarak kabul edilmektedir (Zhang, J ve ark., 2009). Hidrolize edilebilir tanenler, seyreltik alkali, seyreltik asit veya enzim koşulları altında ester bağının bölünmesi yöntemiyle kolayca hidrolize olurlar. Kondanse tanenler ise (proantosiyanidinler), C-C bağları (4-8 veya 4-6) ile bağlanmış flavan-3-ol yapısal birimlerinin (kateşin monomerleri) yoğunlaşması ile oluşur (Lang, Y. ve ark., 2024). Baklagiller, kakao, çay, kahve, çikolata vb. gıdalarda yaygın olarak bulunan tanenlere örnek olarak tannik asit, ellajik asit, kateşin, gallik asit verilebilir. Yapılan çalışmalar tanenlerin antioksidan, metallerin şelatlanması, hücre bölünmesinin düzenlenmesi, yaşlanma karşıtı, kansere karşı koruyucu, antibakteriyel ve kofaktör olarak hareket etme gibi özellikler gösterdiğini ortaya koymuştur.

Korilajin, ilk kez 1951 yılında *Caesalpinia coriaria* bitkisinden izole edilmiş bir polifenoldür. Ayrıca *Phyllanthus niruri* L., *P. emblica* L. ve *P. urinaria* L'nin de içinde bulunduğu 53 bitkide ana bileşen olarak rol oynamaktadır. Genel formülü  $C_{27}H_{22}O_{18}$  ve moleküler ağırlığı 634.45 g/mol olan korilajin gallotanninler sınıfına girmektedir. Metanol, etanol, dimetil sülfoksit ve asetonda hızla çözünen beyaz kristal bir toz yapısındadır (Li, X. ve ark. 2018). Korilajin, etnofarmakolojik açıdan ilgi çekici çeşitli bitkilerin temel fito-bileşenlerinden biridir ve gelecek vaat eden çok yönlü bir bitkisel tıbbi ajandır.

Yapılan çalışmalarda korilajinin anormal hücre çoğalmasını engellediği, apoptozu indüklediği ve böylece antitümör özellikler gösterdiği belirlenmiştir. Önceki çalışmalar korilajinin kötü huylu tümör hücrelerinin üreme ile yayılım özelliklerini inhibe ettiğini ve tümör hücrelerinin apoptozunu hızlandırıcı etki gösterdiğini ortaya koymuştur.

Qin ve arkadaşları bu yönde yaptıkları bir çalışmada korilajinin glioma U251 hücreleri üzerindeki proapoptotik etkisini doğrulamışlardır (Qin, X. ve ark., 2021). Her yıl yüz binlerce beyin tümörü hastası beyin radyoterapisi ile tedavi edilmektedir ve bu hastaların hayatta kalan %40-50'sinde hafıza, öğrenme ve uzamsal bilgi işleme gibi bilişsel yeteneklerde bozulmalar görülmektedir.

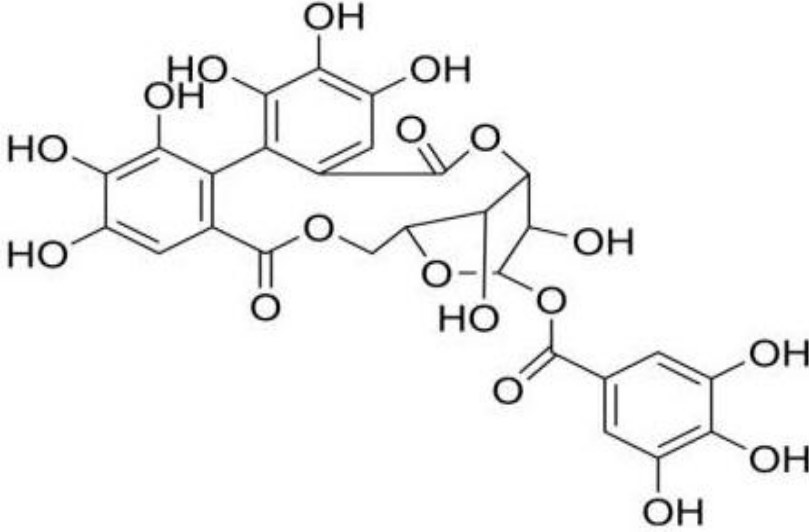
Bu bilgiler göz önüne alınarak tasarlanan bir çalışma beyin radyoterapi tedavisinden sonra intraperitoneal korilajin uygulamasının ışınlamaya bağlı oluşan kilo kaybını, öğrenme ve hafıza eksikliklerini hafiflettiğini, mikroglial aktivasyonu inhibe ettiğini, inflamatuvar yanıtı baskıladığını ve kan-beyin bariyerini hasardan kısmen koruduğunu ortaya koymuştur (Tong, F. ve ark., 2016). Yapılan farklı bir çalışmanın sonuçlarına göre korilajin mitokondriyal ve endoplazmik retikulum stres sinyal yollarını etkinleştirerek özofagus kanserinin ilerlemesini engellemiştir (Wu, C. ve ark., 2021). Potansiyel bir kemoterapi ilacı olan doksorubisin ile kardiyotoksisite oluşturulan sıçanlarda korilajin uygulamasının miyokardiyal hasarı gösteren belirteçleri azalttığı ve nekrozu, inflamasyonu, kardiyak fonksiyonu iyileştirdiği görülmüştür. Dolayısıyla korilajinin kanser tedavisinde kemoterapiye bağlı kardiyotoksisitenin önüne geçebileceği düşünülmektedir (Huang, J. ve ark., 2021). Ayrıca korilajin normal doku ve hücrelere karşı çok düşük toksisite göstermiştir (Gupta A. ve ark., 2019). Alkolik karaciğer hasarı üzerine korilajinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmanın sonucunda karaciğer fonksiyonlarının iyileşebileceği, lipid birikiminin önlenebileceği ve alkolik karaciğer hasarını engellemek adına oksidatif strese karşı mücadele edilebileceği ortaya konulmuştur. Araştırmacılar ilerleyen zamanlarda alkolik karaciğer hasarının tedavisi ve önlenmesinde korilajinin umut vadeden bir besin takviyesi veya ilaç olabileceğini bildirmişlerdir (Li X. ve ark., 2024). Buna ek olarak Liu ve ark. çalışmalarında korilajinin inflamatuvar yanıtı önemli ölçüde azaltarak ve ERK/JNK MAPK ve NF-kappa B sinyal



yolaklarını inhibe ederek asetaminofen ile oluşturulmuş hepatotoksisteyi önlemede potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceği sonuçlarına ulaşmışlardır (Liu, F. C. ve ark., 2020).

Çok sayıda farmakolojik etkinliğe sahip bir bitki kimyasalı olan korilajin makrofajların TLR4 sinyal yolunu inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltabilmektedir.

Bu yönde yapılan bir araştırmada korilajin ile tedavinin aterosklerotik farelerde TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 gibi sitokinlerin üretimini baskılamak ve makrofaj inflamasyonunu inhibe etmek yoluyla ateroskleroz gelişimini engellediği sonuçlarına ulaşılmıştır (Meng, D., ve ark. 2023). Yine başka bir çalışmada korilajinin reaktif oksijen türleri ve T hücrelerinin nükleer faktörü 1 (NFATc1) sinyalini baskılayarak osteoklastları ve işlevini anlamlı düzeyde engellediği gösterilmiştir. Korilajin osteoklastlardaki aktif oksijen temizleyici enzimlerin seviyelerini artırarak antioksidan etki göstermiş ve osteoklast oluşumunu engellemiştir. Araştırmacılar elde ettikleri bulguları birleştirdiklerinde; korilajinin osteolitik hastalıkların tedavisinde yeni bir ilaç seçeneği olabileceğini bildirmişlerdir (Tan, S. ve ark., 2022).

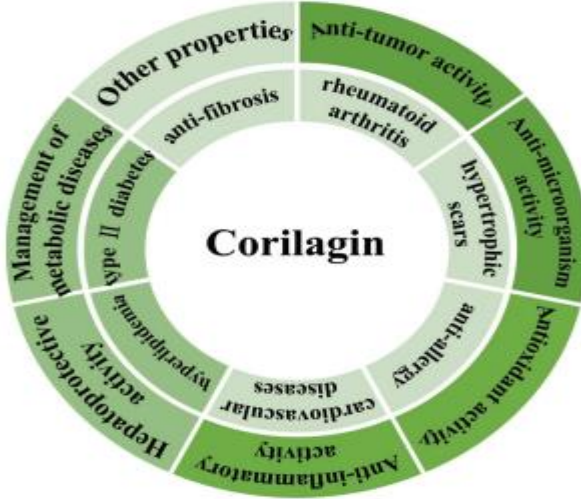


Şekil 1: Korilajinin yapısı (Xu Z. ve ark., 2025).

Geleneksel bitkisel ilaçlar farmakolojik ve biyolojik etkilere sahip çok çeşitli doğal ürün içerdiğinden iskemi reperfüzyon hasarı da dahil birçok klinik hastalığın tedavisinde etkili ve güven verici bir araştırma noktası haline almıştır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada korilajinin iskemi reperfüzyon hasarı üzerine koruyucu etkilerinin olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuçta korilajinin güçlü bir ferroptoz inhibitörü ve iskemi reperfüzyon hasarını iyileştiren güçlü bir terapötik ajan olduğu, ayrıca nükleer reseptör ko-aktivatörü 4 (NCOA4) aracılı ferritinofajiyi baskıladığı ortaya konulmuştur (Wang, Y. ve ark., 2023). Yine ayrıca korilajinin antiviral aktivitesi de kanıtlanmıştır. İnsan sitomegalovirüs (CMV) replikasyonuna karşı mücadelede interferon genleri (STING) önemli rol oynamaktadır. Korilajin STING ve tip-I IFN'lerin ekspresyonunu indükleyerek anti-sitomegalovirüs etkisi göstermiştir. Araştırmacılar korilajinin sitomegalovirüs enfeksiyonu kaynaklı akciğer ve karaciğer hasarını onarabildiğini ve ALT ile AST enzim seviyelerini kayda değer şekilde azaltabildiğini rapor etmişlerdir (Xie, J. ve ark., 2024). Küresel ekonomi ve sağlık açısından büyük bir tehdit oluşturan SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu yeni koronavirüs pnömonisi (COVID-19) 2019 yılından beri dünya çapında yayılmıştır. Bu enfeksiyonu engellemek amacıyla antiviral fitokimyasallar gibi alternatifleri incelemek ve geliştirmek mevcut aşılama ve tedavi yöntemlerinin yetersizliği nedeniyle zorunlu bir hal almıştır. Bu bilgiler ışığında yapılan bir çalışma korilajinin normal hücrelere ve C57BL/C farelerine karşı toksisitesi olmadığını SARS-CoV-2'nin spike-RBD'sinin hücresel ACE2 reseptörlerine füzyonunu inhibe ederek COVID-19 ile mücadele etmek için anti-viral hava spreyi veya dezenfektan bileşenleri gibi farklı amaçlar için güvenli ve çevre dostu bir anti-viral ajan olarak düşünülebileceğini göstermiştir (Yang, L. J. ve ark., 2021). Son yıllarda bebeklerde ve beş yaşından küçük çocuklarda rastlanma sıklığı artan el, ayak, ağız hastalığının (HFMD) başlıca iki etkeni enterovirüs 71 (EV71) ve coxsackievirus A16 (CA16)'dır. Bu enfeksiyon etkenlerine karşı kabul edilmiş antiviral tedavi seçeneklerinin olmaması tıbbi bitkilere yönelimin artmasına yol açmıştır. Korilajinin HFMD hastalığının tedavisinde ideal bir antiviral ajan olma olasılığının araştırıldığı bir çalışmanın sonucuna göre; korilajin EV71 ve CA16 etkenlerine karşı belirgin antiviral aktivite göstermiştir. Ayrıca korilajinin antiviral etkisinin EV71'e karşı CA16'dan çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Yeo, SG.ve ark., 2015).

Polifenolik tanenlerin bir üyesi olan korilajinin Streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda göstereceği aktivitenin incelendiği bir araştırmaya göre; korilajin diyabetik sıçanlarda hiperlipidemi, hiperglisemi ve oksidatif stresi iyileştirici etki göstermiştir. Ve araştırmacılar bu antidiyabetik aktivitenin iskelet kası kaynaklı artan periferik glikoz kullanımına ek olarak  $\beta$ -hücre uyarımından kaynaklanabileceğini rapor etmişlerdir (Nandini ve Naik, 2019). *Terminalia catappa* L. bitkisinden izole edilen ana antioksidanlardan biri olan korilajin in vivo ve in vitro olarak değerlendirildiğinde peroksil radikali ve ROS gibi değişik radikalleri etkili bir şekilde temizlemiş ayrıca lipid peroksidasyonunu önleyerek güçlü antioksidan etki sergilemiştir. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre korilajin serum AST, ALT ve GST düzeylerini düşürerek ve apoptozu önleyerek hepatoprotektif etki göstermiştir (Kinoshita, S. ve ark., 2007). Korilajinin sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan intrahepatik kolestaz modelinde hepatik koruma sağladığı, antioksidan özellikler gösterdiği ve hepatik dolaşımı düzenleme yeteneğine sahip olduğu belirlenmiştir. Bu da korilajinin kolestazı tedavi etmede potansiyel bir ilaç olabileceğini göstermiştir (Jin, F. ve ark., 2013). Başka bir çalışmada ise korilajinin idrarda kalsiyum oksalat kristallerinin birikim düzeylerini önemli ölçüde azalttığı ve hücreleri apoptoza uğramaktan kurtararak böbrek fonksiyonunu iyileştirdiği bildirilmiştir (Yuan, H. ve ark., 2020). Sheng ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada korilajinin pnömolizin proteinine karşı bariz bir inhibisyon gösterdiğini tespit etmişler ve

*Streptococcus pneumoniae*'nin konakçıya karşı patojenitesini önemli ölçüde azalttığından enfeksiyona karşı yeni bir strateji olabileceğini rapor etmişlerdir (Sheng, Q. ve ark., 2022).



**Şekil 2:** Korilajinin farmakolojik özellikleri (Wang, X. ve ark., 2023).

Sonuç olarak; korilajin elliden fazla bitkide bulunan önemli bir galletandır. Giderek artan sayılarda araştırmacı korilajinin antitümör, hepatoprotektif, antioksidan, antienflamatuar, kardiyoprotektif, antiproliferatif ve antibakteriyel özelliklerine odaklanmış ve çeşitli hastalıkların tedavisinde gösterdiği faydaları bildirmiştir. Ayrıca korilajinin normal doku ve hücrelere karşı düşük toksisite gösterip ciddi anlamda antitümör aktivite göstermesi onu potansiyel bir antikanser ilacı haline getirmiştir. Yapılacak yeni çalışmalarla da korilajinin daha ileri farmakolojik etkilerinin bulunacağı ve tıbbın gelişimine katkı sunacağı öngörülmektedir. Tüm bu terapötik etkileri belgelemek, güvenli ve etkili tedavilerin yenilenmesini sağlamak için deneysel çalışmalar da dahil olmak üzere sürekli araştırmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKÇA

- Bertelli, A., Biagi, M., Corsini, M., Baini, G., Cappellucci, G., & Miraldi, E. (2021). Polyphenols: From theory to practice. *Foods*, 10(11), 2595.
- Fraga, C. G., Croft, K. D., Kennedy, D. O., & Tomás-Barberán, F. A. (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food & function*, 10(2), 514-528.
- Gupta A, Singh AK, Kumar R, Ganguly R, Rana HK, Pandey PK, Sethi G, Bishayee A, Pandey AK. (2019). Corilagin in Cancer: A Critical Evaluation of Anticancer Activities and Molecular Mechanisms. *Molecules*. Sep 19;24(18):3399.
- Huang, J., Lei, Y., Lei, S., & Gong, X. (2021). Cardioprotective effects of corilagin on doxorubicin induced cardiotoxicity via P13K/Akt and NF-κB signaling pathways in a rat model. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 32(2), 79–86.
- Jin, F., Cheng, D., Tao, J. Y., Zhang, S. L., Pang, R., Guo, Y. J., ... & Zhao, L. (2013). Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of corilagin in a rat model of acute cholestasis. *BMC gastroenterology*, 13, 1-10.
- Jucá, M. M., Cysne Filho, F. M. S., de Almeida, J. C., Mesquita, D. D. S., Barriga, J. R. D. M., Dias, K. C. F., ... & Vasconcelos, S. M. M. (2020). Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. *Natural product research*, 34(5), 692-705.
- Khalifa, J., Bourgault, S., & Gaudreault, R. (2023). Interactions of Polyphenolic Gallotannins with Amyloidogenic Polypeptides Associated with Alzheimer's Disease: From Molecular Insights to Physiological Significance. *Current Alzheimer Research*, 20(9), 603-617.
- Kinoshita, S., Inoue, Y., Nakama, S., Ichiba, T., & Aniya, Y. (2007). Antioxidant and hepatoprotective actions of medicinal herb, *Terminalia catappa* L. from Okinawa Island and its tannin corilagin. *Phytomedicine*, 14(11), 755-762.
- Lang, Y., Gao, N., Zang, Z., Meng, X., Lin, Y., Yang, S., ... & Li, B. (2024). Classification and antioxidant assays of polyphenols: A review. *Journal of Future Foods*, 4(3), 193-204.
- Li, X., Deng, Y., Zheng, Z., Huang, W., Chen, L., Tong, Q., & Ming, Y. (2018). Corilagin, a promising medicinal herbal agent. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 99, 43-50.
- Li, X., Li, X., Deng, Y., Chen, L., Zheng, Z., & Ming, Y. (2024). Protective Effect of Corilagin on Alcoholic Liver Injury. *Natural Product Communications*, 19(9), 1934578X241257089.
- Liu, F. C., Yu, H. P., Chou, A. H., Lee, H. C., & Liao, C. C. (2020). Corilagin reduces acetaminophen-induced hepatotoxicity through MAPK and NF-κB signaling pathway in a mouse model. *American Journal of Translational Research*, 12(9), 5597.
- Meng, D., Deng, X., Wu, Y., Wu, J., Zhang, Y., Zhang, J., ... & Che, Y. (2023). Corilagin ameliorates macrophages inflammation in atherosclerosis through TLR4-NFκB/MAPK pathway. *Heliyon*, 9(6).

- Mitra, S., Tareq, A. M., Das, R., Emran, T. B., Nainu, F., Chakraborty, A. J., ... Simal-Gandara, J. (2022). Polyphenols: A first evidence in the synergism and bioactivities. *Food Reviews International*, 39(7), 4419–4441.
- Nandini, H. S., & Naik, P. R. (2019). Action of corilagin on hyperglycemia, hyperlipidemia and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Chemico-biological interactions*, 299, 186-193.
- Nawaz, T., Nawaz, S., Khalid, W., & Mohamedahmed, K. A. (2023). Dietary phytochemicals beneficial to obesity and cancer management: A review. *International Journal of Food Properties*, 26(1), 2006-2024.
- Qin, X., Liu, J., Pan, D., Ma, W., Cheng, P., & Jin, F. (2021). Corilagin induces human glioblastoma U251 cell apoptosis by impeding activity of (immuno) proteasome. *Oncology Reports*, 45(4), 34.
- Shah, M. D., & Iqbal, M. O. H. A. M. M. A. D. (2018). Antioxidant activity, phytochemical analysis and total polyphenolics content of essential oil, methanol extract and methanol fractions from *Commelina nudiflora*. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*, 10(8), 36-43.
- Shawon, S. I., Reyda, R. N., & Qais, N. (2024). Medicinal herbs and their metabolites with biological potential to protect and combat liver toxicity and its disorders: A review. *Heliyon*.
- Sheng, Q., Hou, X., Wang, N., Liu, M., Zhu, H., Deng, X., Liang, X., & Chi, G. (2022). Corilagin: A Novel Antivirulence Strategy to Alleviate *Streptococcus pneumoniae* Infection by Diminishing Pneumolysin Oligomers. *Molecules*, 27(16), 5063.
- Tahara, K., Milkowski, C., & Oda-Yamamizo, C. (2024). Elucidation and reconstitution of hydrolyzable tannin biosynthesis. *Plant Biotechnology*, 41(3), 203-212.
- Tan, S., Su, Y., Huang, L., Deng, S., Yan, G., Yang, X., ... & Cheng, J. (2022). Corilagin attenuates osteoclastic osteolysis by enhancing HO-1 and inhibiting ROS. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(7), e23049.
- Tong, F., Zhang, J., Liu, L., Gao, X., Cai, Q., Wei, C., ... & Dong, X. (2016). Corilagin attenuates radiation-induced brain injury in mice. *Molecular neurobiology*, 53, 6982-6996.
- Wang, X., Fisher, D., Pronyuk, K., Dang, Y., & Zhao, L. (2023). Agent in urgent need of clinical practice: corilagin. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 23(16), 1642-1652.
- Wang, Y., Li, B., Liu, G., Han, Q., Diao, Y., & Liu, J. (2023). Corilagin attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury in mice by inhibiting ferritinophagy-mediated ferroptosis through disrupting NCOA4-ferritin interaction. *Life sciences*, 334, 122176.
- Wu, C., Huang, H., Choi, H. Y., Ma, Y., Zhou, T., Peng, Y., ... & Yang, X. (2021). Anti-esophageal cancer effect of corilagin extracted from *phmlanthi fructus* via the mitochondrial and endoplasmic reticulum stress pathways. *Journal of Ethnopharmacology*, 269, 113700.
- Xie, J., Shang, L., Liu, C., Mao, J., He, C., Luo, M., ... & Zhao, L. (2024). Corilagin inhibits human cytomegalovirus infection and replication via activating the cGAS-STING signaling pathway in vitro and in vivo. *International Immunopharmacology*, 143, 113401.

- Xu, Z., Jiang, Y., Shan, T., Hu, L., Wu, M., Ji, H., ... & Wang, L. (2025). Study on the Effects and Mechanism of Corilagin on A2780 Cell Apoptosis. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(2), 105.
- Yang, L. J., Chen, R. H., Hamdoun, S., Coghi, P., Ng, J. P., Zhang, D. W., ... & Wong, V. K. W. (2021). Corilagin prevents SARS-CoV-2 infection by targeting RBD-ACE2 binding. *Phytomedicine*, 87, 153591.
- Yeo, S. G., Song, J. H., Hong, E. H., Lee, B. R., Kwon, Y. S., Chang, S. Y., ... & Ko, H. J. (2015). Antiviral effects of Phyllanthus urinaria containing corilagin against human enterovirus 71 and Cocksackievirus A16 in vitro. *Archives of pharmacal research*, 38, 193-202.
- Yuan, H., Zhang, J., Yin, X., Liu, T., Yue, X., Li, C., ... & Wang, Q. (2021). The protective role of corilagin on renal calcium oxalate crystal-induced oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis via PPAR- $\gamma$  and PI3K/Akt pathway in rats. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 68(6), 1323-1331.
- Zhang, J., Li, L., Kim, S. H., Hagerman, A. E., & Lü, J. (2009). Anti-cancer, anti-diabetic and other pharmacologic and biological activities of penta-galloyl-glucose. *Pharmaceutical research*, 26, 2066-2080.

### **BÖLÜM 3**

## **KUZULARDA BAKTERİYEL NEONATAL İSHALLERİN MAKROSKOBİK VE HİSTOPATOLOJİK TANISI**

Doç. Dr. Turan YAMAN<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15169320>

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye.  
Mail: turanyaman@yyu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-8811-9775.





## GİRİŞ

Tanısal patoloji, organların, dokuların ve hücrelerin incelenmesi yoluyla bulaşıcı hastalıkların teşhisi için önemli bir araçtır (Caswell ve Callanan, 2014). Veteriner patolojide kritik bir öneme sahip olan nekropsi, özellikle salgın hastalıkların araştırılmasında yaygın olarak kullanılan önemli bir tanı aracıdır (O'Toole, 2010). Nekropsilerden elde edilen patolojik-morfolojik bulgulara dayalı olarak geniş bir hastalık tablosuna ait makroskobik lezyonlar doğru tanımlanabilir ve yorumlanabilir (King ve ark., 1999; Küker ve ark., 2018). Ekonomik kısıtlamalardan dolayı bazı ticari sürülerde veteriner hekimler nekropsi muayenesinden elde edilen bilgilere dayalı olarak tanı koymak durumunda kalabilirler (Van Metre ve ark., 2000). Bu durumda, yapılan iyi bir nekropsi muayenesi ile yanlış teşhislerin önüne geçilebilir veya belirsiz vakalar çözmeye kavuşturulabilir (Bayer-Garner ve ark., 2002).

Neonatal kuzu ölümleri, ticari koyun sürülerinde refah ve üretim için önemli bir tehdit oluşturmakta ve koyun yetiştiriciliğinde önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Kumar ve ark., 2013). Bundan dolayı bu problemin kontrolü, ekonomik sürdürülebilirlik için en önemli ön koşullardan biridir (Kumar ve ark., 2015). Özellikle bakteri kaynaklı ishal tabloları, koyun yetiştiriciliği olumsuz etkileyen ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. *Clostridium prefringens*, *Escherichia coli* ve *Salmonella* spp. başlıca bakteriyel etkenlerdir (Kumar ve ark., 2013). Bu hastalık etkenlerinden bazıları hayvanın gastrointestinal sisteminde normal olarak bulunur, stres koşulları altında aktive olur ve hastalıklara neden olurken (Nasr ve ark., 2014), bazıları da hayvanlara kontamine yiyecek, su ve aletler yoluyla bulaşır (Kumar ve ark., 2015).

Bu bölüm, küçük ruminantların önemli bir tarım endüstrisi olduğu ülkemizde, kuzularda neonatal ishallerine sebep olan en önemli bakteriyel hastalıklarıyla ilişkili belirgin makroskobik ve histopatolojik bulguları literatürler ışığında kapsamlı olarak gözden geçirmektedir. Bu çalışmada, post-mortem muayenenin kalitesini etkileyen faktörler ve bunların sınırlamaları da tanımlanmıştır.

## **1. POST-MORTEM MUAYENE**

### **1.1. Nekropsinin Önemi**

Hayvan otopsisini olarak da adlandırılan nekropsi, hayvanlarda ölüm nedenlerini teşhis etmek ve hastalık süreçlerini anlamak amacıyla kadavranın belli bir yöntem çerçevesinde açılması ve doku ve organların incelenmesi anlamına gelir (Law ve ark., 2012; Küker ve ark., 2018). Çağdaş veteriner hekimliğinde, teşhis teknolojisindeki önemli ilerlemelere rağmen, nekropsi hala temel bir prosedür olarak güncelliğini korumaktadır (Orakpoghenor ve Terfa, 2024). Günümüzde, nekropsinin kalite kontrol ve hastalık izlemedeki rolü son derece önemlidir (Law ve ark., 2012).

Nekropsi muayenesi ile elde edilen makroskopik-patolojik bulgular, sürüde etkilenen hayvanların vaka geçmişi ve klinik muayenesinden toplanan bilgiler ışığında yorumlandığında salgın hastalıkların araştırılmasında yararlı bilgiler sağlar (Otter ve Davies, 2015). Böylece post-mortem inceleme kesin bir tanı sağlayabilir veya basitçe şüpheli bir durumu ekarte edebilir.

Evcil hayvanların post-mortem muayeneye tabi tutulmasının başlıca nedenleri, öncelikle sporadik vakalarda hayvanların açıklanamayan ölüm nedenini veya sürülerdeki ani artan ölüm oranlarının nedenini belirlemek ve çiftlik hayvanlarında potansiyel olarak epizootik veya zoonotik hastalıkları tespit etmektir (Thomsen ve Houe, 2006). Nekropsinin bir amacı da klinik ile laboratuvar arasında köprü kurmaktır. Patoloji bilgileri, nekropsi sayesinde kullanılabilir hale gelebilir (Berkin ve Alçığır, 2003). Yapılan bir çalışmada, bir süt sığırcılığı sürüsünden 94 hayvanın ölümü değerlendirmiş ve vakaların %55'inde ante-mortem ve post-mortem teşhisler arasında uyum bulunmuştur (McConnel ve ark., 2009).

### **1.2. Vaka Yaklaşımı**

Vaka yaklaşımı gösterilirken, ölüm nedenini veya nedenlerini araştırmada nekropsinin en iyi yaklaşım olup olmadığı öncelikle değerlendirilmelidir. Örneğin canlı kuzulardan ishal salgınının nedenini araştırmak için dışkı örneği toplamak maliyet açısından daha uygun olabilir (Otter ve Davies, 2015).

Post-mortem incelemeye başlamadan önce iyi bir dış inceleme yapılmalı, akabinde tekniğinin göre nekropsi uygulanarak detaylı inceleme gerçekleştirilmelidir. Dış bakıda hayvanın yaşı, besi durumu, gözlemlenebilir

lezyonların varlığı ve dış parazitlerin mevcudiyeti gibi durumlar öncelikle değerlendirilmeye alınmalıdır (Berkin ve Alçığır, 2003).

Vaka yaklaşımında hayvanın yaşı önemli faktörlerden biridir. Örneğin tanı ile ilgili ek bilgi elde etme olasılığı yetişkin hayvanlar için önemli ölçüde daha yüksektir. Yetişkin hayvanlar genellikle daha yüksek ekonomik değere sahip oldukları için bu durum genellikle daha net klinik ve patolojik tanıları sağlayan gelişmiş tanı tekniklerinin kullanımını zorunlu hale getirir. Dahası, klinisyenler kesin bir tanı konulana kadar bu hayvanların kesim ya da ötenazi kararını ertelemeyi tercih ederler. Dolayısıyla bu durum yetişkin hayvanlarda belirsiz vaka sayısını azaltır (Wäsle ve ark., 2017). Genç hayvanlarda ve özellikle yenidoğanlarda ise, ölümlerin başlıca nedenleri genellikle enfeksiyöz patojenlerden kaynaklı solunum ve sindirim bozukluklarına atfedilmiştir (Gulliksen ve ark., 2009; Blanchard, 2012). Post-mortem muayene bu patojenleri tanımlayamazsa, vakalar genellikle çözülememiş olarak kalır veya ek bilgi edinilemeyen vakalar olarak kayda geçer (Wäsle ve ark., 2017). Bu bakımdan yenidoğanlarda vakaların çözümü açısından post-mortem muayene ile tanı yönelimi son derece önemlidir.

Patolojik incelemenin kalitesini açıkça etkileyen diğer bir faktör de, gerçekleştirilen otopsi incelemesinin türüdür. Kısmi otopsi incelemesi yapıldığında patolojik tanı konulmayan vaka sayısının, tüm karkasın post-mortem incelemeye tabi tutulduğu vakalarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Wäsle ve ark., 2017). Ayrıca önemli değişiklikleri gözden kaçırmamak için otopsinin her zaman aynı rutini izleyerek metodik olarak yapılması da bir diğer konu olarak söylenebilir (King ve ark., 1999).

### 1.3. Ölüm Belgeleri

Ölümden sonra geçen süreye bağlı olarak ortaya çıkan ve ölüm belgeleri olarak isimlendirilen birçok değişiklik nekropsi uygulamasında dikkat edilmesi gereken öncelikli konular arasındadır (Otter ve Davies, 2015). Ölüm belgelerini, ölüm nedenine bağlı olarak şekillenen patolojik-morfolojik değişiklik olarak yorumlama durumu yanlış tanıları neden olabilir. Çünkü bunlardan bazıları doku ve organlarda önemli morfolojik değişikliklere neden olur. Örneğin bağırsaklardaki hipostatik konjesyon fokal hemorajilere çok benzer, bunun intravital dönemdeki hemorajik enteritisten farklarının ortaya konması lazım (Berkin ve Alçığır, 2003). Psödomelanozis (kokuşma lekeleri) gibi karın duvarı, karaciğer, böbrekler, bağırsaklar, periton ve büyük

damarların intimasında kirli yeşil ya da kahve-siyahımsı renk değişiminin oluşması veya imbibisyo gallic (safra imbibisyonu) gibi doku ve organların sarı renge boyanması şeklinde çok sayıda ölüm belgesi mevcuttur (Berkin ve Alçığır, 2003). Bu renk değişikliklerinin ölüm belgeleri oldukları bilinmelidir.

Bir diğer ölüm belgesi olan otoliz de bir karkası uygunsuz hale getirebilir, çürük bir koku ve karında şişkinlik olası göstergeleridir. Karkaslar, daha sıcak aylarda kıştan daha hızlı otolize olur; ancak, iyi yağ örtüsüne sahip olanlar, yılın en soğuk zamanında bile vücut ısısının tutulması nedeniyle 24 saat içinde muayene için uygunsuz hale gelebilir. Bir hayvanın antibiyotik tedavisi almış olması, bazı bulguları maskelenmiş olması anlamına gelebilir. Bir hayvan ölümden hemen sonra muayene edilmediği sürece, karın bölgesinin gazlı gerginliği muhtemelen antemortem timpanilerden ziyade bakteriler tarafından ölümden sonra gaz üretimini gösterir (Otter ve Davies, 2015). Bu postmortal timpanilerin, antemortem olarak meydana gelen timpanilerden ayırımının yapılması gerekir (Yener ve ark., 2016).

## **2. KUZULARDA İSHAL**

### **2.1. Genel Bakış**

İshal, her yaştan kuzuda yaygın olarak görülebilir ve genellikle suboptimal üretimle ilişkili olduğu için önemlidir. Yönetim uygulamalarındaki iyileştirmelere ve önleme ve tedavi stratejilerine rağmen ishal hala yenidoğan ruminantları etkileyen en yaygın ve maliyetli sorun olmaya devam etmektedir (Yener ve ark., 2016). Kuzu ve oğlaklarda ishal genellikle karmaşık ve çok faktörlü bir sendrom olarak tanımlanmıştır (Benavides ve ark., 2015). Etiyolojik faktörler, kuzuların yaşına ve yönetim sistemine göre değişiklik gösterir. Genellikle bakteriyemi, parazitemi ve endotoksemiye bağlı olarak şekillenebildiği gibi diyet değişiklikleri veya beslenme dengesizlikleriyle ilişkili olarak ta meydana gelebilir (Sargison, 2004).

Kuzularda bakteri kaynaklı ishaller, kolon ortamının bozulmasından sorumlu olan bağırsak florasındaki değişikliklerden kaynaklanan ciddi bir sağlık sorunudur. Bu sorun düşük büyüme oranları, yetersiz beslenme ve dehidratasyona bağlı ölümlere yol açarak ekonomik kayıplara neden olur (Kong ve ark., 2019). Bir sürüde bulaşıcı etkenlerle ilişkili ishal, söz konusu potansiyel enteropatojenlerin çok sayıda olması ve etiyolojik tanıyı doğrulamanın zorluğu nedeniyle genellikle yönetilmesi zor bir durumdur

(Javed ve ark., 2012). *E coli*, *Salmonella* spp. ve *Clostridium* spp. gibi kuzularda bulaşıcı ishal ile ilişkili birçok bakteriyel etken vardır (Stanger ve ark., 2018).

İshal sorununun en iyi şekilde yönetilmesini sağlamak için doğru bir tanının hayati önem taşıdığı belirtilmiştir. İshale neden olabilen farklı patojenlerle enfekte olmuş kuzulardaki klinik belirtiler ve patolojik değişiklikler genellikle spesifik değildir. Bununla birlikte, kuzu ishaline neden olan patojenlerde coğrafi çeşitlilik olması da bu patojenleri doğru bir şekilde tanımlamayı zorlaştırır (Holland, 1990). Kuzularda ishali tanıması, ishali başlama hızına, dışkının rengi ve kokusu gibi klinik özelliklere ve izole edilen patojenin morfolojik özelliklerine dayanmaktadır.

Ancak, tanısal doğruluğu garanti etmek zordur (Li ve ark., 2023). Bu nedenle hayvanların klinik muayenesi, laboratuvar araştırması için uygun örneklerin toplanması ve post-mortem muayeneye son derece önemlidir (Sargison, 2004). Özellikle otoliz ve bağırsağın sekonder bakteriyel istilası ölümden sonraki dakikalar içinde başladığından, nekropsi yapılacak kuzulardan hemen alınan doku örneklerinin güvenilir tanı materyali olabileceği ifade edilmiştir (Berkin ve Alçıgır, 2003). Ek olarak, ishali kuzuların bağırsağında meydana gelen histopatolojik değişikliklerin analiz edilmesi, bu hastalığın doğru tanısı ve zamanında önlenmesi ve kontrolü için önemlidir (Li ve ark., 2023).

İshali hayvanlarda belirli ortak bazı semptomlar görülmektedir. Tüm türlerde ishali en önemli belirtileri hayvanların susuz kalmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Cildin elastikiyeti kaybolmuştur, gözler çöktür. Perineal bölge dışkı ile bulaşık olabilir. İshali hayvanlar erken evrede emmeye devam ettikleri için midede bir süt pıhtısı bulunabilir. Ancak kronik vakalarda yağların seröz atrofisi ve kaşeksi olgusu görülebilir. İnce bağırsağın dilatedir ve duvar yapısı incelmıştır (Jubb ve ark., 2012).

## 2.2. Predispoze Faktörler

Birçok araştırmacı farklı hastalıkların patogenezinde ve semptomların şiddetlenmesinde oksidatif stresin kritik rolüne atıfta bulunmuştur (Nasr ve ark., 2014). Hayvanların aşırı sıcak ve kalabalık ahırlarda barındırılması, soğuk sütle besleme, düzensiz besleme rejimi, annede düşük süt üretimi, emmeme veya ek gıdaya başlamama ve ağız sulanması gibi spesifik olmayan bakımla ilişkili hastalıklar ve A vitamini eksikliği gibi durumlar intestinal mikrofloranın bozulmasına neden olabilen önemli stres faktörleridir Ayrıca

Rotavirüs, Coronavirius ve Cryptosporidium gibi diğer enfeksiyöz etkenler, bakteriyel enteritiser için başlıca predizpose faktörler olarak önce çıkmaktadır (Çiftçi ve ark., 2021).

### 3. BAKTERİYEL NEONATAL İSHALLER

21 günlük veya daha küçük kuzularda dehidratasyona, metabolik asidoza ve elektrolit kaybına neden olan neonatal ishal, önemli morbidite ve mortalite nedenidir (Andrés ve ark., 2007). İshalden etkilenen kuzularda gelişim geriliği, bu hayvanların tedavisi için yapılan harcamalar ve artan mortaliteleri maliyetli ekonomik kayıplara neden olur (Gokce ve Erdogan, 2009). Yaşamın ilk ayında ishalin yaygın bakteriyel nedenleri *Clostridium* spp., *Escherichia coli* ve *Salmonella* spp.'dir (Tzipori ve ark., 1981; Holland, 1990).

#### 3.1. Enterik Clostridial Enfeksiyonlarla İlişkili Hastalıklar

*Clostridium perfringens* (*Cl. perfringens*) toprak, kirli yem ve ruminantların gastrointestinal sistemlerinde yaşayan anaerobik, gram pozitif, hareketsiz ve spor oluşturan bir bakteridir. Bu bakteri koyun, keçi ve diğer hayvan türlerinde çoğu genel olarak enterotoksemi olarak adlandırılan hastalığa neden olur. Enfeksiyon, koyun, keçi ve sığırlarda yaygın ve ekonomik olarak önemli bir hastalıktır (Underwood ve ark., 2015). Kars yöresindeki ishal olgularında *Cl. perfringens* ve toksinlerinin rolünü belirlemek amacıyla toplam 56 ishali dışkı örneğinin incelendiği bir çalışmada, örneklerinin %57 (32/56)'sinin *Cl. perfringens* alfa, beta ve epsilon toksinlerinin en az biri yönünden pozitif olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, ülkemizdeki neonatal kuzu ishallerinin etiyolojisinde *Cl. Perfringens*'in yaygın olarak yer aldığını ve yüksek oranda morbidite ve mortaliteden sorumlu olabileceğini göstermesi açısından önemlidir (Gokce ve ark., 2010).

Bağırsak ortamında normal olarak bulunabilen etken, bağırsak ortamının diyetle veya diğer faktörlerdeki ani değişikliklere bağlı olarak hızla çoğalır ve sistemik dolaşıma emilen ve konak üzerinde etkilere neden olan güçlü toksinleri üretir (Yener ve ark., 2016). Toksinler arasında alfa (hemolitik), beta (nekrotizan), epsilon ve iota bulunur. *Cl. perfringens*'in A, B, C, D ve E ile belirtilen beş tipi vardır. Bu tipler kapsadıkları letal toksinlere göre tanımlanırlar (Tablo-1).

**Tablo 1:** *Cl. perfringens*'in dört ana ekzotoksin (alfa, beta, epsilon ve iota) için genlerin varlığına göre beş toksinotipe sınıflandırılması.

<i>Cl. Perfringens</i> tip	Toksin geni			
	<i>Alfa</i>	<i>Beta</i>	<i>Epsilon</i>	<i>Iota</i>
Tip A	+	-	-	-
B	+	+	+	-
C	+	+	-	-
D	+	-	+	-
E	+	-	-	+

+, toksin geni mevcut; -, toksin geni mevcut değil (Jubb ve ark., 2012).

Alfa toksini, hücre zarları üzerinde etki eden, hemoliz ve hücrelerin nekrozuna neden olan bir lesitinaz iken Beta toksini, henüz bilinmeyen bir mekanizma yoluyla bağırsak nekrozuna ve ara sıra çeşitli nörolojik etkilere neden olan bir toksindir. Epsilon toksini, enzimatik sindirimle aktive edilen nispeten inaktif bir prototoksin olarak üretilir. Epsilon toksini ayrıca, çoğunlukla artan vasküler geçirgenliğin sonucu olan nörolojik ve solunum etkilerine neden olan bir toksindir (Jubb ve ark., 2012).

### 3.1.1. *Cl. Perfringens* Tip A

Hastalık hemolizle karakterizedir ve alfa toksin üreten *Cl. perfringens* tip A'nın neden olduğu düşünülmektedir. Alfa toksin bir kez kan dolaşımına emildikten sonra ölümcül hemolize neden olur. Bu toksin ayrıca şok ve organ yetmezliğine katkıda bulunan endotel hücre hasarına ve trombosit agregasyonuna neden olur (Van Metre ve ark., 2000). Genellikle hızlı bir klinik seyir tanımlanmaktadır. Kuzular klinik belirtilerin başlangıcından itibaren 12 saatten fazla süre geçmeden ölü bulunmakta veya hayatta kalmaktadır (McGowan ve ark., 1958). Klinik olarak depresyon, artmış kalp ve solunum hızı, güçsüzlük, anemi, sarılık ve hemoglobüri, kırmızı dışkı ve karın ağrısı ile karakterizedir (Lewis, 2000; Giannitti ve ark., 2014). Kırmızı renkli idrar, intravasküler hemolizden kaynaklanan hemoglobüri sonucudur. Bakır zehirlenmesi ve leptospiroz gibi hastalıklar, bu hastalık için ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken başlıca hastalıklardır (Van Metre ve ark., 2000).



Otopside sarılık, anemi, hemoglobinürik nefrozis ve şiddetli intravasküler hemoliz ile ilişkili diğer değişiklikler belirgindir (Giannitti ve ark., 2014). Vakaların büyük bir kısmında genişlemiş, soluk ve/veya hafif sarımsı ve ufalanan karaciğer tanımlanmıştır. Daha az sabit bulgular arasında akciğer ödemi ve bronşların/trakeanın lümeninde köpük ile kızarıklık ve endokard, epikard veya peritonda peteşi gibi bulgular vardır (McGowan ve ark., 1958). Hemoliz ve hemoglobinüri nedeniyle idrar kesesinde kırmızı idrar bulunabilir (Uzal ve ark., 2022). Böbrekler koyu kırmızı-kahverenkli ve korteksi yumuşaktır. Enteritis bulguları, otolizin hızlı şekillenmesi nedeniyle maskelenir ve kadavrada kokuşma erken başlar (Yener ve ark., 2016).

Mikroskopik olarak en belirgin değişiklikler, her ikisinin de muhtemelen akut intravasküler hemoliz ve anemiyle ilişkili olduğu sanılan sentrilobüler hepatik nekroz ve hemoglobinürik nefrozdur (Songer, 1996). Histolojik olarak, hemoglobinüri ile ilişkili akut tübüler hasar böbrek lezyonlarının ayırt edici özelliğidir. Kortikal tübüler epitel hücrelerinde çeşitli derecelerde şişme, intrasitoplazmik hiyalin damlacıkları, nekroz ve dökülme görülür. Bu değişiklikler en belirgin şekilde proksimal ve daha az ölçüde distal kıvrımlı tübülleri etkiler.

Sentrilobüler hepatoselüler şişme, vakuolleşme ve nekroz yaygın bir bulgudur ve muhtemelen hemolize sekonder hipoksinin bir sonucudur (Uzal ve ark., 2022). Histopatolojik değişiklikler arasında dalakta ve akciğerde konjesyon ve ödem bulunur (Giannitti ve ark., 2014).

### **3.1.2. *Cl. Perfringens* Tip B**

*Cl. perfringens* tip B alfa ve beta toksinleri ürettiğinden hem hemorajik enteritise hem de sistemik damar hasarına neden olarak kuzularda “kuzu dizanterisi” olarak bilinen hastalığa neden olur (Çiftçi ve ark., 2021). Hastalık genellikle 2 haftalıktan küçük kuzularda görülür ve hemorajik enteritis ile karakterizedir. Etkilenen kuzularda ayağa kalkmada zorluk, karın ağrısı ve sıvı ve kanlı dışkılama belirtileri görülür (Rahman ve ark., 2013). Süt emmede isteksizlik ve uzun süre yerde yatma gibi diğer klinik belirtiler de görülebilir. Ancak klinik belirtiler olmadan da ölümler gerçekleşebilir (Yener ve ark., 2016). Hastalık, yüksek düzeyde biyogüvenlik sağlanarak, rutin olarak farklı tipte testler yapılarak *Cl. perfringens* için pozitif kuzuların taranmasıyla kontrol altına alınması mümkün olabilir (Rahman ve ark., 2013).

Nekropside en çarpıcı lezyon yaygın hemorajik enteritistir. Periton boşluğunda genellikle az miktarda seröz veya kanlı sıvı bulunur. Hastalık

uzun sürerse ülserler şekillenir. Perakut olgularda birkaç küçük nekroz odağı görülür. Fibrin kitleleri lokal mezenterial ve intestinal yapışmalara yol açar. Mezenterial torsiyon bildirilen diğer bulgulardan birisidir. Üç-dört gün yaşayan kuzularda kanama çok azdır ya da hiç görülmez (Çiftçi ve ark., 2021). Diğer organlarda bulunan lezyonlar şiddetli toksemi ile ilişkili lezyonlardır. Karaciğer genellikle soluk ve gevrektilir. Böbrekler toksik dejenerasyondan dolayı büyümüş, ödemli, soluk ve yumuşak olabilir. Dalak normal veya hafif büyümüş olabilir. *Cl. perfringens* tip B, alfa ve beta toksinlerine ek olarak epsilon toksini üretir. Bu toksine maruz kalmanın neden olduğu kan damarı hasarı nedeniyle, *Cl. perfringens* tip B'den etkilenen kuzularda perikard içinde fibrin açısından zengin berrak jelatinimsi sıvı ve fokal simetrik ensefalomalazi tanımlanmıştır (Uzal ve ark., 2016).

Histolojik olarak bağırsak duvarında hemoraji ve peritona kadar uzanan nekroz alanları görülen başlıca bulgulardandır. Nekrotik alanlarda basillere rastlanmakla birlikte yangısal hücrelerin sayısı azdır (Uzal ve Songer, 2008).

### 3.1.3. *Cl. Perfringens* Tip C

*Cl. perfringens* tip c'nin neden olduğu bağırsak enfeksiyonu, evcil hayvanlarda ve insanlarda nekrotizan enterit veya enterokolit'e neden olur. Hastalık çoğunlukla yeni doğmuş bireylerde veya çeşitli hayvan türlerinde görülür. Kuzularda tip c enfeksiyonu hemorajik enterit olarak adlandırılırken, yetişkin koyunlarda ölümün çok ani olması nedeniyle "struck" terimi kullanılır (Uzal ve ark., 2016). Yaşamlarının ilk birkaç gününde hastalığa yakalanan yavrular çoğunlukla ölü bulunur. Hasta kuzularda titreme, karın ağrısı, karın şişkinliği ve bitkinlik vardır (Çiftçi ve ark., 2021). Yeni doğan yavruda tip C enfeksiyonunun meydana gelmesi için, organizmanın sindirim sistemine yutma yoluyla girmesi gerekir. Bu, organizmayı taşıyan anneyi emmek veya çevredeki kontamine nesnelere yalamak yoluyla gerçekleşir. Tip A, doğumdan sonraki ilk gün içinde yenidoğanda oluşmaya başlayan normal bağırsak bakteri florasının bir parçası olmasına rağmen, tip C her hayvanda yaygın olarak bulunmaz. Bağırsak bakteri florasının dengesizliğine neden olan ve C tipinin çoğalmasına, toksin üretmesine ve hastalığın patogenezini başlatmasına izin veren faktörlerin gerekli olduğu belirtilmiştir (Bergeland, 1972).

Nekropsi bulgusu olarak bağırsakta kataral ya da akut hemorajik enteritis şekillenir. En belirgin değişiklikler jejunum ve ileum lümenlerinde kan bulunmasıdır (Çiftçi ve ark., 2021). Bazen jejunumun bir segmentinde

sadece mukozada birkaç küçük ülserasyon, bağırsak duvarında ödem ve akut hiperemi vardır. Bağırsakta oluşan mukoza nekrozları kuzu dizanterisinde olduğu gibi strangülasyonu (bağırsak boğumlanması) düşündürür (Yener ve ark., 2016).

Histopatolojik olarak hastalığın lezyonu şiddetli nekrotizan ve hemorajik enterittir. Nekroz genellikle villöz uçlarda başlar ve hızla villusların daha derin kısımlarına ve kriplere doğru ilerler. Submukoza, hiperemi ödem ve hemoraji sonucu genişler. Mukozanın lamina propriasında ve submukozada hafif ile orta sayıda nötrofil, lenfosit, plazma hücresi ve histiyosit bulunabilir. (Uzal ve ark., 2016).

### **3.2. *Escherichia Coli* ile İlişkili Hastalıklar**

*Escherichia coli* (*E. Coli*), birçok hayvanın bağırsak sisteminde bulunan önemli bir patojendir (Kaper ve ark., 1996). Hastalık her yaş grubundaki koyunda bulunmasına rağmen, en çok emziren ve sütten kesilen kuzularda görülür. Kuzularda toksin kaynaklı bağırsak enfeksiyonları endişe verici boyutta yüksek morbidite ve mortalite oranlarına varabilir ve koyun çiftçiliği endüstrisinin sağlıklı gelişimini ciddi şekilde tehlikeye atabilir (Kopic ve Geibel, 2010). Yeni doğan kuzularda hatalı sıvı regülasyonu, zayıf vücut direnci ve gastrointestinal sistemdeki düzensiz flora etkenin vücuda girişini kolaylaştırabilen predispoze faktörlerdir (Lee ve ark., 2022).

*E. Coli*, hayvanlarda hastalığa neden olan çeşitli virülans özelliklere sahiptir. Bunların başlıcaları mukozaya kolonizasyonu veya yapışması, enterositlerin metabolik işlev bozukluğuna veya ölümüne neden olması, lokal veya sistemik damar sistemini etkilemesi veya septisemiye neden olması şeklindedir. Virülans faktörünün türüne ve konak klinik semptomlarına göre yenidoğan çiftlik hayvanlarında ishalin başlıca nedeni olarak kabul edilen *E. coli*, Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), Shiga toksin üreten *E. coli* (STEC), Enteropatojenik *E. coli* (EPEC) ve Entero-invaziv *E. coli* (EIEC) gibi alt tiplere ayrılır (Badouei ve ark., 2014).

#### **3.2.1. Enterotoksijenik *E. Coli* (ETEC)**

Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), yenidoğan hayvanlarda ishalin başlıca nedeni olup hayvanlarda önemli morbidite ve mortaliteye neden olan neonatal ishal ile ilişkili en yaygın gruptur. Bu *E. coli* suşuna virülans kazandıran iki önemli özellik vardır. Bunlar bağırsakta kolonileşme yeteneği ve bağırsak mukozası tarafından elektrolit ve su salgılanmasını uyaran toksinler üretme

kapasitesidir. Hastalığın ortaya çıkması için kolonizasyon ve enterotoksin üretimi birlikte gerçekleşmelidir (Peek, 2001). Bağırsakta kolonileşmeyi sağlayan ince bağırsak mikrovilluslarındaki adhezin-ligand etkileşimidir. Bu, bakterilerin mikrovilluslara morfolojik olarak tahribatsız bir şekilde bağlanmasıyla sonuçlanır (Ørskov ve Ørskov, 1990). ETEC bakterileri salgılamayı artırıp emilimi azaltarak enterositlerin işlevlerini değiştiren enterotoksinler salgılar. Sonuç olarak ETEC'in ana virülans özellikleri adhezinler (öncelikle fimbria veya pili adı verilen saç benzeri uzantılar) ve enterotoksinlerdir (Nagy ve Fekete, 2005). Klinik tablo, çeşitli derecelerde ishal, dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, asidoz, hiperkalemi, dolaşım yetmezliği, şok ve ölümle sonuçlanır (Radostits ve ark., 2000).

ETEC Enfeksiyon, doku kesitlerinde bu sendromun diğer enfeksiyöz nedenlerinden şiddetli villus atrofisinin olmaması ve distal ince bağırsaktaki villus yüzeylerinde bakteri kolonizasyonu ile yapılır. Bağırsak kolonizasyonu, *E. coli*'nin histolojik olarak ta görülebilen ince bağırsak villuslarındaki enterositlerin yüzeyine yapışması ve orada çoğalmasıyla oluşur. Bakteriler, mukozaya yapışarak normal peristaltik temizleme mekanizmalarına direnebilirler. ETEC sonucu meydana gelen ishal tablosunda histopatolojik olarak çok az bir inflamasyon şekillenir ve mukoza yapısında çok az veya hiçbir değişiklik görülmez. Nekropside enteritin belirgin makroskobik bulguları meydana gelmez (Moon, 1997).

### 3.2.2. Enteropatojenik *E. Coli* (EPEC)

EPEC, dünya çapında, tüm hayvanlarda ve insanlarda özellikle beş yaş altı çocuklarda ishalin başlıca nedenlerinden biridir (Lanata ve ark., 2013). EPEC'in temel özelliği bağırsak mukozasındaki belirli hücrelere yapışmasıdır. Membran mikrovilluslarında lezyonlara ve epitel hücrelerine yapışarak çeşitli bozukluklara neden olur. EPEC, epitele bağlanma ve epiteli silme gibi karakteristik bir mekanizma yoluyla mukozaya doğrudan zarar verir. EPEC ayrıca Shiga toksin üretiminin olmaması ile karakterize edilir (Kaper ve ark., 1996). EPEC, insanlarda hayvanlardan daha yaygındır ancak domuzlarda, köpeklerde ve tavşanlarda önemlileridir (Holland,1990).

### 3.2.3. Shiga Toksini Üreten *Escherichia Coli* (STEC)

STEC, serolojik olarak çeşitlilik gösteren, gıda kaynaklı yeni patojenlerdir ve semptomsuz taşıyıcılıktan hemorajik kolite ve hatta insanlarda hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura gibi yaşamı tehdit eden sonuçlara kadar çeşitli insan hastalıklarının önde gelen

nedenidir (Hussein, 2007; Ramamurthy, 2008). Evcil geviş getiren hayvanlar, özellikle koyun ve sığırlar, STEC'in iyi bilinen rezervuarlarıdır (Caprioli ve ark., 2005). STEC, Shiga toksinleri (stx 1 ve stx 2) adı verilen iki faj kodlu sitotoksine sahiptir. Epidemiyolojik çalışmalar, stx 2'nin daha yaygın olarak ciddi insan hastalıklarıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Friedrich ve ark., 2002).

### 3.2.4. Enteroinvaziv *E. Coli* (EIEC)

Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC) suşları, küçük ve büyük bağırsağın yüzey enterositlerini istila etme yeteneğine sahiptir. Mukoz membranın iç kesimlerinde kan yolu üzerinden enterositlere penetre olarak ince ve kalın bağırsağın mukoz membranına tutunur. Lenfatik ve kan sisteminde çoğalmaları ile oluşan endotoksinler koliseptisemiye neden olur. Fagositoz ve aktive edilmiş komplement sisteminden kapsülleri aracılığıyla kurtularak patojenitelerini gösterirler (Omerovic ve ark., 2017). Deneysel olarak enfekte olmuş domuz yavrularında ishal, gri-sarı, sulu ve küçük pıhtılar içerir. Brüt bulgular dikkat çekici olmayabilir veya bağırsak, çoğu ishali domuz yavrusuna kıyasla tıkalı görünebilir (Jubb ve ark., 2012).

## 4. SONUÇ

Yönetim uygulamalarında ve önleme ve tedavi stratejilerinde önemli gelişmelere rağmen, neonatal ishaller yeni doğan kuzuların en yaygın ve maliyetli problemi olmaya devam etmektedir. Neonatal ishallerde, hastalığın önlenmesi ve yönetimi konusunda uygun tavsiyelerde bulunulabilmesi için doğru tanı gereklidir. Değişikliğe uğramış dokuların makroskopik veya histopatolojik olarak incelenmesi, bulaşıcı hastalıkların teşhisi için değerli ve yararlı bilgiler sağlayabilir. Tanısal patoloji her durumda hastalığın kesin teşhisini sağlayamasa da, karşılaşılan lezyonlara dayanarak geçici bir teşhise yön verebilir veya bunu önerebilir ve etiyolojik bir teşhise ulaşmak için daha fazla analize ihtiyaç duyulmasını büyük ölçüde daraltabilir. Bu süreçte, çeşitli patolojik olayların hayvan vücudunun çeşitli organlarında veya dokularında nasıl ortaya çıktığını bilmek esas öncelikli konudur. Histoloji, patolojide en yaygın kullanılan tanı araçlarından biridir. Histolojik incelemenin yapılması, patolojik tanısı olmayan vaka sayısını önemli ölçüde azaltmış olur.

## KAYNAKÇA

- Andrés, S., Jiménez, A., Sánchez, J., Alonso, J. M., Gómez, L., Lopez, F., Rey, J. (2007). Evaluation of some etiological factors predisposing to diarrhoea in lambs in “La Serena” (Southwest Spain). *Small Ruminant Research*, 70(2-3), 272-275.
- Badouei, M. A., Lotfollahzadeh, S., Arman, M., Haddadi, M. (2014). Prevalence and Resistance Profiles of Enteropathogenic and Shiga ToxinProducing *Escherichia coli* in Diarrheic Calves in Mashhad and Garmsar Districts, Iran. *Avicenna Journal of Clinical Microbiology and Infection*, 1(3), 22802-22802.
- Bayer-Garner, I. B., Fink, L. M., Lamps, L. W. (2002). Pathologists in a teaching institution assess the value of the autopsy. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 126(4), 442-447.
- Benavides, J., González, L., Dagleish, M., Pérez, V. (2015). Diagnostic pathology in microbial diseases of sheep or goats. *Veterinary microbiology*, 181(1-2), 15-26.
- Bergeland, M. E. (1972). Pathogenesis and immunity of *Clostridium perfringens* type C enteritis in swine.
- Berkin, Ş., Alçıgır, G. (2003). Nekropsi yöntemi, Medisan yayınevi, Ankara.
- Blanchard, P. C. (2012). Diagnostics of dairy and beef cattle diarrhea. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 28(3), 443-464.
- Caprioli, A., Morabito, S., Brugère, H., Oswald, E. (2005). Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and modes of transmission. *Veterinary research*, 36(3), 289-311.
- Caswell, J. L., Callanan, J. J. (2014). The intriguing pathology of infectious diseases. *Veterinary Pathology*, 51(2), 313-314.
- Çiftçi, M. K., Ortatlı, M., Erer, H., Hatipoğlu, F., Özdemir, Ö. (2021). Veteriner sistemik patoloji, 1. Cilt, 5. Baskı, Nobel tıp kitapçıları, Konya
- Friedrich, A. W., Bielaszewska, M., Zhang, W. L., Pulz, M., Kuczius, T., Ammon, A., Karch, H. (2002). *Escherichia coli* harboring Shiga toxin 2 gene variants: frequency and association with clinical symptoms. *The Journal of infectious diseases*, 185(1), 74-84.
- Giannitti, F., Rioseco, M. M., García, J. P., Beingsesser, J., Woods, L. W., Puschner, B., Uzal, F. A. (2014). Diagnostic exercise: Hemolysis and sudden death in lambs. *Veterinary pathology*, 51(3), 624-627.
- Gokce, E., Erdogan H. M. (2009). An epidemiological study on neonatal lamb healthy. *Kafkas University Veterinary Faculty Journal*, 15(2): 225236.

- Gokce, E., Unver, A., Erdoğan H. M. (2010). İshalli neonatal kuzularda enterik patojenlerin belirlenmesi. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 16(5).
- Gulliksen, S. M., Lie, K. I., Løken, T., Østerås, O. (2009). Calf mortality in Norwegian dairy herds. Journal of dairy science, 92(6), 2782-2795.
- Holland, R. E. (1990). Some infectious causes of diarrhea in young farm animals. Clinical microbiology reviews, 3(4), 345-375.
- Hussein, H. S. (2007). Prevalence and pathogenicity of Shiga toxin-producing Escherichia coli in beef cattle and their products. Journal of animal science, 85(suppl\_13), E63-E72.
- Javed, S., Rafeeq, M., Tariq, M. M., Awan, M. A., Rashid, N., Mumtaz, A. (2012). Study on in-vitro biochemical growth characterization and assessment of hemolytic toxin of Clostridium perfringens type B and D. Pakistan Journal of Zoology, 44(6).
- Jubb, K. V. F., Kennedy, P. C., Palmer, N. (2012). Pathology of domestic animals. Academic press.
- Kaper, J. B., Nataro, J. P., Mobley, H. L. (2004). Pathogenic escherichia coli. Nature reviews microbiology, 2(2), 123-140.
- King, J. M., Roth-Johnson, L., Dodd, D. C., Newsom, M. E. (2014). The Necropsy Book: A guide for veterinary students, residents, clinicians, pathologists, and biological researchers. The Internet-First University Press.
- Kong, L. C., Wang, B., Wang, Y. M., Hu, R. G., Atiewin, A., Gao, D., ... & Ma, H. X. (2019). Characterization of bacterial community changes and antibiotic resistance genes in lamb manure of different incidence. Scientific Reports, 9(1), 10101.
- Kopic, S., Geibel, J. P. (2010). Toxin mediated diarrhea in the 21st century: the pathophysiology of intestinal ion transport in the course of ETEC, V. cholerae and rotavirus infection. Toxins, 2(8), 2132-2157.
- Kumar, S., Jakhar, K. K., Mishra, S. K., Purohit, B. S. R. (2013). Pathology of digestive and respiratory tracts disorders in sheep.
- Kumar, S., Jakhar, K. K., Nehra, V., Pal, M. (2015). Pathomorphological and microbiological studies in sheep with special emphasis on gastrointestinal tract disorders. Veterinary World, 8(8), 1015.
- Küker, S., Faverjon, C., Furrer, L., Berezowski, J., Posthaus, H., Rinaldi, F., Vial, F. (2018). The value of necropsy reports for animal health surveillance. BMC veterinary research, 14, 1-12.
- Lanata, C. F., Fischer-Walker, C. L., Olascoaga, A. C., Torres, C. X., Aryee, M. J., & Black, R. E. (2013). Child Health Epidemiology Reference Group of the

- World Health Organization and UNICEF. Global causes of diarrheal disease mortality in children < 5 years of age: a systematic review. *PloS one*, 8(9), e72788.
- Law, M., Stromberg, P., Meuten, D., Cullen, J. (2012). Necropsy or autopsy? It's all about communication!. *Veterinary pathology*, 49(2), 271-272.
- Lee, J. B., Kim, S. K., Yoon, J. W. (2022). Pathophysiology of enteropathogenic *Escherichia coli* during a host infection. *Journal of Veterinary Science*, 23(2).
- Lewis CJ (2000). Clostridial diseases. In: Martin WB, Aitken ID, editors. *Diseases of sheep*. Oxford: Blackwell Science.
- Li, K., Guo, Y., Lei, L., Wang, J., Yan, B., Wang, J., He, S. (2023). Pathogen isolation, identification, and histopathological analysis of *Escherichia coli* in lamb diarrhea. *Journal of Biotech Research*, 15, 48-57.
- McConnel, C. S., Garry, F. B., Lombard, J. E., Kidd, J. A., Hill, A. E., Gould, D. H. (2009). A necropsy-based descriptive study of dairy cow deaths on a Colorado dairy. *Journal of dairy science*, 92(5), 1954-1962.
- McGowan, B., Moulton, J. E., Rood, S. E. (1958). Lamb losses associated with *Clostridium perfringens* type A. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1958, 133, 219–221.
- Moon, H. W. (1997). Comparative histopathology of intestinal infections. *Mechanisms in the Pathogenesis of Enteric Diseases*, 1-19.
- Nagy, B., Fekete, P. Z. (2005). Enterotoxigenic *Escherichia coli* in veterinary medicine. *International journal of medical microbiology*, 295(6-7), 443-454.
- Nasr, M., Nabil, M. B., Hammouda, H. A., Alaa, A. O. (2014). Epidemiological, Clinical and Bacteriological Studies on Bacterial Lamb Enteritis at Behera Province, Egypt. *Alexandria Journal for Veterinary Sciences*, 43(1).
- O'Toole, D. (2010). Monitoring and investigating natural disease by veterinary pathologists in diagnostic laboratories. *Veterinary pathology*, 47(1), 40-44.
- Omerovic, M., Müştak, H. K., Kaya, İ. B. (2017). *Escherichia coli* Patotiplerinin Virülens Faktörleri. *Etlık Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 28(1), 1-6.
- Orakpoghenor, O., Terfa, A. J. (2024). Necropsy as an Important Diagnostic Step in Veterinary Pathology: The Past, Present, and Future Perspectives. *Research in Veterinary Science and Medicine*, 4.
- Orskov, I., Orskov, F. (1983). Serology of *Escherichia coli* fimbriae. *Prog Allergy* 1983, 33, 80-105.
- Otter, A., Davies, I. (2015). Disease features and diagnostic sampling of cattle and sheep postmortem examinations. In *Practice*, 37(6), 293-305.
- Peek Jr, R. M. (2001). Molecular dissection of the mechanisms through which enteropathogenic *Escherichia coli* induce diarrhea. *Gastroenterology*, 121(2), 496-497.



- Radostits, O.M., Gay, C.C., Blood D.C. and Hinchcliff, K.W. (2000). Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses. 9th Ed. (W.B. Saunders, London) 1173–1184.
- Ramamurthy, T. (2008). Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC): the bug in our backyard. *Indian Journal of Medical Research*, 128(3), 233-236.
- Sargison, N. (2004). Differential diagnosis of diarrhoea in lambs. *In Practice*, 26(1), 20-27.
- Songer, J. G. (1996). Clostridial enteric diseases of domestic animals. *Clinical microbiology reviews*, 9(2), 216-234.
- Stanger, K. J., McGregor, H., Larsen, J. W. A. (2018). Outbreaks of diarrhoea ('winter scours') in weaned Merino sheep in south-eastern Australia. *Australian veterinary journal*, 96(5), 176-183.
- Thomsen, P. T., Houe, H. (2006). Dairy cow mortality. A review. *Veterinary Quarterly*, 28(4), 122-129.
- Tzipori, S., Sherwood, D., Angus, K. W., Campbell, I., Gordon, M. (1981). Diarrhea in lambs: experimental infections with enterotoxigenic *Escherichia coli*, rotavirus, and *Cryptosporidium* sp. *Infection and Immunity*, 33(2), 401-406.
- Underwood, W. J., Blauwiekel, R., Delano, M. L., Gillesby, R., Mischler, S. A., Schoell, A. (2015). Biology and diseases of ruminants (sheep, goats, and cattle). In *Laboratory animal medicine* (pp. 623-694). Academic Press.
- Uzal, F. A., Giannitti, F., Asin, J. (2022). Yellow lamb disease (*Clostridium perfringens* type A enterotoxemia of sheep): a review. *Animals*, 12(12), 1590.
- Uzal, F. A., Songer, J. G. (2008). Diagnosis of *Clostridium perfringens* intestinal infections in sheep and goats. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 20(3), 253-265.
- Uzal, F. A., Songer, J. G., Prescott, J. F., Popoff, M. R. (Eds.). (2016). *Clostridial diseases of animals*. John Wiley & Sons.
- Van Metre, D. C., Tyler, J. W., Stehman, S. M. (2000). Diagnosis of enteric disease in small ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 16(1), 87-115.
- Wäsle, K., Pospischil, A., Hässig, M., Gerspach, C., Hilbe, M. (2017). The post-mortem examination in ruminants and its possible benefit to ruminant clinical medicine. *Journal of comparative pathology*, 156(2-3), 202-216.
- Yener, Z., Uyar, A., Yaman, T., Keleş Ö. F. (2016). Veteriner özel patoloji, Birinci Baskı, Matus Basım evi, Ankara.

## **BÖLÜM 4**

# **VETERİNER PATOLOJİDE TANI TEKNİKLERİ VE GÜNCEL UYGULAMALAR**

Doç. Dr. Turan YAMAN<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15169327>

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye.  
Mail: turanyaman@yyu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-8811-9775.



## GİRİŞ

Veteriner hekimliğin en önemli dallarından biri olan veteriner patoloji, hayvan sağlığı, insan sağlığı ve çevre korumanın kesiştiği noktada bulunan temel ve dinamik bir alandır (TA ve ark., 2024). Bu alan, hastalık süreçleri, teşhis teknikleri ve yenilikçi tedaviler hakkında kapsamlı bir anlayış sunar (Marques ve ark., 2022). Doğru teşhis ve tedavi için klinik ve patolojik bulguların entegrasyonunun hayvan sağlığı ve refahı açısından esas konulardan biri olması, veteriner patolojinin önemini vurgulamaktadır (TA ve ark., 2024).

Veteriner patolojideki ilerlemeler moleküler teknikler, dijital görüntü analizi ve kantitatif patoloji gibi yeni araçları içeren daha nesnel bir yaklaşıma doğru ilerleyerek sürekli olarak gelişim göstermektedir (Marques ve ark., 2022). Bu ilerlemeler, hastalıkları daha doğru bir şekilde ve daha erken aşamalarda teşhis etme imkanı sunarak hayvan sağlığı için daha iyi sonuçlar elde etmeyi hedeflemektedir (Gavier-Widén ve ark., 2012). Bu bağlamda dijital patoloji (DP) ve yapay zeka gibi teknolojiler, patoloğların histolojik lezyonları teşhis etmelerine ve derecelendirmelerine yardımcı olabilir ve daha doğru ve daha az emek gerektiren bir nihai tanıya ulaşmak için süreçleri kolaylaştırabilir (Amaral ve ark., 2024).

DP, veteriner patolojide ivme kazanmıştır ve tanı, araştırma ve eğitimde hayati bir araç olma yolundadır (Ancheta ve ark., 2024). DP, moleküler tanı ve gelişmiş görüntüleme tekniklerinin benimsenmesi, hastalıkların hayvanlarda teşhis ve incelenme biçiminde devrim yaratmıştır (Brioude ve ark., 2014). DP ve tüm slayt görüntü teknolojisindeki yenilikler, telediagnozu daha erişilebilir hale getirmiştir ve bu da iş akışlarının basitleştirilmesi ve ikinci görüşlere daha fazla erişilebilirlik yoluyla hasta bakımının iyileştirilmesine yol açmıştır (Ancheta ve ark., 2024). Bu incelemenin amacı, bu teknolojilerin veteriner patoloji alanında uygulanmasına genel bir bakış sağlamak ve kullanımlarını çevreleyen bazı avantajlı ve dezavantajlı hususları tartışmaktır.

## 1. VETERİNER PATOLOJİYE GENEL BAKIŞ

Veteriner patoloji, hem evcil hem de vahő hayvanların sağlığını ve refahını sağlamak için hayati önem taşıyan dinamik bir alandır. Hem evcil hem de vahő hayvanlarda hastalıkların etiyolojisini, patogenezini, hücre, doku ve organlarda sebep oldukları morfolojik değişiklikleri ve klinik tezahürünü anlamada kritik bir rol oynar (Yener ve ark., 2016). Bu alan, zoonotik potansiyeli olan hastalıkları belirlemede son derece önemlidir (Sharma ve ark., 2014). Veteriner patolojinin bu yönü, potansiyel halk sağlığı tehditlerini belirlemede ve bunları azaltmaya yönelik stratejiler geliőtirmede hayati öneme sahiptir. Veteriner patoloji, bazı durumlarda bireysel hayvanlardaki hastalıkların teőhisinin ötesine geçerek, hastalık süreçlerinin popölasyon düzeyinde incelenmesini kapsar (Coelho ve ark., 2013). Yaban hayatı açısından da veteriner patoloji kritik öneme sahiptir. Tehlike altında olabilecek olanlar da dahil olmak üzere vahő yaşam popölasyonlarını etkileyen hastalıkların anlaşılmasına yardımcı olur (Youssef ve ark., 2016).

Veteriner patoloji ayrıca, daha uzun hayvan yaşam süreleriyle birlikte daha yaygın hale gelen diyabet ve artrit gibi hayvanlardaki kronik hastalıkların yönetiminde giderek daha fazla yer almaktadır (Mydeen ve ark., 2023). Veteriner patoloji alanı ayrıca yeni tedavilerin ve aőıların geliştirilmesinde önemli bir rol oynar. Hayvan hastalıklarının incelenmesi yoluyla, veteriner patologlar özellikle immünoloji ve onkoloji gibi alanlarda ilaç araőtırmalarına katkıda bulunurlar (Yaman ve ark. 2018; Yaman ve ark., 2021).

Veteriner hekimliğindeki tanı süreci, klinik muayeneden başlayıp nihai tanı ve tedavi önerilerine kadar uzanır. Veteriner hekimliğinin temel taşı olarak hizmet eden veteriner patoloji, hayvanlarda hastalıkların teşhisini ve anlaşılmasını kolaylaştırarak bu süreçte önemli bir rol oynar. Dokuların ve sıvıların incelenmesiyle, veteriner patologlar hastalıkların karmaşık doğasını çözer ve bu da klinisyenlere doğru tanı ve etkili tedavi stratejileri arayışında rehberlik eder. Veteriner patologlar, klinisyenler ve araştırmacılar arasında teşhis prosedürlerini standartlaőtırmak ve iş birliğini geliştirmek için ortak bir çabaya ihtiyaç vardır. Bu zorlukların üstesinden gelerek, veteriner patoloji topluluğu teşhis doğruluğunu iyileőtirebilir ve nihayetinde hayvan sağlığı sonuçlarını iyileőtirebilir (Orakpoghenor, 2024).

## 2. VETERİNER PATOLOJİDE KULLANILAN BAZI TANI YÖNTEMLERİ

### 2.1. Hematoksilen ve Eozin Boyama (Histopatoloji)

Histolojik boyalar, mikroskopik incelemeden önce dokulardaki kontrastı artırmak için kullanılan boyalar veya maddelerdir. Patolojide boyama, dokulardaki tümörlerin ve patolojik değişikliklerin analizi için kullanılan en önemli tanı tekniklerinin başında gelmektedir (Dibal ve ark., 2022). Bunlar arasında rutinde en çok kullanılan hematoksilen ve eozin (H&E) boyaması dışında ayrıca parazitlerin ve mantarların tespit edilmesine olanak tanıyan Giemsa boyaması, çekirdekleri, sitoplazmayı ve kolajeni üç farklı şekilde boyayan Masson Trikrom boyaması, dokular içinde yağ birikimiyle ilişkili belirli hastalık durumlarını teşhis etmek için farklı dokularda nötr yağları gösterebilen Oil red O boyaması ve doku kesitlerinde mukopolisakkaritlerin ve mantarların gösterilmesi için kullanılır PAS boyaması gibi amaca yönelik çok sayıda farklı boyama tekniklerinin patoloji alanında yaygın kullanımları mevcuttur (Dibal ve ark., 2022).

H&E boyası, geleneksel değerlendirme için formaldehit ile tespit edilmiş, işlenmiş, parafine gömülmüş ve kesilmiş dokuların mikroskopik incelemesinde kullanılan standart metodur. Manuel olarak veya otomasyonla gerçekleştirilebilir. Ekonomik nedenlerden dolayı, manuel teknik genellikle az numune hacmine sahip laboratuvarlar için tercih edilen yöntemdir (Cardiff ve ark., 2014).

H&E prosedüründe, hücre bileşenlerini kolayca ayırt etmek için çekirdek ve sitoplazma zıt renklerle boyanır. Hematoksilin, genellikle histolojide çekirdekleri maviye boyamak için kullanılan doğal olarak oluşan bir bazik boyadır. Eozin ise esas olarak proteinlere bağlanan ve sitoplazmayı boyayarak ona pembemsi bir renk veren asidik bir boyadır. Ancak, boyama sonuçları dokunun uygun bir şekilde tespit edilip edilmediğine, dehidratasyon sürecine ve parafin infiltrasyonunu içeren uygun numune işleme aşamalarına bağlıdır (Feldman ve Wolfe, 2014).

H&E boyama, dokuların genel organizasyonunu gösterir ve normal, dejenere veya nekrotik hücreleri ya da örneğin dokuda meydana gelmiş olan bir yangı durumunu tanımlamaya izin verir. H&E, parafin ve dondurulmuş

kesitlerin yanı sıra idrar, vajinal yaymalar ve balgam gibi klinik ve sitolojik örnekleri boyamak için kullanılabilir (Dibal ve ark., 2022).

H&E ile gözlemlenen lezyonların tanısı, sınıflandırılması ve puanlanması patoloji alanında yapılan araştırmaların temel unsurlarını oluşturur. Bu yöntemler öznel ve bazen ölçülmesi zor olduğundan, etkili çalışma tasarımı ve yöntemlerin geçerliliği özellikle kritiktir. Lezyonların ölçülmesindeki hatalar verilerin belirsizliğine ve değişkenliğine neden olur ve böylece çalışma grupları arasında bir fark tespit etme olasılığını azaltır. Ayrıca, çalışma grupları arasında farklılık gösteren sistematik hatalar, çalışmada sahte bir sonucun elde edildiğine dair önyargıya neden olabilir (Caswell ve ark., 2018).

Dokulardaki lezyonların görüntülenmesi için ayrıca rutinde kullanılan birçok teknik geliştirilmiştir. İmmünohistokimya, immünofloresan ve in situ hibridizasyon gibi histokimyasal teknikler bunlardan bazılarıdır (Li ve ark., 2018).

## **2.2. İmmünohistokimya**

Veteriner patolojide morfolojik tanı klasik olarak çoğunlukla H&E gibi rutin boyalara ve daha az sıklıkla diğer histokimyasal boyalara dayanmaktadır. Uzmanlık seviyesi özellikle tümörler için daha doğru tanı gerektirmektedir (Ramos-Vara ve ark., 2008). İmmünohistokimyasal inceleme, mikroskopik olarak görülebilecek şekilde işaretlenmiş spesifik antikolar kullanılarak doku örneklerindeki antijenlerin tespit edilmesini sağlar. İmmünohistokimyasal inceleme, insan ve veteriner patolojide otoantikor birikimi, bulaşıcı hastalık mikroorganizmaları ve özellikle tümörlerin tanımlanmasıyla ilişkili hastalıkların teşhisi için yaygın olarak kullanılır. Tüm immünohistokimyasal boyalar, birincil antikorun doku örneğindeki ilgi duyulan antijene bağlanma yeteneğine bağlıdır. Bu nedenle örneğin antijenik bütünlüğün korunması kritik öneme sahiptir (Haines ve Clark, 1991).

İmmünohistokimyanın, insanlarda neoplastik hastalıkların karakterizasyonunda en önemli yardımcı tekniklerden biri olduğu kanıtlanmıştır ve onkologlar daha spesifik tanımlar talep ettikçe veteriner patolojide de aynı derecede önemli hale gelmiştir. Formalinle fikse edilmiş, parafine gömülmüş dokularda bulaşıcı ve neoplastik hastalıkların teşhisi için

sunulan immünohistokimyasal testlerin sayısı son on yılda katlanarak artmıştır. İmmünohistokimyanın, özellikle bulaşıcı hastalıklar için bir teşhis aracı olarak avantajlı olan oldukça spesifik ve hassas bir teşhis yöntemi olduğu kanıtlanmıştır. Bazı durumlarda immunohistokimya diğer tekniklerin karşılaştırıldığı altın standart teknik olarak kabul edilir. Diğer tanı testleriyle karşılaştırıldığında, immunohistokimya bir antijenin bir lezyonla birlikte lokalizasyonuna izin verir, böylece tanısal doğruluğu ve patogenezi anlayışını önemli ölçüde artırır (Shi ve ark., 2001).

İmmünohistokimya, veteriner patolojisinde temel bir yöntem olmakla birlikte karmaşık bir işlemdir. Çalışmada kullanılan hayvan türü, hedef doku veya organ ve ilgi duyulan uygulama gibi birçok değişken optimize edilip doğrulanmadığı sürece teknik hata olasılığına izin verir. Teknik optimize edilip doğrulandıktan sonra, çalışmada kullanılan örneklerin güvenilir analizi için kalite kontrol prosedürleri gereklidir (Goodwin ve ark., 2018) Bir antikorun analitik duyarlılığını ve özgüllüğünü doğrulamak için çeşitli yaklaşımlar vardır. Bir yaklaşım, antijeni ekspresye etmesi beklenen hücrelerde veya anatomik yerlerde immün reaktiviteyi (dahili pozitif kontrol) ve antijen ekspresyonu beklenmeyen hücrelerde immün reaksiyonun olmadığını (dahili negatif kontrol) göstermektir (Uhlen ve ark., 2016). Mümkün olduğu sürece veteriner patoloğlar daha önce türlerde için doğrulanmış antikorlar kullanmaları önerilir.

### 2.3. Sitoloji

Sitoloji, omurgasızlardan, deniz memelilerinden, evcil hayvanlardan, laboratuvar hayvanlarından ve egzotik türlerden alınan aspiratların ve diğer örneklerin incelenmesini içeren temel bir patoloji tanı hizmetidir (Sharkey ve Wellman, 2011). Sitolojik örneklerin toplanması genellikle hızlı ve nispeten invaziv olmadığından, örneklerin muayenesi genellikle özel bir veterinerlik pratiğinde normalde bulunabilecek olanın ötesinde herhangi bir özel ekipman veya boya gerektirmez. Pozitif ve negatif sonuçların duyarlılığı, özgüllüğü ve tahmini değerleri açısından sınırlamalar olmasına rağmen, sitolojik inceleme birçok inflamatuvar, neoplastik ve diğer lezyon türleri için tercih edilen tanı yöntemi olarak kabul edilir (Sharkey ve ark., 2011).

Sitoloji örnekleri bir tanı laboratuvarına gönderildiğinde, örneği gönderen veteriner hekim ile örneği inceleyen klinik patolog arasında etkili bir iletişim şarttır (Arnould ve ark., 2003). Veteriner hekim, klinik patoloğun



doğru bir tanı koyabilmesi için lezyon, örnek ve hasta hakkında yeterli bilgi iletmelidir. Klinik patoloğ ise, veteriner hekime doğru ve eksiksiz tanı bilgilerini zamanında ve anlaşılır bir şekilde iletmelidir (Price, 2000).

### **3. DİJİTAL PATOLOJİ**

Patoloji örneklerini cam slaytlarda görüntüleme, açıklama ekleme, karşılaştırma ve analiz etme süreci, yakın zamana kadar nispeten değişmeden kalmıştır. Geleneksel slayt incelemesi, yetenekli ve becerikli bir profesyonel tarafından yapıyor olsa da, oldukça öznel olabilir. Aynı kişinin bir gün bir slaydı analiz etmesi ve sonraki hafta tekrar aynı slaydı analiz ettiğinde farklı sonuçlara varması mümkündür. Ayrıca süreç, yoğun emek gerektiren bir süreçtir ve erişilebilir, temiz ve korumalı tutulması gereken cam slayt sayısı ek depolama ihtiyacı doğurur (Higgins, 2015).

Geleneksel slayt incelemesi uzun süredir bilim insanları ve patoloğlar için önemli bir araç olarak hizmet etmiştir. Ancak artık yeni teknikler geliştirilmiştir. Günümüzde veteriner patoloji alanı tanı teknolojilerindeki ilerlemeler ile gelişim göstermiş, bu gelişme neticesinde slaytları farklı ışıklandırma ve boyama koşulları altında ve birden fazla biyobelirteç kullanarak karşılaştırma imkanı elde edilmiştir. Tek bir dokuda birden fazla katman (derinlik) görmek, kolay analiz yapmak ve olası patolojileri dosyadaki bilinen patolojilerin görüntüleriyle karşılaştırmak mümkün hale gelmiştir. Mikroskopik görüntüleri dijital olarak yakalamak ve incelemek için daha yeni ve etkili teknikler kullanılmaya başlanmıştır. Birden fazla ilgi alanına veya düzlemine sahip en karmaşık slaytlar bile çeşitli boyamalar kullanılarak farklı büyütmelerde ve farklı ışıklandırma koşullarında birden fazla formatta incelenebilir. Bu yeni tekniklere sanal mikroskopi, dijital patoloji veya tüm slayt görüntüleme denir (Higgins, 2015).

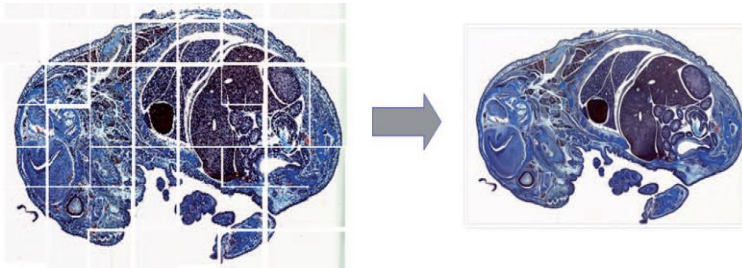
#### **3.1. Sanal Mikroskopi**

Dijital patoloji (DP) veya sanal mikroskopi (tüm slayt görüntüleme sistemi), cam slaytlar üzerindeki patolojik örneklerin yüksek kaliteli dijital slayt görüntülerine dönüştürülerek toplanmasını, düzenlenmesini, yorumlanmasını ve paylaşılmasını içeren nispeten yeni bir patoloji dalıdır. Bu görüntüler, bilgisayar gibi elektronik cihazlarda kolayca saklanabilir, görselleştirilebilir, analiz edilebilir ve ayrıca ülkeler, klinikler ve hastaneler arasında paylaşılabilir (Jahn ve ark., 2020). Cam slaytların dijitalleştirilmesi

ve tüm slayt görüntülemenin kullanımı, veteriner patolojiyi dönüştüren hızla gelişen teknolojilerdir.

1990'ların başında mikroskoplara dijital kamera eklerinin tanıtılmasıyla başlayan bu dönem patoloğların histopatolojik dokuların statik dijital görüntülerini alıp paylaşmalarına olanak sağlamış (Zuraw ve Aeffner, 2022), veteriner patoloğlar için iş akışı verimliliğini arttırmış ve teşhis ve hasta bakımında büyük bir potansiyele sahip olmalarına olanak tanımıştır (Jahn ve ark., 2020).

Sanal mikroskop geleneksel bir mikroskopun yerini alacak şekilde tasarlanmış yazılım ve donanımdan oluşur ve histolojik slaytları elektronik bir ekranda görüntülemek için kullanılan teknolojidir. Bu, elektronik cihazlarda görüntülenebilen yüksek çözünürlüklü dijital mikroskopik görüntüler sağlayan tarama cihazları kullanılarak elde edilir (Patel ve ark., 2021). Bu sistemler, yaygın objektif büyütmelerini kullanarak cam slaytlardan görüntüleri doğru bir şekilde sayısallaştırır. Sanal slayt, çok sayıda yüksek kaliteli görüntüden oluşan bir cam slayttaki malzemenin dijital olarak yakalanmış görüntüsüdür. Her görüntü, genel slaydın yalnızca küçük bir bölgesini tasvir ederken, görüntüleri sorunsuz bir şekilde birleştirmek için yazılım kullanılır, böylece bir görüntü tüm slaydın tamamını veya herhangi bir kısmını gösterebilir (Şekil 1). Bu dijital görüntüler birlikte bir mikroskoptaki orijinal cam slaydın eşdeğerini sağlayabilir. Sanal slaytlar muazzam miktarda bilgi içerdiğinden, tasvir edilen alana ve kullanılan objektifin gereken çözünürlüğüne bağlı olarak genellikle yüzlerce megabayttan birkaç gigabayta kadar boyutları vardır. Sanal mikroskoplar, belirli uygulamalar için geleneksel mikroskopların yerini alma potansiyeline sahiptir (Tizhoosh ve Pantanowitz, 2018).



**Şekil 1:** Bir dizi yüksek kaliteli örnek görüntünün yakalanması ve birleştirilmesi ile elde edilen sanal slayt görünümü izlenmektedir. Sanal slayt bir cam slayt üzerindeki materyalin dijital ortama aktarılmış halini temsil eder. (Higgins, 2015).

Tüm slayt dijital görüntüsünü oluşturmak için donanım ve yazılım olmak üzere iki ana bileşen gereklidir. Donanım, objektifli bir tarayıcı veya mikroskop, ışık kaynakları (parlak alan veya floresan), cam slaytları yüklemek ve taşımak için robotik, görüntü yakalamak için yüksek çözünürlüklü dijital kameralar ve bir bilgisayardan oluşur. Yazılım, dijital slaytları işleme, yönetme ve görselleştirme yeteneğine sahip hesaplamalı programlar içerir (Niazi ve ark., 2019).

### **3.2. Telepatoloji**

Telepatoloji (TP), telekomünikasyon teknolojisini kullanarak patolojinin uzaktan uygulanmasıdır ve tanı, eğitim ve araştırma amacıyla uzak konumlar arasında görüntü açısından zengin patoloji verilerinin aktarılmasını kolaylaştırır. TP, patolojinin mikroskop aracılığıyla doğrudan değil, bilgisayar monitöründe dolaylı olarak görüntülenmesi yoluyla uygulanması olarak tanımlanmıştır (Weinstein, 1986) Bu teknoloji, özellikle patologların her zaman yerinde olmadığı ve uzman ikinci görüşüne ihtiyaç duyulan durumlarda, tanı ve konsültasyon için histolojik ve sitolojik görüntülerin değiş tokuşu avantajını sunduğu için kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Şu anda, günlük uygulamada zor bir vakayla karşılaşıldığında, cam slaytlar veya parafin blokların kurye veya posta yoluyla danışmana gönderilmesi oldukça zaman alan bir işlemdir (Maiolino ve ark., 2006). Bunun yerine telepatoloji patologların örnekleri uzaktan analiz etmelerine olanak tanıyarak özellikle uzak veya yetersiz hizmet alan bölgelerde uzmanlaşmış teşhislere erişimi artırır. Bu ilerlemeler yalnızca veterinerlik teşhislerinin kapsamını ve hassasiyetini artırmakla kalmaz, aynı zamanda hayvan sağlığı bakımında araştırma ve iş birliği için yeni yollar açmıştır (TA ve ark., 2024).

### **3.3. Dijital Patolojinin Geleneksel Işık Mikroskobuna Göre Avantajları**

DP ve geleneksel slayt incelemesini karşılaştırdığımızda, DP ile ağ tabanlı dosya depolama ve iletişim ortaya çıkmıştır. Dijital slaytların hepsi dijital bir cihazda bulunur ve birkaç saniye içinde erişilebilir durumdadır. Bu durum dijitalleştirilmiş slayt görüntülerinin gerçek zamanlı olarak paylaşılmasına izin vermektedir. Oysa geleneksel cam slaytların arşivlerde bulunmasından dolayı, başka bir patoloğa görüşmek önemli bir zaman alabilir. DP ile bu zamandan tasarruf sağlanabilir. Meslektaşlar, zamanları uygun olduğunda diledikleri numuneyi görüntüleyebilirler. Böylece birden

fazla ulus ve kıtaya yayılmış bireyler ve kurumlar arasında iletişimi kolaylaştırma ve işbirliğini teşvik etme kapasitesine DP ile ulaşma imkanı elde edilebilir.

Örnekler hemen paylaşılabilir ve önemli materyallerin kaybolma riski olmadan çok kısa bir süre içinde ikinci bir görüş için tartışılabilir (Shafi ve Parwani, 2023). Böylece dijital histolojik slaytlar veya tüm slayt görüntüleri fiziksel slayt görüntülerinin sınırlarının ötesinde paylaşım kolaylıkla kullanılabilir hale gelebilir ve patoloji laboratuvarları arasında entegrasyon sağlanabilir (Bankhead ve ark., 2017; Jahn ve ark., 2020).

DP'nin aksine, ışık mikroskopide kullanılan cam slaytlar uygun depolama ve kaplar kullanılarak fiziksel olarak taşınmalıdır. Fiziksel slaytların aracı taşıyıcılar ile görüş için başka bir patoloğa teslim edilmesi birkaç günden haftalara kadar sürebilir ve bu da hasar veya kayıp riski taşır. Dijital slaytlar ise nispeten kısa bir süre içinde paylaşılabilir. Arşivleme açısından, DP'nin ışık mikroskobiyeye göre önemli bir avantajı, sabit bir kaliteyi koruyacak ve dolayısıyla zamanla solmayacak olan görüntüleri dijitalleştirme kapasitesidir (Huisman ve ark., 2010).

Yapay zeka teknolojisinin kullanımı, kapsamlı raporlama sistemini destekleme, raporlama sürecini hızlandırma ve morfo-biyolojik özelliklerin daha nesnel bir değerlendirmesini sağlama potansiyeline sahiptir. Yapay zeka teknolojisinin belirli özelliklerin veya lezyonların raporlanmasında kullanılması, patoloğlara karmaşık vakaları etkili bir şekilde önceliklendirme ve işlerinin artan taleplerini etkili bir şekilde yönetme konusunda değerli yardım sağlayabilir. Dijital görüntüler, geleneksel histopatolojik slaytlardan daha kolay ve daha kapsamlı açıklamalara ve ayrıca daha doğru ölçümlere olanak tanır (Shafi ve Parwani, 2023).

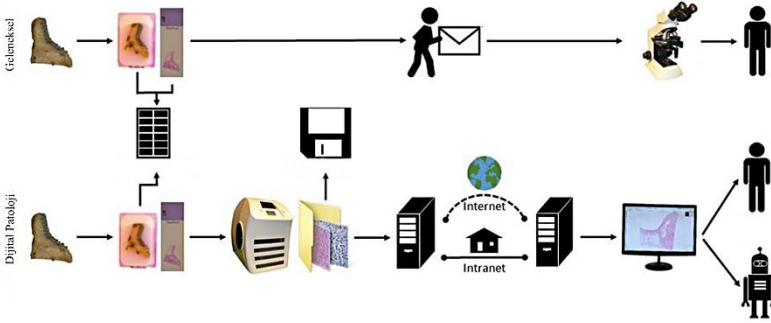
Veteriner hekimlikte teşhis, araştırma ve eğitimde DP'nin kullanılmasının en büyük avantajlarından biri TP'dir. TP, fiziksel olarak oluşturulan verilerden uzaktan gerçekleştirilen patoloji uygulamasını ifade etmek için kullanılan terimdir ve tüm slayt görüntüleri gibi dijitalleştirilmiş klinik verilerin uzaktan teşhis ve alternatif konsültasyonlar için telekomünikasyon hizmetleri aracılığıyla iletildiği yerdir (Farahani ve Pantanowitz, 2016).

### 3.4. Dijital patolojinin dezavantajlı yönleri

Tüm önemli özellikleri ile birlikte sanal mikroskopinin bazı dezavantajları da mevcuttur. Bunların en büyüklerinden biri sanal slayt verileri için evrensel bir formatın olmamasıdır (Weinstein ve ark. 2009, Yagi ve Gilbertson 2005). Her üreticinin kendi yazılımı için optimize edilmiş tescilli bir formatı vardır. Her üreticinin ayrıca teknik zorlukları yönetme konusunda kendine özgü bir yöntemi vardır (Yagi 2011).

Ayrıca, görüntü analizinin her doku sorgulaması için uygun araç olmayabileceğini ve önemli miktarda ön planlama, kalite kontrol süreci, özel araçlar ve eğitilmiş personele ihtiyaç duyularak emek yoğun olabileceğini kabul etmek de önemlidir (Huss ve Coupland, 2020).

Sonuç olarak bir yandan hız ve verim, diğer yandan esneklik ve çözünürlük arasındaki dengeler, sanal mikroskopiye geçmeden önce dikkate alınmalıdır. Ayrıca farklı gereksinimleri olabilecek birden fazla kullanıcının olup olmadığı sorusu ayrıca yanıt bulmalıdır (Abramowitz, 2003) (Şekil-2).



Şekil 2: Geleneksel iş akışı ile dijital patoloji arasındaki bir karşılaştırma (Bertram ve Klopfleisch, 2017).

## 4. VETERİNER PATOLOJİDEKİ ZORLUKLAR VE GELECEK YÖNLER

İlerlemelere rağmen veteriner patoloji birçok zorlukla karşı karşıyadır. Tür çeşitliliğinden belirli hastalıkların anlaşılması zor doğasına ve tanı araçlarının sınırlamalarına kadar veteriner patoloji alanı kesin ve zamanında tanı koyma yeteneğini engelleyen birçok zorlukla karşı karşıyadır (Munro ve

Munro, 2013; Hoenerhoff ve ark., 2021). Veteriner patoloğlar her biri kendine özgü anatomik ve patolojik özelliklere sahip çeşitli hayvan türlerine ait hastalıkları incelemek ve değerlendirmek durumunda kalmaktadırlar. Bu doğal değişkenlik önemli bir zorluk oluşturur ve bu nedenle veteriner patoloğların birden fazla türdeki hastalıkları doğru bir şekilde teşhis etmek için geniş bilgi ve uzmanlığa sahip olması gerekir (Knoblauch ve ark., 2018; Hugen ve ark., 2023).

Mevcut teşhis araçlarının sınırlamaları veteriner patolojideki en önemli zorluklardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Geleceğe bakıldığında, yapay zeka gibi gelişmiş teknolojilerin entegrasyonu anahtar olacaktır. Ancak teknolojideki ilerlemeler teşhis yeteneklerini genişletmiş olsa da birçok klinik ve laboratuvar finansal kısıtlamalar veya yetersiz altyapı nedeniyle bu araçlara erişmekte güçlük çekmektedir. Moleküler tanı ve dijital görüntüleme teknolojileri gelişmiş hassasiyet sunarken, yüksek maliyetleri yaygın olarak kullanımı önündeki en büyük engeldir (Yogesh ve Karthikeyan, 2022). Bundan dolayı DP'nin uygulanması ve kullanımı çeşitli akademik kurumlar ve klinikler arasında farklılık gösterir. Bazı veterinerler ve patoloğlar bu kaynakları on yıldan uzun bir süre önce günlük uygulamalarına ve müfredatlarına dahil ederken, diğerleri fiyatları, depolama kapasitesi ve eğitimli personel eksikliği nedeniyle bu araçlara hala erişemeyebilir (Hanna ve ark., 2022).

Veteriner patolojide gelecekteki araştırmalar, düşük maliyetli, yüksek doğruluklu tanı araçlarının geliştirilmesine ve hızlı ve kesin tanıya yardımcı olmak için yapay zeka entegrasyonuna odaklanmalıdır. (Hussein ve ark., 2023). Hastalık salgınlarını tahmin etmek için makine öğrenimi algoritmalarının kullanımını keşfetmek ve tanı prosedürleri için standartlaştırılmış protokoller geliştirmek de gelecekteki çalışmalar için önemli alanlardır (Habehh ve Gohel 2021).

Gelecekte veteriner patoloji alanı, insan, hayvan ve çevre sağlığının birbirine bağlılığını kabul eden "Tek Sağlık" yaklaşımı çerçevesinde muhtemelen diğer disiplinlerle artan bir iş birliği görecektir. Zorlukların ele alınması ve yeni metodolojilerin benimsenmesi, veteriner patolojinin geleceği için çok önemli olacaktır. Ayrıca, yeni patojenlerin ve zoonotik hastalıkların ortaya çıkması, potansiyel halk sağlığı tehditlerini etkili bir şekilde belirlemek ve yönetmek için veteriner hekimlik ve insan sağlığı sektörleri arasında iş birliğinin önemini vurgulamaktadır (Belay ve ark., 2017). Dolayısıyla, küresel

sağlık tehditleri ve zoonotik hastalıklar bağlamında veteriner patolojinin rolünün araştırılması bir öncelik olmaya devam edecektir (Rahman ve ark., 2020).

## **5. SONUÇ**

Veteriner patoloji yalnızca evcil ve vahşi hayvanlardaki hastalıkların teşhisi ve tedavisi için değil aynı zamanda halk sağlığında özellikle zoonotik hastalıklar bağlamında önemli bir rol oynadığı için hayvan sağlığı, insan sağlığı ve çevre korumanın kesişen dünyalarında bir köşe taşı olarak durmaktadır. Ancak, alan özellikle tanı alanında önemli zorluklarla karşı karşıyadır.

Bu alanın dijital patoloji ve telepatoloji gibi yeni teknolojilerin ve işbirlikçi, çok disiplinli yaklaşımların entegrasyonu ile devam eden evrimi çok önemli olacaktır. Böylece tanı yetenekleri artırabilir ve sonuçta hayvanlar ve insanlar için sonuçlar iyileştirebilir.

## KAYNAKÇA

- Abramowitz M (2003) *Microscope Basics and Beyond*. Vol. 1. Revised edition Olympus America Inc . pp. 16 – 19.
- Amaral, C. I., Langohr, I. M., Giaretta, P. R., Ecco, R. (2024). Digital pathology and artificial intelligence in veterinary medicine. *Braz J Vet Pathol*, 17(3), 147-151.
- Ancheta, K., Le Calvez, S., Williams, J. (2024). The digital revolution in veterinary pathology. *Journal of Comparative Pathology*, 214, 19-31.
- Arnould L, Fiche M, Blanc-Vincent MP, et al. Standards, options and recommendations for the composition of anatomic and surgical pathology reports or cytopathology reports in oncology [in French]. *Ann Pathol* 2003;23:79–95.
- Bankhead, P., Loughrey, M. B., Fernández, J. A., Dombrowski, Y., McArt, D. G., Dunne, P. D., ... & Hamilton, P. W. (2017). QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Scientific reports*, 7(1), 1-7.
- Belay, E. D., Kile, J. C., Hall, A. J., Barton-Behravesh, C., Parsons, M. B., Salyer, S., Walke, H. (2017). Zoonotic disease programs for enhancing global health security. *Emerging infectious diseases*, 23(Suppl 1), S65.
- Bertram, C. A., Klopffleisch, R. (2017). The pathologist 2.0: an update on digital pathology in veterinary medicine. *Veterinary pathology*, 54(5), 756-766.
- Brioudes, A., Warner, J., Hedlefs, R., Gummow, B. (2014). A review of domestic animal diseases within the Pacific Islands region. *Acta tropica*, 132, 23-38.
- Cardiff, R. D., Miller, C. H., & Munn, R. J. (2014). Manual hematoxylin and eosin staining of mouse tissue sections. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2014(6), pdb-prot073411.
- Caswell, J. L., Bassel, L. L., Rothenburger, J. L., Gröne, A., Sargeant, J. M., Beck, A. P., ... & Yamate, J. (2018). Observational study design in veterinary pathology, part 2: Methodology. *Veterinary pathology*, 55(6), 774-785.
- Coelho, A. C., de Lurdes Pinto, M., Matos, A., Matos, M., dos Anjos Pires, M. (2013). Mycobacterium avium Complex in Domestic and Wild. Insights from veterinary medicine, 91.
- Dibal, N. I., Garba, S. H., & Jacks, T. W. (2022). Histological stains and their application in teaching and research. *Asian Journal of Health Sciences*, 8(2), ID43-ID43.
- Farahani, N., Pantanowitz, L. (2015). Overview of telepathology. *Surgical pathology clinics*, 8(2), 223-231.



- Feldman, A. T., & Wolfe, D. (2014). Tissue processing and hematoxylin and eosin staining. *Histopathology: methods and protocols*, 31-43.
- Gavier-Widén D, Meredith A, Duff JP (Eds.). *Infectious Diseases of wild Mammals and birds in Europe*. John Wiley & Sons; 2012.
- Goodwin, P. C., Johnson, B., Frevert, C. W. (2018). Microscopy, immunohistochemistry, digital imaging, and quantitative microscopy. In *Comparative anatomy and histology* (pp. 53-66). Academic Press.
- Habebh, H., Gohel, S. (2021). Machine learning in healthcare. *Current genomics*, 22(4), 291-300.
- Haines, D. M., Clark, E. G. (1991). Enzyme immunohistochemical staining of formalin-fixed tissues for diagnosis in veterinary pathology. *The Canadian Veterinary Journal*, 32(5), 295.
- Hanna, M. G., Ardon, O., Reuter, V. E., Sirintrapun, S. J., England, C., Klimstra, D. S., Hameed, M. R. (2022). Integrating digital pathology into clinical practice. *Modern Pathology*, 35 (2), 152-164.
- Higgins, C. (2015). Applications and challenges of digital pathology and whole slide imaging. *Biotechnic & Histochemistry*, 90(5), 341-347
- Hoenerhoff, M. J., Meyerholz, D. K., Brayton, C., Beck, A. P. (2021). Challenges and opportunities for the veterinary pathologist in biomedical research. *Veterinary pathology*, 58(2), 258-265.
- Hugen, S., Ankringa, N., Robben, J. H., Valtolina, C. (2023). Assessment of misdiagnosis in small animal intensive care patients using the Modified Goldman criteria. *Veterinary Quarterly*, 43(1), 1-8.
- Huisman, A., Looijen, A., van den Brink, S. M., van Diest, P. J. (2010). Creation of a fully digital pathology slide archive by high-volume tissue slide scanning. *Human pathology*, 41(5), 751-757.
- Huss, R., Coupland, S. E. (2020). Software-assisted decision support in digital histopathology. *The Journal of Pathology*, 250(5), 685-692.
- Hussein, A., Sallam, M. E., Abdalla, M. Y. A. (2023). Exploring New Horizons: Surgical Robots Supported by Artificial Intelligence. *Mesopotamian Journal of Artificial Intelligence in Healthcare*, 2023, 40-44. 8
- Jahn, S. W., Plass, M., Moinfar, F. (2020). Digital pathology: advantages, limitations and emerging perspectives. *Journal of clinical medicine*, 9 (11), 3697.
- Knoblauch, S. E., Hohl, T. M., & La Perle, K. M. (2018). Pathology principles and practices for analysis of animal models. *ILAR journal*, 59(1), 40-50.
- Li, Y., Li, N., Yu, X., Huang, K., Zheng, T., Cheng, X., ... & Liu, X. (2018). Hematoxylin and eosin staining of intact tissues via delipidation and ultrasound. *Scientific reports*, 8(1), 12259.

- Maiolino, P., Restucci, B., Papparella, S., De Vico, G. (2006). Evaluation of static telepathology in veterinary diagnostic cytology. *Veterinary Clinical Pathology*, 35(3), 303-306.
- Marques, G., Gonçalves, F., Gomes, M., Pereira, B. (2022). Observations Biomedicals in Veterinary Pathobiology. *Fusion of Multidisciplinary Research, An International Journal*, 3(2), 316-328.
- Munro, R., Munro, H. M. C. (2013). Some challenges in forensic veterinary pathology: a review. *Journal of comparative pathology*, 149(1), 57-73.
- Mydeen, A. K. M., Agnihotri, N., Bahadur, R., Lytand, W., Kumar, N., Hazarika, S. (2023). Microbial Maestros: Unraveling the crucial role of microbes in shaping the Environment. In *Acta Biology Forum*. V02i02 (pp. 23-28).
- Niazi, M. K. K., Parwani, A. V., & Gurcan, M. N. (2019). Digital pathology and artificial intelligence. *The lancet oncology*, 20(5), e253-e261.
- Orakpoghenor, O. (2024). Problems in Veterinary Pathology: A Focus on Diagnosis. *European Journal of Scientific Research and Reviews*, 1(2), 103-103
- Patel, A., Balis, U. G., Cheng, J., Li, Z., Lujan, G., McClintock, D. S., ... & Parwani, A. (2021). Contemporary whole slide imaging devices and their applications within the modern pathology department: a selected hardware review. *Journal of Pathology Informatics*, 12(1), 50.
- Price, C. P. (2000). Evidence-based laboratory medicine: supporting decision-making. *Clinical chemistry*, 46(8), 1041-1050.
- Rahman, M. T., Sobur, M. A., Islam, M. S., Ievy, S., Hossain, M. J., El Zowalaty, M. E., ... & Ashour, H. M. (2020). Zoonotic diseases: etiology, impact, and control. *Microorganisms*, 8(9), 1405.
- Ramos-Vara, J. A., Kiupel, M., Baszler, T., Bliven, L., Brodersen, B., Chelack, B., ... & Valli, V. E. (2008). Suggested guidelines for immunohistochemical techniques in veterinary diagnostic laboratories. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 20(4), 393-413.
- Shafi, S., Parwani, A. V. (2023). Artificial intelligence in diagnostic pathology. *Diagnostic pathology*, 18(1), 109.
- Sharkey, L. C., Dial, S. M., Matz, M. E. (2007). Maximizing the diagnostic value of cytology in small animal practice. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(2), 351-372.
- Sharkey, L. C., Wellman, M. L. (2011). Diagnostic cytology in veterinary medicine: a comparative and evidence-based approach. *Clinics in laboratory medicine*, 31(1), 1-19.
- Sharma, A. K., Nayakwadi, S., Chandratre, G. A., Saini, M., Das, A., Raut, S. S., ... & Somvanshi, R. (2014). Prevalence of pathological conditions in zoo/wild

- animals in India: a retrospective study based on necropsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences*, 84, 937-946.
- Shi, S. R., Cote, R. J., Taylor, C. R. (2001). Antigen retrieval techniques: current perspectives. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 49(8), 931-937.
- TA, A. S., Lalremruata, C., Basheer, M., Mishra, M. R., Shrivastava, S. M., Gupta, S., Roy, D. (2024). *Veterinary Pathology Diseases and Disorders in Domestic and Wild Animals*. *Uttar Pradesh Journal of Zoology*, 45(4), 111-117.
- Tizhoosh, H. R., Pantanowitz, L. (2018). Artificial intelligence and digital pathology: challenges and opportunities. *Journal of pathology informatics*, 9(1), 38.
- Uhlen, M., Bandrowski, A., Carr, S., Edwards, A., Ellenberg, J., Lundberg, E., ... & Yamamoto, T. (2016). A proposal for validation of antibodies. *Nature methods*, 13(10), 823-827.
- Weinstein, R. S., Graham, A. R., Richter, L. C., Barker, G. P., Krupinski, E. A., Lopez, A. M., ... & Gilbertson, J. R. (2009). Overview of telepathology, virtual microscopy, and whole slide imaging: prospects for the future. *Human pathology*, 40(8), 1057-1069.
- Weinstein, RS. Prospects for telepathology (Editorial), *Hum Pathol* 1986;17: 443–434.
- Yagi Y (2011) Color standardization and optimization in whole slide imaging. *Diagn. Pathol.* 6 (Suppl. 1): S15.
- Yagi, Y., Gilbertson, J. R. (2005). Digital imaging in pathology: the case for standardization. *Journal of telemedicine and telecare*, 11(3), 109-116.
- Yaman, T., Büyükbayram, H., Özyıldız, Z., Terzi, F., Uyar, A., Keleş, Ö. F., ... & Yener, Z. (2018). Detection of bovine respiratory syncytial virus, *Pasteurella multocida*, and *Mannheimia haemolytica* by immunohistochemical method in naturally-infected cattle. *Journal of veterinary Research*, 62(4), 439.
- Yaman, T., Uyar, A., Kömüroğlu, A. U., Keleş, Ö. F., Yener, Z. (2021). Chemopreventive efficacy of juniper berry oil (*Juniperus communis* L.) on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rat. *Nutrition and Cancer*, 73(1), 133-146.
- Yener, Z., Uyar, A., Yaman, T., Keleş, Ö. F. (2016). *Veteriner Özel Patoloji*. Ankara, Turkey: Matus Basım Evi.
- Yogesh, M. J., Karthikeyan, J. (2022). Health informatics: engaging modern healthcare units: a brief overview. *Frontiers in public health*, 10, 854688.
- Youssef, S. A., Capucchio, M. T., Rofina, J. E., Chambers, J. K., Uchida, K., Nakayama, H., Head, E. (2016). Pathology of the aging brain in domestic and laboratory animals, and animal models of human neurodegenerative diseases. *Veterinary pathology*, 53(2), 327-348.

Zuraw, A., Aeffner, F. (2022). Whole-slide imaging, tissue image analysis, and artificial intelligence in veterinary pathology: An updated introduction and review. *Veterinary Pathology*, 59(1), 6-25.



## **BÖLÜM 5**

### **BATI NİL VİRÜSÜ**

Dr. Öğr. Üyesi Ayfer FINDIK PAKROOH<sup>1</sup>

Serra Nur ÖNDER<sup>2</sup>

Dr. Öğr. Üyesi. Bilal ALTUNIŞIK<sup>3</sup>

Op. Dr. Fatma Zehra KURNUÇ<sup>4</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15169331>

<sup>1</sup> Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji ABD, Siirt, Türkiye dr.findik@gmail.com, Orcid ID:0009-0000-5929-9594

<sup>2</sup>Siirt Üniversitesi, Veteriner Hekimlik Fakültesi Bölümü Öğrencisi, Siirt, Türkiye, serranuronder@icloud.com, Orcid ID: 0009-0002-6049-7138.

<sup>3</sup>Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahiliye Bölümü, Siirt, Türkiye, baltunisik@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001- 8999-415X.

<sup>4</sup> Özel Siirt Hayat Hastanesi,Siirt,Türkiye,fatmakurnuc@hotmail.com,Orcid ID:0000-0002-2502-6851



## 1. GİRİŞ

Günümüzde görülen mevsimsel değişimler, artropodlarla bulaşan arboviral hastalıkların artmasına neden olmaktadır. Bu durum hastalıkların başka ülke ve kıtalara yayılım gösterip bulaşmasına sebep olur. Bu yayılan viral hastalıklardan biri olan Batı Nil Virus (BNV) hastalığı, dünya çapında faaliyet gösteren sağlık merkezlerinde endişe oluşturan, sivrisinek kaynaklı bir patojen olup son dönemde özellikle hızlı bir şekilde yayılım göstermektedir. Dünyanın birçok ülkesinde BNV hastalığı, yapılan araştırmalar sonucunda insan ve hayvan sağlığı açısından büyük bir tehdit oluşturacak duruma geldiği bilinmektedir (Bilgili İ, 2016). BNV, kuşlar, atlar, vahşi hayvanlar ve insanlarda nörolojik semptomlara neden olabilen, arbo virus olarak adlandırılan (Artropod Borne) virus grubunda yer alan zoonotik bir hastalıktır. BNV, insan ve hayvanlarda ortaya çıktığı süre boyunca klinik olarak asemptomatik bir tablodan santral sinir sistemini etkileyen ilerleyen dönemlerde ciddi nörolojik patolojilere ve ölüme kadar sebep olabilen önemli bir hastalık olup klinik ve takibi açısından geniş bir spektrumda incelenmektedir. (Briese ve ark., 2002).

BNV temelde enfekte kuşlar aracılığıyla, virüsü taşıyan sivrisineklerin ısırması sonucunda bulaşmaktadır (Hayes EB ve ark., 2005). Ancak bunun haricinde intrauterin yol ve vücut sıvıları ile de bulaşma bildirilmiştir (*Sambri V 2013*). BNV ilk defa Afrika kıtasında bulunan Uganda ülkesinin Batı Nil bölgesinde ateşli hastalık tespit edilen bir hastanın kanında 1937 yılında tespit edilmiştir. (Bondre ve ark., 2007; Gyure KA, 2009). BNV etkeni olan virus nörolojik semptomların görüldüğü insanlarda ve atlarda 1950'li yıllarda bulunmuştur (Autorino ve ark., 2002). İlerleyen yıllarda çeşitli kıtalarda insan ve atlarda BNV'nin hastalık etkeni olduğu bildirilmiştir (Marfin AA., 2001). Bahar mevsiminde enfekte olan göçmen kuşların, Afrika'dan Avrupa'ya göçü sırasında virüsü aktardıkları bilinmektedir. Ülkemiz; kuşların göç yolları üzerinde bulunması nedeniyle epidemik riski taşıyan ülkeler arasındadır (Dauphin G., 2004). Yapılan araştırmalar enfeksiyonun, özellikle enfekte *Culex*, *Aedes* ve *Ochlerotatus* cinsi sivrisineklerin insan ve hayvanları ısırması sırasında virüsü bulaştırdıklarını ortaya koymuştur (Iwamoto M., 2003). Kuzey Yarımkürenin ılıman bölgeleri incelendiğinde sivrisinek hareketlerinin

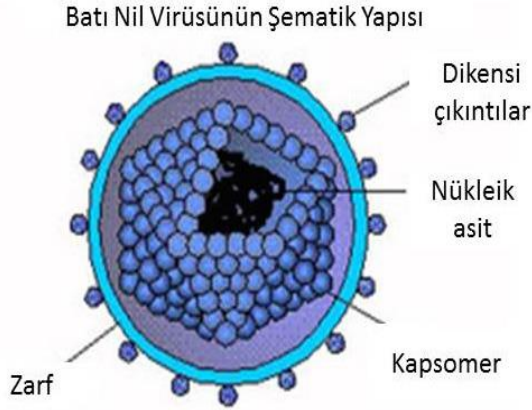


en yoğun olduğu mevsim yaz olup, yarı tropikal bölgelerde ise bu dönem daha uzun sürmekte ve hatta yıl boyu epidemiler oluşmaktadır. Bu nedenle BNV virüsü ile bulaş kurak ve sıcak aylarda atlarda ve insanlarda artmaktadır (Sebastian MM., 2008).

Bu yazıda amacımız BNV hastalığının güncel bilgiler eşliğinde derlenmesi ve sunulmasıdır.

## 2. VİRÜS'ÜN MORFOLOJİK YAPISI VE BULAŞMA YOLLARI

BNV'nin sınıflama özellikleri incelendiğinde, Flaviviridae ailesinin Flavivirus türüne ait olduğu bilinmektedir. Yaklaşık olarak 45-50 nm çapında, kübik simetrlili, zarlı, tek zincirli ve pozitif polariteli bir RNA virusudur. (Grinev A ve ark, 2008). Batı Nil Ateşi hastalığından sorumlu virusun yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir (Monini M ve ark, 2010).

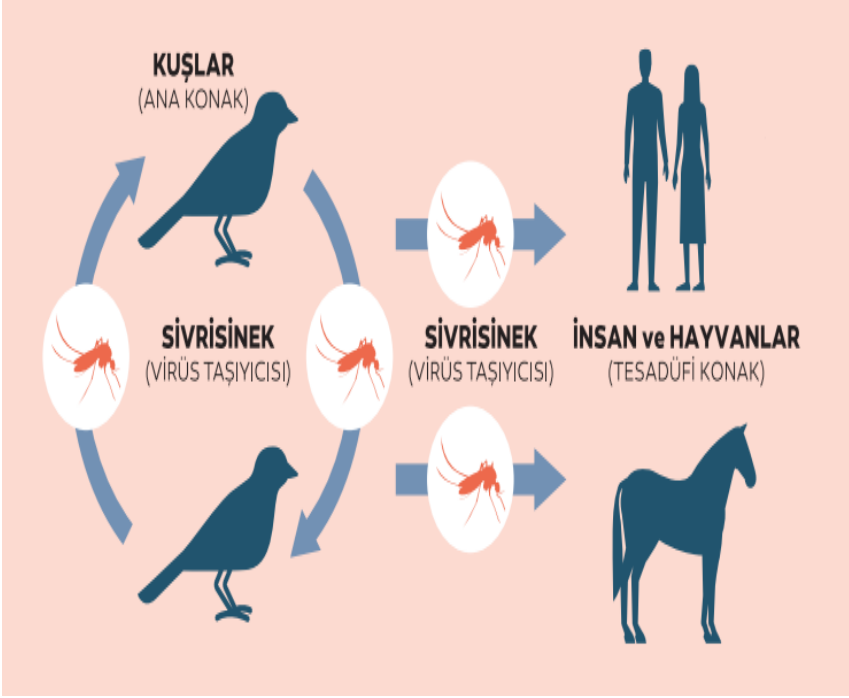


Şekil 1. Batı Nil Virüsünün Şematik Yapısı

Batı Nil Virüsü; cinse adını veren Sarı Humma, (flavi=sarı), Erken Yaz-Meningoencephaliti, Japonese Encephalitis ve Dengue Encephalitis ile birlikte Orthoflavivirus cinsinde yer alır (Gould EA, Solomon T., 2008).

Flavivirus grubu içindeki virusler incelendiğinde bazı subgruplara serolojik ölçütlerle ayrıştırılarak klasik olarak sınıflandırılmaktadır. BNV serolojik testler sonucunda Flaviviridae ailesi Orthoflavivirus içinde yer alan Japanese Encephalitis virusu ile aynı sekoplexiteye sahiptir (Khare B., Kuhn RJ., 2022) ve ortak antijenik özelliklere sahiptirler (Murray KO ve ark, 2011). Filogenetik çalışmalarda BNV izolatları incelenmiştir. İzolat zarf (envelop, E) proteinlerine ait aminoasit dizilimindeki değişiklikler ve eksilmelerine göre kalıtsal ve bölgesel iki grupta sınıflandırılıp tüm bu özellikleri içeren bir virus oluşu ortaya çıkmıştır (Lanciotti RS ve ark, 2002). Genotip 1, 2 ve 5 insan toplumlarında ortaya çıkan virus epidemileri ile ilişkisinin yakın olduğu saptanmıştır (Sejvar JJ. 2003, Murgue B, 2001). Dış ortama karşı hassas olan BN virusunun dış etmenlerle teması incelendiğinde sıcaklık, yağ çözücüler veya deterjan tespit edilen antiseptik içinde hızla inaktive olduğu görülmüştür (Diamond MS ve arki., 2003).

BNV'nin doğada birincil taşıyıcı *Culex* cinsine ait sivrisinekle varlığını sürdürmektedir. Sivrisinekler ve kuşlar arasındaki bu döngüde sürekli bir bulaş yoluyla döngü ilerlemektedir. Bu sebeple *Culex* türü sivrisinekler taşıyıcı olup bulaş siklusundaki en önemli komponenti oluşturmaktadırlar (Colpitts TM, 2012, Iwamoto M., 2003). Kuşlar bu döngüde virusun birincil konağını oluşturur ve virus burada doğal olarak çoğalmaya başlar. BNV, bu bulaş sonrası yüksek düzeyde viremi meydana gelir ve bu yüzden de en önemli rezervuar ve taşıyıcı kuşlardır. Memeli olan konaklarda ise daha az viremi oluşmaktadır. Bu durum daha sıklıkla enfeksiyonun tespit edildiği insanlar ve atlarda genelde insidental konak olarak adlandırılmaktadırlar. Virusun bulaş siklusunda önemli bir yer tutmazlar (**Şekil 2**) (Hayes EB ve ark., 2005, Hubálek Z, 1999). BNV'nin insandan insana bulaşı saptanmamıştır. İnsanlar virus için son konakçı olarak kabul edilir (OİE, 2008).



Şekil 2. Batı Nil Virüsünün Bulaşma Döngüsü

### 3. PATOGENEZ

İnsan olgu sayısı az olan BNV hastalığının asemptomatik seyretmesi ve laboratuvar bulguları ile desteklenmesi gerektiği için patogenezi tam olarak anlamak ve ortaya koymak oldukça güçtür. Sivrisinek enfekte olup taşıma yoluyla, kan emme sırasında virüsü konağın derisine bırakır. Batı Nil Virusunun yerleştiği bölgede çoğalarak, sırasıyla lenf düğümlerine ve dolaşımına yayıldığı ve viremi olarak adlandırılan tabloyu oluşturduğu düşünülmektedir (Diamond MS ve ark., 2003). Kısa bir süre sonra (yaklaşık 1 hafta) virus bu dokularda çoğalarak düşük düzeyde viremi potansiyeli oluşur ve tipik olarak BNV IgM antikorlarının meydana gelmesi ile tamamlanır (Monini ve ark., 2010). Viremiden sonra virus vücuttaki çok sayıda Retikuloendotelial sisteme ait organları enfekte eder. Viremik fazda beyne geçiş gösteren virusun kan-beyin bariyerini nasıl geçtiği halen tam olarak anlaşılmamıştır (Kalaycioglu H ve ark., 2012, Murray ve ark., 2010).

Net bir veri olmamasına rağmen hayvan çalışmalarına göre virusun birinci kafa çifti ile aksonal taşınımıyla veya endotel çoğalmasa ile kan-beyin bariyerini geçerek Santral Sinir Sistemine (SSS) kadar ulaştığı ön görülmektedir. SSS'ne ulaşan ve burda çoğalan ensefalitik flavivirus, nöronları enfekte etmekte, bağışıklık sisteminde ciddi hasara ve hücre ölümüne neden olmaktadır. Yüksek düzeyde sinir sistemine hassasiyet gösteren flaviviruslar, interferon sinyal ileti mekanizmasında yer alan genlerinin, T hücre transferinde defekte neden olur. Bu durum aynı zamanda MHC klas I ve II antijen sunumu ve hücre ölümü regülasyonunun bozulmasına neden olmaktadır (Kılıç A, 2003., Tosun S., 2012). Yüksek tansiyon, ileri yaş, kan beyin bariyerde başka bir hastalıkla meydana gelen hasar veya bağışıklık sisteminde meydana gelen defekt gibi nedenlerle viremi düzeyi ve süresi daha şiddetli olabilmektedir. Bu yüzden ileri yaş hastalarda SSS enfeksiyonu ile daha çok karşılaşmaktayız. Aynı şekilde nedenler göz önüne alındığında yaşlılarda şiddetli nöroinvaziv hastalık daha çok tespit edilmiş olup çocuk yaş grubunda daha az rastlanılmaktadır (Tosun S., 2012)

#### 4.KLİNİK

İnsan enfeksiyonlarının yaklaşık %80'inde klinik tablo asemptomatik olduğu gözlenmiştir. BNV ile enfekte olan hastalar incelendiğinde yaklaşık %20'sinde ise yaklaşık bir hafta kuluçka süresinden sonra hastalık semptomları ortaya çıkmaya başlar (Mostashari F ve ark., 2001). BNV hastalığının akut döneminde, yüksek ateş, baş ağrısı, bitkinlik hissi, myalji ve güç kaybı görülür. Bu bulgular spontan olarak kendini sınırlar ve iyileşme ile sonuçlanır. Bu bulgulara ek olarak geçici cilt lezyonları da görüldüğü klinik takiplerde bildirilmiştir (Watson JT ve ark., 2004). Nöroinvaziv hastalık, BNV ile enfekte olmuş insanlarda nadiren gelişir. Bildirilen vakaların genellikle nöroinvaziv hastalık tespit edilmesinin sebebi, büyük bir olasılıkla nöroinvaziv hastalıkların BNV veya asemptomatik enfeksiyonlara oranla daha fazla olmasındandır (Mostashari F ve ark.,2001).

BNV hastalığı en sık ileri yaş hastalarda tespit edilir, çocuklar ve genç erişkinlerde görülmesi sık değildir. Yaz-sonbahar dönemlerinde 50 yaş ve üzeri açıklanamayan ensefalit veya menenjit olgularında BNV ve diğer ar-

bovirus enfeksiyonlarından şüphelenilebilir. Ölüm oranı yaşla beraber arttığı görülmektedir (CDC, 2024; Kalaycıoğlu K ve ark, 2010; Tosun S, 2010).

BNV hastalığı geçiren ileri yaş ve organ transplantasyonu yapılan hastalarda ensefalit olma riski yükseldiği bildirilmiştir (O'Leary DR ve ark., 2004, Kumar D ve ark., 2004). İmmün sistemi suprese edilmiş diğer olguların riskli grupta olup olmadığı henüz belirsizliğini korumaktadır. Fakat malign bir hastalıkla takip edilen vakalarda BNV hastalığının ağır geçtiği gösterilmiştir (Guarner J ve ark., 2004). Diyabetes Mellitus, yüksek tansiyon ve serebrovasküler hastalıkların ölüm oranını artırıp artırmadığı halen bilinmemektedir (Han LL,1999). BNV ensefalitinin kliniği, hafif yönelim bozukluğundan, gelişebilecek komplikasyonlar arasında koma hatta ölüm yer almaktadır. BNV sonrası ensefalit geçiren birçok hastada Parkinson hastalığında olduğu gibi hareket bozuklukları görülebilir (Sejvar JJ ve ark.,2003., Pepperell C ve ark., 2003).

Nöroinvasiv bulgularla ilerleyen BNV hastalığı olan insanların sayısal verileri hesaplandığında yaklaşık %13 lük kısmında, spinal motor nöronların (ön boynuz hücreleri) zarar görmesi sonucunda, akut, asimetrik flask tip felce sebep olur (Li J ve ark., 2003, Jeha LE ve ark., 2003). Beyin sapının ve servikal bölge enfeksiyonundan kaynaklı frenik sinir felci ile solunum yetmezliği hatta ölüme giden tablolara neden olabilir. BNV hastalığında Guillain-Barre sendromu de az da olsa rapor edilmiştir (Ahmed S ve ark., 2000).

## 5.LABORATUVAR

BNV Hastalığının tanısı için hastanın öyküsü ve klinik semptomları ile tanıdan şüphelenir. Tanı kriterleri incelendiğinde laboratuvar testleri önemli bir bölümü oluşturur ve değerlendirilmesi gerekmektedir. BNV Hastalığının tanısı için yapılan değerlendirmeler arasında virusun izole edilmesi, viral antijenlerin veya nükleik asidin sınıflandırılması ve viruse karşı gelişen bazı antikörlerin örneğin özgül IgM ve IgG vb.türlerin gösterilmesi gibi yöntemlerden faydalanılır (Ergünay K, 2010, Khabbaz ve ark., 2010; Rossi ve ark., 2010).BNV Hastalığının tanısında, virus izolasyonu altın standart kabul edilmektedir. Fakat viremi izlenen taşıyıcılar ve kuşlar haricinde, insanlarda meydana gelen viremi daha hafif seyirde olduğundan çoğunlukla virus

izolasyon çalışmalarında beklenen sonucunun elde edilememesine neden olmaktadır. Tüm bu durumlar neticesinde tanı için serolojik yöntemlerin kullanılması en uygun yaklaşım olup güncel literatür tanıda bu standardizasyonu kabul görmektedir. Hastalığa ait şüphe tespit edilen kişilerde ve klinik belirtilerin ortaya çıktığı dönemde beyin omurilik sıvısı ve serumda tespit edilmesine ek olarak diğer vücut sıvılarında virus saptanabilmektedir (Sambri V ve ark, 2013., Tilley PA ve ark., 2006). Serolojik tanıda flaviviruslar arasında görülen sık çapraz reaksiyonlar ELISA yöntemini tarama testi olarak kullanma ile sınırlandırmıştır. Pozitif tespit edilen örnekler bazı yöntemlerle teyit edilmesi gerekmektedir. Bu yöntemlerden biri Plak redüksiyon diğeri nötralizasyon testleri (PRNT) olup virus özgüllüğünü belirlemektedirler (Sambri V ve ark., 2013, Sánchez MD ve ark., 2005).

## 6. TEDAVİ ve KORUNMA

BNV Hastalığına özgü bir antiviral ajan ve aşı yoktur. Yeterli bilimsel desteği olmasa da ribavirin ve interferon-alfanın bazı olgularda etkili olduğu bildirilmiştir (Singh P ve ark. 2025, Timothy JG, 2014). Bu sebeple hastalığın tedavisinde semptomatik yaklaşım öncelik olmalıdır. Ağır olguların hastaneye yatış endikasyonu mevcuttur. Bu yatan hastalara intravenöz hidrasyon, oksijen desteği sağlanması ve sekonder enfeksiyonlara yönelik geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılır (Gyure, 2009; Ergünay K, 2010; Ulbert S, 2011). Hospitalize edilmiş BNV hastalarının SSS bulgularına yönelik konsey oluşturulması tanı ve tedavide başarıyı artırır. Sıvı-elektrolit imbalansına yönelik elektrolit replasmanı yapılması, hipoksik durumlarda ventilatör desteği uygulanması, serebral ödem gelişen hastalarda anti-ödem tedavi protokollerinin uygulanması gerekir. Gelişebilecek nöbet ve motor kayıplar göz önünde bulundurularak gereken tetkik ve tedavilerin yapılması uygundur. BNV enfeksiyonu, veriler detaylı incelendiğinde ülkemizde ilk defa 2010 yılında salgın olarak izole edilmiş, Kalaycıoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 2010 ve 2011 yılları arasında ülkemizde 47 olguda tanı konulmuştur (Kalaycıoğlu H ve ark, 2012). Türkiye 'de 2010 yılındaki vakalar sonrasında BNV enfeksiyonu olguları Sağlık Bakanlığı tarafından "Bildirimi zorunlu hastalıklar" kapsamına alınmıştır (Bulaşıcı

Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik, 2016). Sağlık Bakanlığı BNV enfeksiyon yönetim rehberine göre, 2011-2012 yıllarında 5'er olgu, sonraki yıllarda olgu rapor edilmemiş. 2017 de 7 olgu, 2018 de 26 olgu, 2019 da 10 olgu rapor edilmiş. Sonraki yıllardan 2022'e kadar olgu rapor edilmemiştir (Sağlık Bakanlığı, Batı Nil Virusu İnfeksiyonu Vaka Yönetim Rehberi,2022).BNV hastalığını önlemede ve kontrolünde alınacak tedbirlerin detaylı incelenmesi gerekmektedir. Bu aşamada ilk olarak öncelikle bölgedeki ve çevredeki vakalar detaylı bir şekilde izlenmeli ve sonrasında analiz edilmesi gerekmektedir. Sivrisinek larva haritası detaylı bir şekilde düzenlenip güncellendikten sonra olgun sivrisineklerin kontrolü, enfekte at ve kuş ölümlerin takip edilmesi diğer bir önemli aşamayı oluşturur. Sonrasında bireysel risklerin azaltılmasına yönelik çalışmalar yapıp ve olguların sık olduğu bölgelerin yerel yönetimleri tarafından denetlenmelidir.

Hastalığı önleme çalışmaları, larva ve erişkin dönemlere etkin ilaçlama, halk düzeyinde bulaş ve korunma eğitimi büyük bir bölümünü oluşturur. Bu bağlamda programdarda kuşlar, diğer hayvanlar, sivrisinekler ve insanlarda sürveyansın programlanmasını içermeli (Hayes EB ve ark., 2005, CDC, 2013)

Ülkemizin de içinde olduğu coğrafya koşulları incelediğimizde birçok arboviral enfeksiyonunda yer aldığı BNV için de uygun ortam ve taşınma kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir. Bu durum detaylı bir şekilde ele alındığında BNV'na karşı geliştirilen koruma ve kontrol programları geliştirilmelidir. Bu programların uygulanması uygun bir düzende yapıldığında insan ve hayvan sağlığına büyük katkı sağlamaktadır.

BNV hastalığının ülkemiz için de önemli bir enfeksiyon hastalıklarından biri olduğu artık kesinleşmiştir. Ülkemizde 2010 yılında ilk defa tespit edilen olguların bundan sonra ki yıllarda uygulanan önlem ve tedaviler ile azaldığı görülmüştür.

## **SONUÇ**

Yaz aylarında sıcaklık artışı ile BN Ateşinin aktivite kazanacağına karşı hazırlıklı olunmalıdır. Şüpheli olgularda BNV hastalığı olabileceği akılda bulundurulmalı ve örnekleme yapılmalıdır. Sağlık bakanlığımızca bildirim zorunlu hastalık grubunda yer aldığından ilgili birimlere ivedilikle bildirim yapılmalıdır.

## KAYNAKÇA

- Ahmed S, Libman R, Wesson K, et al. Guillain–Barré syndrome: an unusual presentation of West Nile virus infection. 2000;55(1):14414-6
- Autorino, LG., Battisti, A., Deubel, V., et al, West Nile virus epidemic in horses, Tuscany Region, Italy. *Emerg. Infect. Dis.* 2002;8, 1372-1378.
- Bilgili İ, Mamak N. Batı nil virusu enfeksiyonu MAE Vet Fak Derg, 2016, 1 (2)
- Bondre, VP., Jadi, RS., Mishra, AC., et al. West Nile virus isolates from India: evidence for a distinct genetic lineage. *J. Gen. Virol.* 2007; 88, 875-884
- Briese, T., Rambaut, A., Pathmajeyen, M., et al, 2002. Phylogenetic analysis of a human isolate from the 2000 Israel West Nile virus epidemic. *Emerg. Infect. Dis.*2002; 8, 528-531.
- Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete; 02.04.2011 – 27893. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110402-3.htm> (Erişim tarihi: 26.05.2016).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemic/Epizootic West Nile Virus in the United States: Guidelines for Surveillance, Prevention, and Control. Available at: 2001, <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/resources/wnv-guidelines-apr-2001.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). West Nile virus and other arboviral diseases – United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2013;62(25):513–17
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004 Aug 20; 53(32):738-739.
- Colpitts TM, Conway MJ, Montgomery RR, et al. West Nile Virus: biology, transmission, and human infection. *Clin Microbiol Rev*, 2012; 25 (4): 635-48
- Dauphin G., Zientara S., Zeller H., Murgue B.: West Nile: worlwide current situation in animals and humans. *Comp Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2004;27: 343- 55,



- Diamond MS, Shrestha B, Mehlhop E, et al. Innate and adaptive immune responses determine protection against disseminated infection by West Nile encephalitis virus. *Viral Immunol.* 2003;16(3):259-278.
- Ergünay, K., 2010. Batı Nil virusu: Viroloji, epidemiyoloji ve mikrobiyolojik tanı. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 1-2 Kasım 2010, 142-160.
- Gould EA, Solomon T: *Pathogenic flaviviruses*. *Lancet* 2008 Feb 9;371(9611):500-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60238-X.
- Grinev A, Daniel S, Stramer S, Rossmann S, et al: Genetic Variability of West Nile Virus in US Blood Donors, 2002- 2005. *Emerg Infect Dis.* 2008, 14: 436-44. DOI:10.3201/eid1403.070463.
- Guarner J, Shieh WJ, Hunter S, Paddock CD, Morken T, Campbell GL, et al. Clinicopathologic study and laboratory diagnosis of 23 cases with West Nile virus encephalomyelitis. *Hum Pathol.* 2004;35(8):983-990.
- Gyure, KA., West Nile virus infections. *J. Neuropath. Exp. Neur.* 2009;68, 1053-1060.
- Han LL, Popovici F, Alexander JP, et al. Risk factors for West Nile virus infection and meningoencephalitis, Romania, 1996. *J Infect Dis.* 1999;179(1):230-233.
- Hayes EB, Komar N, Nasci RS, Montgomery SP, et al. *Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. Emerg Infect Dis.* 2005;11(8):1167-1173.
- Hubálek Z, Halouzka J. West Nile fever—a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis.* 1999; 5 (5): 643-50.
- Iwamoto M., Jernigan D. B., Guasch A.: Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med.* 348:2196-2203, 2003.
- Jeha LE, Sila CA, Lederman RJ, et al. West Nile virus infection: a new acute paralytic illness. *Neurology.* 2003;61(1):55-59.
- Kalaycioglu H, Korukluoglu G, Ozkul A, et al. Emergence of West Nile virus infections in humans in Turkey, 2010 to 2011. *Euro Surveill.* 2012;17(21):20182.
- Khabbaz, RF., Ostroff, SM., Leduc, JW., et al., 2010. Emerging and reemerging infectious disease threats. In: Mandell, G.L, Bennett, J.E.

- Dolin, R. (eds.) Principles and practice of infectious diseases.7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. pp. 199-219.
- Khare B, Kuhn RJ. The Japanese Encephalitis Antigenic Complex Viruses: From Structure to Immunity. *Viruses*. 2022 Oct 8;14(10):2213. doi: 10.3390/v14102213. PMID: 36298768; PMCID: PMC9607441.
- Kılıç, A., Doğançlı, L., 2003. Batı Nil Virus. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 33, 284-290.
- Kumar D, Prasad GV, Zaltzman J, et al. Community-acquired West Nile virus infection in solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2004;77(3):399-402.
- Lanciotti RS, Ebel GD, Deubel V, et al. Complete genome sequences and phylogenetic analysis of West Nile virus strains isolated from the United States, Europe, and the Middle East. *Virology*, 2002; 298: 96–105.
- Li J, Loeb JA, Shy ME, Shah AK, et al. Asymmetric flaccid paralysis: a neuromuscular presentation of West Nile virus infection. *Ann Neurol*. 2003;53(6):703-710.
- Marfin, AA., Gubler, DJ., West Nile encephalitis: An emerging disease in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33, 1713-1719.
- Monini, M., Falcone, E., Busani, L, et al. West Nile virus : Characteristics of an African virus adapting to the third millennium world. *Open Virol. J.* 2010; 22, 42-51.
- Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT, et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet*. 2001;358(9278):261-264.
- Murgue B, Murri S, Triki H. West Nile in the Mediterranean basin: 1950–2000. *Ann NY Acad Sci*, 2001; 951: 117–126.
- Murray, KO., Walker, C., Gould, E., The virology, epidemiology, and clinical impact of West Nile virus: A decade of advancements in research since its introduction into Western Hemisphere. *Epidemiol. Infect.* 2011;139, 807-817.
- OIE, Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Domestic Animals, Chapter 2.1.20, Erişim: [http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/2008/pdf/2.0\\_WEST\\_NILE.pdf](http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/2008/pdf/2.0_WEST_NILE.pdf), Erişim tarihi: 31.10.2009.

- O'Leary DR, Marfin AA, Montgomery SP, et al. The epidemic of West Nile virus in the United States, 2002. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2004;4(1):61-70.
- Pepperell C, Rau N, Krajden S, et al. West Nile virus infection in 2002: morbidity and mortality among patients admitted to hospital in southcentral Ontario. *Canadian Medical Association Journal.* 2003;168(11):1399-1405.
- Rossi, S., Ross, TM., Evans, JD. *West Nile virus. Clin. Lab. Med.*2010; 30, 47-65.
- Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Batı Nil Virusu İnfeksiyonu Vaka Yönetim Rehberi,2022
- Singh P, Khatib MN, Ballal S, Kaur M, Nathiya D, Sharma S, Prasad GVS, Sinha A, Gaidhane AM, Mohapatra P, Varma A, Lakhanpal S, Shabil M, Bushi G, Sah S, Abu Serhan H. West Nile Virus in a changing climate: epidemiology, pathology, advances in diagnosis and treatment, vaccine designing and control strategies, emerging public health challenges - a comprehensive review. *Emerg Microbes Infect.* 2025 Dec;14(1):2437244. doi: 10.1080/22221751.2024.2437244. Epub 2025 Jan 2. PMID: 39614679; PMCID: PMC11703391.
- Sambri V, Capobianchi M, Charrel R, et al. West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(8):699-704.
- Sambri V, Capobianchi MR, Cavrini F, et al. Diagnosis of West Nile Virus Human Infections: Overview and Proposal of Diagnostic Protocols Considering the Results of External Quality Assessment Studies. *Viruses*, 2013; 5(10): 2329-48.
- Sánchez MD, Pierson TC, McAllister D, et al. Characterization of neutralizing antibodies to West Nile virus. *Virology*, 2005;336(1):70-82
- Sebastian MM, Stewart I, Williams NM, et al. Pathological, entomological, avian and meteorological investigation of a West Nile virus epidemic in a horse farm. *Transbound Emerg Dis.* 2008; 55: 134-9.
- Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA.* 2003;290(4):511-515.
- Sejvar JJ. West nile virus; an historical overview. *Ochsner J*, 2003; 5(3): 6-10.

- Tilley PA, Fox JD, Jayaraman GC, et al. Nucleic acid testing for west nile virus RNA in plasma enhances rapid diagnosis of acute infection in symptomatic patients. *J Infect Dis*, 2006;193(10):1361-4.
- Timothy JG, Webb CE. A review of the epidemiological and clinical aspects of West Nile virus. *International Journal of General Medicine*. 2014;7:193-203.
- Tosun S., West Nile virus infection, *J. Exp. Clin. Med.*, 2012; 29:S183-S192
- Tosun, S., Batı Nil virusu enfeksiyonunda klinik ve tedavi. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 2010;1-2 Kasım 2010, 161-165.
- Ulbert, S., West Nile virus: The complex biology of an emerging pathogen. *Intervirology*. 2011;54, 171-184.
- Watson JT, Pertel PE, Jones RC, et al. Clinical characteristics and functional outcomes of West Nile Fever. *Ann Intern Med*. 2004;141(5):360-365.
- Yazıcı, Z., Batı Nil Virus enfeksiyonu. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*. 2005;19, 139-143.



## BÖLÜM 6

### ***NIGELLA SATIVA*'NİN ÇEŞİTLİ HASTALIKLARDA MOLEKÜLER ETKİ MEKANİZMALARI**

Dr. Tuğcan KORAK<sup>1</sup>

Doç. Dr. Fırat AŞIR<sup>2</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15169343>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. Mail: [tugcan.korak@kocaeli.edu.tr](mailto:tugcan.korak@kocaeli.edu.tr).

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye. Mail: [firatasir@gmail.com](mailto:firatasir@gmail.com).



## GİRİŞ

Bitkiler ailesi çevresel dengeyi sağlama ve oksijen kaynağı olmanın yanı sıra insanların beslenmelerinde ve modern tıp için kaynak olmada önemli bir konumda yer almaktadırlar. Bitki bazlı gıdalar temel besin öğelerini karşılar, vücut sağlığını korur ve bağışıklığı arttırarak birçok rahatsızlığa karşı koruma sağlayabilirler. Son yıllarda ‘nütrasötikler’ veya ‘fonksiyonel besinler’ konsepti sağlıklı beslenme ve ortalama yaşam beklentisi arasında yakın bir ilişki olduğu için sağlık bilincine odaklı bireyler arasında popüler hale gelmiştir. Bu kavramlar aynı zamanda beslenme uzmanları, gıda bilimcileri ve hekimlerin yanı sıra ilaç endüstrisinin de dikkatini çekmiştir. Buna dayalı olarak geleneksel besinlerin içerisindeki sağlığa yarar potansiyeli olan bileşenler üzerine araştırmalar yaygınlaşmıştır. Baharatlar ve bir takım otlar gıdalarda lezzet verici ve sunum ürünü olarak bulunmalarına karşın, gıdaların vazgeçilmez bileşenleri halindedir ve biyofonksiyonel moleküller bakımından oldukça zenginlerdir (Hannan ve diğerleri, 2021).

Bu baharatlar arasında yer alan çörek otu (*Nigella sativa*, black seed, black cumin) Doğu Akdeniz, Hint Yarımadası, Güneybatı Asya, Kuzey Afrika gibi bölgelere özgü olup, Avrupa’da, Türkiye, Mısır, Suudi Arabistan ve Pakistan gibi ülkelerde yetiştirilmektedir (Gün, 2012; Hannan ve diğerleri, 2021). Çörek otu derin bir tarihsel ve mistik geçmişe sahiptir. MÖ 1300’lü yıllarda Mısır 18. hanedan firavunu Tutankamon’un mezarında çörek otuna rastlanmış olup ölümden sonraki yaşamında sağlığı dilemek amacıyla konulduğu düşünülmektedir. Ayrıca Mısır kraliçesi Kleopatra’nın sağlık ve güzellik amacıyla çörek otundan yararlandığı bilinmektedir. Tıbbın kurucusu Hipokrat’ın, bitkibiliminin kurucusu Penedius Dioskorides’in ve İbni Sina’nın çeşitli tedavilerde çörek otu kullandığı bilinmektedir. Arap/Yunan tıbbında kullanımının yanı sıra İslam dünyasında da hadislerle konu edilmesi kitlesel kullanımını tetiklemiştir (Gün, 2012). Tarihten gelen bu sinyaller ile günümüzde çörek otu üzerine yapılan bilimsel çalışmalar farmakolojik etkilerinin çoğunlukla içerisindeki yağ, etken maddesi timokinon (TQ), timodihidrokinon, karvakrol,  $\alpha$ -hederin, nigellidin, ve nigellisin maddelerine dayandığını ileri sürmektedir.



Bunlara ek olarak içerisinde ditimokinon, p-simen ve 4-terpineol gibi aktif bileşikler, önemli yağ asitleri, amino asitler, vitamin ve mineraller de bulunmaktadır (Hannan ve diğerleri, 2021; Korak, Ergül ve Sazci, 2020). Tüm bu bileşenler antikanser, immünomodülatör, antidiyabetik, kalp koruyucu, sinir sistemi koruyucu, antimikrobiyal ve insan sağlığına olumlu diğer etkilerinin temelini oluşturmakta ve çörek otunu önemli bir besin haline getirmektedir (Şekil 1).

## **1. ANTİKANSER ETKİLER**

Kanser ülkemizde ve dünyada milyonlarca insanın etkilendiği başlıca sağlık problemi olarak varlığını sürdürmektedir (Korak ve diğerleri, 2020). Bu sebeple modern kanser tedavilerini destekleyici yaklaşımlar ve antikanser aktiviteye sahip doğal ürünler günden güne önem kazanmaktadır. Doğadan elde edilen ve tamamlayıcı terapilerde kullanılan bu ürünler antikanser özelliklerinin yanı sıra genellikle bağışıklığı destekleyip kemoterapi ilaçlarının yan etkilerini azaltma amacıyla kullanılmaktadırlar. Bu tarz bitkisel ürünler birçok modern ilacın temelini oluşturdukları için onlardan tamamıyla farklı olarak düşünülmemelidir. Örneğin; kanser ilaçlarının %80'i bitkilerden elde edilmekte ve onaylanan 177 anti kanser ilacının içeriğinin %70'inden fazlası doğal kaynaklara veya benzerlerine dayanmaktadır (Pappas ve Perlman, 2002; Sen ve Chakraborty, 2017). Bu bağlamda doğal etken maddeler ve özütler üzerine yapılan bilimsel çalışmalar yeni bir ilaç kaynağı keşfetme ihtimali doğurduğu için oldukça değerlidir.

Kadınlar arasında en yaygın kanser olan meme kanseri üzerinde çörek otunun etkileri hücre proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonunu baskılama, apoptoz indüksiyonu, anjiyogenez baskılanması ve bağışıklık sistemi uyarılması olarak karşımıza çıkmaktadır. Gen düzeyinde yapılan çalışmalar bu etkilerin görülmesinin altında yatan mekanizmaları aydınlatmayı hedeflemişler ve çörek otunun apoptoz ile alakalı genlerden Kaspaz -3, -8, -9, Bax, p53, p21, ekspresyonlarını arttırdığını, anti-apoptotik proteinler olan survivin, Bcl-xL, ve Bcl-2'nin ekspresyonlarını baskıladığını ve kanser hücrelerini hücre apoptoza yönelttiğini göstermişlerdir.

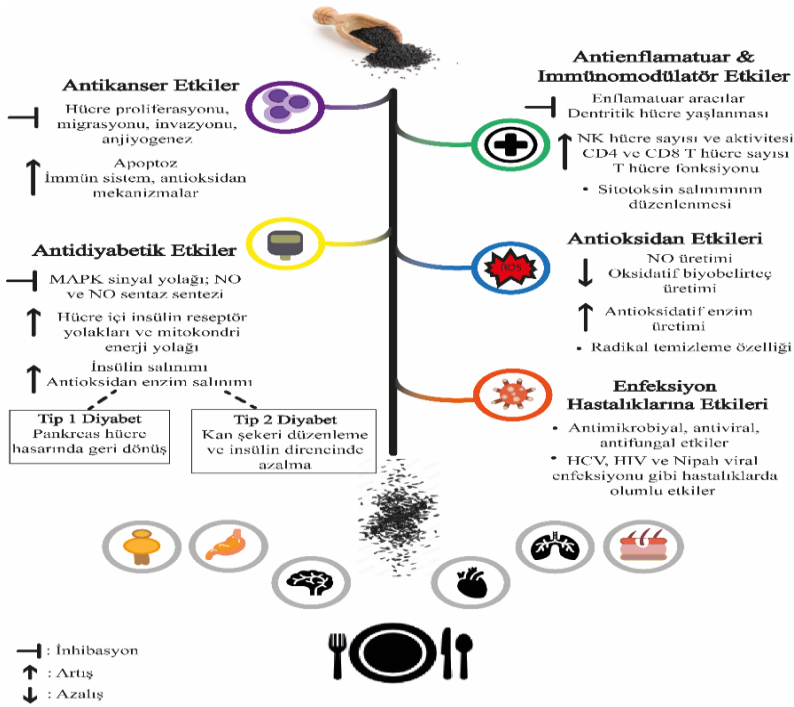
Çörek otunun migrasyon ve invazyonu engellemede peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR- $\gamma$ ) yolağını hedeflediği ve metastazı da CXCR4, MMP9 ve VEGFR2, Ki67, COX2 ekspresyonlarını azaltarak inhibe ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunların yanı sıra tümör belirteçlerinden MDA, laktat dehidrogenaz, alkalın fosfataz, aspartat aminotransferaz'ın azalmasında da ekisi görülmüştür (Almajali ve diğerleri, 2021; Korak ve diğerleri, 2020). Ayrıca etken madde TQ'nun triple negatif meme kanseri tümör proliferasyonunda önemli rolü olan ve PI3K/Akt, c-Myc ve siklin D1 yolaklarını düzenleyen eEF-2k'yı baskıladığı gösterilmiştir (Kabil ve diğerleri, 2018). Bunların yanı sıra meme kanserinde proliferasyon, metastaz ve doğal öldürücü hücreler üzerinde etkili 9 gen üzerinde yürütülen bir çalışmada CDK4, MYC, NF- $\kappa$ B1, VEGFA, FGF1 ve ULBP1 gen ekspresyonu üzerine alkol, sulu özüt ve/veya TQ'nun anlamlı etkileri görülmüştür. N-cadherin, ULBP2 ve CD155 gen ekspresyonları üzerinde ise anlamlı etkiye sahip olmadığı bulunmuştur. Ayrıca özüt ve TQ'nun meme kanseri hücre canlılığında kontrole göre anlamlı azalma sağladığı ortaya konulmuştur (Korak, Emrence, Ekmekci, Abaci ve Ergul, 2024)

Erkekler arasında en öldürücü ürogenital tümör olan prostat kanseri üzerine yapılan çalışmalarda etken madde TQ'nun epitelyal-mezenkimal transisyon (EMT) belirteçlerinin ekspresyonunda azalmaya yol açtığı ve önemli sinyal yolağı bileşenleri olan Smad2, Smad3 ve TGF- $\beta$ 'yi baskıladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte pankreatik duktal adenokarsinom hücrelerinde çörek otu yağının apoptozu indüklediği ve proliferasyonu engellediği gösterilmiştir. Ayrıca TQ'nun pankreas hücrelerinde anormal ekspresyonu gerçekleştiğinde tümör oluşumuna sebep olabilen etkisi olan mucin 4 proteinini baskılayıcı etkisi ve IL-6 ekspresyonunu azaltarak ve ERK proteinleri, STAT3 ve AKT proteinlerini engelleyerek prostat kanseri karsinogenezini baskıladığı ortaya konmuştur. Bunun yanı sıra kemoterapi ilacı olan dosetaksel ile TQ kombine bir şekilde prostat kanser hücrelerine uygulandığında PI3K/AKT yolağını, etkisindeki molekülleri ve antiapoptotik Bcl-xL proteinini baskıladığı, BAX ve BID gibi pro-apoptotik proteinlerini indüklediği görülmüştür.

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda TQ alımında benign prostat hiperplazisine karşı koruyucu etki gözlemlenmiştir. Sonuçlarda epitel

hiperplazide, prostat ağırlığı/vücut ağırlığı oranında, serum interlökin 6 seviyesinde azalma olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca TQ uygulanan gruplarda TGF- $\beta$ 1 ve VEGFA ekspresyonlarının baskılandığı gösterilmiştir (M. F. Ahmad ve diğerleri, 2021; Almajali ve diğerleri, 2021).

Yukarıda kanser üzerine araştırmaların içeriğinin anlaşılması adına meme kanseri ve prostat kanseri üzerinden yapılan çalışmalar özetlenmiştir. Karsinogenez mekanizmalarını içeren benzer odak noktaları ile akciğer kanseri, mide kanseri, kolon kanseri, deri kanseri, yumurtalık kanseri, karaciğer kanseri, rahim ağzı kanseri, lösemi, böbrek kanseri, myeloma, tiroit kanseri, baş ve boyun kanser tiplerinde de çörek otunun olumlu etkisi gösterilmiştir. Çalışmalarda in vivo veya in vitro olarak uygulanan çörek otu materyalleri genellikle etanol, metanol ve sulu özüt gibi çeşitli özütler, çörek otu yağı ve çörek otu etken etken maddesi TQ'nun farklı konsantrasyonlarıdır. Bunlara ek olarak çeşitli kanser ilaçları, diğer bitki özleri ve mikroRNA'lar ile birlikte uygulanıp etki değeri arttırılmaya çalışılmıştır. TQ ve bazı özütlerin hücrelere alınmasını kolaylaştırmak ve stabilitesini arttırmak adına bir takım çalışmalarda uygulamalar nanojeller, lipozomlar ve pluronik polimer miseller gibi nanotaşıyıcı sistemler ile gerçekleştirilmiş ve antikanser aktivitede etkili sonuçlar elde edilmiştir (M. F. Ahmad ve diğerleri, 2021; Almajali ve diğerleri, 2021; Fatfat, Fatfat ve Gali-Muhtasib, 2021; Homayoonfal, Asemi ve Yousefi, 2021; Korak ve diğerleri, 2020).



**Şekil 1:** Çörek otunun etkileri ve bu etkilerin dayandığı mekanizmalar. Antikanser, antienflamatuar ve immünomodülatör, antidiyabetik, antioksidan, enfeksiyon hastalıklarındaki etki mekanizmaları ve yararlı etki elde edilen diğer sistemler ve rahatsızlıklar; antiobezite, gastrik, nörolojik, kardiyolojik, solunum yolu ve dermatolojik etkiler.

## 2. ANTIENFLAMATUAR VE İMMÜNOMODÜLATÖR ETKİLERİ

Enflamasyon, zararlı uyarılara karşı ortaya çıkan uyarıların ortadan kaldırılması ve ardından doku onarımı yoluyla doku homeostazını korumayı amaçlayan çok önemli bir fizyolojik doku reaksiyonudur. Kronik enflamatuar yanıt, kanser de dahil olmak üzere çok sayıda hastalığın patogeneğinde önemli bir potansiyele sahiptir. Kalıcı enflamasyon ise reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu, bozulmuş DNA onarımı ve mutasyon, proenflamatuar sitokinlerin aşırı regülasyonu ve hasarlı hücrelerde azalan apoptoz oranı yoluyla hücresel dengenin bozulmasına önemli ölçüde katkıda bulunur. Ayrıca

enflamasyon süreci immün sürveyansını ve kanser tedavisi yanıtını etkiler. Bu süreçte kanserin oluşumuna etki eden temel faktörler; nitrik oksit (NO) üretimi, aşırı lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres oluşumu ve AP-1, NF- $\kappa$ B, COX-2 genlerinin ekspresyonlarının artışıdır. Yapılan araştırmalar TQ'nun AP-1 ve NF- $\kappa$ B ekspresyonunu azaltarak ileri sinyal yollarındaki IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  ve COX-2 gibi enflamatuvar mediatörlerini baskıladığını ortaya koymuştur (Chehl, Chipitsyna, Gong, Yeo ve Arafat, 2009; Mahmoud ve Abdelrazek, 2019; Vaillancourt ve diğerleri, 2011). Ayrıca TQ'nun ve çörek otu yağının kanserli hücreler ile sitotoksik aktiviteleri ile savaşılan doğal öldürücü hücrelerin (NK) aktivitesini %30 arttırdığı gösterilmiştir (Mahmoud ve Abdelrazek, 2019; Salem, 2005). Çörek otu sulu özütünün ağız yoluyla bir hafta boyunca uygulandığı in vivo çalışmalarda, özütün NK hücre sayısını yaklaşık 2 katına çıkardığı ve YAC-1 tümör hedeflerine karşı sitotoksitesini arttırdığı görülmüştür. Bu şekilde çörek otu sağlıklı bireylerde doğuştan var olan doğal bağışıklığı desteklemektedir (Salem, 2005). Ek olarak hücrel enflamasyonu ve kanser hücresi çoğalmasını PPAR- $\gamma$  üzerinden baskılandığı da ortaya konmuştur. Dolayısıyla kanserin önlenmesinde doğal anti-enflamatuvar ve immünomodülatör etki sahibi olan çörek otu etken maddesi TQ kanser tedavi stratejilerinde umut vadeden bir etken maddedir (Mahmoud ve Abdelrazek, 2019).

NK hücrelerinin yanı sıra çörek otu aktif bileşenleri T hücreleri aracılığıyla da immünomodülatör özelliğini göstermişlerdir. Çörek otu yağının immün yanıtı düzenlemekle görevli CD4 T hücreleri ve kanser veya enfekte olmuş hücrelerin öldürülmesinde görevli CD8 T hücre oranını %55 arttırdığı gösterilmiştir. Çörek otu yağının belli bileşenleri T hücre aracılı immüniteyi uyarıcı etkiye sahipken, diğer birtakım bileşenleri B hücre aracılı (humoral) immüniteyi baskılayıcı etki göstermişlerdir. Buradan çörek otunun hücrel bağışıklık üzerindeki uyarıcı etkilerinin, bağışıklık tepkisinin doğasına bağlı olduğunu sonucu çıkarılmış olup humoral immüniteyi baskılamasının ileriki çalışmalar ile netleştirilmesi beklenmektedir. Çörek otu tarafından bağışıklığı artırmanın bir başka örneği, T hücre fonksiyonlarında yaşa bağlı düşüşü iyileştirme yeteneğidir. Beslenmeye dahil edilmesi, diyet lipidlerinin hem toplam miktarını hem de türünü değiştirerek yaşlı insanlarda bağışıklık tepkisini artırabilmektedir (Salem, 2005). Ek olarak immün sistem

ve enflamasyonda aracı rol üstlenen sitokinler üzerinde yapılan araştırmalar erek otu çekirdeğinde bulunan bazı proteinlerin insanlarda lenfositlerden IL-1 ve IL-3 sitokinlerinin salgılanmasını arttığı göstermiştir (Haq ve diğerleri, 1995). Bağışıklık sisteminde önemli bir yer tutan, doğal bağışıklık ve edinilmiş bağışıklık arasındaki bağı oluşturan dentritik hücreler üzerine oldukça az çalışmaya rastlanmıştır, yapılan araştırmada TQ'nun LPS-indüklü dentritik hücre yaşlanmasını, hayatta kalımı ve sitokin salınımını engellediği gösterilmiştir. Bu sonuç erek otunun bilinen antienflamatuar etkilerine katkıda bulunmaktadır (Xuan, Shumilina, Qadri, Götz ve Lang, 2010). Tüm bu etkilerden de anlaşılacağı üzere TQ ve erek otu özütleri geniş bir immnofarmakolojik etkiye sahiptir ve etkileri daha net ortaya koymak adına bu alanda çalışmaların genişletilmesi gerekmektedir.

### 3. ANTİDİYABETİK ETKİLERİ

Diyabet (Diabetes mellitus; DM) dünya popülasyonunun %8,3'n etkileyen ve genel hatlarıyla kan şekerinin kronik yükselmesi olarak tanımlanabilecek bir hastalıktır. Uygun ynetilememe sonucu yükselen kan şekeri ROS üretilmesinde ana rol üstlenir ve bu da hücresel hasara sebep olarak retinopati, nöropati ve kardiyak problemler gibi diyabetik komplikasyonların gelişmesine yol açabilir (M. F. Ahmad ve diğerleri, 2021; Tavakkoli, Mahdian, Razavi ve Hosseinzadeh, 2017). Diyabet Tip 1 ve Tip 2 olarak sınıflandırılır ve Tip 2 diyabet daha yaygın olarak görülür. Büyük olasılıkla bu sebeple erek otu çalışmaları genellikle Tip 2 diyabet üzerine yoğunlaşmıştır. Tip 2 diyabet hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca günde 2 g erek otu tüketimi sonrası açlık kan şekeri, plazma glukoz değerleri, hemogloblin A1c değerleri ve insülin direnci düşüş gösterirken total antioksidan kapasitesinde anlamlı artışlar elde edilmiştir (Bamosa, Kaatabi, Lebdaa, Elq ve Al-Sultanb, 2010; Kaatabi ve diğerleri, 2015). Yine tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada günlük 1g, 2g ve 3g'lık erek otu yemenin etkileri araştırılmış 3 ay boyunca günlük 1 g tüketimin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-C) miktarını arttırdığı, günlük tüketimin 2 ve 3 g olması durumunda ise total kolesterol, trigliserid, ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-C) serum seviyesini anlamlı lde azalttığı, HDL-C'yi de arttırdığı gösterilmiştir (Kaatabi ve diğerleri, 2015). erek otu

yağının ise diyabet hastalarında 20 gün boyunca günlük 1.5 ve 3 mL kullanımının glikemik hemoglobin A1c ve kan şekeri seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Çörek otunun antidiyabetik etkileri üzerine Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan meta-analizde çörek otunun glukoz ve serum lipid profil dengesini sağladığı bulunmuştur (Yimer, Tuem, Karim, Ur-Rehman ve Anwar, 2019). Tip 2 diyabetli hastalarda ve deney hayvanlarında gerçekleşen farklı miktarlarda ve sürelerde çörek otu uygulaması yapılan diğer bir takım çalışmalarda da benzer doğrultuda sonuçlar elde etmiştir (Mathur, 2011; Tavakkoli ve diğerleri, 2017).

Diğer bir diyabet türü olan tip1 diyabet pankreas hücrelerindeki otoimmün yıkımdan dolayı insülin üretilmemesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Sıçanlar üzerinde yapılan araştırmada 30 gün boyunca 0,2 ve 0,4 mL/kg dozlarda çörek otu yağı uygulanmış ve pankreasın histolojik incelemesi yapılmıştır. 0.2 mL/kg uygulama sonucu pankreas hücrelerinin çoğu korunmuş iken, 0,4 mL/kg doz uygulanması sonucunda pankreas kontrol grubuna benzer morfolojide görülmüştür. Bunun sonucunda da serum insülin seviyelerinde de anlamlı derecede artış elde edilmiştir (Jamal, Hmza, Omar, Adnan ve Osman, 2013). Benzer şekilde çörek otu ve çin tarçınının (*Cinnamomum cassia*) kombine ekstraktının Tip 1 diyabetli sıçanlara uygulanması sonucunda plazma glukoz seviyelerinin, lipid profillerinin, böbrek fonksiyonu parametrelerinin anlamlı şekilde normale döndüğünü ve pankreas hücre hasarında önemli derecede geri dönüş olduğunu göstermiştir (Kaur, Invally, Khan ve Jadhav, 2018).

Çörek otunun antidiyabetik etkisinde karşımıza çıkan mekanizmalardan birisi nitrik oksit (NO) yolağıdır. Nitrik oksit, tip 1 diyabet gelişiminde pankreas beta hücrelerinin yıkımında rol oynamaktadır. Sıçanlara TQ uygulanması sonucunda NO ve NO sentaz üretiminde rol alan p44/42 ve P38 mitojen aktive protein kinazların (MAPKs) baskılanması gerçekleşmiştir (Mathur, 2011). Çörek otunun antioksidan bileşenleri ile TQ'nun mitokondri enerji yolağını ve hücre içi insülin reseptör yolaklarını tetikleyerek insülin salınımını arttırması da bir diğer antidiyabetik etki mekanizmasıdır. Diyabet ile alakalı tüm odaklanılan antidiyabetik mekanizmalar arasında çörek otunun antioksidan enzimleri arttırma etkisi önemli ölçüde yer almaktadır. Bu artma sonucu oksidatif stresin azalması ve pankreas beta hücrelerinin

rejenerasyonunun kolaylaşması gerçekleşmekte bu da diyabetik hastalarda hiperglisemik evrenin kontrolünü kolaylaştırmaktadır. Bunun yanı sıra TQ'nun glukoneogenezi azaltması ve hepatik glukoz üretimini azaltması da şeker seviyelerinin kontrolü açısından önemli bir diğer antidiyabetik etki mekanizmasıdır (M. F. Ahmad ve diğerleri, 2021).

#### 4. ANTIOKSİDAN ETKİLERİ

Biyolojik yapılarda gerçekleşen oksidatif hasar birçok hastalığın patofizyolojik temelini oluşturmaktadır. Oksidatif hasar, serbest radikaller (pro-oksidan) ve antioksidan araçları arasındaki dengenin bozulmasıyla oksidatif stres sonucu serbest radikal üretimindeki artış veya vücuttaki zayıf süpürme kapasitesi nedeniyle dengede pro-oksidan yönünün baskın olması ile ortaya çıkar.

Bu dengenin bozulmasında vücuda toksin alımı da etkili olabilmektedir. Elektrik yüklü ROS (O<sub>2</sub>, OH, ve NO gibi serbest oksijen radikalleri) elementleri oldukça reaktif yapıya sahip olduğu için hücrelere saldırıp zarından geçerek nükleik asitler, proteinler, lipid ve karbonhidratlara hasar verip fonksiyonlarını değiştirebilirler. Bu sebeple ROS nötralizasyonunu sağlayan antioksidan sistemleri birçok hastalığın önüne geçmede oldukça önem taşımaktadır (Eraldemir ve Korak, 2021; Rahim ve diğerleri, 2022; Salem, 2005). Çörek otunun bir diğer potansiyel faydası da bir takım bileşenleri sayesinde antioksidan aktivesine sahip olmasıdır ve bu özelliği 35 çalışmadan fazla sayıda olan in vivo ve in vitro çalışmalar ile ortaya konmuştur (Salem, 2005). Aşağıda bu çalışmalardan bazılarını yer verilecektir.

Yapılan araştırmalar TQ'nun NO sentezi için bir parametre olan nitrit üretimini azalttığını, NO üretimini sağlayan enzim olan indüklenebilir NO sentazın gen ve protein seviyesindeki ekspresyonunu azalttığını göstermiştir. Yapısal olarak çörek otu yağında bulunan poli-doymamış yağlar, fosfolipidler ve peroksitten dolayı radikal temizleme potansiyeli olduğu gösterilmiştir (Salem, 2005). Bu potansiyeli ayrıca TQ'nun glutatyon (GSH), NADH ve NADPH ile tepkimeye girerek glutatyonil-dihidro-timokinon oluşturması ile de göstermiştir (M. F. Ahmad ve diğerleri, 2021). Menopoz sonrası 30 kadının



2 ay boyunca kombine olarak çörek otu ve sarımsak (*Allium sativum*) tüketimi sonucunda süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidatif enzim aktivitelerinde artış ve oksidatif biyobelirteç olan malondialdehid (MDA) seviyesinde düşüş görülmüştür. Sıçanlarda yapılan çalışmalar da bunu destekleyici nitelikte olup çörek otu yağının antioksidan enzimler olan glutatyon-S-transferaz (GSH-ST), glutatyon redüktaz (GR) ve GSH-Px seviyelerinde anlamlı artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Aterojenik beslenen farelerde çörek otu metanol özütü ve yağının serbest radikallere karşı plazma toplam antioksidan gücünü %88 oranında etkili bir şekilde yenilediği görülmüştür. Benzer şekilde, çörek otu yağı ve timokinon uygulaması, gastrik mukozada karbonhidrat biyotransformasyonu ve antioksidan savunma sistemi üzerinde sisplatin kaynaklı değişikliği belirgin şekilde iyileştirmiştir (Yimer ve diğerleri, 2019). Ayrıca çörek otunun içerdiği flavanoidler gastrik mukusu olumlu etkilediği ve mukozal immün savunmayı kuvvetlendirdiği gösterilmiştir. Bunların yanı sıra, TQ'nun böbrek koruyucu etkisini antioksidan mekanizmalar aracılığıyla SSAT ve CYP3A1 gen ekspresyonunu azaltarak gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca çörek otu özütünün antioksidan özelliğine dayalı karaciğer fibrozunu önlediği ve lipid peroksidasyonunu arttırarak karaciğer hasarına olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bunların yanı sıra beyin yüksek oranlı oksidatif metabolik aksiyon barındırması ve ROS metabolitleri üretimi gibi sebeplerden dolayı oksidatif strese duyarlı bir organdır. Çörek otunun sahip olduğu antioksidan etkilerin beyin için de yararlı olabileceği ileri sürülmektedir. Ek olarak çörek otunun antioksidan etki mekanizmaları aracılığıyla kanser, astım, ensefalomiyelit, kardiyotoksisite ve bahsedildiği gibi diyabet üzerinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir (M. F. Ahmad ve diğerleri, 2021; Salem, 2005). Sonuç olarak çörek otunun bu belirgin antioksidan aktivitesi, potansiyel yeni bir antioksidan ajan olarak sağlığın desteklenmesi için tüketilmesini destekler niteliktedir.

## **5. ENFEKSİYON HASTALIKLARINA ETKİSİ**

Çörek otunun bağışıklık sistemi üzerine sahip olduğu olumlu etkiler sonucunda konak-parazit ilişkisine etki edebileceği düşünülmektedir. Bu mantık çerçevesinde çörek otu yağı ve aktif maddesi üzerine yapılan

araştırmalar sonucunda, çörek otunun antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antihelmintik etkileri kapsayan antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Salem, 2005). Genellikle hepatit C virüsünün (HCV) sebep olduğu kronik hepatit sonrasında karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma sebep olabilmektedir. HCV hastalarında çörek otu ve zencefil (*Zingiber officinale*) etanol özütü uygulanması sonucunda virüs yükünün azaldığı ve karaciğer fonksiyonlarının iyileştiği sonucu elde edilmiştir. Diğer bir çalışmada ise özütlerin karışımı 500 mg çörek otu ve zencefil karışımı içeren kapsüller bir ay boyunca günde iki kere alınması şeklinde HCV hastaları üzerinde denenmiş ve daha etkili sonuç eldesi sağlanmıştır (Abdel-Moneim, Morsy, Mahmoud, Abo-Seif ve Zanaty, 2013; Barakat, Wakeel ve Hagag, 2013). Seropozitif HIV pozitif erkekler üzerinde 6 ay boyunca günde 2 defa 10 mL olacak şekilde çörek otu karışımı uygulaması yapılmış 3 ay içerisinde virüs yükünün fark edilemeyecek seviyelere düştüğü, belirtilerin hafiflediği, CD4 miktarının arttığı ve seroreversiyon elde edilmiştir (Onifade, Jewell ve Adedeji, 2013).

Benzer şekilde sero-pozitif HIV ile enfekte olmuş kadınlar üzerinde yapılan araştırmalarda da devamlı seroreversiyon görülmüştür (Onifade, Jewell ve Okesina, 2015). Yapılan bazı klinik çalışmalarda çörek otu takviyesinin ülser ve gastrik kanser gibi hastalıklara yol açabilen helikobakter pilori bakterisi üzerinde kuadriterapi ile birlikte bakterinin yok edilmesinde yararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Dalli ve diğerleri, 2021; Tavakkoli ve diğerleri, 2017).

Bu çalışmalara ek olarak SARS-CoV-2 virüsünün sebep olduğu COVID-19 pandemik bulaşıcı hastalığı ve çörek otu üzerine çalışmalar yapılmıştır. Gıda takviyesi olarak günde iki kere 10 gün boyunca 500 mg çörek otu yağı alımının COVID-19 hastalarında daha hızlı iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir. Farklı gün sayısı ve doz içeren çörek otu veya yağının tüketimi sonucunda da çalışmalar genel olarak hastalığın belirtilerinde azalmalar, vitaminlerle uygulanması sonucunda COVID-19 negatife dönüş ve daha hızlı iyileşme gibi sonuçlar elde edilmiştir. Çörek otu bileşenleri tarafından inhibe edildiği düşünülen SARS-CoV-2'nün moleküler hedefleri arasında ACE-2 reseptörü, helikaz, ve RNA replikaz gibi proteinler yer almaktadır. Ayrıca TQ ile alakalı daha önceden yapılan çalışmalardan elde

edilen sonuçlar doğrultusunda TQ'nun COVID-19 enfeksiyonunu önlemede rol oynadığı potansiyel sinyal mekanizması oluşturulmuştur. Bu mekanizmada TQ'nun SARS-CoV-2 endositozu sırasında kompleks oluşumu ve replikasyonu engellediği, antioksidan savunmayı arttırdığı, ROS üretimini düşürdüğü ve immün dengeyi sağlayarak çoklu organ yetmezliği komplikasyonlarını ortadan kaldırdığı ileri sürülmüştür (A. Ahmad, Rehman, Ahmad ve Alkharfy, 2020; Imran ve diğerleri, 2022). Bunların yanı sıra, birçok viral enfeksiyonun yanı sıra, solunum hastalıklarına yol açabilen Nipah viral enfeksiyonu gibi ölümcül bir enfeksiyona karşı çörek otunun olumlu etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Maideen ve diğerleri, 2024).

## 6. DİĞER HASTALIKLARA ETKİSİ

Yukarıda ayrıntılı olarak çalışmalar ve sonuçlarından bahsedilen hastalıkların yanı sıra çörek otu birçok hastalığa yararlı etkilere sahiptir. Biliş, hafıza ve dikkatin gelişmesi, iskemik inme üzerine olumlu etkileri, epilepsi hastalarında inme sıklığını azaltması gibi nörolojik etkileri; hipoglisemi, hipotansiyon, ve lipid profil regülasyonu ile kardiyovasküler etkileri; bronkodilatör etkiler, alerjik rinit ve astım semptomlarının iyileştirilmesi ile solunum yolu etkileri; vitiligo lezyonlarının küçülmesi, ekzama lezyonlarının hafiflemesi, çölyak hastalarında dermatitis herpetiformisin iyileşmesi gibi dermatolojik etkileri; kilo vermeye katkısı ile antiobezite etkisi; romatoid artrit hastalığı semptomlarının iyileşmesine katkısı ile romatolojik etkileri; sperm ve semen hacminin kalite parametrelerinde gelişmeye sebep olması ile infertiliteye etkileri; böbrek fonksiyon parametrelerine yararlı etkileri; anti-helikobakter pilori özelliği ve fonksiyonel dispepsi hastalarında semptomların azaltılması gibi özellikleri ile gastrik etkileri de bulunmaktadır (Azami ve Forouzanfar, 2024; Derosa, D'Angelo, Maffioli, Cucinella ve Nappi, 2024; Tavakkoli ve diğerleri, 2017; Yimer ve diğerleri, 2019).

## SONUÇ

Çörek otu ve aktif bileşeni TQ üzerine in vitro, in vivo ve bir takım klinik araştırmalar olarak geniş yelpazede çalışmalar bulunmakta ve neredeyse her bir fizyolojik sistem üzerine olumlu farmakolojik etkileri

bulunmaktadır. Antioksidan, antiinflamatuvar ve immünomodülatör kapsamındaki mekanizmalar, çoğu hastalıklardaki yararlı etkilerin temelini oluşturan etki mekanizması olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanser üzerine etkileri için bu yararlı mekanizmalara ek olarak antiproliferatif ve antimetastaz özellikleri de elde edilen olumlu sonuçların dayanağını oluşturmaktadır. Birçok hedef sinyal yolağı aydınlatılıp organlar üzerinde oluşturduğu yararlı etkiler gösterilmesine karşın çalışmalar halen klinik uygulamadan uzaktır.

Nanopartikül gibi sistemler ile TQ'nun biyoyararlanımını artırıcı çalışmalar, diğer doğal bileşenlerle veya miRNA gibi biyolojik moleküllerle kombine etki ile daha verimli sonuçların eldesi, klinik öncesi çalışmalarda belirtilen toksik etkiye sahip olmama veya az toksik etki sonuçlarının klinik çalışmalarda gösterimi, farmakolojik ve toksik özelliklerin de test edilmesi ileride klinik kullanımın önünü açabilir. Ayrıca bahsedilen etki mekanizmaları ve hastalık üzerine etkileri, çörek otunun optimum sağlığı desteklemek ve kronik hastalık riskini azaltmadaki potansiyelini ortaya koymuş olup yeni bir fonksiyonel gıda formülasyonunda yer almasını destekler niteliktedir.

## KAYNAKÇA

- Abdel-Moneim, A., Morsy, B. M., Mahmoud, A. M., Abo-Seif, M. A. ve Zanaty, M. I. (2013). Beneficial therapeutic effects of *Nigella sativa* and/or *Zingiber officinale* in HCV patients in Egypt. *EXCLI journal*, 12, 943–55.
- Ahmad, A., Rehman, M. U., Ahmad, P. ve Alkharfy, K. M. (2020). Covid-19 and thymoquinone: Connecting the dots. *Phytotherapy Research*, 34(11), 2786–2789. doi:10.1002/ptr.6793
- Ahmad, M. F., Ahmad, F. A., Ashraf, S. A., Saad, H. H., Wahab, S., Khan, M. I., ... Athar, M. T. (2021). An updated knowledge of Black seed (*Nigella sativa* Linn.): Review of phytochemical constituents and pharmacological properties. *Journal of Herbal Medicine*, 25, 100404. doi:10.1016/j.hermed.2020.100404
- Almajali, B., Al-Jamal, H. A. N., Taib, W. R. W., Ismail, I., Johan, M. F., Doolaanea, A. A. ve Ibrahim, W. N. (2021). Thymoquinone, as a Novel Therapeutic Candidate of Cancers. *Pharmaceuticals*, 14(4), 369. doi:10.3390/ph14040369
- Azami, S. ve Forouzanfar, F. (2024). Potential role of *Nigella Sativa* and its Constituent (Thymoquinone) in Ischemic Stroke. *Current Molecular Medicine*, 24(3), 327–334. doi:10.2174/1566524023666230410101724
- Bamosa, A. O., Kaatabi, H., Lebdaa, F. M., Elq, A.-M. A. ve Al-Sultanb, A. (2010). Effect of *Nigella sativa* seeds on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 54(4), 344–54.
- Barakat, E. M. F., Wakeel, L. M. E. ve Hagag, R. S. (2013). Effects of *Nigella sativa* on outcome of hepatitis C in Egypt. *World Journal of Gastroenterology*, 19(16), 2529–2536. doi:10.3748/wjg.v19.i16.2529
- Chehl, N., Chipitsyna, G., Gong, Q., Yeo, C. J. ve Arafat, H. A. (2009). Anti-inflammatory effects of the *Nigella sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *HPB*, 11(5), 373–381. doi:10.1111/j.1477-2574.2009.00059.x
- Dalli, M., Bekkouch, O., Azizi, S., Azghar, A., Gseyra, N. ve Kim, B. (2021). *Nigella sativa* L. Phytochemistry and Pharmacological Activities: A Review (2019–2021). *Biomolecules*, 12(1), 20. doi:10.3390/biom12010020
- Derosa, G., D'Angelo, A., Maffioli, P., Cucinella, L. ve Nappi, R. E. (2024). The Use of *Nigella sativa* in Cardiometabolic Diseases. *Biomedicines*, 12(2), 405. doi:10.3390/biomedicines12020405
- Eraldemir, F. C. ve Korak, T. (2021). Cancer, 3–14. doi:10.1016/b978-0-12-819547-5.00001-8

- Fatfat, Z., Fatfat, M. ve Gali-Muhtasib, H. (2021). Therapeutic potential of thymoquinone in combination therapy against cancer and cancer stem cells. *World Journal of Clinical Oncology*, 12(7), 522–543. doi:10.5306/wjco.v12.i7.522
- Gün, M. (2012). Kutsal Tohum (Nigella Sativa): Çörek Otuunun İyileştirici Etkisine İlişkin Bazı Bilgiler. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi Ve Folklorik Tıp Dergisi*, 2(1), 43–46.
- Hannan, Md. A., Rahman, Md. A., Sohag, A. A. M., Uddin, Md. J., Dash, R., Sikder, M. H., ... Kim, B. (2021). Black Cumin (Nigella sativa L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients*, 13(6), 1784. doi:10.3390/nu13061784
- Haq, A., Abdullatif, M., Lobo, P. I., Khabar, K. S. A., Sheth, K. V. ve Al-Sedairy, S. T. (1995). Nigella sativa: effect on human lymphocytes and polymorphonuclear leukocyte phagocytic activity. *Immunopharmacology*, 30(2), 147–155. doi:10.1016/0162-3109(95)00016-m
- Homayoonfal, M., Asemi, Z. ve Yousefi, B. (2021). Targeting microRNAs with thymoquinone: a new approach for cancer therapy. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 26(1), 43. doi:10.1186/s11658-021-00286-5
- Imran, M., Khan, S. A., Abida, Alshammari, M. K., Alkhalidi, S. M., Alshammari, F. N., ... Jomah, S. (2022). Nigella sativa L. and COVID-19: A Glance at The Anti-COVID-19 Chemical Constituents, Clinical Trials, Inventions, and Patent Literature. *Molecules*, 27(9), 2750. doi:10.3390/molecules27092750
- Jamal, A., Hmza, A., Omar, E., Adnan, A. ve Osman, M. T. (2013). Nigella sativa Oil Has Significant Repairing Ability of Damaged Pancreatic Tissue Occurs in Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *Global Journal of Pharmacology*, 7(1), 14–19. doi:10.5829/idosi.gjp.2013.7.1.7383
- Kaatabi, H., Bamosa, A. O., Badar, A., Al-Elq, A., Abou-Hozafa, B., Lebda, F., ... Al-Almaie, S. (2015). Nigella sativa Improves Glycemic Control and Ameliorates Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Placebo Controlled Participant Blinded Clinical Trial. *PLoS ONE*, 10(2), e0113486. doi:10.1371/journal.pone.0113486
- Kabil, N., Bayraktar, R., Kahraman, N., Mokhlis, H. A., Calin, G. A., Lopez-Berestein, G. ve Ozpolat, B. (2018). Thymoquinone inhibits cell proliferation, migration, and invasion by regulating the elongation factor 2 kinase (eEF-2K) signaling axis in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 171(3), 593–605. doi:10.1007/s10549-018-4847-2
- Kaur, G., Invally, M., Khan, M. K. ve Jadhav, P. (2018). A nutraceutical combination of Cinnamomum cassia & Nigella sativa for Type 1

- diabetes mellitus. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 9(1), 27–37. doi:10.1016/j.jaim.2017.02.005
- Korak, T., Emrence, Z., Ekmekci, S. S., Abaci, N. ve Ergul, E. (2024). Effect of *Nigella sativa* L. extract and thymoquinone on the genes responsible for cell proliferation, migration and NK cell cytotoxicity in breast cancer. *Indian Journal of Experimental Biology*, 62(5), 317–325. doi:10.56042/ijeb.v62i05.3890
- Korak, T., Ergül, E. ve Sazci, A. (2020). *Nigella sativa* and Cancer: A Review Focusing on Breast Cancer, Inhibition of Metastasis and Enhancement of Natural Killer Cell Cytotoxicity. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 21(12), 1176–1185. doi:10.2174/1389201021666200430120453
- Mahmoud, Y. K. ve Abdelrazek, H. M. A. (2019). Cancer: Thymoquinone antioxidant/pro-oxidant effect as potential anticancer remedy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 115, 108783. doi:10.1016/j.biopha.2019.108783
- Maideen, N. M. P., Balasubramanian, R., Hussain, M. H. J., Mani, R., Margesan, T. ve Solaimalai, V. K. (2024). An Overview of Conventional and Black Cumin Seeds (*Nigella sativa*) Therapy in the Management of Nipah Viral Infection. *Infectious Disorders - Drug Targets*, 24(2), E251023222677. doi:10.2174/0118715265258029231017112421
- Mathur. (2011). Antidiabetic Properties of a Spice Plant *Nigella sativa*. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. doi:10.4021/jem12e
- Onifade, A., Jewell, A. ve Adedeji, W. (2013). *Nigella Sativa* Concoction induced sustained seroreversion in HIV patient. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 10(5). doi:10.4314/ajtcam.v10i5.18
- Onifade, A., Jewell, A. ve Okesina, A. (2015). Seronegative conversion of an HIV positive subject treated with *Nigella sativa* and honey. *African Journal of Infectious Diseases*, 9(2), 47–50. doi:10.4314/ajid.v9i2.6
- Pappas, S. ve Perlman, A. (2002). Complementary and alternative medicine: The importance of doctor-patient communication. *Medical Clinics of North America*, 86(1), 1–10. doi:10.1016/s0025-7125(03)00068-3
- Rahim, M. A., Shoukat, A., Khalid, W., Ejaz, A., Itrat, N., Majeed, I., ... AL-Farga, A. (2022). A Narrative Review on Various Oil Extraction Methods, Encapsulation Processes, Fatty Acid Profiles, Oxidative Stability, and Medicinal Properties of Black Seed (*Nigella sativa*). *Foods*, 11(18), 2826. doi:10.3390/foods11182826
- Salem, M. L. (2005). Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International Immunopharmacology*, 5(13–14), 1749–1770. doi:10.1016/j.intimp.2005.06.008

- Sen, S. ve Chakraborty, R. (2017). Revival, modernization and integration of Indian traditional herbal medicine in clinical practice: Importance, challenges and future. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(2), 234–244. doi:10.1016/j.jtcme.2016.05.006
- Tavakkoli, A., Mahdian, V., Razavi, B. M. ve Hosseinzadeh, H. (2017). Review on Clinical Trials of Black Seed (*Nigella sativa*) and Its Active Constituent, Thymoquinone. *Journal of Pharmacopuncture*, 20(3), 179–193. doi:10.3831/kpi.2017.20.021
- Vaillancourt, F., Silva, P., Shi, Q., Fahmi, H., Fernandes, J. C. ve Benderdour, M. (2011). Elucidation of molecular mechanisms underlying the protective effects of thymoquinone against rheumatoid arthritis. *Journal of Cellular Biochemistry*, 112(1), 107–117. doi:10.1002/jcb.22884
- Xuan, N. T., Shumilina, E., Qadri, S. M., Götz, F. ve Lang, F. (2010). Effect of Thymoquinone on Mouse Dendritic Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 25(2–3), 307–314. doi:10.1159/000276563
- Yimer, E. M., Tuem, K. B., Karim, A., Ur-Rehman, N. ve Anwar, F. (2019). *Nigella sativa* L. (Black Cumin): A Promising Natural Remedy for Wide Range of Illnesses. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2019(1), 1528635. doi:10.1155/2019/1528635





## BÖLÜM 7

### SAĞLIK BİLİMLERİNDE KULLANILAN BAZI DENETİMSİZ MAKİNE ÖĞRENMESİ ALGORİTMALARI

Doktora Öğrencisi Hakan SERİN<sup>1</sup>

Dr. Öğr. Üyesi Muslu Kazım KÖREZ<sup>2</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15169351>

<sup>1</sup> Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, hakan.461995@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-1290-4547

<sup>2</sup> Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, mkkorez@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-9524-6115



## GİRİŞ

Makine Öğrenmesi (ML), insan fizyolojisini anlamayı kolaylaştırma ve hastaların iyileşmesine yardımcı olabilme potansiyeline sahip önemli bir analitik araçtır (Eckhardt ve ark 2023). Araştırmacılar ve tıp pratisyenleri, karmaşık istatistiksel analizleri yapmak amacıyla genellikle ML'yi kullanmaktadırlar (Clifton ve ark 2012).

Tıbbi görüntülemedeki teknolojik ilerlemeler, hastalığın daha hızlı prognozu için kanser gibi hastalıkların yakalanmasına yönelik yenilikçi araçlar getirmiştir (Weissleder ve Pittet 2008, Bedard ve ark 2010). Bu gelişmeler, kanserlerin etkili bir şekilde tespit ve teşhis edilmesini sağlamıştır. Bilgisayarlı tomografi (BT), ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi önde gelen görüntüleme yöntemleri, minimal invaziv cerrahi, görüntü rehberliğinde tedavi ve tedavi yanıtının etkili bir şekilde izlenmesini sağlamıştır (Pierce ve ark 2008). ML'nin rolü, bu yöntemlerin test edilmesi, geliştirilmesi ve klinik ortamda pratik olarak uygulanması açısından son derece önemlidir. Ayrıca tıbbi görüntülemedeki ilerlemelerle birlikte daha yeni ML algoritmalarına/uygulamalarına ihtiyaç duyulmaktadır (Dua ve ark 2014).

İnsanlar, evrimlerinden bu yana çeşitli görevleri daha basit bir şekilde yerine getirmek için birçok yöntem kullanmışlardır. ML de bunlardan biridir. (Mahesh 2020). ML algoritmaları Denetimli ve Denetimsiz öğrenme ile Yarı-denetimli öğrenme olmak üzere 3 alt kategoriye ayrılmaktadır. Denetimsiz öğrenme ML alt dallarında biridir (Marsland 2011). Denetimsiz öğrenme, herhangi bir dış denetim olmaksızın (denetimli öğrenmede olduğu gibi) verilerin doğal yapısını ortaya çıkarmaya yardımcı olan önemli bir öğrenme algoritmaları sınıfıdır. Tipik bir denetimsiz öğrenme probleminin amacı, öncelikle kümeleme olarak adlandırılan bir grup örnekteki benzerliği keşfetmek, yoğunluk tahmini olarak bilinen veri dağılımını belirlemek veya alt uzay öğrenme kategorisine giren bir boyutsal azaltma yapmaktır (Tyagi ve ark 2022). Denetimsiz öğrenme teknikleri etiketsiz veri kümeleri arasındaki benzerlikleri belirler ve örnek verileri arasındaki benzerliklere göre farklı kümelerde gruplandırır. Denetimsiz öğrenmede performans, denetimli öğrenmeye kıyasla genellikle öznel ve alana özgüdür. Denetimsiz öğrenme

teknikleri yüksek boyutlu verileri analiz ederek gizli yapıları belirler ve veriyi daha basit ve anlaşılır bir hale getirmeye yardımcı olur. Denetimsiz öğrenme teknikleri genel olarak benzer örnekleri kümeleme, boyut azaltma ve yoğunluk tahminini kapsamaktadır (Yazici ve ark 2023).

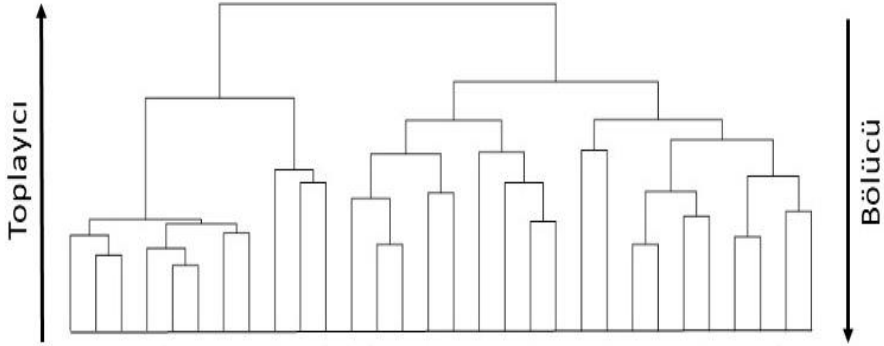
## 1. KÜMELEME

Kümeleme, çok boyutlu verilerdeki bilgiyi keşfetmeye yarayan veri madenciliği yöntemlerinden biridir. Kümelemenin amacı, ilgili veri kümesindeki benzer nesnelere örüntülerini veya gruplarını tanımlamaktır. Kümelemede örneklerin hangi kümelere ait olduğu önceden belli olmadığından denetimsiz ML yöntemleri altında yer almaktadır (Kassambara 2017). “Kümeleme” kavramının kesin bir tanımı olmadığından kümeleme teknikleri kendi içerisinde çeşitli dallara ayrılmaktadır (Estivill-Castro ve Yang 2004, Rokach ve Maimon 2005). Bu konuda farklı kümeleme yaklaşımları mevcuttur. Fraley ve Raftery kümeleme tekniklerini hiyerarşik ve bölümlenme teknikleri olarak ikiye ayırmışlardır (Fraley ve Raftery 1998). Han ve arkadaşları kümeleme tekniklerinin uygulanması için yoğunluk tabanlı yöntemler, model tabanlı yöntemler ve ızgara tabanlı yöntemler olmak üzere üç kategori önermişlerdir (Han ve ark 2022). Ayrıca küme sayısı araştırmacılar tarafından sezgisel, deneme-yanılma veya evrimsel gibi bazı yaklaşımlar kullanılarak da belirlenebilmektedir (Akın 2008).

### 1.1. Hiyerarşik Kümeleme Yöntemleri

Hiyerarşik kümelemede kümeler, yukarıdan aşağıya veya aşağıdan yukarıya doğru örüntülerin iteratif olarak bölünmesi ile oluşturulur. Hiyerarşik kümeleme yöntemleri aglomeratif ve bölücü olmak üzere ikiye ayrılır (Murtagh 1983). Aglomeratif yöntem, tek bir nesneden başlayarak kümeler oluşturan ve daha sonra bu atomik kümeleri birleştirerek daha büyük kümeler oluşturan bir yaklaşıma sahiptir. Bu işlem tüm nesnelere kendi başlarına bir küme oluşturuncaya kadar ya da belirli sonlandırma koşulları sağlanana kadar devam eder. Bölücü hiyerarşik kümeleme ise bu süreç koşulları sağlanana kadar tüm nesnelere içeren kümeyi daha küçük kümelere ayıran yukarıdan aşağıya doğru bölme yaklaşımı izler. Hiyerarşik yöntemler bağlantılarına göre tek, tam ve ortalama bağlantı olarak üçe ayrılırlar. Ayrıca

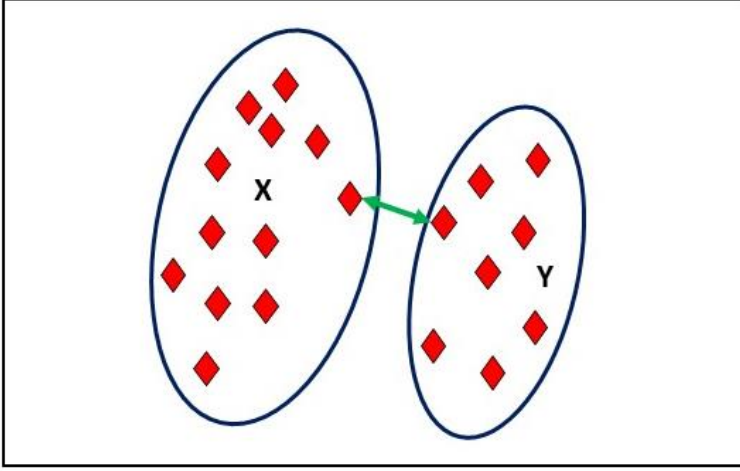
Varyans (Ward) ve Merkezileştirme (Medyan ve Centroid) temelli tekniklerde mevcuttur (Akın 2008, Saxena ve ark 2017). Hiyerarşik yöntemlerdeki bölümlenmelerin oluşturduğu dendrogram grafiği Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1: Hiyerarşik kümeleme dendrogramı

### 1.1.1. Tek Bağlantı Yöntemi

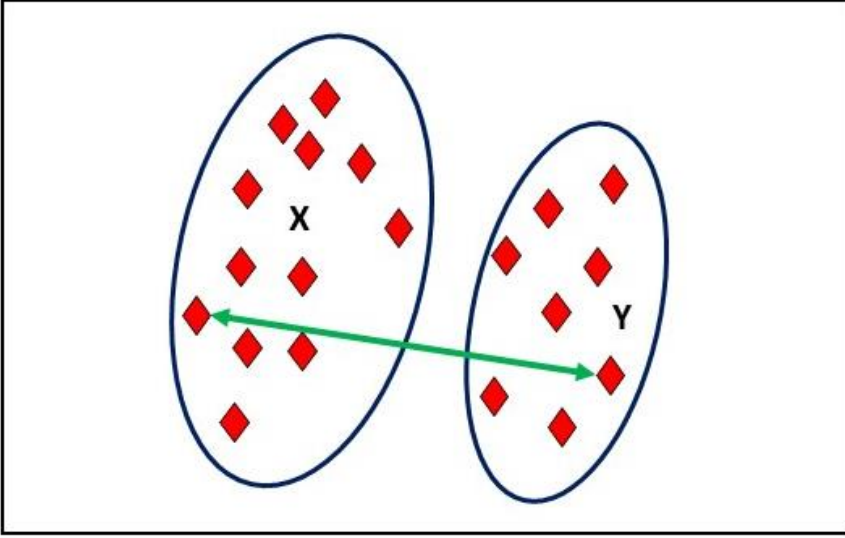
Bu kümeleme yöntemi bağlantılılık, minimum yöntem veya en yakın komşu yöntemi olarak da adlandırılır. Tek bağlantılı kümelemede, iki küme arasındaki bağlantı tek bir eleman çifti, yani birbirine en yakın iki eleman (her kümede bir tane) tarafından yapılır. Bu kümelemede, iki küme arasındaki mesafe, bir kümenin herhangi bir üyesinden diğer kümenin herhangi bir üyesine olan en yakın mesafe ile belirlenir. Bu aynı zamanda kümelerin benzerliğini de ortaya koymaktadır (Sneath 2005). Tek bağlantı kümelemenin eşleme yöntemi Şekil 2’de gösterilmiştir.



şekil 2: Tek bağlantı kümeleemesinin haritalanması

### 1.1.2. Tam Bağlantı Yöntemi

ap, maksimum yöntem veya en uzak komşu yöntemi olarak da bilinen tam bağlantı kümeleemesinde; iki küme arasındaki mesafe, bir kümenin herhangi bir üyesinden diğer kümenin herhangi bir üyesine olan en uzun mesafe ile belirlenir (King 1967). Tek bağlantı tekniğinden farklı olarak iki nesne arasındaki minimum uzaklık değil iki nesne arasındaki maksimum uzaklık kullanılır (Leal ve Powers 1997). Tam bağlantı kümeleemenin eşleme yöntemi şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Tam bağlantı kümelemesinin haritalanması

### 1.1.3. Ortalama Bağlantı Yöntemi

Minimum varyans yöntemi olarak da bilinen ortalama bağlantı kümelemesinde; iki küme arasındaki mesafe, bir kümenin herhangi bir üyesinden diğer kümenin herhangi bir üyesine olan ortalama mesafe ile belirlenir (Ward Jr 1963).

### 1.1.4. Ward Yöntemi

Ward yöntemi, tek bir kümedeki nesnelere arasındaki varyansı en aza indirmeye çalışan bir yöntemdir. Ward yönteminde oluşturulan iki küme arasındaki mesafe, iki küme arasındaki hataların karelerinin toplamıdır (Fathia ve ark 2016). Ward yöntemi, hata kareleri toplamı minimum olan kümelerin birleştirilmesine dayanan bir yöntemdir. Bu yöntemin diğer yöntemlerden farkı kümeler arasındaki mesafeyi hesaplamak için bir varyans analizi yaklaşımı kullanmasıdır (Suhaeni ve ark 2018). Bu teknikte varyansları esas alarak birleştirme yapılmaktadır. Bu yöntem grup içi varyansı minimum olan iki kümeyi birleştirme yaklaşımı izlemektedir (Lattin ve ark 2003).



### 1.1.5. Medyan Yöntemi

Bu yöntemde birleştirilecek iki kümenin boyutları arasındaki fark fazla ise yeni küme merkezi boyutu büyük olan kümeye daha yakın olacaktır. Bu durumda boyutu küçük olan küme birleştirme esnasında hesaplanan uzaklıklarda temsil edilmeyecektir. Bunun için Gower 1967'de küme uzaklıklarının hesaplanmasında orta noktanın kullanılmasını önermiştir. Böylelikle her biri bir nesne bulunduran  $n$  kümede nesnelerin kendileri medyan olacaktır. Bu yöntemde küme merkezi ortalama yerine ortanca dikkate alınarak belirlenir (Akın 2008).

### 1.1.6. Centroid Yöntemi

Centroid yönteminde kümelerdeki veri noktalarının merkezleri arasındaki mesafe dikkate alınmaktadır (Jarman 2020). Kümeler arasındaki uzaklığı belirlemek için Öklid uzaklığı kullanılmaktadır. Bu yöntemde küme merkezi belirlenirken küme ortalamalarının ağırlıklı ortalaması dikkate alınmaktadır (Khattree ve Naik 2000).

## 1.2. Bölüm Kümeleme Yöntemleri (Bölümleme Yöntemleri)

Bölümleme yöntemleri, biri centroid ve diğeri medoid algoritmaları olmak üzere iki alt kategoriye ayrılır. Centroid algoritmaları, örneklerin ağırlık merkezini kullanarak her bir kümeyi temsil eder. Medoid algoritmaları ise her bir kümeyi ağırlık merkezine en yakın örnekler aracılığıyla temsil eder. En iyi bilinen centroid algoritması K-ortalamalardır (Reddy ve Ussenaiah 2012).

### 1.2.1. K-ortalamalar

K-ortalamalar, kümeleme problemlerinde sıklıkla kullanılan en temel denetimsiz öğrenme algoritmalarındandır. Bu yöntemde veri kümesi önceden belirlenmiş sayıda kümeye ayrılır. Her küme için bir tane olmak üzere  $k$  tane küme merkezi tanımlanır (Makwana ve ark 2013). K-ortalamalar yönteminde, veri kümesinde belirli bir alt kümedeki tüm noktalar aynı merkeze en yakın olacak şekilde  $k$  alt kümeye bölünür. Kümeleri temsil etmek üzere  $k$  adet örnek rastgele seçilir. Seçilen özniteliklere dayanarak, kalan örnekler daha

yakın merkezlere atanır. K-ortalamlar daha sonra aynı kümeyle ait tüm veri noktalarının ortalamasını alarak yeni merkezleri hesaplar. İşlem, ağırlık merkezlerinde bir değişiklik olmayana kadar yinelenir. Eğer  $k$  önceden bilinmiyorsa, en uygun olan bulunana kadar  $k$ 'nın çeşitli değerleri değerlendirilebilir. Bu yöntemin ve diğerlerinin etkinliği büyük ölçüde örnekler arasındaki mesafenin ölçülmesinde kullanılan amaç fonksiyonuna bağlıdır (Reddy ve Ussenaiah 2012).

### 1.2.2. K-medoid

K-medoid, K-ortalamlar'a kıyasla aykırı değerlere karşı daha dayanıklı bir kümeleme algoritmasıdır (Mirkin 2005). K-medoid algoritmasında, her kümedeki öğelerin ortalamasını hesaplamak yerine, her iterasyonda her küme için temsili bir öge veya medoid seçilir. Her küme için medoidler,  $C_i$ 'nin  $i$  nesnesini içeren küme ve  $d(i; j)$ 'nin  $i$  ve  $j$  nesnelere arasındaki mesafeyi en aza indiren küme içindeki  $I$  nesnesi bulunarak hesaplanır (Reddy ve Ussenaiah 2012).

$$\sum_{j \in C_i} d(i, j)$$

### 1.2.3. Yoğunluk Tabanlı Kümeleme

Bu algortimalar, bir bölgedeki veri noktalarının yoğunluğuna dayalı olarak kümeleri bulmaya çalışır. Yoğunluk tabanlı kümelemenin ana fikri, bir kümenin her bir örneği için belirli bir yarıçapın (Eps: Epsilon) komşuluğunun en az minimum sayıda örnek (MinPts: Minimum Points) içermesidir (Reddy ve Ussenaiah 2012). Yoğunluk tabanlı kümeleme algoritmaları, gürültülü verilerle başa çıkma yeteneğine sahiptir. Yoğunluk tabanlı kümeleme yöntemlerinde kümeler, seyrek alanlarla ayrılan yoğun alanlara dayalı olarak oluşturulur (Amini ve ark 2014). Gürültülü uygulamaların yoğunluk tabanlı mekansal kümelemesi (DBSCAN), Yoğunluk kümelemesi (DENCLUE) ve Küme yapısını belirlemek için sıralama noktaları (OPTICS) sık kullanılan yoğunluk tabanlı kümeleme teknikleridir (Akın 2008).

### **1.2.4. Izgara Tabanlı Yöntemler**

Izgara tabanlı kümeleme algoritmaları ilk olarak kümeleme uzayını belli sayıda hücreye bölerek ızgaralı bir yapı oluşturmakta ve daha sonra da bu ızgaralı yapı üzerinde gerekli işlemleri gerçekleştirmektedir. Statistical Information Grid (STING), Clustering Using Wavelet Transformation (WaveCluster) ve Clustering High-Dimensional Space (CLIQUE) ızgara tabanlı yöntemlerdendir (Reddy ve Ussenaiah 2012). Bu yöntem uzaydaki nesnelerin geometrik yapısını, ilişkilerini, özelliklerini ve işlemlerini modelleyen verilere odaklanır. Bu algoritmalar veri kümesini bir dizi hücreye nicelleştirir ve daha sonra bu hücrelere ait nesnelerle çalışır. Izgaraların ve dolayısıyla kümelerin birleştirilmesi bir mesafe ölçüsüne bağlı değildir, önceden tanımlanmış bir parametre tarafından belirlenir (Rai ve Singh 2010).

### **1.2.5. Model Tabanlı Yöntemler**

Bu kümeleme yöntemlerinde algoritmalar veri setine uygun model seçerek çalışmaktadır. Yani veri kümesine uygun matematiksel modelleri bulmaya çalışmaktadır. Bu algoritmalar veri kümesinin olasılık dağılımları tarafından oluşturulduğunu varsaymaktadır (Akın 2008). Model tabanlı kümeleme, veri noktaları arasındaki yakınlıktan ziyade kümelerin şekil ve yapılarına göre belirlenmesine olanak sağlaması nedeniyle sürekli ve dağınık verilerde tercih edilmektedir (Meilă ve Heckerman 2001).

## **2. TEMEL BİLEŞEN ANALİZİ**

Temel Bileşen Analizi (PCA: Principal Component Analysis), çok değişkenli veri analizinin en eski ve iyi bilinen tekniğidir. İlk olarak Pearson (1901) tarafından ortaya atılmış ve Hotelling (1933) tarafından bağımsız olarak geliştirilmiştir (Mishra ve ark 2017). PCA, “Hotelling dönüşümü” veya “Karhunen-Leove (KL) Yöntemi” olarak da adlandırılır. PCA, sık kullanılan çok değişkenli veri analizlerinden biridir (Paul ve ark 2013). PCA, birbiriyle ilişkili olabilecek değişkenlere ait bir dizi gözlemi, temel bileşenler olarak adlandırılan doğrusal olarak ilişkisiz değişkenlere ait bir dizi değere dönüştürmek için ortogonal dönüşüm kullanan istatistiksel bir prosedürdür. PCA, veri setindeki varyasyonun çoğunu korurken verilerin boyutluluğunu

azaltan matematiksel bir algoritmadır (Jolliffe 2002). Bu indirgemeyi, verilerdeki varyasyonun maksimum olduğu ve temel bileşenler olarak adlandırılan yönleri belirleyerek gerçekleştirir. Bu işlemde, hesaplamaları daha hızlı ve kolay hale getirmek için verilerin boyutu azaltılır. Doğrusal kombinasyonlar aracılığıyla bir dizi değişkenin varyans-kovaryans yapısını açıklamak için kullanılır (Mahesh 2020).

Temel bileşenlerin hesaplanması, pozitif-yarı tanımlı simetrik bir matris için özdeğer-özvektör probleminin çözümüne indirgenir. PCA ile birkaç bileşen kullanılarak, her bir örnek binlerce değişken yerine daha az sayıda değişken ile temsil edilebilir. Ayrıca örnekler çizilebildiğinden örnekler arasındaki benzerlik ve farklılıklar görsel olarak incelenebilir. Böylece örneklerin birlikte grup oluşturup oluşturamayacağı belirlenebilir (Ringnér 2008, Mishra ve ark 2017).

## KAYNAKÇA

- Akın YK, 2008. Veri madenciliğinde kümeleme algoritmaları ve kümeleme analizi, Marmara Üniversitesi / Sosyal Bilimler Enstitüsü / Ekonometri Ana Bilim Dalı, Turkey.
- Amini A, Wah TY, Saboohi H, 2014. On density-based data streams clustering algorithms: A survey. *Journal of Computer Science and Technology*, 29, 116-41.
- Bedard N, Pierce M, El-Naggar A, Anandasabapathy S, Gillenwater A, Richards-Kortum R, 2010. Emerging roles for multimodal optical imaging in early cancer detection: a global challenge. *Technology in cancer research & treatment*, 9, 2, 211-7.
- Clifton DA, Gibbons J, Davies J, Tarassenko L. Machine learning and software engineering in health informatics. 2012 first international workshop on realizing ai synergies in software engineering (raise), 37-41.
- Dua S, Acharya UR, Dua P, 2014. Machine learning in healthcare informatics, Springer, p.
- Eckhardt CM, Madjarova SJ, Williams RJ, Ollivier M, Karlsson J, Pareek A, Nwachukwu BU, 2023. Unsupervised machine learning methods and emerging applications in healthcare. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 31, 2, 376-81.
- Estivill-Castro V, Yang J, 2004. Fast and robust general purpose clustering algorithms. *Data Mining and Knowledge Discovery*, 8, 127-50.
- Fathia AN, Rahmawati R, Tarno T, 2016. Analisis kluster kecamatan di kabupaten semarang berdasarkan potensi desa menggunakan metode ward dan single linkage. *Jurnal Gaussian*, 5, 4, 801-10.
- Fraley C, Raftery AE, 1998. How many clusters? Which clustering method? Answers via model-based cluster analysis. *The computer journal*, 41, 8, 578-88.
- Han J, Pei J, Tong H, 2022. Data mining: concepts and techniques, Morgan kaufmann, p.
- Jarman AM, 2020. Hierarchical cluster analysis: Comparison of single linkage, complete linkage, average linkage and centroid linkage method. Georgia Southern University, 29.
- Jolliffe IT, 2002. Principal component analysis for special types of data, Springer, p.
- Kassambara A, 2017. Practical guide to cluster analysis in R: Unsupervised machine learning, Sthda, p.
- Khattree R, Naik DN, 2000. Multivariate data reduction and discrimination. SAS Institute, Cary, North Carolina.
- King B, 1967. Step-wise clustering procedures. *Journal of the American Statistical Association*, 62, 317, 86-101.
- Lattin JM, Carroll JD, Green PE, 2003. Analyzing Multivariate Data. 1. c., Thomson Brooks/Cole, p.
- Leal RP, Powers TL, 1997. A taxonomy of countries based on inventive activity. *International Marketing Review*, 14, 6, 445-60.
- Mahesh B, 2020. Machine learning algorithms-a review. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. [Internet], 9, 1, 381-6.
- Makwana P, Kodinariya T, Makwana P, 2013. Review on Determining of Cluster in K-means Clustering Review on determining number of Cluster in K-Means

- Clustering. *International Journal of Advance Research in Computer Science and Management Studies*, 1, 6, 90-5.
- Marsland S, 2011. *Machine learning: an algorithmic perspective*, Chapman and Hall/CRC, p.
- Meilă M, Heckerman D, 2001. An experimental comparison of model-based clustering methods. *Machine learning*, 42, 9-29.
- Mirkin B, 2005. *Clustering for data mining: a data recovery approach*, Chapman and Hall/CRC, p.
- Mishra SP, Sarkar U, Taraphder S, Datta S, Swain D, Saikhom R, Panda S, Laishram M, 2017. Multivariate statistical data analysis-principal component analysis (PCA). *International Journal of Livestock Research*, 7, 5, 60-78.
- Murtagh F, 1983. A survey of recent advances in hierarchical clustering algorithms. *The computer journal*, 26, 4, 354-9.
- Paul LC, Suman AA, Sultan N, 2013. Methodological analysis of principal component analysis (PCA) method. *International Journal of Computational Engineering & Management*, 16, 2, 32-8.
- Pierce MC, Javier DJ, Richards-Kortum R, 2008. Optical contrast agents and imaging systems for detection and diagnosis of cancer. *International journal of cancer*, 123, 9, 1979-90.
- Rai P, Singh S, 2010. A survey of clustering techniques. *International Journal of Computer Applications*, 7, 12, 1-5.
- Reddy BO, Ussenaiah DM, 2012. Literature survey on clustering techniques. *IOSR Journal of Computer Engineering*, 3, 1, 1-50.
- Ringnér M, 2008. What is principal component analysis? *Nature biotechnology*, 26, 3, 303-4.
- Rokach L, Maimon O, 2005. Clustering methods. *Data mining and knowledge discovery handbook*, 321-52.
- Saxena A, Prasad M, Gupta A, Bharill N, Patel OP, Tiwari A, Er MJ, Ding W, Lin C-T, 2017. A review of clustering techniques and developments. *Neurocomputing*, 267, 664-81.
- Sneath PH, 2005. Numerical taxonomy. In: *Bergey's manual® of systematic bacteriology*. Eds: Springer, p. 39-42.
- Suhaeni C, Kurnia A, Ristiyanti R, 2018. Perbandingan Hasil Pengelompokan menggunakan Analisis Cluster Berhierarchy, K-Means Cluster, dan Cluster Ensemble (Studi Kasus Data Indikator Pelayanan Kesehatan Ibu Hamil). *Jurnal Media Infotama*, 14, 1.
- Tyagi K, Rane C, Sriram R, Manry M, 2022. Unsupervised learning. In: *Artificial intelligence and machine learning for edge computing*. Eds: Elsevier, p. 33-52.
- Ward Jr JH, 1963. Hierarchical grouping to optimize an objective function. *Journal of the American statistical association*, 58, 301, 236-44.
- Weissleder R, Pittet MJ, 2008. Imaging in the era of molecular oncology. *Nature*, 452, 7187, 580-9.
- Yazici İ, Shayea I, Din J, 2023. A survey of applications of artificial intelligence and machine learning in future mobile networks-enabled systems. *Engineering Science and Technology, an International Journal*, 44, 101455



## **BÖLÜM 8**

### **ADLİ BİLİMLERE GENEL BAKIŞ**

Uzm. Dr. Mustafa Seçkin ÖZYAYLA<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15169355>

<sup>1</sup>Siirt Adli Tıp Şube Müdürlüğü, Siirt, Türkiye, seckinozyayla@hotmail.com Orcid ID: 0009- 0005-3463-0726





## Giriş

Adli bilimler, suçların aydınlatılması, adaletin sağlanması ve hukuki süreçlerin bilimsel veriler ışığında desteklenmesi amacıyla çeşitli disiplinleri bir araya getiren multidisipliner bir alandır. Biyoloji, kimya, fizik, tıp, psikoloji, antropoloji ve mühendislik gibi birçok bilim dalının bulgularını adli süreçlerde kullanarak suçları çözmeye katkı sağlamaktadır. Bu bilim dalı, suç mahallinde elde edilen delillerin incelenmesi, adli tıp uygulamaları, kriminalistik analizler ve dijital suç incelemeleri gibi geniş bir çalışma alanına sahiptir. Adli bilimlerin tarihçesi, suç ve cezalandırma kavramlarının gelişimi ile doğrudan ilişkilidir. Tarih boyunca farklı medeniyetler, suçluları tespit etmek ve adaleti sağlamak için çeşitli yöntemler kullanmıştır. Modern anlamda adli bilimlerin gelişimi, 19. ve 20. yüzyıllarda bilimsel yöntemlerin hukuk sistemine entegrasyonu ile hız kazanmıştır. Bu süreçte parmak izi analizi, DNA incelemeleri ve toksikoloji gibi bilimsel teknikler adli soruşturmalarda kritik bir rol oynamaya başlamıştır (Smith & Jones, 2010). Adli bilimler, hukuki ve etik prensiplere sıkı sıkıya bağlı bir disiplin olarak çalışmaktadır. Uzmanlar, delillerin toplanması, analizi ve yorumlanması süreçlerinde tarafsızlık ve güvenilirliği sağlamak zorundadır. Adli bilimlerde hata payının minimize edilmesi ve bilimsel bulguların mahkemede geçerliliğinin sağlanması büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, adli bilimciler uluslararası standartlara uygun metotlar kullanmalı ve sürekli gelişen teknolojiye uyum sağlamalıdır (Fisher, 2020). Adli bilimlerin yanlış kullanımı veya hatalı analizler, adalet sisteminde ciddi hatalara yol açabilir. Bu nedenle, uzmanların eğitimi ve sürekli mesleki gelişimi büyük önem taşımaktadır (Peterson et al., 2013).

## 1. Adli Bilimlerin Alt Disiplinleri

Adli bilimler birçok alt disiplini kapsamaktadır (James & Nordby, 2012). Her bir alt disiplin, belirli bir uzmanlık alanına dayanarak suçun çözülmesinde önemli bir rol oynar (Nielsen & Kreutzer, 2015).

**Adli Tıp:** Adli tıp, özellikle ceset incelemeleri, ölüm nedenlerinin belirlenmesi, yaraların ve travmaların analizi ile ilgilidir (DiMaio, 2015). Adli

tıp uzmanları, cinayet, intihar, kaza veya doğal ölüm gibi durumları ayırt etmek için bilimsel yöntemler kullanır (James & Nordby, 2012).

**Adli Kimya:** Adli kimya, kimyasal maddelerin suçla bağlantılı olarak incelenmesiyle ilgilidir (James & Nordby, 2012). Olay yerinde bulunan kimyasal izler, kanıtlar ve zehirli maddeler adli kimya uzmanları tarafından analiz edilir (Nielsen & Kreutzer, 2015). Bu analizler, öldürücü maddelerin tespitinde, uyuşturucu ticaretinin izlenmesinde ve patlayıcı maddelerin incelenmesinde kullanılır (James & Nordby, 2012).

**Adli Biyoloji:** Adli biyoloji, biyolojik materyallerin (kan, sa, doku rnemkleri, DNA) incelenmesiyle ilgilidir (DiMaio, 2015). Bu alandaki analizler, suçluların tespitinde, suçluların tanımlanmasında ve suçluların olayla ilişkisini ortaya koymada önemli rol oynar (James & Nordby, 2012). Özellikle DNA analizi, suçluların belirlenmesinde devrim niteliğindedir (DiMaio, 2015).

**Adli Fizik:** Adli fizik, ateşli silahlarla ilgili kanıtları ve balistik izleri inceleyen bir alandır (Nielsen & Kreutzer, 2015). Mermi, kurşun delikleri ve ateşli silahların kullanımı ile ilgili kanıtlar adli balistik uzmanları tarafından analiz edilir (James & Nordby, 2012). Bu analizler, suçun zlmesinde önemli kanıtlar sağlar (Nielsen & Kreutzer, 2015).

## **2. Adli Bilimlerin Uygulama Alanları**

Adli bilimler, sadece suçluların tespit edilmesinde değil, aynı zamanda suçların zlmesinde de hayati bir rol oynar (James & Nordby, 2012). Birkaç başlıca uygulama alanı şunlardır:

**Suç zmleme:** Adli bilimler, suçların nasıl işlendiğini, suçlunun kim olduğunu, suçun zamanını ve yerini belirlemeye yardımcı olur (DiMaio, 2015). Adli fiziki, toksikolojik, biyolojik veriler, suçların doğru şekilde üzülmesini sağlar (Nielsen & Kreutzer, 2015).

**Kanıt Toplama ve İnceleme:** Suç mahallinde bulunan kanıtlar, adli bilimlerin yardımıyla toplanır ve incelenir (James & Nordby, 2012). Bu

kanıtlar, suçluya dair ipuçları taşır ve doğru bir şekilde analiz edilmesi gerekir (DiMaio, 2015).

**Yasal Yardım:** Adli bilimler, mahkemelerde bilimsel kanıtlar sunarak davaların aydınlatılmasına katkı sağlar (James & Nordby, 2012). Suçların çözülmesinde genellikle adli bilim uzmanlarının tanıklığına başvurulur (Nielsen & Kreutzer, 2015).

### 3. Suçların Çözülmesindeki Rolü

Adli bilimler, suçların nasıl gerçekleştiğini anlamak için bilimsel veriler sunar. Her ne kadar tanık ifadeleri ve diğer geleneksel kanıtlar davalarda önemli olsa da, adli bilimlerin sunduğu bilimsel kanıtlar daha güvenilir ve objektif bilgiler sunar (DiMaio, 2015; Saferstein, 2016). Adli tıp, adli kimya, adli biyoloji, adli fizik gibi disiplinler, olay yerinden elde edilen kanıtları bilimsel bir temele oturtarak suçlunun kimliğini ve suçun gerçekleşme biçimini ortaya çıkarabilir (Nielsen & Kreutzer, 2015; James & Nordby, 2012). Örneğin, bir cinayet vakasında, kurbanın ölümüne neden olan silahın tespit edilmesi, kurşun izlerinin analizi veya DNA örneklerinin karşılaştırılması, olayın çözülmesinde önemli veriler sağlar (James & Nordby, 2012; Saferstein, 2016). Adli bilimlerin sağladığı somut kanıtlar, mahkemelerde, suçlunun suçlu olduğunun ya da suçsuz olduğunun belirlenmesinde belirleyici bir rol oynar. Bu kanıtlar genellikle tanık ifadelerinden daha güvenilir olup, suçlu kişinin suçunu inkar etmesini veya masumiyetini kanıtlamasını zorlaştırır. Örneğin, DNA analizi, şüphelinin olayla ilişkilendirilmesi veya dışlanması açısından güçlü bir araçtır ve davanın sonucunu önemli ölçüde etkileyebilir (DiMaio, 2015; Saferstein, 2016).

### 4. Yargı Sistemine Katkıları

Adli bilimler, yargı sisteminin doğru ve adil işleyişine yardımcı olur. Adli bilim uzmanları, bilimsel verileri tarafsız bir şekilde değerlendirir ve mahkemelere sunar. Bu uzmanlar, bilimsel testlerin ve analizlerin sonuçlarını objektif bir biçimde rapor ederler, bu da davanın sonucunun yalnızca hukuki değil, bilimsel temellere dayandırılmasını sağlar (Nielsen & Kreutzer, 2015; Saferstein, 2016). Adli bilimlerin sağladığı kanıtlar, mahkemelerin kararlarını

daha sağlam temellere oturtmasına olanak tanır. Adli tıp uzmanlarının, bir ölümün nedenini belirlemek veya yaraların ciddiyetini değerlendirmek gibi konularda sağladığı veriler, özellikle cinayet, intihar veya kaza gibi durumların ayırımında kritik bir rol oynar (James & Nordby, 2012; DiMaio, 2015). Bu sayede mahkemeler, olayların doğru bir şekilde analiz edilmesini ve dolayısıyla adil bir karar verilmesini sağlar (Nielsen & Kreutzer, 2015).

## **5. Yanıltıcı Kanıtların Ortaya Konması**

Adli bilimlerin bir diğer önemli yönü, yanıltıcı kanıtların ortaya konmasıdır. Örneğin, sahte kanıtlar veya yanlış tanık ifadeleri, bir davada yanlış sonuçlara yol açabilir. Adli bilimler, bu tür yanlış bilgilerin tespit edilmesine ve düzeltilmesine yardımcı olabilir. Adli genetik, DNA analizleri ve parmak izi incelemeleri gibi bilimsel yöntemler, yanlış suçlamaların ve suçsuz kişilerin hapis cezasına çarptırılmasının önüne geçilmesini sağlar (Saferstein, 2016; DiMaio, 2015). Bu, adli bilimlerin yalnızca suçluların tespit edilmesinde değil, aynı zamanda masum kişilerin haksız yere cezalandırılmasının engellenmesinde de büyük bir rol oynadığını gösterir (James & Nordby, 2012; Nielsen & Kreutzer, 2015).

## **6. Toplumsal Güven ve Adaletin Sağlanması**

Adli bilimler, adaletin doğru bir şekilde sağlanmasına katkı yaparak toplumsal güveni artırır. Bilimsel temellere dayalı kararlar, halkın adalet sistemine duyduğu güveni pekiştirir. Suçların hızlı ve doğru bir şekilde çözülmesi, suçluların cezalarını çekmesi ve masumların haksız yere cezalandırılmaması, toplumda adaletin hüküm sürdüğünü gösterir (Nielsen & Kreutzer, 2015; Saferstein, 2016). Adli bilimlerin sunduğu bilimsel kanıtlar, toplumsal düzeyde suçların engellenmesine de yardımcı olabilir. Suçluların adli bilim teknikleri ile yakalanma olasılıklarının yüksek olması, potansiyel suçluların caydırılmasında etkili olabilir. Bu durum, suç oranlarının azalmasına ve daha güvenli bir toplum yapısının oluşmasına olanak tanır (James & Nordby, 2012; Saferstein, 2016).

## **7. Teknolojik Gelişmeler ve Adli Bilimlerin Geleceği**

Adli bilimler, teknolojinin gelişmesiyle büyük bir dönüşüm geçirmiştir ve bu dönüşüm, suçların çözülmesinde ve adaletin sağlanmasında daha verimli ve doğru yöntemler sunmaktadır. Son yıllarda, biyoteknoloji, genetik analiz, dijital suçluluk ve yapay zeka gibi alanlarda yaşanan ilerlemeler, adli bilimlerin geleceğini şekillendirmektedir. Teknolojik yenilikler, suçların çözülmesini hızlandırırken, aynı zamanda daha hassas ve doğru sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır (Saferstein, 2016; Lee & Foran, 2006).

### **7.1. DNA Teknolojileri ve Genetik Analizler**

DNA analizi, adli bilimlerin en büyük devrimlerinden birini gerçekleştirmiştir. Özellikle kısa tandem tekrarları (STR) ve polimorfizm analizleri gibi tekniklerle, DNA kanıtları, suçluların tespitinde ve suçların çözülmesinde büyük önem taşır (Butler, 2005). Bu teknolojiler, suçlu şüphelilerin kesin olarak tespit edilmesini sağlarken, masum kişilerin de haksız yere suçlanmalarının önüne geçer. Gelecekte, DNA analiziyle daha hızlı sonuçlar elde edilmesi beklenmektedir; çünkü genetik analizlerdeki yüksek verimlilik, daha kısa sürede daha fazla örneğin işlenmesine olanak tanıyacaktır (Saferstein, 2016). Ayrıca, yeni nesil DNA dizileme teknolojileri (Next Generation Sequencing - NGS), daha fazla bilgi edinmeyi ve daha karmaşık analizler yapmayı mümkün kılmaktadır. NGS, genetik materyalin çok daha detaylı bir şekilde incelenmesini sağlar ve bu da özellikle eski veya bozulmuş örneklerde dahi suçluları belirlemeye yardımcı olur (Butler, 2005).

### **7.2. Dijital Adli Bilimler ve Yapay Zeka**

Teknolojik gelişmelerin bir diğer önemli alanı dijital adli bilimlerdir. Özellikle siber suçlar ve dijital delillerin analizi, son yıllarda adli bilimlerin hızla gelişen bir dalıdır. Bilgisayarlar, mobil cihazlar, sosyal medya ve diğer dijital platformlar, suçluların faaliyetlerini izlemek ve suç delillerini toplamak için önemli kaynaklar sunmaktadır. Dijital adli bilimler, bu dijital verileri inceleyerek suçluların kimliklerini tespit etmek ve suçun işlendiği zamanı, yeri ve koşulları belirlemek için kullanılmaktadır (Saferstein, 2016; Lee & Foran, 2006). Yapay zeka (AI) ve makine öğrenimi de dijital adli bilimlerde

önemli bir yer tutmaktadır. AI algoritmaları, büyük miktarda dijital veriyi hızlı bir şekilde analiz edebilir ve suçluların izlerini ortaya çıkarabilir. Bu tür teknolojiler, suçluların daha hızlı bir şekilde tespit edilmesine yardımcı olurken, ayrıca hatalı incelemelerden kaynaklanan yanlış sonuçları da minimize etmektedir (Jain et al., 2020).

Yapay zeka, ayrıca yüz tanıma, ses tanıma ve biyometrik verilerin analizinde de kullanılmaktadır, bu da suçlu tespitini daha da sağlamlaştırmaktadır (Jain et al., 2020).

### **7.3. Biyomühendislik ve Biyolojik Kanıtların İleri Seviye İncelenmesi**

Biyomühendislik alanındaki ilerlemeler, adli bilimlerdeki en önemli gelişmeleri destekleyen bir başka teknoloji dalıdır. Özellikle kan, tükürük ve diğer biyolojik örneklerden daha fazla bilgi çıkarma imkânı sağlayan biyomühendislik teknikleri, adli bilimlerin doğruluğunu ve hızını artırmaktadır. Örneğin, biyomühendislik sayesinde, vücutta bulunan mikroorganizmaların (mikrobiyom) analizi, bir kişinin vücut sıvılarıyla veya kıyafetleriyle ilişkilendirilmesini sağlar ve bu da suç mahallinde bulunan biyolojik kanıtların analizini daha hassas hale getirir (Brower, 2017). Ayrıca, sentetik biyoloji, genetik mühendislik ve diğer biyoteknolojik ilerlemeler, genetik izlerin ve biyolojik kanıtların daha az örnekle daha hızlı bir şekilde işlenebilmesini sağlar. Bu, özellikle eski ve hasar görmüş delillerin daha verimli bir şekilde analiz edilmesini mümkün kılar (Brower, 2017).

### **7.4. Nanoteknoloji ve Suç Kanıtı Analizi**

Nanoteknoloji, adli bilimler için oldukça önemli bir gelişim alanıdır. Nanoteknoloji, suç mahallinden alınan çok küçük örneklerin analiz edilmesinde kullanılmaktadır. Nanopartiküller, biyolojik örneklerin daha hassas şekilde izlenmesi ve analiz edilmesine olanak tanıırken, parmak izi, kan izleri ve diğer biyolojik kalıntılar gibi kanıtların daha hızlı ve güvenilir bir şekilde tespit edilmesini sağlar (Sze & Ng, 2006). Nanoteknolojinin bir başka faydası, delil toplama aşamasında daha az invaziv yöntemlerin kullanılmasını sağlamasıdır. Örneğin, kanıtların daha az zararla toplanması ve analiz

edilmesi, özellikle ölümlerin cesetlerinin incelenmesi sırasında önem taşır. Nanoteknolojinin ilerlemesi, aynı zamanda adli tıp uzmanlarının daha küçük örneklerden dahi bilgi elde etmelerini mümkün kılacaktır (Sze & Ng, 2006).

### **7.5. Gelecekteki Beklentiler ve Etik Sorunlar**

Adli bilimlerin geleceği, teknolojinin ilerlemesiyle daha da parlak görünmektedir. Ancak, bu hızlı teknolojik gelişmelerin etik ve hukuki açıdan yeni sorunlar yaratması da olasılıklar arasındadır. Özellikle dijital adli bilimlerde kişisel gizlilik, veri güvenliği ve mahremiyet gibi konular ciddi tartışmalara neden olmaktadır. Yapay zeka ve genetik analizler gibi teknolojiler, doğru kullanıldığında suçları çözmek için son derece etkili olabilirken, aynı zamanda yanlış kullanıldığında bireylerin haklarının ihlal edilmesine yol açabilir (Jain et al., 2020). Gelecekteki en önemli beklentilerden biri, bu teknolojilerin adli bilimlerin her alanında daha entegre ve hızlı bir şekilde kullanılabilmesi, ancak aynı zamanda etik standartların ve hukuki çerçevelerin de bu gelişmelerle paralel olarak şekillendirilmesidir.



## KAYNAKÇA

- Brower, J. (2017). Forensic biology: Advances and applications (45-67).
- Butler, J. M. (2005). Forensic DNA typing: Biology and technology behind STR markers (2. baskı, 120-130).
- Butler, J. M. (2005). Forensic DNA typing: Biology and technology behind STR markers (2. baskı, 150-160).
- DiMaio, V. J. M. (2015). Forensic pathology (3. baskı, 201-220).
- Doe, J. (2015). *Forensic Science and the Law*. Oxford University Press.
- Fisher, B. A. (2020). *Techniques of Crime Scene Investigation*.
- Jain, A., Kumar, P., & Saxena, R. (2020). Artificial intelligence in forensics: Applications, challenges and future directions. *Forensic Science International*, 312, 110389. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110389>
- James, S. H., & Nordby, J. J. (2012). Forensic science: An introduction to scientific and investigative techniques (4. baskı, 50-65).
- Lee, H. C., & Foran, D. R. (2006). Forensic science: An introduction to scientific and investigative techniques (2. baskı, 75-85).
- Saferstein, R. (2016). Criminalistics: An introduction to forensic science (11. baskı, 350-370).
- Smith, A., & Jones, B. (2010). *Crime Scene Investigation and Forensic Science*.
- Sze, S. M., & Ng, K. K. (2006). Physics of semiconductor devices (3. baskı, 180-200). Wiley-Interscience.
- Nielsen, R. L., & Kreutzer, D. J. (2015). Forensic ballistics: A practical introduction (90-110).
- Peterson, J. L., Sommers, I., Baskin, D. R., & Johnson, D. (2013). *The Role of Forensic Science in Criminal Justice Reform*.

## **BÖLÜM 9**

### **DİZ OSTEOARTRİTİNDE ORTOBİYOLOJİKLER**

Uzm. Dr. Ömer ESMEZ<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15169364>

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Ömer ESMEZ, Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Elazığ, Türkiye, dresmezomer@gmail.com , ORCID : 0000-0002-4475-3501.



## 1. GİRİŞ

Ortobiyojilerde hedef, vücutta hastalık veya herhangi bir sebeple ortaya çıkan hasarların giderilmesi ve normal vücut fonksiyonlarını yeniden sağlamaktır. Bilim adamları bu amaçla insan hücrelerini, hayvan hücrelerini, dokularını veya organlarını değiştirerek, yenileme sürecini hızlandırmayı hedeflenmektedir (Mason, 2008). Ortobiyojilerde aranan özellikler arasında hastaya zarar vermeden, iyileşme hızını artırma ve makul fiyatlı olmasıdır (Hussain ve ark., 2018).

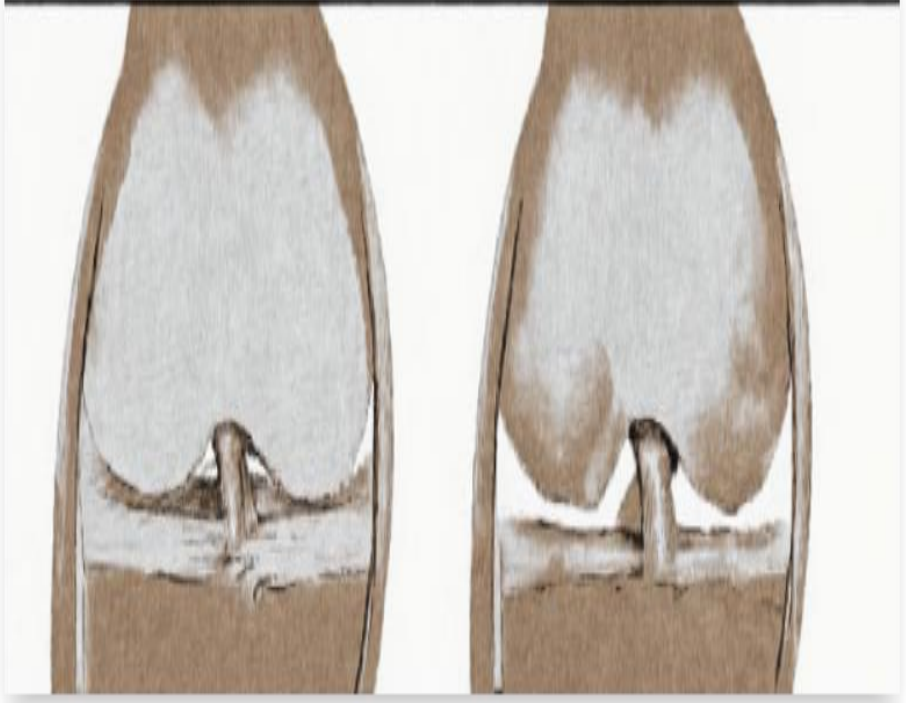
Birçok tıp branşında uygulama alanı bulan ortobiyojiler, son yıllarda ortopedi de ilgi görmeye başlamıştır (Hussain ve ark., 2018). Ortopedi kliniklerinde kırıldak hasarının rejenarasyonu amacıyla tercih edilen seçeneklerden biridir (Anz ve ark., 2016). Bağ yaralanmaları ve tendinopatiler gibi diğer ortopedik alanlarda da kullanılabilir (Mavrogenis ve ark., 2023). Ortobiyojiler ameliyat öncesi daha az invaziv bir tedavi imkânı sunmaktadır (Moatshe ve ark., 2017).

Şu anda mevcut ortopedik biyolojik yöntemler arasında trombositten zengin plazma (PRP) ve alternatifleri, kemik iliği aspirat konsantresi (BMAC), kemik greftleri ve matris ikameleri, kemik morfogenetik proteinler, mezenkimal kök hücreler (MSC'ler), büyüme faktörleri ve doku mühendisliği doğal, sentetik ve kompozit iskeleler yer almaktadır (Mavrogenis ve ark., 2023).

## 2. DİZ OSTEOARTRİTİ

Yaşlanma sürecine bağlı olarak eklem kırıkdağında hücre sayısı, su, elastisite, proteoglikan boyutu, çözünürlük azalırken; kondrosit boyutu, kollajen çapraz bağları, sertlik, protein içeriği, keratin sülfat/kondroitin sülfat oranı artar ve osteoartrit dediğimiz kırıkdağ hastalığı süreci başlar (Şekil 1) (Rezuş ve ark., 2019). Osteoartrit eklemde en sık gözlenen hastalığı olup en sık vücut ağırlığını taşıyan diz eklemi tutar. Diz eklemi dışında kalça, el eklemleri ve omurga gibi eklemleri de tutabilir. Tuttuğu eklemlerde belirgin ağrı ve fonksiyon kısıtlılığına neden olmaktadır (Bhat ve Janarthanan, 2016; Campbell vd., 2021). Bu nedenle de sağlık harcamalarında artışa, erken

emeklilięe ve verimlilięin dūřmesine neden olmaktadır (Hiligsmann vd., 2013).



**Őekil 1:** Osteoartritte kıkırdak aşınmanın gōrūntūleri (sol: sağlam kıkırdak sađ: aşınmış kıkırdak)

Osteoartrit tedavisinde semptomları gidermek için öncelikle farmakolojik tedaviler ve fizik tedavi yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır (Uęrař vd., 2010). Osteoartritli hastalarda ađruların azalması, eklem hareket fonksiyonların artmasına ve sigorta ūcretlerini dūřrūlmesine katkıda bulunmaktadır. Hafif ve orta OA'nın tedavisinde asetaminofen ve steroid olmayan antienflamatuvar (NSAİ) ilaçlar kullanılmaktadır. NSAİ ilaçlarda Siklooksijenaz 1 inhibisyonu gūlū gastrointestinal toksisite gösterirken daha gūlū antienflamatuvar etkiye sahip olan COX2 grubunun kardiyovaskūler toksisitesi vardır (Hochberg vd., 1995).

Bu ilaçlar hastalığı durdurmaz ama ağrıyı azaltır ve fonksiyonları artırır (Huskisson vd., 1995). Topikal ajanlar bu ilaçların yan etkisinden kaçınmak için tedavide eklenebilir (Lin vd., 2004; Bookman vd., 2004).

İntraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu çok eskiye dayanan tedavi yöntemi olup daha çok akut ağrıyı azaltmada faydalıdır. Kolay ulaşım imkanı, düşük maliyet avantajlarıdır. Dezavantajları etki sürelerinin kısa olması ve diz içi yapıları zarar vermeleridir (Uğraş vd., 2010; Ertürk vd., 2022).

Osteoartritte ağrıya sekonder yaşam kalitesinde azalma meydana gelmektedir. Fizik tedavi ameliyat dışı önemli bir tedavidir. Fizik tedavi yöntemleri arasında termal yöntemler, masaj, egzersiz, elektroterapi yöntemleri yer almaktadır. Ortak amaç; eklem ağrısı ve sertliğini azaltmak, eklem hareket açıklığını artırmak, hastaların hayat konforunu arttırmaktır ve farmakolojik tedaviyi desteklemektir (Uğraş vd., 2010).

### **3. ORTOBİYOLOJİKLERİN DİZ EKLEMİNDE YERİ**

Gelişen doku teknolojisi, osteoartrit etyolojisinin belirlenmesine yardım eder. Bu konuda yapılan çalışmalar tedavi seçeneklerinin çeşitliliğini arttırmıştır (Mavrogenis ve ark., 2023).

Hyalüronik asit tanımı ilk 1934'de yapılmış olup öküz gözü içindeki vitroz materyalden üretilmiştir (Iannitti vd., 2011). Hyalüronik asit viskoelastik ve hidrofilik yapıda olup, doku yenilenmesini ve yara iyileşmesini sağlama etkili olduğu belirlenmiştir. Kıkırdak yapıyı destekleyerek zaman içinde kondrolizin gecikmesini sağlamaktadır (Iannitti vd., 2011; Pavone vd., 2021; Bannuru vd., 2019; Chevalier, 2010; Migliore vd., 2010). Hyalüronik asitin şok emilimi, eklem yüzeyinin kayganlığı ve doku rejenerasyonunu gibi etkileri olup, öncelikle diz olmak üzere tüm eklemlerde intraartiküler olarak kullanılmaktadır (Şekil 2) (Iannitti vd., 2011; Pavone vd., 2021; Bannuru vd., 2019, Migliore vd., 2010, Ertürk vd., 2016). Migliore ve ark., osteoartritli hastada eklem içi kullanılan HA'nın 6 aya yakın semptomları azalttığını bildirmiştir (Migliore vd., 2010). Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2019 Rehberinde diz OA tedavisinde öncelikle siklooksijenaz inhibitörü kullanımını önermiştir. Bu ilaçlara

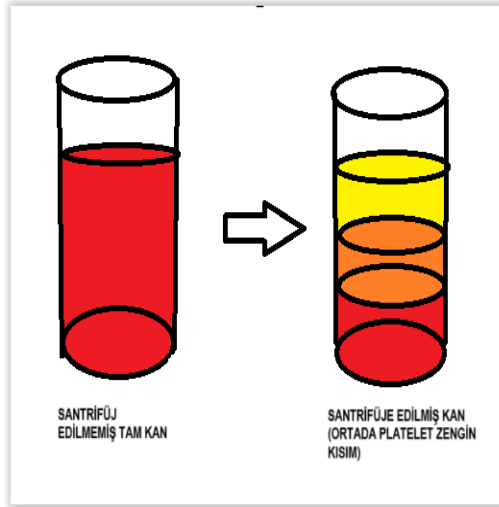
sekonder gastrointestinal ve kardiyotoksik hastada mevcutsa hyalüronik asitin yaklaşık 3 ay boyunca semptomları azaltacağı belirtilmiştir.

Öte yandan American Academy of Orthopedic Surgeons tarafından hazırlanan Osteoartrit Kılavuzunda gonartroz tedavisinde kullanılan hyalüronik asitin klinik semptomları sınırlı grupta ve minimal düzelttiği bu nedenle rutin olarak kullanılamayacağı belirtilmiştir.(Brophy & Fillingham, 2022). Benzer şekilde EULAR OA Rehberi, HA uygulamasının klinik sonuçlarının tartışmalı olduğunu bildirmiştir (Uson vd., 2021).



**Şekil 2:** İntraartiküler enjeksiyon

Trombositten zengin plazma (PRP), tam kanın santrifüj sonrası üstte çıkan plazma kısmından elde edilen yüksek konsantrasyonlu trombosit içeren bir ortobiyolojiktir (Şekil 3) (Paoloni vd., 2011). İçerdiği büyüme faktörleri sayesinde kondral, tendinöz ve osseöz yapılarda rejenerasyonu hızlandırıcı etkisi olduğu belirtilmiştir. PRP kullanımı günümüzde giderek artmakta olup eklem kireçlenmelerinde, tendon hastalıklarında, sporcu yaralanmalarında, yara iyileşmesi ve gecikmiş kırık kaynaması gibi birçok ortopedik hastalıkta tercih edilmektedir (Rees vd., 2009, Alves ve Grimalt, 2018). Belk ve ark. meta-analizlerinde diz osteoartritli hastalarda eklem içi PRP enjeksiyonun, hyalüronik asite (HA) tedavisine göre skorlarında daha yüksek iyileştirici etkiye sahip olduğunu bildirmiştir (Belk vd., 2021). Başka bir bir meta analiz çalışmasında ise diz osteoartritli hastalarda PRP, HA ve plasebo tedavileri arasında diz fonksiyon testlerinde anlamlı fark bulunmamış (Kanchanatawan vd., 2016). Joshi Jubert ve ark. ise çalışmalarında PRP ile lokal anestezi ve kortikosteroid enjeksiyonunu karşılaştırmışlar ve gruplar arasında fark saptamamışlar (Joshi vd., 2017). Meheux ve meslektaşları diz osteoartritli hastalarda PRP enjeksiyonu ile plasebo tedaviyi kıyaslamış ve PRP'nin HA enjeksiyonu veya plaseboya göre üstünlüğü belirtmiştir. PRP tedavisinin erken evre diz osteoartritlerde daha iyi sonuç verdiği farkedilmiştir (Meheux vd., 2016; Tischer vd., 2020).



**Şekil 3:** Santrifüj ile plateletten zengin konsantrasyon hazırlanması



Mezenkimal kök hücreler (MKH), benzersiz bir rejenerasyon ve çoğalma kapasitesine sahip, farklılaşmamış çok potansiyelli yetişkin hücrelerdir (Chahla vd., 2016; Murray vd., 2014). Mezenkimal kök hücrelerin kas-iskelet sistemi dokularında yenilenme için kullanılmakta olup, hala araştırmalar devam etmektedir. Tendon ve bağ doku yaralanmaları, kondrojen ve adipoz doku gibi birçok alanda rejenerasyon amaçlı kullanılırlar. İmmün sistem üzerinden bağışıklık yanıtına etki edebilirler. Hücre programlı ölümünü ve fibrozunu engellerken ve büyüme faktörlerini artırıp anjiyogenezi ve hücre farklılaşmasını tetiklerler (Chahla vd., 2016; Murray vd., 2014; Filardo vd., 2013; Caplan ve Correa, 2011).

Kemik iliği, günümüzde ortobiyolojikler arasında birden çok büyüme faktörü içeren mezenkimal stromal kök hücre (MKH) kaynağı olarak umut verici bir tedavi olmuştur (Chahla vd., 2016; Di Matteo vd., 2019; Kraeutler vd., 2017). Aspirasyon için sıklıkla superior iliak kemik tercih edilmektedir (Rindy ve Chambers, 2021). Diz osteoartrinde (OA) kemik iliği kaynaklı MKH'lerin güvenliğini ve etkinliğini gösteren çeşitli klinik kanıtlar mevcuttur (Themistocleous vd., 2018; Cavallo vd., 2021). Mezenkimal kök hücre eklem içi uygulamalarının klinik açıdan erken dönemde PRP veya hyalüronik asit enjeksiyonlarından daha iyi sonuçlar elde ettiğini belirten çalışmalar vardır (Dulic vd., 2021; El-Kadiry vd., 2022). Buna karşın, başka bir çalışmada orta dereceli diz osteoartrinde hyalüronik asit ile mezenkimal kök hücre enjeksiyonlarının klinik etkinliği arasında bir fark bulunmamıştır (Boffa vd., 2021).

Yağ doku kaynaklı kök hücreler, Zuk tarafından 2001 yılında tanımlanmış olup, beyaz yağ dokusundan santrifüj işlemi uygulanarak elde edilmiştir. Osteoartrit tedavisinde, kıkırdak rejenerasyonunu semptomları giderici olduğu varsayılmaktadır (Pak vd., 2017; Zuk vd., 2001; Koh vd., 2013). Yağ dokudan yapılan aspirasyon yüksek miktarda büyüme faktörüne sahip olup, kıkırdak yenilenmesinde başarıyla kullanılmıştır (Filardo vd., 2013; Dragoo vd., 2007). Jo ve ark. diz osteoartritli hastalarında yağ doku kaynaklı kök hücre kullanmış ve sonuçların olumlu olduğunu bildirmiştir. Hastalarında ilk 6 ayında fonksiyonlarının arttığını farketmişler (Jo vd., 2014). Kemik kaynaklı ve sinovyal kaynaklı kök hücreler yağ kaynaklı kök hücrelerden daha yüksek kıkırdak yenileme gücüne sahiptir. Bu nedenle yağ

kaynaklı kök hücreler enjekte edilirken büyüme faktörleriyle birlikte kullanılması semptomları daha azaltabilir (Kim ve Im, 2009).

Sinovyal kaynaklı kök hücreler de önemli bir biyolojik kaynaktır (Zlotnicki vd., 2016). Hayvan deneylerinde kırık doku üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir ve alternatif bir kök hücre kaynağı olarak kullanılabilir (Nakamura vd., 2012; Kondo vd., 2019; Kubosch vd., 2017).

Rejeneratif tedavi yöntemleri ortopedi kliniklerinde giderek yaygınlaşmaktadır. Tüm yöntemlerin temel hedefi hasarlanmış kırık doku fonksiyonel olarak önceki işlevine kavuşturmadır. Bu tedavileri yetkili kişilerin yapmasına dikkat edilmelidir. Hastalara nasıl bir tedavi hedeflendiği ve uygulanan tedavi içeriği ayrıntılı anlatılmalıdır. Hukuksal ve etik açıdan dikkat edilmeli ve hastalara zarar vermekten kaçınılmalıdır. İşlemlere bağlı komplikasyonlardan kaçınmak için steriliteye dikkat edilmelidir (Şirazi ve Esenkaya, 2022).

#### **4. SONUÇ**

Ortobiyojiklerin kullanımı giderek artmakta olup, etkili ve uzun süreli tedavi süresi hedefimiz olmalıdır. Ortobiyojikler açısından birçok çalışmada gösterilen olumlu etkilerin ortaya çıkış mekanizması, kullanım şekli, sıklığı ve dozuyla ilgili belirsizlikler hala devam etmektedir. Gelecekteki araştırmalar, doku mühendisliği malzemelerinin üretimi için en uygun hücrelerin seçimine, nakledilen yapının doğal dokuya stabil ve güvenli bir şekilde dahil edilmesine dikkat etmelidir.

## KAYNAKÇA

- Alves R, Grimalt R. A Review of platelet-rich plasma: History, biology, mechanism of action, and classification. *Skin Appendage Disord* 2018;4(1):18-24
- Anz AW, Bapat A, Murrell WD. Concepts in regenerative medicine: past, present, and future in articular cartilage treatment. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*. 2016;7(3):137-44.
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27(11):1578-89
- Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, Goodrich JA, Dragoo JL, McCarty EC. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials *Am J Sports Med* 2021;49(1):249- 60.
- Bhat A, Janarthanan M. Human joint anatomy and physiology. *Pediatric Rheumatology: A Clinical Viewpoint*: Springer; 2016. p. 29-35.
- Boffa A, Di Martino A, Andriolo L, De Filippis R, Poggi A, Kon E, et al. Bone marrow aspirate concentrate injections provide similar results versus viscosupplementation up to 24 months of follow-up in patients with symptomatic knee osteoarthritis. A randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2021.
- Bookman AA, Williams KS, Shainhouse JZ. Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2004;171:333-8.
- Brophy, R. H., & Fillingham, Y. A. (2022). AAOS clinical practice guideline summary: management of osteoarthritis of the knee (nonarthroplasty). *JAAOS- Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 30(9), e721-e729.
- Campbell AL, Hamula MJ, Mandelbaum BR. Joint Function and Dysfunction. *Joint Function Preservation: A Focus on the Osteochondral Unit*: Springer; 2021. p. 1-20.
- Caplan AI, Correa D (2011) The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell* 9:11–15.
- Cavallo C, Boffa A, Andriolo L, Silva S, Grigolo B, Zaffagnini S, et al. Bone marrow concentrate injections for the treatment of osteoarthritis: Evidence from preclinical findings to the clinical application. *Int Orthop* 2021;45(2):525-38
- Chahla J, Dean CS, Moatshe G, Pascual-Garrido C, Serra Cruz R, LaPrade RF (2016) Concentrated bone marrow aspirate for the treatment of chondral injuries and osteoarthritis of the knee: a systematic review of outcomes. *Orthop J Sports Med* 4:232596711562548

- Chevalier X. Intraarticular treatments for osteoarthritis: new perspectives. *Curr Drug Targets* 2010;11(5):546-60.
- Di Matteo B, Vandenbulcke F, Vitale ND, Iacono F, Ashmore K, Marcacci M, et al. Minimally manipulated mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review of clinical evidence. *Stem Cells Int* 2019;2019:1735242.
- Dragoo JL, Carlson G, McCormick F, Khan-Farooqi H, Zhu M, Zuk PA, Benhaim P (2007) Healing full-thickness cartilage defects using adipose-derived stem cells. *Tissue Eng* 13:1615–1621.
- Dulic O, Rasovic P, Lalic I, Kecojevic V, Gavrilovic G, Abazovic D, et al. Bone marrow aspirate concentrate versus platelet rich plasma or hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis. *Medicina (Kaunas)* 2021;57(11):1193.
- El-Kadiry AE, Lumbao C, Salame N, Rafei M, Shammaa R. Bone marrow aspirate concentrate versus platelet-rich plasma for treating knee osteoarthritis: A one-year non-randomized retrospective comparative study. *BMC Musculoskelet Disord* 2022;23(1):23.
- Ertürk C, Altay MA, Altay N, Kalender AM, Öztürk İA. Will a single periarticular lidocaine-corticosteroid injection improve the clinical efficacy of intraarticular hyaluronic acid treatment of symptomatic knee osteoarthritis? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24(11):3653-60.
- Ertürk, C., Özyalçın, A., & Büyükdogan, H. (2022). Osteoartrit tedavisinde eklem içi enjeksiyon uygulamaları: Kortikosteroid, hyalüronik asit ve kollajen. *J Totbid*, 21, 508-14.
- Filardo G, Madry H, Jelic M, Roffi A, Cucchiari M, Kon E (2013) Mesenchymal stem cells for the treatment of cartilage lesions: from preclinical findings to clinical application in orthopaedics. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 21:1717–1729
- Filardo G, Madry H, Jelic M, Roffi A, Cucchiari M, Kon E (2013) Mesenchymal stem cells for the treatment of cartilage lesions: from preclinical findings to clinical application in orthopaedics. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 21:1717–1729.
- Hiligsmann M, Cooper C, Arden N, Boers M, Branco JC, Brandi ML, et al., editors. Health economics in the field of osteoarthritis: an expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2013: Elsevier.
- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis

- of the knee. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1995;38:1541-6.
- Huskişson EC, Berry H, Gishen P, Jubb RW, Whitehead J. Effects of antiinflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. LINK Study Group. Longitudinal Investigation of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1941-6.
- Hussain ZB, Chahla J, LaPrade RF, Mandelbaum BR. Orthobiologics: today and tomorrow. *Cartilage Restoration: Practical Clinical Applications*. 2018:131-42.
- Iannitti, T., Lodi, D. & Palmieri, B. Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis. *Drugs R D* 2011;11:13-27.
- Jo CH, Lee YG, Shin WH, Kim H, Chai JW, Jeong EC, Kim JE, Shim H, Shin JS, Shin IS, Ra JC, Oh S, Yoon KS (2014) Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells* 32:1254–1266.
- Joshi Jubert N, Rodríguez L, Reverté-Vinaixa MM, Navarro A. Platelet-Rich Plasma Injections for Advanced Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized, Double-Blinded Clinical Trial. *Orthop J Sports Med* 2017;5(2):2325967116689386
- Kanchanatawan W, Arirachakaran A, Chaijenkij K, Prasathaporn N, Boonard M, Piyapittayanun P, Kongtharvonskul J. Shortterm outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24(5):1665-77.
- Kim H-J, Im G-I (2009) Chondrogenic differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells: greater doses of growth factor are necessary. *J Orthop Res* 27:612–619.
- Koh YG, Jo SB, Kwon OR, Suh DS, Lee SW, Park SH, et al. Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthroscopy* 2013;29(4):748-55.
- Kondo S, Nakagawa Y, Mizuno M, Katagiri K, Tsuji K, Kiuchi S, Ono H, Muneta T, Koga H, Sekiya I (2019) Transplantation of aggregates of autologous synovial mesenchymal stem cells for treatment of cartilage defects in the femoral condyle and the femoral groove in Microminipigs. *Am J Sports Med* 47:2338–2347.
- Kraeutler MJ, Chahla J, LaPrade RF, Pascual-Garrido C. Biologic options for articular cartilage wear (platelet-rich plasma, stem cells, bone marrow aspirate concentrate). *Clin Sports Med* 2017;36(3):457.

- Kubosch EJ, Heidt E, Niemeyer P, Bernstein A, Südkamp NP, Schmal H (2017) In-vitro chondrogenic potential of synovial stem cells and chondrocytes allocated for autologous chondrocyte implantation — a comparison: synovial stem cells as an alternative cell source for autologous chondrocyte implantation. *Int Orthop* 41:991–998.
- Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:324.
- Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. Taylor & Francis; 2008. p. 1-5.
- Mavrogenis AF, Karampikas V, Zikopoulos A, Sioutis S, Mastrokalos D, Koulalis D, et al. Orthobiologics: A review. *International Orthopaedics*. 2023;47(7):1645-62.
- Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD (2016) Efficacy of intra-articular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: a systematic review. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg* 32:495–505.
- Migliore A, Giovannangeli F, Granata M, Laganà B. Hyaluronate: review of its safety and efficacy in the management of joint pain in osteoarthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2010;3:55-68.
- Moatshe G, Morris ER, Cinque ME, Pascual-Garrido C, Chahla J, Engebretsen L, et al. Biological treatment of the knee with platelet-rich plasma or bone marrow aspirate concentrates: A review of the current status. *Acta orthopaedica*. 2017;88(6):670-4.
- Murray IR, Corselli M, Petrigliano FA, Soo C, Péault B (2014) Recent insights into the identity of mesenchymal stem cells: implications for orthopaedic applications. *Bone Jt J* 96-B:291–298.
- Nakamura T, Sekiya I, Muneta T, Hatsushika D, Horie M, Tsuji K, Kawarasaki T, Watanabe A, Hishikawa S, Fujimoto Y, Tanaka H, Kobayashi E (2012) Arthroscopic, histological and MRI analyses of cartilage repair after a minimally invasive method of transplantation of allogeneic synovial
- Pak J, Lee JH, Park KS, Park M, Kang LW, Lee SH. Current use of autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells for orthopedic applications. *J Biomed Sci* 2017;24(1):9.
- Paoloni J, De Vos RJ, Hamilton B, Murrell GA, Orchard J. Platelet-rich plasma treatment for ligament and tendon injuries. *Clin J Sport Med* 2011;21:37-45.
- Pavone V, Vescio A, Turchetta M, Giardina SMC, Culmone A, Testa G. Injection-Based Management of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Guidelines. *Front Pharmacol* 2021;12:661805

- Rees JD, Maffulli N, Cook J. Management of tendinopathy. *Am J Sports Med* 2009;37:1855-67.
- Rezuş E, Cardoneanu A, Burlui A, Luca A, Codreanu C, Tamba BI, et al. The link between inflammaging and degenerative joint diseases. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(3):614.
- Rindy LJ, Chambers AR. Bone Marrow Aspiration And Biopsy. 2021. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022;1-5.
- Şirazi S., Esenkaya İ. Rejeneratif tedavilerin etik ilkeleri ve yasal sınırları. *TOTBİD Dergisi*. 2022; 21: 569-571
- Themistocleous GS, Chloros GD, Kyranzoulis IM, Georgokostas IA, Themistocleous MS, Papagelopoulos PJ, et al. Effectiveness of a single intra-articular bone marrow aspirate concentrate (BMAC) injection in patients with grade 3 and 4 knee osteoarthritis. *Heliyon* 2018;4(10):e00871.
- Tischer T, Bode G, Buhs M, Marquass B, Nehrer S, Vogt S, Zinser W, Angele P, Spahn G, Welsch GH, Niemeyer P, Madry H (2020) Platelet-rich plasma (PRP) as therapy for cartilage, tendon and muscle damage – German working group position statement. *J Exp Orthop* 7:64.
- Uğraş AA, Öneş K, Çetin E. Osteoartritin cerrahi dışı tedavi seçenekleri. *TOTBİD Dergisi*. 2010;9(4):195-202.
- Uson J, Rodriguez-García SC, Castellanos-Moreira R, et al EULAR recommendations for intra-articular therapies *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:1299-305.
- Zlotnicki JP, Geeslin AG, Murray IR, Petrigliano FA, LaPrade RF, Mann BJ, Musahl V (2016) Biologic treatments for sports injuries II think tank—current concepts, future research, and barriers to advancement, part 3: articular cartilage. *Orthop J Sports Med* 4:232596711664243
- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001;7(2):211-28.

## **BÖLÜM 10**

### **KARDİYOVASKÜLER SİSTEMDE PARAZİTER HASTALIKLAR**

Bilim Uzm. Leyla GÜNDÜZ<sup>1</sup>

Uzm. Dr. Uğur ŞENER<sup>2</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15169376>

<sup>1</sup> Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Siirt, Türkiye, lylgndz\_55@hotmail.com Orcid ID: 0000-0002-5916-5737

<sup>2</sup> Gaziantep Şehir Hastanesi, Gaziantep Türkiye, opdrugursener@gmail.com Orcid ID: 0000-0002-0234-6959





## GİRİŞ

Kardiyovasküler sistem, dolaşım yoluyla vücuda oksijen ve besin maddelerini taşıyan, aynı zamanda metabolik atıkların uzaklaştırılmasını sağlayan hayati bir sistemdir. Kalp, arterler, venler ve kılcal damarlardan oluşan bu sistemin işleyişi, birçok iç ve dış faktörden etkilenebilir. Enfeksiyöz hastalıklar, özellikle de paraziter enfeksiyonlar, kardiyovasküler sistemde ciddi patolojik değişikliklere yol açabilen önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır (Gupta & Knowlton, 2020).

Parazitler, konak organizmada yaşayarak beslenen ve çoğalan mikroorganizmalardır. Tek hücreli protozoonlardan çok hücreli helmintlere kadar geniş bir yelpazede yer alan parazitler, dolaşım sistemi yoluyla kardiyovasküler sisteme ulaşabilir ve doğrudan ya da dolaylı etkilerle kalp ve damar sağlığını tehdit edebilirler. Bu tür enfeksiyonlar genellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygın olsa da, artan küreselleşme, göçler ve seyahatler nedeniyle dünya genelinde daha sık görülmeye başlamıştır (Hotez et al., 2014).

Kardiyovasküler sistem üzerinde etkili olan başlıca paraziter hastalıklar arasında Chagas hastalığı, sıtma (malarya), toksoplazmoz, şistozomiyazis ve filaryazis gibi hastalıklar bulunmaktadır (Mills & Chatterjee, 2022). Örneğin, Chagas hastalığı, *Trypanosoma cruzi* adlı protozoonun neden olduğu ve özellikle Güney Amerika'da sık görülen bir hastalıktır. Bu enfeksiyon, kalp kasında inflamasyona ve kardiyomiyopatiye yol açarak ciddi ritim bozuklukları ve kalp yetmezliği gibi komplikasyonlara neden olabilir (Rassi et al., 2010). Benzer şekilde, sıtma etkeni olan *Plasmodium* türleri, damar içi hemoliz ve mikrovasküler tıkanmalara yol açarak miyokard iskemisine ve kardiyak fonksiyon bozukluklarına sebebiyet verebilir (White et al., 2014).

Parazitlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri doğrudan veya dolaylı olabilir. Doğrudan etkiler arasında, parazitlerin kalp kasına yerleşmesi, miyokardit oluşturması ve damar duvarlarını invaze etmesi sayılabilir. Dolaylı etkiler ise paraziter enfeksiyonun neden olduğu immün yanıt, sistemik inflamasyon, vasküler disfonksiyon ve sekonder komplikasyonlar şeklinde ortaya çıkabilir (Noubiap et al., 2017). Özellikle bağışıklık sistemi zayıf

bireylerde veya altta yatan kardiyovasküler hastalıkları olan kişilerde, paraziter enfeksiyonların etkileri çok daha ağır seyredebilir.

Bu yazıda, kardiyovasküler sistemde parazitlerin neden olduğu başlıca hastalıklar, bu hastalıkların patofizyolojisi, klinik bulguları, tanı yöntemleri ve güncel tedavi yaklaşımları ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Ayrıca, paraziter hastalıkların önlenmesine yönelik alınabilecek tedbirler, güncel araştırmalar ve gelecekteki olası tedavi yöntemleri de tartışılacaktır. Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili paraziter enfeksiyonların erken teşhisi ve yönetimi, hastalığın ilerlemesini önlemek ve mortaliteyi azaltmak açısından büyük önem taşımaktadır (Rassi et al., 2010; White et al., 2014).

## **1. TRYPANOSOMİASİS (CHAGAS HASTALIĞI)**

Trypanosomiasis, Trypanosoma cruzi adlı parazitin neden olduğu bir hastalıktır ve esas olarak Latin Amerika'da görülür. Chagas hastalığı, kardiyak sorunların başlıca nedenlerinden biridir. Parazit, kalp kasını etkileyerek miyokardit (kalp kası iltihabı) ve kardiyomiyopatiye yol açabilir. Bu hastalık, kalp yetmezliğine, aritmilere (ritm bozukluklarına) ve ölümcül komplikasyonlara neden olabilir (Rassi et al., 2010). Uzun dönemde, Chagas hastalığı kalp transplantasyonu gerektirecek kadar ileri düzeyde hasar oluşturabilir.

## **2. FİLARIASİS (FİLARİAL ENFEKSİYONLAR)**

Filarial enfeksiyonlar, genellikle Wuchereria bancrofti, Brugia malayi ve Brugia timori gibi nematodlar tarafından bulaştırılır. Bu parazitler, vücuda girerek lenfatik sistemi etkilerken, kardiyovasküler sistem üzerinde de olumsuz etkiler yaratabilir. Filariasisin en belirgin etkisi, lenfatik damarlar üzerinde tıkanıklık yaparak, şişlik ve ödeme yol açmasıdır. Ancak bazı vakalarda, parazitlerin kalp üzerinde direkt etkisi, endotel hücreleri ve damar duvarları üzerinde inflamasyona neden olabilir, bu da ateroskleroz gelişimini hızlandırabilir (Nutman, 2016).

### 3. SCHİSTOSOMİASİS

Schistosoma türleri tarafından neden olunan schistosomiasis, enfekte bireylerde kardiyovasküler sistemi etkileyebilir. Parazitlerin neden olduğu vasküler lezyonlar, damarlar üzerinde hasara yol açarak, kalp yetmezliğine ve hipertansiyona neden olabilir. Schistosomiasis, kalpte pulmoner hipertansiyon gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir, bu da kalbin sağ ventrikülünü etkileyerek, pulmoner arterde basınç artışına neden olabilir (King et al., 2005).

### 4. MALARYA VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Malarya, Plasmodium türlerinin neden olduğu bir enfeksiyon olup, kardiyovasküler sistem üzerinde de çeşitli etkiler yaratabilir. Enfeksiyon sırasında, anemi, şiddetli ateş, hipotansiyon (düşük tansiyon) ve sıvı kaybı gibi durumlar kalp üzerinde ek yük oluşturabilir. Ayrıca, plazmodium enfeksiyonları kalp kası üzerinde doğrudan toksik etkiler yapabilir, bu da kalp yetmezliği gibi komplikasyonlara yol açabilir (Schofield et al., 1997). Malarya, vücudun bağışıklık yanıtını tetikler, bu da inflamasyon ve oksidatif stresin artmasına yol açar (White, 2018). İnflamasyon, kalp kası da dahil olmak üzere organlarda hasar oluşmasına neden olabilir (Nascimento et al., 2017). Bununla birlikte, malaria sırasında oluşan anemi (kansızlık), kalbin daha fazla çalışmasına sebep olarak, kalp üzerindeki yükü artırabilir (WHO, 2021). Anemi, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olup, kalbin daha fazla kan pompalamasına ve sonuç olarak kalp yetmezliği gibi sorunlara yol açabilir (Nascimento et al., 2017).

Malaryalı hastalarda sık görülen bir diğer kardiyovasküler komplikasyon, "pulmoner hipertansiyon"dur. Pulmoner hipertansiyon, akciğerlerdeki damarların yüksek basınç altında olması durumudur ve bu durum, kalbin sağ ventrikülünü zorlar (White, 2018). Bu, özellikle malaryanın ağır formlarında, parazitin kan damarları üzerinde yarattığı tıkanıklıklar ve iltihaplanma ile ilişkili olabilir (Nascimento et al., 2017).

### 5. TOXOPLASMOZİS

Toxoplasma gondii tarafından neden olunan toksoplazmoz, kardiyovasküler sistemi doğrudan etkileyen bir paraziter hastalıktır. Özellikle

bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde, parazit kalpte yerleşebilir ve kalp kasında iltihaplanmalara neden olabilir. Bu durum, kardiyak fonksiyonların bozulmasına ve kalp yetmezliğine yol açabilir (Montoya & Liesenfeld, 2004).

## **6. PARAZİTER HASTALIKLARDA KARDİYOVASKÜLER SİSTEM REAKSİYONLARI NELERDİR?**

Paraziter enfeksiyonlar, kardiyovasküler sistemde çeşitli reaksiyonlara yol açabilir. Bu reaksiyonlar, doğrudan parazitin etkisiyle veya bağışıklık sisteminin parazite karşı verdiği yanıtlardan kaynaklanabilir. Kardiyovasküler sistemdeki bu reaksiyonlar, kalp ve damar sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir ve çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir.

### **6.1. Enflamasyon ve Vasküler Hasar**

Paraziter enfeksiyonlar, kardiyovasküler sistemde ciddi inflamasyona neden olabilir. İnflamasyon, parazitin doğrudan etkisi veya bağışıklık sisteminin parazite karşı verdiği yanıtın sonucu olarak gelişebilir. Örneğin, *Trypanosoma cruzi* gibi trypanosomal parazitlerin neden olduğu Chagas hastalığında, parazit kalp kasını etkileyerek miyokarditte neden olabilir. Bu durum, kalp kasının şişmesine ve fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir (Rassi et al., 2010). İnflamasyonun diğer bir sonucu, damar duvarlarında hasar ve endotel disfonksiyonudur. Bu tür reaksiyonlar, aterosklerozun ilerlemesine, damar tıkanıklıklarına ve kan pıhtılaşma bozukluklarına yol açabilir (Tufano et al., 2014). Benzer şekilde, schistosomiasis gibi enfeksiyonlarda, *Schistosoma* parazitlerinin yol açtığı vasküler lezyonlar ve damar tıkanıklıkları, pulmoner hipertansiyona neden olabilir. Pulmoner hipertansiyon, sağ kalbin yükünü artırır ve kalp yetmezliği riski oluşturur (King et al., 2005).

### **6.2. Ateroskleroz ve Damar Sertliği**

Ateroskleroz, damar duvarlarında plakların birikmesiyle karakterize edilen bir hastalıktır ve paraziter enfeksiyonlar bu süreci hızlandırabilir. *Wuchereria bancrofti* gibi filarial parazitler, damar duvarlarında iltihaplanma ve mikroskobik hasarlara yol açabilir, bu da aterosklerozu tetikleyebilir.

Parazitlerin yol açtığı iltihaplı reaksiyonlar, damar duvarlarındaki hücresel değişiklikleri artırarak, arterlerde plak oluşumuna zemin hazırlar. Bunun sonucu olarak, damarlar daha sert hale gelir ve kan akışı bozulur (Nutman, 2016). Bu mekanizma, hipertansiyon ve kalp krizi riskini artırabilir.

### **6.3. Kardiyak Arhythmiler (Ritim Bozuklukları)**

Kardiyovasküler sistemdeki bir diğer önemli reaksiyon, ritim bozukluklarıdır. Çeşitli parazitler enfeksiyonlar, kalp kasını doğrudan etkileyerek aritmilere yol açabilir. Örneğin, Chagas hastalığı olan bireylerde, parazit miyokarda yerleşebilir ve kalp kasının elektriksel iletimini etkileyebilir. Bu durum, kalpte düzensiz atışlara (aritmiler) yol açabilir ve ölümcül sonuçlar doğurabilir. Aritmiler, özellikle uzun süreli enfeksiyonlarda daha yaygın görülür ve kalp yetmezliğiyle ilişkilidir (Rassi et al., 2010).

Buna benzer şekilde, *Toxoplasma gondii* enfeksiyonları, kalp kasında inflamasyona yol açabilir ve kardiyak aritmilerle ilişkilendirilebilir. Toksoplazmozda, bağışıklık yanıtı kalp kasını etkileyerek elektriksel aktiviteyi bozar ve ritim sorunlarına yol açabilir (Montoya & Liesenfeld, 2004).

### **6.4. Kalp Yetmezliği ve Miyokardit**

Paraziter enfeksiyonların kardiyovasküler sistemde oluşturduğu en ciddi reaksiyonlardan biri, kalp yetmezliğidir. Kalp kası üzerinde uzun süreli inflamasyon, miyokardit gelişimine yol açar ve kalp kasının zayıflamasına neden olur. Chagas hastalığının en belirgin etkilerinden biri olan kardiyomiopati, kalp kasının genişlemesi ve zayıflaması ile karakterizedir. Bu durum, kalbin pompalama fonksiyonunun bozulmasına ve kalp yetmezliğine yol açar (Rassi et al., 2010).

Benzer şekilde, schistosomiasis gibi parazitler hastalıklar da kardiyak fonksiyon bozukluklarına neden olabilir. Pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar, schistosomiasis hastalarının kalp sağlığını tehdit eder. Bu durum, şiddetli vakalarda kalp transplantasyonu gerektirecek kadar ilerleyebilir (King et al., 2005).

## 6.5. Anemi ve Kardiyovasküler Yük

Bazı paraziter hastalıklar, özellikle Plasmodium türlerinin neden olduğu malarya, anemiye yol açabilir. Anemi, kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına neden olur ve bu durum kalbin daha fazla çalışmasına yol açar. Uzun süreli anemi, kalbin aşırı yüklenmesine ve sonunda kalp yetmezliğine neden olabilir. Ayrıca, malarya enfeksiyonları sırasında yüksek ateş ve sıvı kaybı, kalp üzerinde ek bir stres oluşturur ve kardiyovasküler sistemin işlevini olumsuz etkileyebilir (Schofield et al., 1997).

## 7. KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİNİN ARTMASININ ALTINDA YATAN OLASI MEKANİZMALAR

Paraziter hastalıklar, kardiyovasküler sistem üzerinde çeşitli zararlı etkilere yol açarak, kalp ve damar hastalıkları riskini artırabilir. Bu riskin artmasının altında yatan olası mekanizmalar, doğrudan parazitlerin etkisi, bağışıklık sistemi yanıtları ve inflamasyon gibi faktörlerden kaynaklanmaktadır. Paraziter enfeksiyonlar, kardiyovasküler sistemi birçok yönden etkileyebilir, bunlar arasında damar duvarlarının hasar görmesi, aterosklerozun hızlanması, kalp kası fonksiyonunun bozulması ve anemi ile ilgili etkileşimler yer almaktadır.

### 7.1. Enflamasyon ve İnflamatuar Yanıt

Paraziter enfeksiyonlar, kardiyovasküler sistemin en büyük düşmanı olan inflamasyona neden olabilir. İnflamasyon, parazitlerin doğrudan etkisi veya bağışıklık sistemi tarafından başlatılan yanıtlar sonucu ortaya çıkar. Özellikle Trypanosoma cruzi gibi parazitlerin neden olduğu Chagas hastalığında, parazitler kalp kasına yerleşir ve miyokardite (kalp kası iltihabı) yol açar. İnflamasyonun kalp kası ve damar duvarları üzerinde yarattığı hasar, kalbin pompalama gücünü zayıflatabilir ve kalp yetmezliği gibi komplikasyonlara yol açabilir (Rassi et al., 2010).

Aynı şekilde, schistosomiasis ve filariasis gibi hastalıklar da damar duvarlarında hasar oluşturarak, vasküler inflamasyona neden olabilir. Bu tür inflamatuvar yanıtlar, damarların endotel hücrelerini etkileyerek damar

geçirgenliğini artırabilir ve kan damarlarında aterosklerozun hızlanmasına yol açabilir. İnflamasyon, aynı zamanda kan pıhtılaşma süreçlerini bozar, bu da tromboz riskini artırabilir ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine zemin hazırlar (Nutman, 2016).

## **7.2. Aterosklerozun Hızlanması**

Ateroskleroz, damar duvarlarında plak birikmesiyle karakterize edilen bir hastalıktır ve paraziter enfeksiyonlar bu süreci hızlandırabilir. Parazitlerin neden olduğu vasküler inflamasyon ve endotel disfonksiyonu, damar duvarlarında hasar oluşturur. Bu hasar, LDL kolesterol gibi lipitlerin damar duvarlarına yerleşmesini kolaylaştırarak, aterosklerotik plakların birikmesine zemin hazırlar. Filariasis ve schistosomiasis gibi hastalıklar, damar duvarlarında mikroskobik hasara yol açabilir, bu da plak oluşumunu hızlandırarak damarların sertleşmesine ve daralmasına neden olabilir (Tufano et al., 2014).

Ateroskleroz, kalp krizi, inme ve periferik damar hastalıkları gibi ciddi kardiyovasküler sorunlara yol açan önemli bir faktördür. Bu nedenle, paraziter enfeksiyonların ateroskleroza etkisi, kardiyovasküler hastalık riskini doğrudan artırır.

## **7.3. Endotel Disfonksiyonu ve Vasküler Hasar**

Paraziter hastalıklar, damar endotel hücrelerini doğrudan etkileyebilir. Endotel disfonksiyonu, damarların iç yüzeyindeki hücrelerin işlev bozukluğuna yol açar, bu da kan damarlarının genişlemesini ve daralmasını zorlaştırır. Ayrıca, damarların pıhtılaşma ve iyileşme yeteneklerini de etkiler. Endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve oksidatif stres gibi faktörlerin etkisiyle hızlanabilir. Örneğin, Schistosoma türlerinin neden olduğu schistosomiasis hastalığında, parazitlerin damar duvarlarında oluşturduğu hasar, endotel hücrelerinin fonksiyonlarını bozar ve damarların daha geçirgen hale gelmesine yol açar. Bu durum, damar içi pıhtılaşmaların artmasına ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine katkıda bulunabilir (King et al., 2005).



Pulmoner hipertansiyon gibi vasküler komplikasyonlar da, parazitlerin neden olduğu vasküler hasar nedeniyle gelişebilir. Pulmoner hipertansiyon, sağ kalbin yükünü artırır ve kalp yetmezliğine yol açabilir. Bu durum, özellikle schistosomiasis gibi hastalıklar için geçerlidir ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır.

#### **7.4. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller**

Oksidatif stres, paraziter enfeksiyonlarda sıklıkla gözlemlenen bir durumdur. Parazitler, bağışıklık sisteminin tepkisi olarak serbest radikallerin üretimini tetikleyebilir. Serbest radikaller, hücrelere zarar vererek oksidatif stresin artmasına yol açar. Oksidatif stres, damar duvarlarında hasara yol açabilir ve ateroskleroz gelişimini hızlandırabilir. Ayrıca, kalp kasında da hasara yol açarak, kalbin fonksiyonlarını bozabilir ve kalp yetmezliğine neden olabilir (Rassi et al., 2010). Oksidatif stres, aynı zamanda inflamasyonun ve damar içi pıhtılaşmaların daha da şiddetlenmesine neden olabilir.

### **8. KARDİYAK FONKSİYONLARIN BOZULMASI VE MİYOKARDİT**

Parazitlerin doğrudan kalp kasına verdiği zarar, kalp fonksiyonlarını bozarak miyokardite yol açabilir. Trypanosoma cruzi ve Toxoplasma gondii gibi parazitler, kalp kasında inflamasyona neden olabilir ve kalp kasının kasılma yeteneğini zayıflatabilir. Bu durum, kalp yetmezliği ve aritmiler gibi ciddi kardiyovasküler sorunlara yol açabilir. Parazitlerin miyokardite neden olması, kalp kasının genişlemesine ve fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir, bu da ilerleyen safhalarda ölümcül sonuçlar doğurabilir (Montoya & Liesenfeld, 2004).

### **9. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME**

Paraziter hastalıkların kardiyovasküler sistem üzerinde çeşitli olumsuz etkileri bulunmakta ve bu etkiler, kalp ve damar hastalıklarının riskini artırmaktadır. İnflamasyon, ateroskleroz, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve anemi gibi mekanizmalar, paraziter hastalıkların kardiyovasküler sisteme zarar veren temel yollarıdır. Bu süreçlerin birleşimi, kalp ve damar hastalıkları riskini artırırken, aynı zamanda kalp yetmezliği, aritmiler ve diğer

kardiyovasküler komplikasyonlara da yol açabilir. Paraziter enfeksiyonların erken teşhisi ve tedavisi, bu tür komplikasyonların önlenmesi ve kardiyovasküler sağlığın korunması açısından önemlidir.

## 10. TARTIŞMA

Paraziter hastalıkların kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, uzun yıllardır tıbbi araştırmaların önemli bir konusu olmasına rağmen, halen tam olarak aydınlatılmamış birçok yönü bulunmaktadır. Bu tür enfeksiyonlar, kalp kası, endotel hücreleri ve dolaşım sistemi üzerinde doğrudan veya dolaylı yıkıcı etkiler gösterebilir. Enfekte bireylerde hastalık progresyonu, parazitin türüne, konağın bağışıklık yanıtına ve mevcut komorbiditelere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (Rassi et al., 2010).

Özellikle Chagas hastalığı gibi protozoal enfeksiyonlar, kalp dokusunu doğrudan istila ederek ciddi kardiyomiyopatiye ve iletim bozukluklarına neden olabilmektedir (Nunes et al., 2018). Parazitlerin miyokardiyal hücrelere invazyonu, inflamatuvar süreçleri tetikleyerek fibrozis ve nekroz gibi kalıcı hasarlara yol açabilir. Bu durum, kalp yetmezliği ve aritmiler gibi ölümcül komplikasyonlarla sonuçlanabilir. Buna ek olarak, bazı parazitler konak bağışıklık yanıtını manipüle ederek, otoimmün süreçleri tetikleyebilir ve kardiyovasküler hastalık riskini daha da artırabilir (Bonney et al., 2019).

Buna karşın, bazı paraziter enfeksiyonların beklenmedik koruyucu etkileri de olabileceği öne sürülmektedir. Örneğin, helmint enfeksiyonlarının, konak bağışıklık yanıtını düzenleyerek aşırı inflamatuvar süreçleri baskıladığına dair çalışmalar bulunmaktadır (Maizels & McSorley, 2016). Bu teoriye göre, bazı helmintlerin immünomodülatör etkileri, aterosklerotik plak oluşumunu azaltabilir ve damar sertliği gelişimini yavaşlatabilir. Ancak bu hipotez, halen detaylı araştırmalara ihtiyaç duymaktadır ve klinik pratikte uygulanabilirliği konusunda net bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Sıtma gibi sistemik etkileri olan enfeksiyonlarda ise kardiyovasküler komplikasyonlar genellikle mikrovasküler düzeyde görülmektedir. *Plasmodium falciparum* enfeksiyonu sırasında meydana gelen hemoliz ve endotel hasarı, dolaşımda mikrotrombozlara ve miyokardiyal iskemilere yol açabilmektedir (White et al., 2014). Özellikle endemik bölgelerde yaşayan

bireylerde, sıtmanın tekrarlayan enfeksiyonları miyokardın kronik hipoksik strese maruz kalmasına neden olabilir, bu da kalıcı kalp hasarına yol açabilir.

Paraziter hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde karşılaşılan en büyük zorluklardan biri, erken evrede semptomların belirsiz olması ve hastalığın geç evrelere ilerlediğinde kalıcı organ hasarına neden olabilmesidir. Örneğın, Chagas hastalığının kronik evresi genellikle asemptomatik seyretmekte ve tanı konulduğunda hastalık ilerlemiş olmaktadır (Perez-Molina & Molina, 2018). Mevcut tanı yöntemleri arasında serolojik testler, PCR tabanlı testler ve görüntüleme teknikleri bulunsa da, bazı parazitlerin düşük sirkülasyon seviyeleri nedeniyle teşhis edilmesi güç olabilmektedir. Bu durum, hastalığın kontrol altına alınmasını zorlaştırmakta ve etkin tedavi yaklaşımlarını geciktirmektedir.

Tedavi açısından bakıldığında, parazitler enfeksiyonlara yönelik kullanılan ilaçlar genellikle toksisite ve yan etki profilleri açısından ciddi sorunlar içermektedir. Örneğın, Chagas hastalığında kullanılan benznidazol ve nifurtimoks gibi ilaçlar, etkin olmalarına rağmen, ciddi gastrointestinal ve nörolojik yan etkilere yol açabilmektedir (Morillo et al., 2015). Bunun yanı sıra, sıtmaya karşı kullanılan antimalaryal ilaçların uzun vadeli kullanımı, direnç gelişimine neden olabilmektedir. Bu durum, parazitler enfeksiyonlarla mücadelede yeni farmakolojik stratejilere duyulan ihtiyacı artırmaktadır.

Gelecekte, genetik mühendislik ve immünoterapi gibi gelişen teknolojilerin parazitler hastalıkların tedavisinde nasıl bir rol oynayabileceğı büyük bir merak konusudur. Özellikle *CRISPR* tabanlı gen düzenleme teknikleri, parazit genomlarını hedef alarak enfeksiyonun önlenmesi konusunda yeni umutlar vaat etmektedir (Ghorbal et al., 2014). Ayrıca, parazitler enfeksiyonlara karşı aşı geliştirme çalışmaları hız kazanmış olup, sıtma ve Chagas hastalığı gibi hastalıklara karşı potansiyel aşı adayları klinik deneme aşamasına gelmiştir (Duffy & Patrick Gorres, 2020).

Sonuç olarak, kardiyovasküler sistemde paraziter enfeksiyonlar önemli bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmektedir. Mevcut tanı ve tedavi yöntemlerinde ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, bu hastalıklarla mücadelede daha etkili ve düşük yan etkili tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda, paraziter enfeksiyonların kardiyovasküler sistem üzerindeki uzun vadeli etkilerini anlamak için daha fazla epidemiyolojik ve patofizyolojik çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. Paraziter hastalıkların önlenmesi, tanısı ve tedavisine yönelik multidisipliner yaklaşımlar, hem bireysel sağlığı hem de toplum sağlığını koruma açısından kritik bir öneme sahiptir.

## KAYNAKÇA

- Bonney, K. M., Engman, D. M., & Boyer, B. (2019). The ever-expanding paradigm of Chagas heart disease. *Heart*, 105(12), 981-987.
- Duffy, P. E., & Patrick Gorres, J. (2020). Malaria vaccines since 2000: Progress, priorities, and prospects. *NPJ Vaccines*, 5(1), 48.
- Ghorbal, M., Gorman, M., Macpherson, C. R., Martins, R. M., Scherf, A., & Lopez-Rubio, J. J. (2014). Genome editing in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* using the CRISPR-Cas9 system. *Nature Biotechnology*, 32(8), 819-821.
- Gupta, A., & Knowlton, K. U. (2020). Cardiovascular manifestations of infectious diseases. *Nature Reviews Cardiology*, 17(9), 581-599.
- Hotez, P. J., Fenwick, A., Savioli, L., & Molyneux, D. H. (2014). Rescuing the bottom billion through control of neglected tropical diseases. *The Lancet*, 373(9674), 1570-1575.
- King, C. H., & Sturrock, R. F. (2005). Schistosomiasis. *The Lancet*, 365(9465), 1101-1110.
- Maizels, R. M., & McSorley, H. J. (2016). Regulation of the host immune system by helminth parasites. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(3), 666-675.
- Mills, A., & Chatterjee, K. (2022). Parasitic infections and the cardiovascular system: An emerging field. *Journal of Global Cardiology*, 14(2), 112-130.
- Montoya, J. G., & Liesenfeld, O. (2004). Toxoplasmosis. *The Lancet*, 363(9425), 1965-1976.
- Morillo, C. A., Marin-Neto, J. A., Avezum, A., et al. (2015). Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, 373(14), 1295-1306.
- Nascimento, L. P., et al. (2017). Malaria and its cardiovascular implications: A review. *Journal of Clinical Medicine*, 6(8), 74-82.
- Noubiap, J. J., Bigna, J. J., Nansseu, J. R., & Jingsi, A. M. (2017). Epidemiology of cardiovascular involvement in parasitic infections. *Heart*, 103(14), 1048-1055.
- Nutman, T. B. (2016). Filariasis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 30(4), 631-646.
- Nunes, M. C., Beaton, A., Acquatella, H., et al. (2018). Chagas cardiomyopathy: An update of current clinical knowledge and management. *JACC: Heart Failure*, 6(8), 653-665.
- Perez-Molina, J. A., & Molina, I. (2018). Chagas disease. *The Lancet*, 391(10115), 82-94.
- Rassi, A., Rassi, A., & Marin-Neto, J. A. (2010). Chagas disease. *The Lancet*, 375(9723), 1388-1402.
- Schofield, C. J., & Vincente, C. (1997). The biology of malaria. *Parasitology Today*, 13(9), 366-370.

- Tufano, M. A., et al. (2014). Cardiac manifestations of Chagas disease. *International Journal of Cardiology*, 176(1), 16-22.
- White, N. J. (2018). Malaria: Clinical aspects and cardiovascular implications. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(1), 63-71.
- White, N. J., Pukrittayakamee, S., Hien, T. T., Faiz, M. A., Mokuolu, O. A., & Dondorp, A. M. (2014). Malaria. *The Lancet*, 383(9918), 723-735.



## **BÖLÜM 11**

### **KEMİK DOKU HÜCRELERİ**

Dr. Öğr. Üyesi Elif Ece AKGÜN<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15169386>

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE. Mail: ece.akgun@atauni.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-2982-0307.





## GİRİŞ

Kemik dokusu, osteoklastlar aracılığıyla kemik rezorpsiyonu ve osteoblastlar aracılığıyla kemik oluşumu gibi kemik hücrelerinin koordineli eylemleriyle sürekli olarak yeniden şekillenir ve osteositler kemiği yeniden şekillendirme sürecinin mekanosensörleri ve düzenleyicileri olarak hareket eder (Florencio-Silva ve ark., 2015). Kemik, bütünlüğünün korunması ve organizmaların hayatta kalmasını sağlamak amacıyla rezorpsiyon döngüsünden geçen tek doku olma özelliğini taşır. Kemik modeli (Şekil 1); osteoklastlar, osteoblastlar ve osteositler olarak bilinen üç iskelet hücre tipinden meydana gelir. Bu hücreler, kemik sağlığının korunmasında önemli rol oynar (Marahleh ve ark., 2023).

Osteoblastlar, kemik matrisi sentezini ve mineralizasyonunu doğrudan düzenleyen sentetik aktiviteleri sayesinde önemli bir rol oynar. Aynı zamanda, osteoklastlar üzerindeki parakrin etkileriyle dolaylı yoldan kemik rezorpsiyonunu da kontrol ederler. Osteoblastların genel sentetik ve düzenleyici işlevleri, kemik dokusunun bütünlüğünü ve şeklini koruyarak sağlamlaştırır (Rosenberg ve ark., 2012). Osteositler ise, hormonal ve mekanik sinyalleri entegre edebilen, bu sinyalleri kemikteki ve uzak dokulardaki etkili hücrelere iletebilen son derece işlevsel ve dinamik hücrelerdir. Endokrin sinyalleme yoluyla vücut kompozisyonunu ve enerji metabolizmasını etkileyerek iskelet üzerindeki diyabet ile hematolojik ve metastatik kanserlerin zararlı etkilerine katkıda bulunurlar (Wawrzyniak ve Balawender, 2022). Osteoklastlar, kemik oluşumu ve yeniden şekillenmesi sırasında kemik rezorpsiyonunda görev alırlar. Kemik rezorpsiyon görevi dışında osteoblastik hücreler gibi diğer hücre tiplerinin fonksiyonlarını da düzenler, sitokin salgılar, kemik iliğinden hematopoietik kök hücre çıkışını düzenler ve inflamatuvar kemik hastalıklarında bağışıklık hücreleri olarak görev yaparlar (Boyce ve ark., 2009).

Kemik hücrelerinin görevlerini ve önemini anlamak hastalıkların teşhisi açısından önemlidir. Bu sebeple, bu bölümde kemiğin yapısı, kemik hücrelerinin histolojisi ve fizyolojisi hakkındaki bilgileri ele alacağız.

## 1. KEMİĞİN YAPISI

Kemik, vücudun hareket etme, yumuşak dokuları destekleme ve koruma ve kalsiyum fosfat kristal birikintileriyle güçlendirilmiş organik bir matristen oluşan mineralize bir dokudur. Kemik dokunun kolajen tip I lifleri organik matrisin yaklaşık %95'ini oluştururken, proteoglikanlar ve çeşitli kolajen olmayan proteinler yaklaşık %5'ini oluşturur (Barrère ve ark., 2006).

Kemiğin genel yapısı kompakt ve süngerimsi olarak ikiye ayrılır. Bu sınıflandırmalar içinde, kompakt ve süngerimsi kemik, ya örülmüş (birincil) ya da lameller (ikincil) kemikten oluşabilir. Kompakt ve süngerimsi kemiğin karşılaştırılması, benzer bir matris yapısı ve bileşimini, ancak çok farklı kütleleri gösterir; kompakt kemik daha büyük bir kütle-hacim oranına sahiptir.

Vücuttaki toplam kemiklerin yaklaşık %80'ini oluşturan kompakt kemik oluşturmakta olup süngerimsi kemikten çok daha güçlü bir yapıya sahiptir. Bükülmeye, burulmaya ve sıkışmaya karşı yüksek direnç gösterir ve metabolizma üzerindeki etkisi oldukça azdır. Genellikle femur ve tibia gibi uzun kemiklerin shaftında ve süngerimsi kemiğin dış yüzeyinde bulunur. Süngerimsi kemik ise kemiğin yalnızca %20'sini oluşturur. Bu kemik türü, genellikle vertebral gövde, pelvis ve metafizler gibi sıkışmaya daha fazla maruz kalan bölgelerde yer alır (Baig ve Bacha, 2023).

Periosteum, kemiği saran ve ona denge sağlayan bir sınır zarı işlevi görmektedir. Aynı zamanda pluripotent ve osteokondroprogenitör hücreler için bir niş oluşturur. Yapısal olarak periosteum, dışta lifli bir tabaka ve içinde yetişkin mezenkimal kök hücrelerini (periosteumdan köken alan hücreler) barındıran iç kısımda hücresel veya kambiyum tabakasından oluşan çift katmanlı bir yapıya sahiptir (Evans ve ark., 2013). Kemik duvarının iç yüzeyini örten zar, aynı zamanda kemik iliği boşluğunun astar zarı olarak bilinen endosteumdur. Endosteum, Havers kanalını ve kemiğin içindeki tüm boşlukları kaplayarak önemli bir yapı oluşturur. Bu zar, düzleştirilmiş osteoprogenitor hücrelerden ve tip III kolajen liflerden meydana gelen ince bir tabakadan oluşur. Periosteuma kıyasla endosteum belirgin şekilde daha incedir (Nahian ve Chauhan, 2023).

Kemikte mineralize bağ dokusu bulunan dört hücre tipi görülmektedir. Bunlar; osteositler, osteoblastlar, osteoklastlar ve kemik yüzey hücreleri (periostal hücreler)'dir (Buckwalter ve ark, 1996). Osteoblastlar, osteositler ve

kemik yüzey hücreleri osteoprogenitor hücreler olarak bilinen mezenkimal kök hücrelerden köken alırken, osteoklastlar hemopoietik kök hücrelerden köken alırlar (Downey ve Siegel, 2006).

Osteoblastlar kemik oluşumunu sağlarken osteoklastlar kemik rezorpsiyonuna sebep olurlar. Osteositler ise olgun kemik hücreleridir. Osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki denge kemik dokusunu korumaya yardımcı olur.

## **2. OSTEOSİTLER VE KEMİK YÜZEY HÜCRELERİ (PERİOSTAL HÜCRELER)**

Osteositler, kemik oluşumu sırasında mineralize olmamış matriks (osteoid) ile kuşatılan eski osteoblastlardır. Bu hücreler, yetişkin kemik hücresi popülasyonunun %90-95'ini oluşturur (Schaffler ve ark., 2014) ve hücrelerin büyük çekirdekleri ile yoğun kromatin yapıları dikkat çeker. Osteositler, osteoblast ve osteoklast aktivitelerini kontrol ederek kemik kütesinin düzenlenmesine katkıda bulunurlar (Wawrzyniak ve Balawender, 2022).

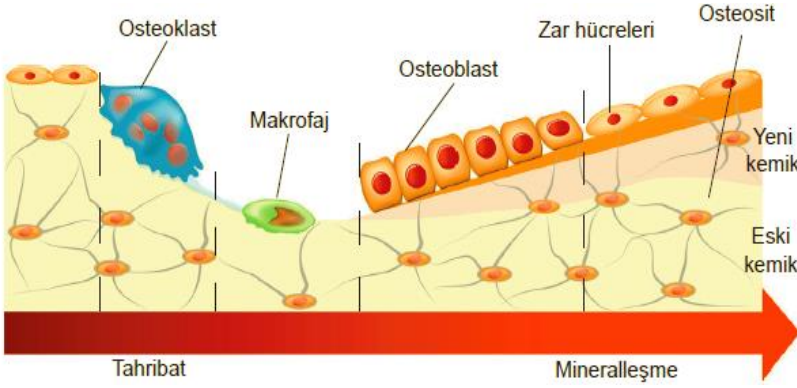
Osteositler, matriksin lamelleri arasındaki lakunalarda yer almaktadır. Yapıları itibarıyla düz ve badem şeklindedirler. Olgun bir osteosit, zarla çevrili tek bir çekirdeğe sahiptir ve bu çekirdekte bir veya iki çekirdekçığı bulunur. Osteoblast tabakasından kemik matriksine katılan yeni osteositler, osteoblastlara benzer şekilde yüksek organel içeriğine sahiptir. Ancak, kemik oluşum sürecinde daha derin yerlere yerleştikçe, osteositlerin aktivitesinin azaldığı gözlemlenmektedir (Mohamed, 2008). Bu hücrelerin yapısında baskın bir şekilde indirgenmiş Golgi kompleksi ve endoplazmik retikulum yer alır (Nahian & AlEsa, 2023). Endoplazmik retikulumları iyi gelişmemiş olup uzantıları, lamellerle çevrili boşluklar arasında bulunur. Laküna ve lameller sistemi, komşu osteositler arasında bağlantılar kurarak madde alışverişini difüzyon yoluyla sağlar. Osteositler, oksijen, besin maddeleri ve metabolitler için boşluklarla iletişim kurarlar; bu boşluklar mineralize olmayan lameller içinde yer alır. Kemik matrisi, osteo-lamella sistemini birbirine bağlayarak osteositleri kemik yüzeyleri ve damarlarla ilişkilendirir. Bu yapı, osteositlerin doğrudan kan damarlarıyla veya boşluklar aracılığıyla iletişim kurmasını

mümkün kılar ve böylece osteoklast ve osteoblast aktivitelerini etkileyen efektör proteinlerin salınımını destekler (Wawrzyniak ve Balawender, 2022).

Olgun osteositlerle osteoblastlar karşılaştırıldığında osteositlerin, kemik oluşumunu belirleyen kollajen tip I, kemik siyaloproteini, osteokalsin ve alkalın fosfataz gibi belirteçlerinin daha az eksprese ettiği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, osteopontin,  $\beta 3$  integrinleri ve E11/gp38 belirteçlerinde ise herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Çok sayıda çalışma, osteositlerin kemik oluşumu ve fosfat homeostazında kritik bir rol oynayan belirli ve seçici belirteçleri ifade ettiğini göstermektedir.

Bu belirteçler arasında dentin matris proteini 1, matris ekstraselüler fosfoglikoprotein, fosfat düzenleyici gen, FGF 23 ve sklerostin bulunmaktadır (Neve ve ark., 2012). Osteositler, stromal hücreler ve osteoblastlar osteoklastogenez için gerekli olan nükleer faktör kappanın B (NF- $\kappa$ B) RANK ligandı (RANKL)'nı ifade eder. Osteoklast öncüllerindeki reseptörü RANK'a bağlandığında osteoklast gelişimine neden olur (Sodek ve McKee, 2000).

Kemik yüzeyi, periostal hücreler olarak bilinen yassı ve uzun hücrelerden oluşan bir tabaka ile kaplanmıştır Postproliferatif osteoblastlar olarak adlandırılan bu hücreler, kemik yüzeyini kaplayarak osteoklastların rezorptif aktivitelerinden korunmasını sağlarlar. Ayrıca, gerektiğinde osteoblast üretmek üzere yeniden aktive olma yeteneğine sahiptirler (Mohamed, 2008). Periosteal hücreler, hücrelerarası yapışma molekülü 1'i eksprese ederken osteokalsini eksprese etmemektedir. Bu durum, osteoblastlarla periosteal hücreler arasındaki farkı ortaya koymaktadır (Everts ve ark., 2002). Son çalışmalarda periosteal hücrelerin hematopoietik kök hücrelere sinyaller göndererek farklılaşmalarını engellediği tespit edilmiştir (Kollet ve ark., 2006).



**Şekil 1:** Kemik doku hücreleri (www.bilgial.com/iskelet-sistemi-kemik-doku-kol-ve-bacak-kemikleri-sayisi/)

### 3. OSTEOLASTLAR

Osteoblastlar, kemik oluşumunda rol oynayan ve kemikte en bol bulunan ana hücrelerdir ve kas, yağ veya kıkırdak hücrelerine dönüşebilen prekürsör hücrelerden köken alırlar. Yuvarlak ve veziküler çekirdeklere sahip olup, bol miktarda endoplazmik retikulum içeren bazofilik sitoplazmaya sahiptir (Wawrzyniak ve Balawender, 2022). Osteoblast farklılaşmasını düzenleyen birkaç temel sinyal yolu bulunmaktadır. Wnt, dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), Hedgehog ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) sinyal yolları, osteoblast farklılaşmasını etkileyen bilinen kanonik yollar arasında yer alır. Bunların yanı sıra, Notch, Hippo ve NF- $\kappa$ B sinyal yollarının da osteoblast farklılaşması üzerinde etkili olduğu belirtilmektedir (Zhu ve ark., 2024). Kemik morfogenetik protein (KMP), mezenkimal kök hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasına yardımcı olur ve bu proteinler, çeşitli biyolojik süreçlerde, özellikle de doku rejenerasyonunda önemli işlevler üstlenmektedir. KMP'ler kendi spesifik reseptörlerine bağlandığında, bu sinyaller Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörleri 2 (RUNX2) ve osteoblast oluşumu için hayati bir öneme sahip olan Osterix gibi transkripsiyon faktörlerinin ifadesini destekleyen spesifik genlerin aktivasyonunu sağlamaktadır (Šromová ve ark., 2023).

Osteoblastların, kemik matrisinin sentezini gerçekleştirdiği bilinmektedir. Osteoblastlar esas olarak I. tip kolajen olmak üzere kolajen

proteinleri, yanı sıra kolajen dışı proteinler (OCN, osteonektin, BSP II ve osteopontin) ile dekorin ve biglikan gibi organik matrisi oluşturan proteoglikanları salgırlar (Florencio-Silva et al., 2015).

Fibroblast büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, interlökin-6, paratiroid hormonu, östrojen ve kalsitonin gibi büyüme faktörleri ve anabolik hormonlar, osteoblastlar üzerinde anti-apoptotik etkiler göstermektedir. Tümör nekroz faktör (TNF), glukokortikoidler ve kemik morfojenik protein 2 (KMP-2) ise osteoblastlarda apoptoz sürecini tetiklemektedir (Rosenberg et al., 2012).

#### **4. OSTEOKLASTLAR**

Osteoklastlar, kaynaşmış mononükleer osteoklast progenitör hücrelerinden oluşan büyük kubbe şeklindeki çok çekirdekli hücrelerdir (Khan ve Bordoni, 2023). Bu hücreler, kemik iliğinden belirli bir iskelet bölgesine göç ederler. Mevcut çok çekirdekli osteoklastlarla birleşerek ya da birbirleriyle kaynaşarak yeni çok çekirdekli osteoklastlar oluşturma yeteneğine sahiptirler (Mohamed, 2008). Osteoklastlar, hücre zarlarının belirli bölgelerinde yüksek vezikül konsantrasyonu nedeniyle alt yüzeylerinde belirgin kıvrımlı kenarlara sahiptirler. Mitokondri, Golgi cisimciği ve lizozomlar gibi temel hücresel bileşenler osteoklastların yapısında yer alır (Fukushima ve ark., 1991).

Osteoklastlar, iskelet üzerindeki büyümeye veya değişen mekanik streslere yanıt olarak kemiğin yeniden şekillenmesine katkıda bulunan kemik rezorpsiyonunda rol oynar. Buna ek olarak, kan kalsiyum homeostazının uzun vadeli korunmasında da etkilidirler. Kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlar, Howship lakunaları olarak bilinen çöküntüler oluşturarak kemik yüzeyini rezorbe ederler (Mohamed, 2008).

RANKL, makrofaj koloni uyarıcı faktör ve proinflamatuvar sitokinlerle birlikte çalışarak osteoklast oluşumunu ve kemik rezorpsiyonunu başlatan ve sürdüren önemli bir sitokindir (Miyamoto ve Suda, 2003). Kemik oluşturan hücreler olarak bilinen görevlerine ilaveten RANKL reseptör aktivatörünün ekspresyonu yoluyla kemik rezorpsiyonunu düzenleme yeteneğine sahiptirler.

Bu reseptör, pre-osteoklast hücrelerinin yüzeyindeki reseptörü RANK'a bağlanarak farklılaşmalarını indükler ve kemik rezorpsiyonuna neden olur (Marahleh et al., 2023). Öte yandan, osteoblastlar tarafından üretilen çözünür tuzak reseptörü (osteoprotegerin, OPG), RANKL'ye bağlanarak RANK/RANKL etkileşimini bloke edebilir ve böylece osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu önleyerek kemik rezorpsiyonunu azaltır (Gori et al., 2000).

Büyüme faktörlerinin çoğu, osteoblastlar ve osteoklastlar üzerindeki etkileri aracılığıyla bu hücrelerin yaşam sürelerini düzenler. Seks hormonları eksik olduğunda veya glukokortikoidlerin fazlalığı söz konusu olduğunda kemik kaybı, kemik hücresi üretimindeki değişimlerin yanı sıra osteoblastların yaşam süresinin kısalması ve osteoklastların yaşam sürelerindeki değişiklikler nedeniyle meydana gelir. Osteoporozu önleyen veya tersine çeviren tedaviler, osteoblast apoptozunu engelleyerek ve osteoklast apoptozunu teşvik ederek etkili olabilmektedir (Rosenberg et al., 2012).

## 5. SONUÇ

Kemiğin yeniden şekillenmesi işlevsel kapasitesini korumak için gereklidir. Kemik yeniden şekillenmesi süreci, osteoklastların belirli bir yüzeydeki aktivitesiyle kemiğin yeniden resorbe edilmesini ve ardından osteoblast tarafından kemik oluşumunun bir aşamasını içerir. Kemiğin durumu, bu iki süreç arasındaki dengenin net sonucunu temsil eder. Büyüme sırasında kemik yıkımlanması ve oluşumu arasında bir denge vardır. Normal yetişkin iskeletinde, kemik oluşumu yıkımlanmaya eşittir ve yaşam boyunca devam eden bir süreçtir.



## KAYNAKÇA

- Baig, M. A., & Bacha, D. (2023). Histology, Bone. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Barrère, F., van Blitterswijk, C. A., & de Groot, K. (2006). Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. *International journal of nanomedicine*, *1*(3), 317–332.
- Boyce, B. F., Yao, Z., & Xing, L. (2009). Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*, *19*(3), 171–180.
- Buckwalter, J. A., Glimcher, M. J., Cooper, R. R., & Recker, R. (1996). Bone biology. I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *Instructional course lectures*, *45*, 371–386.
- Downey, P. A., & Siegel, M. I. (2006). Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Physical therapy*, *86*(1), 77–91.
- Evans, S. F., Parent, J. B., Lasko, C. E., Zhen, X., Knothe, U. R., Lemaire, T., & Knothe Tate, M. L. (2013). Periosteum, bone's "smart" bounding membrane, exhibits direction-dependent permeability. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, *28*(3), 608–617.
- Everts, V., Delaissé, J. M., Korper, W., Jansen, D. C., Tigchelaar-Gutter, W., Saftig, P., & Beertsen, W. (2002). The bone lining cell: its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, *17*(1), 77–90.
- Florencio-Silva, R., Sasso, G. R., Sasso-Cerri, E., Simões, M. J., & Cerri, P. S. (2015). Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed research international*, *2015*, 421746.
- Fukushima, O., Bekker, P. J., & Gay, C. V. (1991). Characterization of the functional stages of osteoclasts by enzyme histochemistry and electron microscopy. *The Anatomical record*, *231*(3), 298–315.
- Gori, F., Hofbauer, L. C., Dunstan, C. R., Spelsberg, T. C., Khosla, S., & Riggs, B. L. (2000). The expression of osteoprotegerin and RANK ligand and the support of osteoclast formation by stromal-osteoblast lineage cells is developmentally regulated. *Endocrinology*, *141*(12), 4768–4776.
- Khan, I. A., & Bordoni, B. (2023). Histology, Osteoclasts. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Kollet, O., Dar, A., Shvitiel, S., Kalinkovich, A., Lapid, K., Sztainberg, Y., Tesio, M., Samstein, R. M., Goichberg, P., Spiegel, A., Elson, A., & Lapidot, T. (2006). Osteoclasts degrade endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells. *Nature medicine*, *12*(6), 657–664.

- Marahleh, A., Kitaura, H., Otori, F., Noguchi, T., & Mizoguchi, I. (2023). The osteocyte and its osteoclastogenic potential. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1121727.
- Miyamoto, T., & Suda, T. (2003). Differentiation and function of osteoclasts. *The Keio journal of medicine*, *52*(1), 1–7.
- Mohamed A. M. (2008). An overview of bone cells and their regulating factors of differentiation. *The Malaysian journal of medical sciences : MJMS*, *15*(1), 4–12.
- Nahian, A., & AlEissa, A. M. (2023). Histology, Osteocytes. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Nahian, A., & Chauhan, P. R. (2023). Histology, Periosteum And Endosteum. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Neve, A., Corrado, A., & Cantatore, F. P. (2012). Osteocytes: central conductors of bone biology in normal and pathological conditions. *Acta physiologica (Oxford, England)*, *204*(3), 317–330.
- Rosenberg, N., Rosenberg, O., & Soudry, M. (2012). Osteoblasts in bone physiology—mini review. *Rambam Maimonides medical journal*, *3*(2), e0013.
- Schaffler, M. B., Cheung, W. Y., Majeska, R., & Kennedy, O. (2014). Osteocytes: master orchestrators of bone. *Calcified tissue international*, *94*(1), 5–24. [y.](#)
- Sodek, J., & McKee, M. D. (2000). Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontology 2000*, *24*, 99–126.
- Šromová, V., Sobola, D., & Kaspar, P. (2023). A Brief Review of Bone Cell Function and Importance. *Cells*, *12*(21), 2576.
- Wawrzyniak, A., & Balawender, K. (2022). Structural and Metabolic Changes in Bone. *Animals: an open access journal from MDPI*, *12*(15), 1946.
- [www.bilgial.com/iskelet-sistemi-kemik-doku-kol-ve-bacak-kemikleri-sayisi/](http://www.bilgial.com/iskelet-sistemi-kemik-doku-kol-ve-bacak-kemikleri-sayisi/)
- Zhu, S., Chen, W., Masson, A. *et al.* Cell signaling and transcriptional regulation of osteoblast lineage commitment, differentiation, bone formation, and homeostasis. *Cell Discov* *10*, 71 (2024).



## **BÖLÜM 12**

# **İLAÇ ENDÜSTRİSİNDE KULLANILAN YENİ BAKTERİYEL METABOLİTLER**

Dr. Eyyüp KAYA<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15169392>

<sup>1</sup>Toros Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Mersin, Türkiye. Mail: ekaya\_80@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0001-9328-0088.



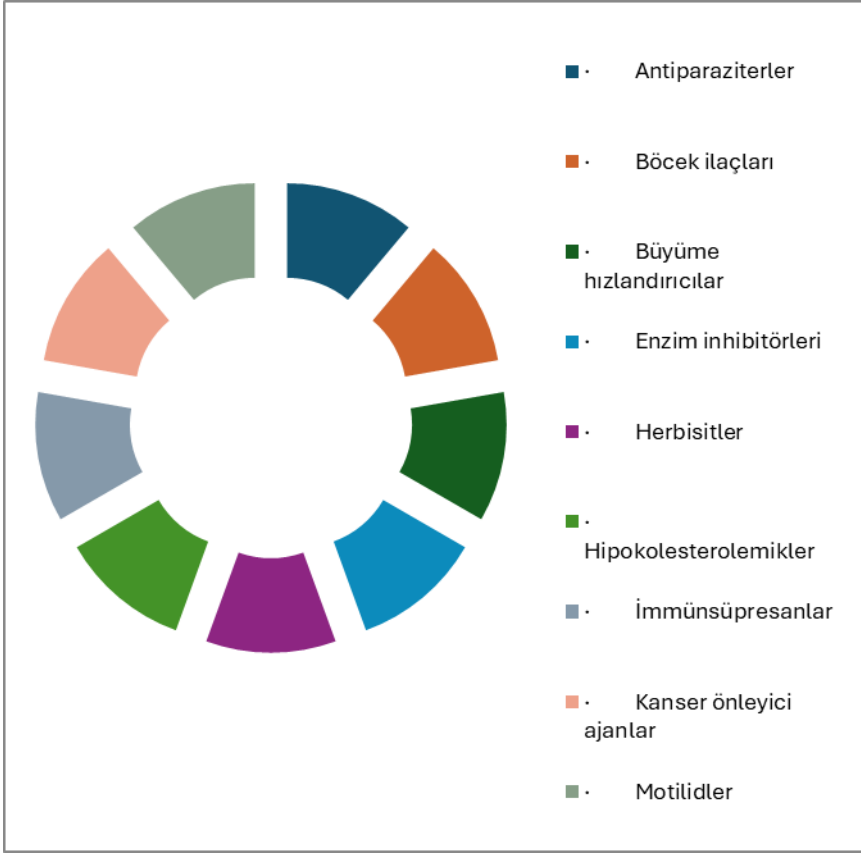
## 1. GİRİŞ

İlaç endüstrisi, yeni ilaçlar ve terapötikler geliştirmek için yeni ve yenilikçi biyoaktif bileşik kaynakları aramaktadır. Son yıllarda, ilaç keşfi için bakteriyel metabolitleri keşfetmeye yönelik artan bir ilgi bulunmaktadır (Dzunkova & ark., 2023). Bakteriler, farmasötik araştırma ve uygulamalar için önemli potansiyele sahip çok çeşitli sekonder metabolitler üretme yeteneğine sahiptir (Phonghanpot & Jarintanan, 2022). Bakterilerin ürettikleri bu sekonder metabolitler, organizmanın normal büyüme, gelişme veya üremesine doğrudan dahil olmayan, ancak organizmanın çevresiyle etkileşimlerinde önemli roller oynayan organik bileşiklerdir (Eid & ark., 2021). Bakteriler, kendileri için tehdit oluşturan dış çevreye karşı savunma, iletişim ve kendi hücresel süreçlerinin düzenlenmesi gibi çeşitli amaçlar için de sekonder metabolitler üretmektedir (Sekurova & ark., 2019). İlaç endüstrisinde, yeni ve güçlü biyoaktif bileşiklerin kaynağı olarak sekonder bakteriyel metabolitlerin önemi uzun zamandan beri bilinmektedir (Nisa & ark., 2022). Antibiyotikler, antitümör ajanlar ve immünosupresanlar gibi önemli ve yaygın olarak kullanılan ilaçların çoğu sekonder bakteriyel metabolitlerden elde edilmektedir (Xu & ark., 2019). Ancak, bakteri türlerinin büyük çoğunluğu henüz sekonder metabolit üretim yetenekleri açısından araştırılmadığından, bakterilerin yeni farmasötik araştırma ve uygulama kaynağı olarak tam potansiyeli büyük ölçüde kullanılamamıştır (Zotchev, 2024).

Bu çalışma, farmasötik uygulamalarda kullanılacak potansiyel yeni bakteriyel metabolitler üzerine yapılan araştırmaların mevcut durumuna kapsamlı bir genel bakış sağlamayı amaçlamaktadır. Sekonder bakteriyel metabolitlerin çeşitliliği, yeni metabolitlerin keşfi ve karakterizasyonu için kullanılan stratejiler ve yaklaşımlar ile bu keşiflerin yeni ilaç adaylarına dönüştürülmesindeki zorluklar ve fırsatlar ele alınmaktadır.

## 2-FARMASÖTİK UYGULAMALARDA KULLANILAN BAKTERİYEL METABOLİTLER

Bakteriler tarafından üretilen çok çeşitli biyoaktif metabolitler, ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.



Şekil: Sekonder bakteriyel metabolitlerin etki alanları (Ramírez-Rendon & ark., 2022)

## 1.1. Antibiyotikler ve anti-enfektif ajanlar

Bakteriyel metabolitlerin en iyi bilinen ve üzerinde en çok çalışılan uygulamalarından biri antibiyotiklerin ve diğer anti-enfektif ajanların geliştirilmesidir. Bakteriler, özellikle de aktinobakteriler, çok çeşitli antibakteriyel, antifungal ve antiviral bileşikler üretme yetenekleriyle bilinir. Örneğin, RiPPER genom madenciliği aracının geliştirilmesiyle aktinobakterilerden yeni tiyoamidlenmiş ribozomal peptitlerin keşfi, potansiyel antibiyotik adaylarının repertuarını genişletmiştir (Santos-Aberturas & Vior 2022).

## 1.2. Antikanser ajanlar

Bakteriyel metabolitler, antikanser terapötiklerin geliştirilmesinde de umut vaat etmektedir. Birçok sekonder bakteriyel metabolit, çeşitli kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik, antiproliferatif ve pro-apoptotik aktiviteler göstermektedir. Örneğin, tıbbi bir bitki olan *Ephedra pachyclada*'dan izole edilen endofitik mantarların potansiyel antikanser özelliklere sahip metabolitler ürettiği bulunmuştur (Hassan & ark., 2020. Eid & ark., 2021).

## 1.3. İmmünomodülatör bileşikler

Bakteriyel metabolitler bağışıklık sistemini de modüle edebilir, bu da onları otoimmün bozuklukların tedavisi ve immünosupresif ilaçların geliştirilmesi için değerli kılmaktadır. Özellikle endofitik bakterilerin, terapötik uygulamalara sahip olabilecek bir dizi immünosupresif bileşik ürettiği gösterilmiştir (Eid & ark., 2021).

## 1.4. Antioksidanlar ve anti-inflamatuar ajanlar

Antioksidan ve anti-enflamatuar özelliklere sahip bakteriyel metabolitler, nörodejeneratif bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve artrit gibi çeşitli kronik hastalıkların tedavisindeki potansiyelleri nedeniyle dikkat çekmektedir. Örneğin, bir siyanobakteri olan *Chroococcus minutus*'un güçlü antioksidan ve anti-enflamatuar aktivitelere sahip olduğu bulunmuştur ve bu



da nutrasötiklerin ve farmasötik ürünlerin geliştirilmesinde olası kullanımını düşündürmektedir (Santos-Aberturas & Vior 2022).

### **1.5. Karotenoidler ve diğer pigmentler**

Bakterilerin ilaç, kozmetik ve gıda endüstrilerinde uygulama alanları olan karotenoidler gibi çeşitli pigmentler ürettiği bilinmektedir. Bu pigmentler antioksidan, anti-enflamatuar ve anti-kanser özellikler sergileyebilmektedir, bu da onları çeşitli terapötik ve kozmetik uygulamalar için önemli kılmaktadır (López & ark., 2021).

### **1.6. Deniz yosunu türevi metabolitler**

Bakteriyel metabolitlere ek olarak, deniz yosunu türevi bileşikler de farmasötik endüstrisinde büyük ilgi görmektedir. Kahverengi, kırmızı ve yeşil algleri içeren deniz yosunlarının, çeşitli terapötik alanlarda kullanılan polisakkaritler, terpenoidler ve fenolik bileşikler dahil olmak üzere çok çeşitli biyoaktif sekonder metabolitler ürettiği bilinmektedir. Aljinatlar ve karragenanlar gibi polisakkaritler, farmasötik uygulamalar için en kapsamlı şekilde incelenen deniz yosunu türevi bileşikleri arasında yer almaktadır. Bu polisakkaritler, yara iyileşmesi ve nutrasötiklerin geliştirilmesinde yüksek potansiyelleri olduğu için araştırılmaktadır. Örneğin, aljinatlar farmasötik formülasyonlarda, koyulaştırıcı, emülgatörler ve stabilizatörler olarak kullanılırken, karragenanlar antiviral ve anti-inflamatuar ajanların geliştirilmesinde umut vadetmektedir (Lomartire & Gonçalves 2022. Lomartire & Gonçalves, 2023).

Bir başka deniz yosunu türevi metabolit sınıfı olan terpenoidler de çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle dikkat çekmektedir, bunlar arasında şunlar yer almaktadır: anti-inflamatuar, antioksidan ve antikanser özellikleri. Bu bileşikler, nörodejeneratif bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve artrit gibi kronik hastalıkların tedavisindeki potansiyelleri açısından araştırılmıştır. Florotaninler ve flavonoidler gibi fenolik bileşikler, ilaç endüstrisinde umut vadeden başka bir deniz yosunu türevi metabolit grubudur. Bu bileşikler antioksidan, anti-inflamatuar ve antimikrobiyal aktiviteler göstermiş olup ve bu da onları çeşitli terapötik ve kozmetik uygulamalar için

değerli hale getirmektedir (García-Poza & ark., 2020. Meinita & Harwanto, 2022).

## 2. BAKTERİYEL SEKONDER METABOLİTLERİN ÇEŞİTLİLİĞİ

Bakteriler, olağanüstü çeşitlilikte sekonder metabolitler üretme kapasitesine sahiptir. Her biri birbirinden farklı bakteriyel sekonder metabolitlerin toplam sayısının 10 milyonu aşabileceği tahmin edilmektedir (Nakamura & ark., 2019). Bu çeşitlilik, yapısal ve işlevsel olarak farklı bileşiklerin üretimi için son derece özelleşmiş biyosentetik yolların geliştirilmesini sağlayan, bakterilerin geniş evrimsel ve ekolojik adaptasyonlarının bir sonucudur (Iitsuka & ark., 2018). Bu çeşitliliğin temel etkenlerinden biri, genellikle poliketid sentazlar (PKS'ler) ve non-ribozomal peptid sentazlar (NRPS'ler) gibi büyük, çok alanlı enzimlerin aracılık ettiği bakteriyel sekonder metabolit biyosentezinin modüler yapısıdır (Khalil & ark., 2021). Bu enzimler çeşitli şekillerde birleştirilebilir ve nispeten az sayıda yapı taşından çok sayıda farklı metabolitin üretilmesine olanak tanıyabilir (Wei & ark., 2021). Ayrıca bakteriler, metabolitlerin çekirdek yapılarını değiştirerek daha da büyük yapısal karmaşıklığa yol açabilen uyarılma enzimlerinin etkisiyle sekonder metabolit repertuarlarını daha da çeşitlendirebilir (Ek-Ramos & ark., 2019).

Sekonder bakteriyel metabolitlerin kimyasal çeşitliliği, basit organik asitler ve alkollerden oldukça karmaşık makrosiklik yapılara ve polisiklik aromatik bileşiklere kadar oldukça değişkenlik göstermektedir (Mollah & Kim, 2020). Bu metabolitler, diğerlerinin yanı sıra antimikrobiyal, antitümör, immünomodülatör ve nöroprotektif özellikler de dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik aktiviteler sergileyebilmektedir (Wawrosch & Zotchev, 2021). Farmasötik uygulamaları olan önemli sekonder bakteriyel metabolitlerin bazı örnekleri arasında penisilin ve streptomisin antibiyotikleri, antitümör ajan doksorubisin ve immünoşpresan rapamisin yer almaktadır (Vivek-Ananth & ark., 2022).

Yeni bileşiklerin keşfine yönelik arama çalışmaları geleneksel olarak toprakta yaşayan aktinobakterilere odaklanırken, mevcut antibiyotik direnci

ve keşif krizi, daha önce ihmal edilen sekonder bakteriyel metabolitlerin incelenmesine yönelmiştir (Hassan & ark., 2020). İhmal edilen bu kaynaklardan biri, çok çeşitli antimikrobiyal metabolitler ürettiği bilinen *Xenorhabdus*. *Xenorhabdus* bakterileri, güçlü antibakteriyel ve antifungal aktiviteler sergileyen xenocoumacins ve xenorhabdins dahil olmak üzere yeni antimikrobiyal bileşikler için mükemmel bir kaynaktır ve bu da onları farmasötik uygulamalar için umut verici adaylar haline getirmektedir (Dreyer & ark., 2018).

Kullanılmamış potansiyele sahip bir başka bakteri grubu da, enfeksiyona neden olmadan bitkilerle simbiyoz halinde yaşayan endofitik bakterilerdir. Bitkilerin iç dokularında bulunan endofitik bakteriler, çeşitli farmasötik uygulamalara sahip yeni metabolitlerin umut verici bir kaynağı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu endofitler, bağışıklık sistemini baskılayan bileşikler, antikanser ajanlar, bitki büyüme destekleyicileri, antimikrobiyal uçucular, böcek öldürücüler, antioksidanlar ve antibiyotikler dahil olmak üzere çok çeşitli sekonder metabolitler üretebilmektedir. Örneğin yapılan bir çalışmada, ilaç ve tarım endüstrilerinde potansiyel uygulamaları olan çeşitli biyoaktif metabolitler ürettiği tespit edilen tıbbi bitki olan *Ephedra pachyclada*'dan 15 endofitik mantarın izolasyonu ve karakterizasyonu rapor edilmiştir (Nakamura & ark., 2019. Eid & ark., 2021).

*Bacillus*, *Ruminococcaceae* ve *Mesorhizobium* gibi endofitik bakterilerin antioksidanlar, antimikrobiyaller, antitümör ajanlar ve bitki büyümesini teşvik eden bileşikler dahil olmak üzere çeşitli biyoaktif sekonder metabolitler ürettiği gösterilmiştir. Örneğin, *Panax ginseng*'den elde edilen endofitik bakteri *Bacillus altitudinis* LB 5-3 tıbbi bileşik ginsenosid birikimini indüklemiştir (Eid & ark., 2021. Wei & ark., 2021. Dzunkova & ark., 2023. He, 2024). Siyanobakteriler, farmasötik uygulamalar için önemli potansiyele sahip bir başka bakteri grubudur. *Chroococcus minutus* gibi siyanobakterilerin, çeşitli hastalıkların tedavisinde uygulamaları olabilecek fenolik bileşikler, antioksidanlar ve alfa-glukozidaz inhibitörleri de dahil olmak üzere bir dizi biyoaktif metabolit ürettiği bulunmuştur (Arguelles, 2022).

Özellikle, *Shewanella* ve *Pseudomonas* cinslerine ait suşlar, önemli sekonder metabolitlerin kaynakları olarak tutarlı sayıda biyosentetik gen kümeleri (BGC) sergilemektedir. Bu sekonder bakteriyel metabolitler, endüstriyel biyoteknoloji ve tarımsal biyokontrolde ek potansiyele sahip olup antimikrobiyal ajan ve farmasötik ürün kaynakları olarak hizmet veren biyoteknoloji ve farmasötiklerde çeşitli uygulamalarla önemli bir kaynağı temsil etmektedir (Giovannini, 2024).

Bir Gram-pozitif bakteri grubu olan aktinomisetler, antibiyotikler ve farmasötik olarak ilgili diğer bileşikler de dahil olmak üzere çok çeşitli sekonder metabolitler üretme yetenekleriyle dikkat çekmektedir (Omeike & ark., 2019. Soyer & Tunalı, 2020). Doğal olarak oluşan antibiyotiklerin yaklaşık üçte ikisinin aktinomisetlerden izole edildiği bildirilmiştir (Pandey & ark., 2020). Aktinomisetler tarafından üretilen sekonder metabolitlerin bazı örnekleri arasında streptomisine dirençli *Streptomyces albus subsp. chlorinus* suşu tarafından aşırı üretilen yeni bir varyant olan fredericamycin ve yeni bir Antarktik aktinobakteri olan *Streptomyces sp.* NJES-13'ten karakterize edilen gephyromycinler yer almaktadır (Estévez & ark., 2020). (Gao & ark., 2021).

### 3. YENİ BAKTERİYEL METABOLİTLERİN KEŞFİNE YÖNELİK STRATEJİLER

Farmasötik araştırma ve uygulama kaynağı olarak bakterilerin kullanılmayan büyük potansiyeli göz önüne alındığında, araştırmacılar yeni sekonder bakteriyel metabolitleri keşfetmek ve karakterize etmek için çeşitli stratejiler ve yaklaşımlar geliştirmiştir. Bu stratejiler genel olarak üç başlık altında kategorize edilebilir: biyoprospeksiyon, genom madenciliği ve metabolik mühendislik.

#### 3.1. Biyoprospeksiyon

Biyoprospeksiyon, yeni sekonder metabolitler üretme potansiyeline sahip yeni bakteri türlerini izole etmek ve karakterize etmek için toprak, deniz habitatları ve bitkilerle ilişkili doğal ortamların sistematik olarak araştırılmasını içerir (López & ark., 2023). Klinik açıdan en önemli

antibiyotiklerin çoğu toprakta ve diğer karasal ortamlarda bulunan bakterilerden izole edildiğinden, bu yaklaşım yeni antibiyotiklerin keşfinde özellikle verimli olmaktadır. Biyoprospeksiyon sürecinde, doğal ürünlerin keşfi ve bu ürünlerin biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi için çeşitli modern teknikler kullanılmaktadır. Özellikle bilgisayar destekli kombinatoryal yöntemler, ilaç tasarımı ve keşfi için önemli bir araç haline gelmiştir (Mollah & Kim, 2020).

Biyoprospeksiyonun en önemli avantajlarından biri, daha önce bilinmeyen veya yeterince çalışılmamış bakteri türleri tarafından üretilen metabolitlerin keşfedilmesine olanak sağlamasıdır (Kumar & ark., 2022). Araştırmacılar, az keşfedilmiş ortamlardan veya ekolojik nişlerden bakteri suşlarını hedefleyerek, yeni ve benzersiz sekonder metabolitler bulma olasılığını artırmaktadırlar (Chevrette & Currie, 2019).

Örneğin, Phonghanpot ve Jarintanan tarafından yapılan bir çalışmada Tayland'ın doğal kaynaklarından izole edilen bakteri suşlarının sekonder metabolit çeşitliliğini araştırmış ve birkaç yeni biyoaktif bileşik tanımlanmıştır (Phonghanpot & Jarintanan, 2022). Biyoprospeksiyon çalışmaları, farklı yapılara ve biyolojik aktivitelere sahip çok sayıda yeni sekonder bakteriyel metabolit ortaya çıkarmıştır. Yapılan çalışmada, toprakta bulunan mikroorganizmaların yeni antibiyotik kaynağı olma potansiyelini vurgulayarak, daha önce kültürlenmemiş bir bakteri türü olan *Eleftheria terrae*'den yeni bir antibiyotik bileşiği olan teixobactin keşfini bildirmiştir (Gunjal & ark., 2020). Bu keşif, daha önce kültürlenmemiş bakterilerin doğal ortamlarında yetiştirilmesine olanak tanıyan izolasyon çipi (iChip) teknolojisinin kullanılmasına mümkün olmaktadır (Guo & ark., 2017).

Teixobactin, ilaca dirençli suşlar ve *Mycobacterium tuberculosis* dahil olmak üzere çok çeşitli Gram pozitif patojenlere karşı mükemmel antibakteriyel aktivite göstermektedir. Daha da önemlisi, teixobactinin bakteri hücre duvarı öncüsü lipid II'yi hedef alan ve onu direnç gelişimine daha az duyarlı hale getiren yeni bir etki mekanizmasına sahip olduğu bulunmuştur (Qi & ark., 2022). Benzer şekilde, Esau ve arkadaşları derin Kızıldeniz tuzlu su havuzunun mikrobiyal topluluğunu araştırmış ve güçlü

antikanser aktivitesine sahip bileşikler üreten birkaç bakteri suşu tespit etmiştir (Esau & ark., 2019).

Biyoprospeksiyonda karşılaşılan en önemli zorluklardan biri, birçok bakteri türünün laboratuvar koşullarında kültüre alınamamasıdır. Birçok bakterinin, özellikle de ekstrem veya özel ortamlarda yaşayanların in vitro yetiştirilmesi oldukça zordur, bu da sekonder metabolit üretim yeteneklerini inceleme kabiliyetini sınırlayabilmektedir. Yeni yetiştirme ortamlarının geliştirilmesi gibi ilerlemeler bu zorluğun üstesinden gelinmesine yardımcı olmakta ancak hala daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### **3.2. Genom madenciliği**

Genom madenciliği, bakterilerin yeni sekonder metabolitler üretme potansiyelini belirlemek için, hızla genişleyen bakteriyel genomik bilgisini kullanan tamamlayıcı bir yaklaşımdır (Esau & ark., 2019). Bu yaklaşım, belirli sekonder metabolitlerin üretiminden sorumlu olan BGC'lerin varlığını belirlemek için bakteriyel genomların biyoinformatik analizini içermektedir (Giordano, 2020). Araştırmacılar, bu BGC dizilerini bilinen yollarla karşılaştırarak, ilgili metabolitlerin yapılarını ve potansiyel biyoaktivitelerini tahmin etmektedir (Numan & ark., 2018).

Genom madenciliği, yeni antibiyotiklerin keşfinde oldukça yararlı olmaktadır, çünkü birçok antibiyotik üreten BGC, standart laboratuvar koşullarında genellikle sessiz veya kriptiktir (Dewi & ark., 2022). Araştırmacılar, bu sessiz BGC'leri genetik manipülasyon yoluyla veya bakterileri belirli koşullar altında kültürleyerek aktive etmektedir. Böylece yeni antibiyotik bileşiklerinin üretimi yapılabilmektedir (Setiani & ark., 2024). Örneğin, Sekurova ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, yeni biyoaktif doğal ürünlerin keşfedilmesine yol açan bakteriyel biyoprospeksiyon ve genom madenciliğindeki son gelişmelere dikkat çekmiştir (Sekurova & ark., 2019).

Genom madenciliğinin en önemli avantajlarından biri, araştırmacıların laboratuvarında kültürü zor olan türler için bile sekonder bakteriyel metabolit üretiminin kullanılmayan geniş potansiyeline erişim olanağı sağlamasıdır.

Araştırmacılar sekonder metabolit biyosentezi için genetik dizilimleri belirleyerek, onları yetiştirmeye gerek kalmadan bakterilerin metabolik yetenekleri hakkında bilgi edinebilmektedir (Esau & ark., 2019). Bu, ekime dayalı yaklaşımların zor olabileceği aşırı veya az keşfedilmiş ortamlardaki bakteri topluluklarının araştırılmasında oldukça önemlidir.

Bununla birlikte, genom madenciliğinin sınırlılıkları da yok değildir. Bu yaklaşım, bakterilerin sekonder metabolit üretme genetik potansiyeli hakkında değerli bilgiler sağlarken, laboratuvar koşullarında bu metabolitlerin gerçek üretimine her zaman doğrudan dönüşmemektedir. nk genlerin ifadesi, düzenlenme ve nc moleküllerin varlığı gibi faktörlerin tümü sekonder metabolitlerin üretimini etkileyebilmektedir (Dewi & ark., 2022). Araştırmacılar, çok sayıda bakteri izolatının metabolit üretim yeteneklerini hızlı bir Şekilde değerlendirmek için otomatik fermantasyon sistemleri ve kötü spektrometresi gibi gelişmiş analitik tekniklerin kullanımına yönelmektedir. Araştırmacılar, genom madenciliğini bu yüksek verimli tarama yöntemleriyle birleştirerek, farmasötik potansiyele sahip yeni sekonder bakteriyel metabolitleri daha etkili bir Şekilde tanımlayabilmekte ve karakterize edebilmektedir.

Sessiz operonlara erişmek, bol miktarda üretilen antimikrobiyaller tarafından maskelenen bileşikleri ortaya çıkarmak, daha önce kültürlenmemiş bakterileri yetiştirmek, yeni ve çeşitli antimikrobiyal bileşikler için zengin bir kaynak oluşturabilmektedir (Shukla & ark., 2023). Dahası, kültürlenmemiş toprak bakterilerinde yeni direnç mekanizmalarının ve antibiyotik direnç genlerinin keşfi, antimikrobiyal dirençle mücadele için yeni stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Willms & ark., 2021).

### **3.3. Metabolizma mühendisliği**

Metabolik mühendislik, hedeflenen sekonder metabolitlerin üretimini artırmak veya doğada yeni bileşikler oluşturmak için bakterilerin genetik manipülasyonunu içeren güçlü bir yaklaşımdır (Niego & ark., 2021). Bu, biyosentetik genlerin aşırı ekspresyonu, heterolog yolların tanıtılması veya öncül tedarik ve düzenleyici mekanizmaların optimizasyonu gibi çeşitli stratejilerle yapılmaktadır (Rindita & ark., 2020).

Metabolik mühendislik, özellikle doğal kaynaklarından elde edilmesi zor olabilen bitki kaynaklı sekonder metabolitlerin üretiminde başarılı olmuştur. Araştırmacılar, gerekli biyosentetik genleri ifade ederek, önemli bileşikleri büyük ölçekte üretebilen mikrobiyal hücre fabrikaları oluşturmuşlar. Örneğin, Nakamura ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, bitkilere özgü sekonder metabolitleri sentezlemek için kullanılabilecek, bakteriyel enzimlerin tanımlanmasına yönelik (targeted enzyme gene re-positioning) hesaplamalı bir yaklaşım tanımlanmıştır (Nakamura & ark., 2019).

Metabolik mühendisliğin en önemli avantajlarından biri, doğal kaynaklardan elde edilmesi zor olan sekonder metabolitleri üretebilme yeteneğidir. Araştırmacılar, belirli metabolitleri veya doğada yeni bulunan bileşikleri üretmek için bakteri suşlarını mühendislik yoluyla üretip, farmasötik uygulamalar için bu değerli bileşiklerin güvenilir ve ölçeklenebilir bir kaynağını oluşturmaktadır (Niego & ark., 2021). Bununla birlikte, sekonder metabolitlerin üretimi genellikle karmaşık düzenleyici süreçleri ve birden fazla biyosentetik genin koordineli ifadesini içerdiğinden, metabolik mühendislik de karmaşık ve zorlu bir yaklaşımdır. Araştırmacılar, optimum üretim seviyelerine ulaşmak için bu genlerin ifadesini, öncü moleküllerin varlığını ve konak organizma üzerindeki genel metabolik yükü dikkatli dengelemelidir (Rindita & ark., 2020). Araştırmacılar bu zorlukların üstesinden gelmek, yeni antibiyotik üreten suşları belirlemek ve üretim kapasitelerini optimize etmek için metabolik mühendislik stratejileri tasarımına ve optimizasyonuna rehberlik edecek gelişmiş yüksek verimli tarama yöntemlerini ve makine öğrenim algoritmaları tanımlamalıdır.

#### **4. ZORLUKLAR VE FIRSATLAR**

Farmasötik potansiyele sahip yeni sekonder bakteriyel metabolitlerin keşfi son yıllarda araştırmaların ana odak noktası olsa da, bu alanın potansiyelini tam olarak gerçekleştirmek için hala çözülmesi gereken önemli zorluklar vardır. En önemli zorluklardan biri, birçok bakteri türünün laboratuvar koşullarında yetiştirilmesi ve muhafaza edilmesindeki güçlüklerdir. Birçok bakterinin, özellikle de extrem veya özel ortamlarda yaşayanların in vitro ortamda yetiştirilmesi oldukça zordur ve bu da sekonder



metabolit üretim yeteneklerini inceleme kabiliyetini kısıtlamaktadır. Birlikte yetiştirme stratejilerinin kullanılması veya yeni yetiştirme ortamlarının geliştirilmesi gibi yetiştirme tekniklerindeki ilerlemeler bu zorluğun üstesinden gelinmesine kısmen yardımcı olmaktadır. Bir diğer zorluk ise, bakteri türlerinin büyük çeşitliliği ve her türün birden fazla sekonder metabolit üretme potansiyeline sahip olmasıdır. Bu durum, araştırmacıların neredeyse ezici sayıda potansiyel hedefle karşı karşıya olduğu anlamına gelmektedir. Araştırmacılar, çok sayıda bakteri izolatının metabolit üretim yeteneklerini hızlı bir şekilde değerlendirmek için otomatik fermantasyon sistemlerini ve kütle spektrometresi gibi gelişmiş analitik tekniklerin kullanımına yönelmektedir. Bu zorluklara rağmen, farmasötik uygulamalar için yeni sekonder bakteriyel metabolitlerin keşfedilmesi ve geliştirilmesine yönelik önemli fırsatlar da bulunmaktadır. Genomik, biyoinformatik ve metabolik mühendislik alanlarındaki hızlı ilerlemeler, bakteriyel biyosentetik potansiyelin araştırılması ve kullanılması için yeni yollar açmaktadır. Ayrıca, mikrobiyomun insan sağlığı ve hastalıklarındaki öneminin giderek daha fazla kabul görmesi, bakteriyel metabolitlerin terapötik ajanlar olarak potansiyeline olan ilginin yenilenmesini sağlamıştır.

Umut verici tarafı, insan mikrobiyomunun terapötik potansiyele sahip yeni sekonder bakteriyel metabolitlerin kaynağı olarak keşfedilmesidir. İnsan bağırsağı, cilt ve diğer vücut bölgeleri, henüz tam olarak karakterize edilmemiş olan çok çeşitli bakteri türlerini barındırmaktadır.

Araştırmacılar, bu bakterilerin metabolik yeteneklerini ve ürettikleri biyoaktif bileşikleri inceleyerek, bulaşıcı hastalıklardan kansere ve nörolojik bozukluklara kadar çok çeşitli insan hastalıkları için yeni ilaç ipuçlarını belirlemeye çalışmaktadır. Bir başka fırsat alanı da bakterilerdeki sessiz veya kriptik biyosentetik gen kümelerinin aktivasyonudur. Birçok bakteri çok çeşitli sekonder metabolitler üretmek için genetik potansiyele sahiptir, ancak bu yolların ifadesi genellikle standart laboratuvar koşulları altında bastırılır. Araştırmacılar, bu sessiz gen kümelerini etkinleştirmek için yeni stratejiler geliştirerek, yeni ve potansiyel olarak değerli metabolitlerin üretiminin kilidini açabilirler (Dewi & ark., 2022. Setiani & ark., 2024).

#### **4.1. Mikrobiyomu keşfetmek**

Daha önce de belirtildiği gibi, insan mikrobiyomu ve diğer karmaşık mikrobiyal topluluklar, farmasötik uygulamalar için büyük ölçüde kullanılmayan bir rezervuar oluşturmaktadır. Araştırmacılar, bu mikrobiyal toplulukların metabolik olarak ürettikleri biyoaktif bileşikleri inceleyerek, çok çeşitli insan hastalıkları için yeni ilaç adayları belirleyebilir. İnsan mikrobiyomunun çeşitli antimikrobiyal bileşikler üreten çok çeşitli bakterileri barındırdığı bilindiğinden, bu yaklaşım özellikle yeni antimikrobiyal ajanların keşfi için umut vericidir. Araştırmacılar, bu bakteriler ve potansiyel patojenleri arasındaki etkileşimleri inceleyerek antibiyotiğe dirençli enfeksiyonlarla mücadele için yeni stratejiler geliştirebilir (Setiani & ark., 2024).

#### **4.2. Sessiz biyosentetik gen kümelerinin etkinleştirilmesi**

Bakterilerdeki sessiz veya kriptomik biyosentetik gen kümelerinin aktivasyonu, giderek artan bir başka ilgi alanını oluşturmaktadır. Birçok bakteri çok çeşitli sekonder metabolit üretecek genetik potansiyele sahiptir, ancak bu yolların ifadesi genellikle standart laboratuvar koşulları altında mümkün olmamaktadır (Dewi & ark., 2022). Araştırmacılar, bu sessiz gen kümelerini aktive etmek için yeni stratejiler geliştirerek, yeni metabolitlerin üretimini tetikleyebilirler. Bu, heterolog transkripsiyonel düzenleyicilerin eklenmesi, kültür koşullarının optimizasyonu veya bakterilerin diğer mikroorganizmalarla birlikte yetiştirilmesi gibi çeşitli genetik ve çevresel manipülasyon tekniklerinin kullanılmasını içerebilir. Araştırmacılar, bu sessiz yolların ifadesini tetikleyerek, kullanılmayan biyosentetik potansiyelin zenginliğine erişebilir ve potansiyel olarak yeni ilaç ipuçlarını keşfedebilirler (Setiani & ark., 2024).

#### **4.3. Ekstremofillerden yararlanma**

Derin denizler, hidrotermaller, kutup bölgeleri ve kurak çöller gibi az keşfedilmiş ortamlardan bakterilerin araştırılması, benzersiz yapılara ve biyolojik aktivitelere sahip yeni sekonder metabolitler elde etmek için yüksek potansiyele sahiptir. Bu ortamlar genellikle daha yaygın habitatlarda

bulunmayan sekonder metabolitler üretebilen son derece özelleşmiş ve adapte olmuş bakteri topluluklarını barındırmaktadır (Esau & ark., 2019. Giordano, 2020). Yüksek sıcaklık, basınç, tuzluluk veya diğer çevresel stres koşullarında hayatta kalmaya adapte olan ekstremofilik bakteriler, farmasötik uygulamalar için oldukça ilgi çekmektedir. Bu bakteriler, benzersiz etki mekanizmalarına veya gelişmiş stabiliteye sahip sekonder metabolitler üretebilir ve bu da onları ilaç keşfi için değerli hedefler haline getirmektedir (Giordano, 2020).

#### **4.4. Metabolik mühendislik stratejilerinin geliştirilmesi**

Metabolik mühendislik sekonder bakteriyel metabolitlerin üretimi için güçlü bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. Ancak, araştırmacılar bu süreçlerin verimliliğini ve ölçeklenebilirliğini artırmak için yeni stratejiler ve araçlar keşfederken alan gittikçe genişlemeye devam etmektedir. Odaklanılan bir alan, metabolik mühendislik stratejilerinin tasarımı ve optimizasyonuna rehberlik edecek daha sofistike, hesaplamalı ve sistem biyolojisi yaklaşımlarının geliştirilmesidir. Gelişmiş algoritmalar, makine öğrenimi ve yüksek verimli tarama yöntemlerinden yararlanarak, araştırmacılar gelişmiş metabolit üretim yeteneklerine sahip bakteri suşlarını daha etkili bir şekilde belirleyebilir ve tasarlayabilirler. Ek olarak, modüler biyosentetik yolların ve ortogonal düzenleyici sistemlerin kullanımı gibi sentetik biyoloji tekniklerinin entegrasyonu, metabolik mühendislik yaklaşımlarını ve çok yönlülüğünü daha da artıracaktır (Nakamura & ark. 2019. Rindita & ark., 2020).

### **5. SONUÇ**

Bakteriler, potansiyel farmasötik uygulamalara sahip yeni sekonder metabolitler açısından zengin ve büyük ölçüde kullanılmamış bir kaynaktır. Sekonder bakteriyel metabolitlerin çeşitliliği, keşif ve mühendislik stratejilerinin geliştirilmesi ile birleştiğinde, çok çeşitli terapötik aktivitelere sahip çok sayıda yeni biyoaktif bileşiğin tanımlanmasına yol açmaktadır. Bununla birlikte, birçok bakteri türünü kültüre etmenin zorluğu ve görevin büyüklüğu de eklenince, bu alanın potansiyelini tam olarak gerçekleştirmede önemli zorluklar devam etmektedir.

Bu zorluklara rağmen, teknolojilerin sürekli ilerlemesi ve mikrobiyomun insan sağlığındaki öneminin giderek daha fazla kabul görmesi, yeni sekonder bakteriyel metabolitlerin keşfi ve geliştirilmesinin önümüzdeki yıllarda farmasötik araştırmaların kilit odak noktası olmaya devam edeceğini göstermektedir. Araştırmacılar, biyoprospeksiyon, genom madenciliği ve metabolik mühendisliğin gücünden yararlanarak, yenilikçi ve etkili terapötik ajanlara dönüştürülebilecek yeni ve heyecan verici bakteriyel metabolitleri ortaya çıkarmaya şüphesiz devam edeceklerdir.

## KAYNAKÇA

- Arguelles, E. (2022). Total phenolic content and in vitro analysis of antioxidant, antibacterial, and alpha-glucosidase inhibition properties of *Chroococcus minutus* (kützing) năgeli (Chroococcales, Cyanobacteria). *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 170-181.
- Chevrette, M., Currie, C. (2019). Emerging evolutionary paradigms in antibiotic discovery. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 46(3-4):257-271.
- Dewi, M., Chaerunisaa, A., Muhaimin, M., Joni, I. (2022). Improved activity of herbal medicines through nanotechnology. *Nanomaterials*, 12(22):4073.
- Dreyer, J., Malan, A., Dicks, L. (2018). Bacteria of the genus *Xenorhabdus*, a novel source of bioactive compounds. *Frontiers in Microbiology*, 9:3177.
- Dzunkova, M., Clair, J., Tynl, T., Doud, D., Schulz, F., Piquer-Esteban, S., et al. (2023). Synthase-selected sorting approach identifies a beta-lactone synthase in a nudibranch symbiotic bacterium. *Microbiome*, 11(1):130.
- Eid, A., Fouda, A., Abdel-Rahman, M., Salem, S., Elsaied, A., Oelmüller, R., et al. (2021). Harnessing bacterial endophytes for promotion of plant growth and biotechnological applications: an overview. *Plants*, 10(5): 935.
- Ek-Ramos, M., Gómez-Flores, R., Orozco-Flores, A., Rodríguez-Padilla, C., González-Ochoa, G., Tamez-Guerra, P. (2019). Bioactive products from plant-endophytic gram-positive bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 10:463.
- Esau, L., Zhang, G., Sagar, S., Stingl, U., Bajic, V., Kaur, M. (2019). Mining the deep red-sea brine pool microbial community for anticancer therapeutics. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1):142.
- Estévez, M., Myronovskiy, M., Rosenkränzer, B., Paululat, T., Petzke, L., Ristau, J., Luzhetskyy, A. (2020). Novel fredericamycin variant overproduced by a streptomycin-resistant *Streptomyces albus* subsp. *chlorinus* strain. *Marine Drugs*, 18(6):284.
- Gao, H., Xie, P., Qiao, Y. (2021). Isolation, phylogenetic and gephyromycin metabolites characterization of new exopolysaccharides-bearing antarctic actinobacterium from feces of emperor penguin. *Marine Drugs*, 19(8):458.
- García-Poza, S., Leandro, A., Cotas, C., Cotas, J., Marques, J., Pereira, L., et al. (2020). The evolution road of seaweed aquaculture: cultivation technologies and the industry 4.0. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(18), 6528.
- Giordano, D. (2020). Bioactive molecules from extreme environments. *Marine Drugs*, 18(12):640.
- Giovannini, M. (2024). Functional genomics of a collection of gammaproteobacteria isolated from Antarctica. *Marine Drugs*, 22(6):238.

- Gunjal, V., Thakare, R., Chopra, S., Reddy, D. (2020). Teixobactin: a paving stone toward a new class of antibiotics?. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(21):12171-12195.
- Guo, C., Mandalapu, D., Ji, X., Gao, J., Zhang, Q. (2017). Chemistry and biology of teixobactin. *Chemistry - A European Journal*, 24(21):5406-5422.
- Hassan, A., Alkhalifah, D., Yousef, S., Beemster, G., Mousa, A., Hozzein, W., AbdElgawad, H. (2020). Salinity stress enhances the antioxidant capacity of bacillus and planococcus species isolated from saline lake environment. *Frontiers in Microbiology*, 11:561816.
- He, H. (2024). Revealing medicinal constituents of bistorta vivipara based on non-targeted metabolomics and 16s rdna gene sequencing technology. *Molecules*, 29(4):860.
- Iitsuka, H., Koizumi, K., Inujima, A., Suzaki, M., Mizuno, Y., Takeshita, Y., et al. (2018). Discovery of a sugar-based nanoparticle universally existing in boiling herbal water extracts and their immunostimulant effect. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 16:62-68.
- Khalil, A., Hassan, S., Alsharif, S., Eid, A., Ewais, E., Azab, E., et al. (2021). Isolation and characterization of fungal endophytes isolated from medicinal plant ephedra pachyclada as plant growth-promoting. *Biomolecules*, 11(2):140.
- Kumar, R., Kumar, S., Sekar, P., Murugesan, M., Karthikeyan, M., Elampulakkadu, A., Arthanari, M. (2022). A comprehensive review on phytochemistry of achyranthes aspera linn.: an indian medicinal plant. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 14(2):057-067.
- Lomartire, S., Gonçalves, A. (2022). An overview of potential seaweed-derived bioactive compounds for pharmaceutical applications. *Marine Drugs*, 20(2):141.
- Lomartire, S., Gonçalves, A. (2023). Algal phycocolloids: bioactivities and pharmaceutical applications. *Marine Drugs*, 21(7):384.
- López G, Álvarez-Rivera G, Carazzone C, Ibáñez E, Leidy C, Cifuentes, A. (2021). Carotenoids in bacteria: biosynthesis, extraction, characterization and applications..
- López, G., Álvarez-Rivera, G., Carazzone, C., Ibáñez, E., Leidy, C., Cifuentes, A. (2023). Bacterial Carotenoids: Extraction, Characterization, and Applications. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 53(6):1239-1262.
- Meinita, M., Harwanto, D., Choi, J. (2022). Seaweed exhibits therapeutic properties against chronic diseases: an overview. *Applied Sciences*, 12(5):2638.
- Mollah, M., Kim, Y. (2020). Virulent secondary metabolites of entomopathogenic bacteria, xenorhabdus and photorhabdus, inhibit phospholipase a2 to suppress host insect immunity. *BMC Microbiol.* 20(1):359.
- Nakamura, Y., Hirose, S., Taniguchi, Y., Moriya, Y., Yamada, T. (2019). Targeted enzyme gene re-positioning: a computational approach for discovering

- alternative bacterial enzymes for the synthesis of plant-specific secondary metabolites. *Metabolic Engineering Communications*, 9:e00102.
- Niego, A., Raspé, O., Thongklang, N., Charoensup, R., Lumyong, S., Stadler, M., et al. (2021). Taxonomy, diversity and cultivation of the oudemansielloid/xeruloid taxa *hymenopellis*, *mucidula*, *oudemansiella*, and *xerula* with respect to their bioactivities: a review. *Journal of Fungi*, 7(1):51.
- Nisa, S., Shoukat, M., Bibi, Y., Ayoubi, S., Shah, W., Masood, S., et al. (2022). Therapeutic prospects of endophytic bacillus species from berberis lycium against oxidative stress and microbial pathogens. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(1):287-295.
- Numan, M., Bashir, S., Mumtaz, R., Tayyab, S., Rehman, N., Khan, A., et al. (2018). Therapeutic applications of bacterial pigments: a review of current status and future opportunities. *3 Biotech*, 8(4).
- Omeike, S., Kareem, S., Lasisi, A. (2019). Potential antibiotic-producing fungal strains isolated from pharmaceutical waste sludge. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 8(1).
- Pandey, A., Srivastava, A., Chandra, N., Kumar, D., Kumar S. (2020). Purification and characterization of bioactive secondary metabolites isolated from soil bacteria. *Indian Journal of Microbiology Research*, 5(2):188-193.
- Phonghanpot, S., Jarintanan, F. (2022). Secondary metabolism gene diversity and cocultivation toward isolation and identification of potent bioactive compounds producing bacterial strains from thailand's natural resources. *Scientifica*, 2022, 1-11.
- Qi, Y., Tang, X., Wang, N., Pang, C., Du, S., Wang, K. (2022). Discovery, synthesis, and optimization of teixobactin, a novel antibiotic without detectable bacterial resistance. *Journal of Peptide Science*, 28(11): e3428.
- Ramírez-Rendon, D., Passari, AK., Ruiz-Villafán, B. [HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Rodr%C3%ADguez-Sanoja%20R%22%5BAuthor%5D"](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Rodr%C3%ADguez-Sanoja%20R%22%5BAuthor%5D) Rodríguez-Sanoja , R., [HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22S%C3%A1nchez%20S%22%5BAuthor%5D"](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22S%C3%A1nchez%20S%22%5BAuthor%5D) Sánchez , S., [HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Demain%20AL%22%5BAuthor%5D"](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Demain%20AL%22%5BAuthor%5D) Demain , AL. (2022). Impact of novel microbial secondary metabolites on the pharma industry. *Appl Microbiol Biotechnol* 106, 1855–1878.
- Rindita, R., Anggia, V., Rahomaesa, E., Devi, R., Alawiyah, L. (2020). Exploration, phenolic content determination, and antioxidant activity of dominant pteridophytes in gunung malang village, mount halimun salak national park, indonesia. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 21(8).
- Santos-Aberturas J. Vior N. Beyond soil-dwelling actinobacteria: fantastic antibiotics and where to find them. *Antibiotics*, 2022;11(2):195.

- Sekurova, O., Schneider, O., Zotchev, S. (2019). Novel bioactive natural products from bacteria via bioprospecting, genome mining and metabolic engineering. *Microbial Biotechnology*, 12(5), 828-844.
- Setiani, N., Zahraeni, R., Hasanah, S., (2024). Isolation and identification of endophytic bacteria from kumis kucing leaves (*orthosiphon aristatus* benth.). *Biotropika Journal of Tropical Biology*, 12(1):1-7.
- Shukla, R., Peoples, A., Ludwig, K., Maity, S., Derks, M., Benedetti, S., et al. (2023). A new antibiotic from an uncultured bacterium binds to an immutable target.
- Soyer, P., Tunalı, Y. (2020). Actinomycetes isolation from forest soils and determination of biological activities. *Journal of the Turkish Chemical Society Section a Chemistry*, 7(2):327-334.
- Vivek-Ananth, R., Sahoo, A., Baskaran, S., Samal, A. (2022). Scaffold and structural diversity of the secondary metabolite space of medicinal fungi. Preprint.
- Wawrosch, C., Zotchev, S. (2021). Production of bioactive plant secondary metabolites through in vitro Technologies-status and outlook. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105(18):6649-6668.
- Wei, W., Chen, W., Liu, S., Wu, J., Zhu, Y., Qin, L., et al. (2021). Beneficial relationships between endophytic bacteria and medicinal plants. *Frontiers in Plant Science*, 12:646146.
- Willms, I., Grote, M., Kocatürk, M., Singhoff, L., Kraft, A., Bolz, S., et al. (2021). Novel soil-derived beta-lactam, chloramphenicol, fosfomycin and trimethoprim resistance genes revealed by functional metagenomics. *Antibiotics*, 10(4):378.
- Xu, L., Ye, K., Dai, W., Sun, C., Xu, L., Han, B. (2019). Comparative genomic insights into secondary metabolism biosynthetic gene cluster distributions of marine streptomyces. *Marine Drugs*, 17(9):498.
- Zotchev, S. (2024). Unlocking the potential of bacterial endophytes from medicinal plants for drug discovery. *Microbial Biotechnology*, 17(2):e14382.







**ISBN: 978-625-378-217-7**