



SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA ULUSLARARASI AKADEMİK ÇALIŞMALAR VE TEORİK BİLGİLER-XI

EDİTÖRLER

Dr. Öğr. Üyesi Şule MELEK

Öğr. Gör. Dr. Fatma KARAGÖZOĞLU



SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA ULUSLARARASI AKADEMİK ÇALIŞMALAR VE TEORİK BİLGİLER-XI

EDİTÖRLER

Dr. Öğr. Üyesi Şule MELEK

Öğr. Gör. Dr. Fatma KARAGÖZOĞLU

YAZARLAR

Prof. Dr. Aydın Şükrü BENGÜ

Prof. Dr. Sema GÜRGÖZE

Doç. Dr. Z. Figen ANTMEN

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÇOBAN

Op. Dr. Faruk BAŞDOĞAN

Öğr. Gör. Dr. Buket ARICI

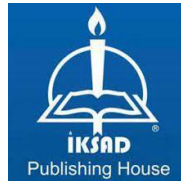
Öğr. Gör. Mahmut ÇOBAN

Arş. Gör. Dr. Şölen ZENGİN

Dr. Gizem BAŞDOĞAN

Arş. Gör. Zahide Yusra YILDIZ

Doktora Öğrencisi Kübra ARANCI



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 Pubicator: 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: 978-625-378-376-1
Cover Design: İbrahim KAYA
November / 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

Dr. Öğr. Üyesi Şule MELEK ve Öğr. Gör. Dr. Fatma KARAGÖZOĞLU ... 1

BÖLÜM 1

SU VE SAĞLIĞIMIZ İÇİN ÖNEMİ

Prof. Dr. Aydın Şükrü BENGÜ, Öğr. Gör. Mahmut ÇOBAN,
Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÇOBAN.....3

BÖLÜM 2

KAROTİS PLAKLARINA GÜNCEL YAKLAŞIM (2025)

Dr. Gizem BAŞDOĞAN, Op. Dr. Faruk BAŞDOĞAN.....13

BÖLÜM 3

ÇOK KRİTERLİ KARAR VERME YÖNTEMLERİNİN SAĞLIK SİSTEMLERİNDE UYGULAMA ALANLARI

Arş. Gör. Dr. Şölen ZENGİN, Doç. Dr. Z. Figen ANTMEN35

BÖLÜM 4

GİZLİ KAHRAMAN MAGNEZYUM

Prof. Dr. Sema GÜRGÖZE, Arş. Gör. Zahide Yusra YILDIZ45

BÖLÜM 5

BİR ARI ÜRÜNÜ OLARAK PROPOLİSİN FARKLI HASTALIKLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Öğr. Gör. Dr. Buket ARICI63

BÖLÜM 6

SAĞLIKTA DİJİTALLEŞME VE YAPAY ZEKA: TÜRKİYE ÖRNEĞİ

Prof. Dr. Aydın Şükrü BENGÜ, Öğr. Gör. Mahmut ÇOBAN,
Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÇOBAN.....89

BÖLÜM 7

SAĞLIK SİSTEMLERİNDE ÇOK KRİTERLİ KARAR VERME YÖNTEMLERİ

Arş. Gör. Dr. Şölen ZENGİN, Doç. Dr. Z. Figen ANTMEN99

BÖLÜM 8

NANOFİBER TEKNOLOJİSİNİN REJENERATİF TIPTA KULLANIMI: MEVCUT DURUM VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Doktora Öğrencisi Kübra ARANCI.....107

BÖLÜM 9

DOĞAL BİR BİYOMATERYAL OLARAK BAL MUMU: BİLEŞİMİ, ETKİLERİ VE KULLANIM ALANLARI

Öğr. Gör. Dr. Buket ARICI135

ÖNSÖZ

Sağlık bilimleri alanı, günümüzde farklı disiplinlerden elde edilen bilgilerin bir araya gelmesiyle sürekli olarak gelişmekte ve dönüşmektedir. Beşeri ve veteriner tıp, biyoteknoloji, beslenme, mühendislik, dijital sağlık gibi pek çok alan, insan ve hayvan sağlığını koruma, geliştirme ve iyileştirme hedefinde ortak bir paydada buluşmaktadır. Bu durum sağlık bilimlerini çok yönlü ve bütüncül bir araştırma alanı haline getirmektedir.

Bu eser sağlık bilimleri alanındaki güncel gelişmeleri farklı bir perspektifle ele alarak hem temel hem de uygulamalı bilimlerde yürütülen çalışmalara katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Kitapta farklı bilimsel alanlardan gelen araştırmacıların katkılarıyla oluşturulmuş özgün bölümler yer almakta ve her biri kendi alanında bilimsel derinlik ve yenilik unsurları taşımaktadır. Eser akademisyenler, araştırmacılar ve öğrenciler için güncel bilgiye erişim sağlayan kapsamlı bir kaynak olma niteliği taşımaktadır.

Bu eserde emeği geçen tüm yazarlarımıza ve yayınevine bilimsel literatüre olan değerli katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Kitabın bilimsel bilgi birikiminin artmasına ve geleceğe yönelik araştırma vizyonlarının gelişmesine katkı sağlaması dileğiyle.

EDİTÖRLER

Dr. Öğr. Üyesi Şule MELEK

Öğr. Gör. Dr. Fatma KARAGÖZOĞLU

BÖLÜM 1

SU VE SAĞLIĞIMIZ İÇİN ÖNEMİ

Prof. Dr. Aydın Şükrü BENGÜ¹, Öğr. Gör. Mahmut ÇOBAN¹,

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÇOBAN²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17568799>

¹ Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, Türkiye
abengu@bingol.edu.tr, Orcid: 0000-0002-7635-4855,
mcoban@bingol.edu.tr, Orcid: 0009-0005-8205-1076

² Bingöl Üniversitesi Solhan Sağlık Hizmetleri MYO, Türkiye ccoban@bingol.edu.tr,
Orcid: 0000-0003-1141-544X

GİRİŞ

Su, yeryüzündeki tüm canlılar için en temel yaşam kaynağıdır. İnsan vücudunun büyük bir kısmı sudan oluşmakta olup, bu oran yaş, cinsiyet, vücut kompozisyonu ve sağlık durumuna göre değişiklik göstermektedir. Doğumda vücut ağırlığının %75-85'ini oluşturan su, yetişkinlikte %60-70'e, obez bireylerde ise yağ kitlesinin artması nedeniyle %45-55'e kadar düşebilmektedir (Kermen, 2016; Pehlivan vd., 2017).

Suyun vücuttaki temel işlevleri arasında besin öğelerinin taşınması, metabolik reaksiyonlara katılması, vücut ısısının düzenlenmesi, eklemlerin kayganlığının sağlanması ve atık maddelerin vücuttan uzaklaştırılması yer almaktadır (Baysal, 2013; Ersoy vd., 2008).

Dehidratasyon ve Belirtileri

Vücuttan su kaybının yerine konulamaması durumu "dehidratasyon" olarak adlandırılır. Sadece %1'lik bir sıvı kaybı bile baş ağrısı, yorgunluk, unutkanlık ve kalp atış hızında artış gibi belirtilere yol açabilmektedir (Kermen, 2016). Daha ileri düzeydeki sıvı kayıpları ise böbrek fonksiyon bozuklukları, kabızlık, üriner sistem taşları, hipertansiyon ve hatta ölümle sonuçlanabilmektedir (Ertuğ, 2011; Baysal, 2013).

Dehidratasyonun en önemli erken uyarı sinyali susama hissidir; ancak özellikle yaşlı bireylerde, bebeklerde, kronik hastalığı olanlarda ve sporcularda susama mekanizması yeterli derecede duyarlı olmayabilir. Bu nedenle susama hissi beklenmeden düzenli su tüketimi alışkanlığı edinmek büyük önem taşımaktadır (Kermen, 2016).

Vücut ağırlığının yüzdesel oranı olarak su kaybının sebep olduğu sonuçlar tablo 1'de verilmiştir (Güneş vd. 2015) .

Tablo 1: Vücut ağırlığının yüzdesel oranı olarak su kaybının sebep olduğu sonuçlar (Güneş vd. 2015).

Su Kaybı	Oluşan Bozukluk Durumu
% 1	Susuzluk hissi, ısı düzeninin bozulması
% 2	Isı artması, artan susuzluk hissi
% 3	Vücut ısı düzeninin ileri derecede bozulması, aşırı susuzluk hissi
% 4	Fiziksel performansın % 20-30 düşmesi
% 5	Baş ağrısı, yorgunluk, bitkinlik
% 6	Halsizlik, titreme, üşüme
% 7	Fiziksel aktivite devam ederse bayılma durumu
% 8-10	Soluk almada güçlük, kan yoğunluğunda artma, bilinç kaybı
% 11-20	Ölüm

Susuzlukla İlişkili Hastalıklar

Yetersiz su tüketimi ile birçok akut ve kronik hastalık arasında anlamlı ilişkiler bulunmaktadır:

Böbrek Hastalıkları: Kronik dehidratasyon, böbrek taşı oluşumunun en önemli risk faktörlerinden biridir. Yetersiz sıvı alımı idrarı konsantre hale getirerek mineral birikimini ve taş oluşumunu kolaylaştırmaktadır (Borghi vd., 1996). Ayrıca, uzun süreli susuzluk kronik böbrek hastalığı gelişim riskini artırabilmektedir (Clark vd., 2016).

Üriner Sistem Kanseri: Yetersiz sıvı tüketimi ile mesane kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Yeterli su tüketimi, mesane mukozasının kanserojen maddelere maruziyet süresini ve konsantrasyonunu azaltarak koruyucu etki göstermektedir (Hemelt & Hu, 2010; Jiang vd., 2008).

Kardiyovasküler Hastalıklar: Dehidratasyon kan hacminin azalmasına ve kanın koyulaşmasına neden olarak kalp üzerindeki yükü artırmaktadır. Kronik susuzluk hipertansiyon gelişimine katkıda

bulunabilmekte ve koroner arter hastalığı riskini artırabilmektedir (Stookey, 2005).

Nörolojik ve Bilişsel Fonksiyonlar: Hafif düzeyde dehidratasyonun bile dikkat, konsantrasyon, kısa süreli hafıza ve yürütücü işlevler üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (Adan, 2012). Özellikle yaşlı bireylerde dehidratasyon delirium riskini önemli ölçüde artırmaktadır.

Metabolik Hastalıklar: Yetersiz su tüketimi ile tip 2 diyabet riski arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Dehidratasyonun insülin direncini artırabileceği ve kan şekeri regülasyonunu bozabileceği düşünülmektedir (Roussel vd., 2011).

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları: Kronik kabızlığın en yaygın nedenlerinden biri yetersiz sıvı alımıdır. Yeterli su tüketimi bağırsak hareketlerini düzenlemekte ve divertiküloz gibi hastalıkların önlenmesine katkı sağlamaktadır (Kiely & Lembo, 2000).

Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları: Eklem kıkırdığının büyük kısmı sudan oluşmaktadır. Yetersiz hidrasyon eklem ağrılarına ve osteoartrit semptomlarının şiddetlenmesine neden olabilmektedir (Baysal, 2013).

Su Tüketimini Etkileyen Faktörler

Bireylerin su tüketim davranışları üzerinde cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, fiziksel aktivite alışkanlıkları ve çevresel koşullar gibi birçok faktör etkili olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, kadınların su tüketim davranışları konusunda erkeklere göre daha olumlu tutum sergiledikleri, düzenli spor yapan bireylerin ise su tüketimine daha fazla dikkat ettikleri belirlenmiştir (Pehlivan vd., 2017). Ayrıca, hastanede yatan bireylerin normal yaşamlarına kıyasla daha az su tükettikleri, bunun nedenleri arasında iştahsızlık, ağrı, bulantı, hastane koşullarının yetersizliği ve hareketsizlik nedeniyle sıvı ihtiyacının hissedilmemesi gibi faktörlerin yer aldığı tespit edilmiştir (Ertuğ, 2011).

Günlük Su İhtiyacı ve Karşılama Yolları

Yetişkin bir bireyin günlük ortalama 2-3 litre (8-10 su bardağı) su tüketmesi önerilmektedir (Ersoy vd., 2008; Ertuğ, 2011). Bu miktar, sıcak hava, yoğun fiziksel aktivite, ateşli hastalıklar ve gebelik-emzirme dönemlerinde artış

gösterebilmektedir. Sıvı ihtiyacı suyun yanı sıra ayran, süt, çorba, meyve ve sebzeler gibi su içeriği yüksek besinlerle de karşılanabilmektedir. Ancak kafeinli ve alkollü içeceklerin diüretik etkileri nedeniyle sıvı kaybını artırabileceği unutulmamalıdır (Ersoy vd., 2008; Kermen, 2016). İdrar renginin açık sarı olması, vücuttaki sıvı dengesinin yeterli olduğunun en önemli göstergesidir (Kermen, 2016).

Su İhtiyacını Belirleyen Faktörler ve Hesaplama Yöntemleri

Yaş ve Vücut Su Oranı İlişkisi: Yaşamın farklı dönemlerinde vücuttaki su oranı önemli ölçüde değişmektedir:

- Yenidoğan: %75-85
- Bebek (1 yaş): %65-70
- Çocuk (5-12 yaş): %60-65
- Yetişkin (18-50 yaş): %55-60
- Yaşlı (65+ yaş): %45-55

Bu azalmanın temel nedeni, yaşla birlikte yağ dokusunun artması ve kas dokusunun azalmasıdır (Kermen, 2016).

Günlük Su İhtiyacının Hesaplanması: bunun için üç yöntem vardır. Bunlar;

1. Vücut Ağırlığına Göre Hesaplama: en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir;

- Yetişkinler: 30-35 mL/kg/gün
- Çocuklar: 50-60 mL/kg/gün
- Bebekler: 150 mL/kg/gün şeklinde hesaplanır.

Örnek: 70 kg ağırlığındaki bir yetişkin için; $70 \text{ kg} \times 35 \text{ mL/kg} = 2.450 \text{ mL/gün}$ (Ersoy vd., 2008)

2. Yaş ve Cinsiyete Göre Öneriler:

- 19-30 yaş erkek: 3.7 litre/gün
- 19-30 yaş kadın: 2.7 litre/gün
- 31-50 yaş erkek: 3.5 litre/gün
- 31-50 yaş kadın: 2.7 litre/gün
- 51-70 yaş erkek: 3.2 litre/gün
- 51-70 yaş kadın: 2.6 litre/gün

- 70+ yaş erkek: 3.0 litre/gün
- 70+ yaş kadın: 2.5 litre/gün (Institute of Medicine, 2005)

3. Enerji Harcamasına Göre Hesaplama:

- Yetişkinler için 1 mL/kcal, Bebekler için 1.5 mL/kcal olacak şekilde hesaplanır.

Örnek: Günlük 2000 kcal enerji harcayan birey için $2000 \text{ kcal} \times 1 \text{ mL/kcal} = 2000 \text{ mL/gün}$ (Kermen, 2016)

Cinsiyet Farklılıkları:

Araştırmalar, kadın ve erkeklerin su tüketim davranışları arasında farklılıklar olduğunu göstermektedir. Pehlivan ve arkadaşlarının (2017) Malatya'da yaptığı çalışmada, kadınların su tüketim davranışları ölçeğinden aldıkları puanların (49.3 ± 10.58) erkeklere göre (47.92 ± 11.21) daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak, Ertuğ'un (2011) hastane çalışmasında erkek hastaların (2100 mL/gün) kadın hastalardan (1900 mL/gün) daha fazla sıvı tükettiği gözlemlenmiştir.

Özel Durumlar ve Ayarlamalar:

Gebelik ve Emzirme:

- Gebelik halinde +300 mL/gün şeklinde
- Emzirme süresince 600-700 mL/gün miktarında günlük su alımı artırılması gerekmektedir. (Kermen, 2016)

Fiziksel Aktivite:

- Hafif aktivitelerde +500-700 mL/gün
- Orta şiddetli aktivite +1000-1500 mL/gün
- Yoğun aktivitelerde ise +2000 mL/gün veya daha fazla su alımı yapmak gerekir. Bunu bir örnekle açıklayacak olursak; 80 kg ağırlığındaki sporcu için

Temel ihtiyaç: $80 \times 35 = 2800 \text{ mL}$

Antrenman: +1500 mL

Toplam: 4300 mL/gün (Ersoy vd., 2008)

İklim Koşulları:

- Sıcak ve kuru iklim: +500-1000 mL/gün
- Yüksek rakım: +1000-2000 mL/gün

Pratik Değerlendirme Yöntemleri

İdrar Rengi İndeksi:

- Açık sarı (1-3): Yeterli hidrasyon
- Koyu sarı (4-6): Hafif dehidratasyon
- Kahverengi (7-8): Ciddi dehidratasyon

Vücut Ağırlığı Değişimi: Egzersiz öncesi ve sonrası vücut ağırlığı farkı;

Kayıp (kg) $\times$ 1.5 = Telafi edilmesi gereken sıvı miktarı (litre) şeklinde hesaplanır.

Örnek: Antrenmanda 1 kg kayıp olduğunda; $1 \text{ kg} \times 1.5 = 1.5$ litre ek sıvı ihtiyacı (Ersoy vd., 2008)

Sonuç

Su, yaşamın sürdürülmesi ve sağlığın korunması için vazgeçilmez bir unsurdur. Yetersiz tüketimi, birçok akut ve kronik sağlık sorununa zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenle, bireylerin günlük yeterli miktarda su tüketmeleri, susama hissini beklemeden düzenli aralıklarla su içmeleri ve sıvı alımını destekleyecek sağlıklı beslenme alışkanlıkları edinmeleri büyük önem taşımaktadır. Toplumsal düzeyde ise su tüketiminin önemi konusunda farkındalık yaratacak eğitim programlarının yaygınlaştırılması ve özellikle hastane, okul, iş yeri gibi toplu yaşam alanlarında suya erişimin kolaylaştırılması gerekmektedir.

Su ihtiyacı kişiye özgü olup, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite düzeyi ve çevresel faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Bireylerin kendi ihtiyaçlarını doğru şekilde belirleyebilmeleri için basit hesaplama yöntemlerini kullanmaları ve vücutlarının sinyallerine dikkat etmeleri büyük önem taşımaktadır.

Kaynakça

- Adan, A. (2012). Cognitive performance and dehydration. *Journal of the American College of Nutrition*, 31(2), 71-78.
- Baysal, A. (2013). Su ve sağlığımız. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 41(3), 191-193.
- Borghì, L., Meschi, T., Amato, F., Novarini, A., & Giannini, A. (1996). Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5-year randomized prospective study. *The Journal of Urology*, 155(3), 839-843.
- Clark, W. F., Sontrop, J. M., Huang, S. H., Gallo, K., & Garg, A. X. (2016). Hydration and chronic kidney disease progression: a critical review of the evidence. *American Journal of Nephrology*, 43(4), 281-292.
- Ertuğ, N. (2011). Hastaların su ve diğer sıvıları tüketme durumu. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(4), 47-53.
- Ersoy, G., Akyol, A., & Bilgiç, P. (2008). Fiziksel aktivite, beslenme ve sağlıklı yaşam. *Sağlık Bakanlığı Yayınları*.
- Güneş, N., Tanrıverdi, M., & Polat, Ü. (2015). Temel veteriner biyokimya (4. baskı). *Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi*.
- Hemelt, M., & Hu, Z. (2010). Fluid intake and the risk of bladder cancer: Results from the South and East China case-control study on bladder cancer. *International Journal of Cancer*, 127(3), 638-645.
- Jiang, X., Castelao, J. E., Groshen, S., Cortessis, V. K., Shibata, D. K., & Conti, D. V. (2008). Water intake and bladder cancer risk in Los Angeles County. *International Journal of Cancer*, 123(7), 1649-1656.
- Kermen, S. (2016, 16 Ağustos). Yaşamın vazgeçilmez bileşeni: Su. *Herkese Bilim Teknoloji Dergisi*.
- Kiely, D. K., & Lembo, T. (2000). Development of constipation in nursing home residents. *Diseases of the Colon & Rectum*, 43(7), 940-943.
- Pehlivan, E., Mete, B., Bektaş, D., Bayat, S., & Kart, A. (2017). Malatya ilinde yaşayan genç yetişkinlerin su tüketim davranışlarının değerlendirilmesi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 74(Ek-1), 135-142.
- Roussel, R., Fezeu, L., Bouby, N., Balkau, B., Lantieri, O., & Alhenc-Gelas, F. (2011). Low water intake and risk for new-onset hyperglycemia. *Diabetes Care*, 34(12), 2551-2554.

- Stookey, J. D. (2005). High prevalence of plasma hypertonicity among community-dwelling older adults: results from NHANES III. *Journal of the American Dietetic Association*, 105(8), 1231-1239.
- Institute of Medicine. (2005). *Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate*. National Academies Press.

BÖLÜM 2

KAROTİS PLAKLARINA GÜNCEL YAKLAŞIM (2025)

Dr. Gizem BAŞDOĞAN¹, Op. Dr. Faruk BAŞDOĞAN²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17569497>

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye.
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4840-4167> gizembasdogan@sdu.edu.tr

²Osmaniye Devlet Hastanesi,Kardiyovasküler Cerrahi,Osmaniye, Türkiye. ORCID ID:
<https://orcid.org/0009-0009-5873-1555> farukbasdogan@gmail.com

1. Giriş

Serebrovasküler olaylar tüm dünyada mortalite ve morbidite oranlarını en fazla etkileyen sebepler arasında yer alır (Khaku ve Tadi, 2025). Karotis arterlerindeki aterosklerotik plaklar, özellikle internal karotis arter bifürkasyonunda oluşan darlıklar, tüm iskemik inmelerin yaklaşık %20'sinden sorumlu tutulmaktadır (Sacco, 2001). Karotis arterin serebral dolaşım için merkezi anatomide olması nedeniyle bu bölgedeki bir plak rüptürü veya trombozu, serebral dolaşımda ani tıkanıklık ve inme kliniği ile sonuçlanabilir. Bu nedenle karotis plaklarının tespiti ve etkin yönetimi, inme riskini azaltmada önemlidir.

Son yıllarda karotis hastalığı değerlendirmesinde gelişen teknoloji ve yeni bilimsel çalışmalar ışığında önemli değişiklikler yaşanmaktadır. Klasik yaklaşım yalnızca darlık oranına dayalı cerrahi kararlar içerirken, günümüzde görüntüleme teknolojilerindeki ilerleme sayesinde plak içeriği, plak yapısı, inflamatuvar süreçler ve neovaskülarizasyon gibi parametreler klinik değerlendirmeye dahil edilmiştir (Cheng ve ark., 2022). Risk faktörlerine (İnme risk faktörleri : Tablo1) yönelik medikal tedavi seçenekleri (yüksek doz statinler, etkin kan basıncı kontrolü, antitrombotik tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri) sayesinde inme riski oranında belirgin oranda azalmıştır. Özellikle asemptomatik karotis stenozlu olgularda, uygun medikal tedavi altında yıllık inme oranlarının geçmişe kıyasla yarı yarıya düştüğü bildirilmektedir. Bu durum asemptomatik klinik seyir gösteren plaklarda tedavi modalitelerinin revize edilmesi ve invaziv tedavi gerekliliği kriterlerinin değişmesine neden olmuştur. Ayrıca, karotis stenti (carotid artery stenting CAS) geliştirilerek karotis endarterektomi (Carotid endarterectomy, CEA) cerrahisine alternatif minimal invaziv bir yöntem sunulmuştur. Ancak komplikasyon profillerinin farklı olması (CEA'de perioperatif miyokard enfarktüsü riski biraz daha yüksek, CAS'de ise minör inme riski yüksek) CEA ve CAS seçimlerinde tartışma oluşturmaktadır. Bu sebeple optimal tedavi seçeneğinin belirlenmesi için hasta bazında risk ve fayda değerlendirmesi önemlidir.

Güncel kılavuzlar ve çalışmalar, “kırılgan plak (vulnerable plaque)” kavramını öne çıkarmaktadır (Sary ve ark., 1995; Redgrave ve ark., 2006; Saba ve ark., 2019; Saba ve ark., 2021). Sadece darlığın derecesi değil, plağın yapısına ve biyolojik aktiviteside klinik yaklaşım olarak önemlidir. Plak

yüzeyinde düzensizlik ve ülserasyon, plak içi kanama (intraplaque hemorrhage, IPH), geniş lipid merkezi ve yoğun inflamasyon varlığı gibi özellikler, inme riski için önemli kriterlerdendir (Van de Bouwhuijsen ve ark., 2012; Saba ve ark., 2021). Sonuç olarak, karotis arter plaklarına güncel yaklaşım; anatomik lokalizasyon + darlık derecesi + plak karakteri + semptom varlığı + hastanın genel risk profili ve eşlik eden hastalıkları gibi çok boyutlu bir değerlendirmeye yapılarak, her hasta için bireysel tedavi modalitesi belirlemektir.

2. Patofizyoloji

Karotis aterosklerozu en sık karotis bifürkasyonunda ve proksimal internal karotis arterde, hemodinamik stresin yüksek olduğu lokalizasyonlarda gelişir. Temel patofizyoloji, diğer aterosklerotik süreçlere benzer, endotel hasarı ile başlayan ve lipid birikimi, inflamatuvar süreçler ve fibrozis ile karakterizedir. Hastalığın oluşumunda etkili başlıca risk faktörleri arasında hipertansiyon, lipid metabolizması bozuklukları, sigara kullanımı, diabetes mellitus ve ileri yaş bulunmaktadır. Çeşitli sebeplerle arterde oluşan endotel disfonksiyonu, Low-density lipoprotein (LDL) kolesterolün intimada birikimi ve oksidasyonu ile inflamatuvar süreçler başlar zamanla fibröz bir başlık (fibrous cap) ile örtülü aterom plağına dönüşür (Libby ve ark., 1996; Kullo ve ark., 1998; Kolodgie ve ark., 2001). Plak stabilitesi değerlendirmesi fibrous cap kalınlığına ve plak içi bileşime bağlıdır (Lie ve ark., 2006). Kalın fibrotik başlığa ve daha az lipid çekirdeğe sahip aterom stabil plak, ince bir fibrotik başlığa, büyük lipid çekirdeğe ve yoğun inflamasyona sahip aterom kırılğan(vulnerable) plak şeklinde değerlendirilir (Kolodgie ve ark., 2001; Saba ve ark., 2021).

Karotis plaklarının serebrovasküler olay mekanizmaları embolik ve hemodinamik şeklinde iki ana gruba ayrılır. İlk mekanizma kırılğan bir plakta fibrous cap hasarı veya yüzey ülserasyonu plak üzerinde trombüse neden olur ve bu trombüsün parçaları serebral arterlere embolize olarak iskemik inmeye yol açabilir (Mechtouff ve ark., 2021). İkinci mekanizma olarak, çok ileri derecede bilateral karotis stenozu gibi durumlarda serebral hipoperfüzyon sonucu hemodinamik inme gelişebilir; ancak bu mekanizma, embolik olana kıyasla nadirdir (Derdeyn, 2003).

Plak morfolojisine dair çalışmalar, plak histolojik yapısının inme riskini belirlemede önemli olduğunu ortaya koymuştur. Plak içerisine kanama

(intraparankimal hemoraji) ,yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ince fibrous cap ve büyük nekrotik lipid merkez yüksek risk kabul edilir (Saba ve ark., 2021). Yapılan çalışmalarda sadece darlık derecesini değil, plak yapısını hedef alan bireysel tedavi yaklaşımının önemini ortaya koymaktadır.

Özetle, hastanın semptom durumu ve plakta patofizyolojik risk belirteçlerinin (örn. intraplaque hemoraji, ülserasyon, inflamasyon) saptanması, hastanın ileride inme geçirebileceğini öngörmede kritik rol oynamaktadır (Mechtouff ve ark., 2021).

Tablo 1: Karotis plak risk faktörü (Boehme ve ark., 2017).

Yaş	İleri yaşla birlikte damar duvarı elastikiyetini kaybeder, aterosklerotik plak riski artar.
Cinsiyet	Erkeklerde, östrojen etkisinden dolayı menopoza öncesi kadınlara göre daha yüksek risk; menopoza sonrası risk eşitlenir.
Hipertansiyon	Endotel hasarına neden olarak plak oluşumuna etki eder.
Dislipidemi (yüksek LDL, düşük HDL)	LDL kolesterol damar duvarında birikir, HDL düşüklüğü temizleme kapasitesini azaltır.
Sigara kullanımı	Nikotin ve karbon monoksit endotel fonksiyonunu bozar, inflamasyonu artırır.
Diyabetes mellitus	Glikozun yüksekliği damar iç yüzeyine zarar verir, oksidatif stres ve lipid birikimi artar.

Obezite	Viseral yağ dokusu inflamatuvar mediatörleri artırarak ateroskleroza destekler.
Fiziksel inaktivite	Egzersiz eksikliği, lipid profili ve insülin direncini olumsuz etkiler.
Aile öyküsü (genetik yatkınlık)	Prematür ateroskleroz öyküsü olan bireylerde risk artar.
Kronik inflamasyon / otoimmün hastalıklar	İnflamatuvar sitokinler aterosklerotik süreci hızlandırır.
Yüksek homosistein düzeyi	Endotel hasarına ve tromboz eğilimine yol açar.
Alkol tüketimi	Aşırı alkol tüketimi hipertansiyon ve dislipidemi riskini artırır.
Stres	Sempatik aktivite ve kortizol düzeylerinin kronik artışı endotel disfonksiyonuna neden olur.

3. Tanısal Yaklaşım

Klinik değerlendirme ilk adımdır. Karotis stenoza çoğu zaman klinik olarak sessizdir; pek çok asemptomatik hasta, başka nedenle yapılan tetkiklerde veya muayenede boyunda üfürüm duyulması üzerine yapılan taramalarda tesadüfen tanı alır. Semptomatik hastalarda ise sıklıkla geçici iskemik atak (Transient ischemic attack, TIA) veya minor inme şeklinde semptomlar gözlenir. Kontralateral vücutta güçsüzlük, uyuşma, konuşma bozukluğu veya ipsilateral amaurosis fugax (tek gözde geçici görme kaybı) olabilir. Klinik olarak böyle nörolojik semptom varlığında karotis arter değerlendirilmelidir, çünkü semptomatik hastada ilk 2 hafta içinde tekrarlayan inme riski yüksektir ve tanı konulup hızlı müdahale planlanmalıdır (Derdeyn, 2003; Chaturvedi ve Bruno, 2010).

Karotis plaklarının tanısında ve darlık derecesinin belirlenmesinde çeşitli görüntüleme yöntemleri (Tablo 2 de özetlenmiştir) kullanılır (İsmail ve ark., 2023).

Doppler Ultrasonografi (Doppler USG): Karotis stenozu taramasında ilk tercih edilen yöntemdir. Non-invaziv pratik ve ucuzdur pik sistolik hız ölçümü ile darlık derecesi yaklaşık olarak hesaplanır ve plak yapısı hakkında temel bilgi verir (Lee, 2023). Uygulayıcı bağımlıdır kalsifik plak ve yüksek yerleşimli bifurkasyon durumlarında değerlendirme optimal değildir (Shalhub ve Aburahma, 2022).

Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA) ve Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA): İnvaziv olmayan anjiyografik yöntemler olarak kullanılır. BTA ile yüksek çözünürlükle damarın lümenini ve kalsifikasyonları değerlendirebilirken MRA, özellikle kontrastlı veya time-of-flight teknikleriyle akımı görüntüleyerek darlığı ortaya koyar (Saba ve ark., 2014). Her iki yöntem de, cerrahi veya stent planlanan hastalarda lezyonun tam anatomisini, uzunluğunu ve eşlik edebilecek intrakraniyal darlıkları değerlendirmek için önemlidir (Shalhub ve Aburahma, 2022). Özellikle BTA, karotisi ve beyin damarlarının durumunu da aynı incelemede göstererek cerrahi planlamaya yardımcı olur. MRA ise radyasyon ve iyotlu kontrast kullanmaması avantajıyla bazı hastalarda tercih edilebilir.

Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA): Altın standart referans invaziv yöntemdir. İşlem yaklaşık %1 oranında inme riski taşır günümüzde DSA genellikle tanısıl amaçla rutin kullanılmaz (Derdeyn, 2003). DSA'nin en önemli avantajı, gerçek zamanlı yüksek çözünürlüklü görüntü sunması ve gerekli durumlarda endovasküler tedaviye olanak tanımasıdır (Chaturvedi ve Bruno, 2010).

Yüksek Çözünürlüklü MRI Plak Görüntülemesi: plak içeriğini (lipid çekirdek, kalsiyum, hemoraji varlığı) ayırt edebilir. Özellikle T1 ağırlıklı “black-blood” MRI sekanslarında intraplaque hemoraji yüksek sinyal olarak görülür ve bu bulgu, plak rüptürü riskinin yüksek olduğunu düşündürür (Saba ve ark., 2014).

Kontrastlı Ultrasonografi (CEUS) : Plak içindeki neovaskülarizasyon gösterilebilir; yoğun anjiyogenez ve yeni damar ağı, plağın inflamatuvar aktivitesinin bir göstergesidir ve kırılğan plak ile ilişkilendirilir (Saba ve ark., 2014).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Karotis arter hastalıklarında henüz **rutinde** kullanılmamaktadır. Ancak **araştırma merkezlerinde yüksek riskli hastalarda**, özellikle **plak stabilitesi ve tedavi yanıtının izlenmesi** amacıyla kullanılmaktadır (Tarkin ve ark., 2014). Yeni geliştirilen **spesifik PET izotopları** (örneğin 18F-NaF, 68Ga-DOTATATE), sadece inflamasyonu değil, **mikrokalsifikasyon** ve **anjiyogenez** süreçlerini de değerlendirebilmektedir (Tarkin ve ark., 2014). Bu durum gelecekte PET-CT'nin **kişiselleştirilmiş inme risk sınıflamasında** kullanılabileceğini işaret etmektedir.

Yüksek çözünürlüklü MRI plak görüntülemesi ve kontrastlı ultrasonografi (CEUS) teknikleri günümüzde yaygın tarama amaçlı kullanılsa da, seçilmiş merkezlerde yüksek riskli plakları belirlemek seçilmiş vakalarda kullanılmaktadır

Tanısal değerlendirmede, elde edilen bulgularla risk profili belirlenir. Semptomatik ya da asemptomatik olduğuna bakılır, darlık derecesi yüzdesel olarak genelde Kuzey Amerika Semptomatik Karotis Endarterektomi(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial ,NASCET) çalışmasına göre hesaplanır ve plağın morfolojik özellikleri ile birlikte her hasta için bireysel olarak inme riski ve invaziv girişim endikasyonu değerlendirilir. Güncel kılavuzlar hastalarda tedavi değerlendirmesi yaparken sadece darlık yüzdesini esas almayıp muhakkak karotis arter risk skorunu(Carotid Artery Risk, CAR, Tablo 3) dikkate almayı vurgulamaktadır.Özellikle asemptomatik yüksek derece darlığı olan hastalarda tedavi kararının bireyselleştirilmesi önemlidir. Avrupa Kardiyoloji Derneği (European cardiology society, ESC) 2024 kılavuzu da, genel popülasyonda karotis darlığı için yaygın tarama yapılmamasını önermiştir. Bunun yerine, yüksek riskli alt gruplarda seçici tarama değerlendirilmelidir.

Tablo 2: Karotis arter hastalıklarında görüntüleme

Yöntem	Prencip	Avantajlar	Dezavantajlar	Klinik Kullanım
Doppler USG (Lee, 2023; Shalhub ve Aburahma, 2022)	Kan akım hızı ve yönü Doppler etkisiyle ölçülür.	Hemodinamik bilgi, non-invaziv.	Anatomik detay az, türbülans etkisi.	Stenoz derecesi ve akım analizi.
BT Anjiyografi (Shalhub ve Aburahma, 2022)	İyotlu kontrast ve X-ışını ile damar kesitleri.	Hızlı, yüksek çözünürlük.	Radyasyon, kontrast nefropatisi riski.	Stenoz, kalsifikasyon analizi.
MR Anjiyografi (Shalhub ve Aburahma, 2022; Saba ve ark., 2014)	Manyetik alanla kontrastsız veya kontrastlı damar görüntüsü.	Radyasyon yok, yumuşak doku kontrastı.	Pahalı, uzun süre, artefakt riski.	Plak yapısı, intraplak hemoraji tespiti.
PET-BT (Tarkin ve ark., 2014)	Radyoaktif ajanlarla metabolik aktivite analizi.	İnflamasyon ve aktivite göstergesi.	Maliyetli, düşük çözünürlük, radyasyon.	Aktif, inflamatuvar plakların saptanması.
Gelişmiş MRI (High-Resolution MRI) (Saba ve ark., 2014)	“Black-blood” T1 sekanslarıyla plak yapısının yüksek çözünürlükte değerlendirilmesi.	Lipid çekirdek, kalsifikasyon, intraplaque hemoraji gibi bileşenleri ayırabilir; radyasyon içermez.	Pahalı, uzun süre, hareket artefaktlarına duyarlı.	Yüksek riskli plakların ve rüptür olasılığının belirlenmesi.
Kontrastlı Ultrasonografi (CEUS) (Saba ve ark., 2014)	Mikrobaloncuk kontrast ajanları ile plak içi neovaskülarizasyonun görüntülenmesi.	Plak inflamasyonu ve anjiyogenez hakkında bilgi sağlar; non-invazivdir.	Operatör bağımlı, sınırlı penetrasyon.	İnflamatuvar aktivitesi yüksek, kırılğan plakların saptanması.

Tablo 3:CAR (Nicolaidis ve ark., 2023)

Risk Faktörü	Tanım / Kriter	Risk Düzeyi
Yaş	≥ 65 yaş	Orta-Yüksek
Cinsiyet	Erkek	Orta
Hipertansiyon	$\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi	Yüksek
Diyabetes Mellitus	HbA1c $\geq 6.5\%$ veya tedavi öyküsü	Yüksek
Dislipidemi	LDL ≥ 130 mg/dL veya statin kullanımı	Orta-Yüksek
Sigara Kullanımı	Aktif veya son 5 yıl içinde bırakmış	Yüksek
Aile Öyküsü	Erken kardiyovasküler hastalık öyküsü	Orta
Obezite	BMI ≥ 30 kg/m ²	Orta
Plak Morfolojisi	İntraplak hemoraji, ince fibröz kapak, lipid çekirdek	Yüksek
İnflamatuvar Aktivite	Yüksek CRP veya PET-CT’de FDG tutulumu	Yüksek

4. Tedavi Yöntemleri

Karotis plaklarının tedavisinde temel yaklaşımlar medikal (konservatif) tedavi ve revaskülarizasyon yöntemleridir. Revaskülarizasyon da kendi içinde cerrahi (karotis endarterektomisi) ve endovasküler (karotis stentleme) şeklinde ikiye ayrılır. Hangi tedavi kombinasyonunun seçileceği, hastanın semptom durumu, darlık derecesi, plak özellikleri, cerrahi risk profili ve yaşam beklentisi gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir

4.1 Medikal Tedavi (Konservatif Yönetim)

Medikal tedavi, karotis aterosklerozlu tüm hastaların yönetiminde köşe taşdır ve revaskülarizasyon seçeneğinden bağımsız optimum şekilde uygulanmalıdır. Medikal yaklaşımın amacı, mevcut plağın stabilize edilmesi, yeni plak oluşumunun engellenmesi ve tromboembolik olay riskinin azaltılmasıdır (Kleindorfer ve ark., 2021; Aboyans ve ark.,2023). Tedavi de temel yaklaşımlar:

- **Antitrombotik Tedavi:** Karotis arterde belirgin plak varlığında (semptomatik olsun veya olmasın) genellikle antitrombotik tedavi endikedir. Antiplatelet ilaçlar ilk seçenektir. Tek ajan tedavide düşük doz aspirin (75–100 mg/gün) en yaygın kullanılanıdır ve ESVS 2023 kılavuzu, asemptomatik karotis stenoza hastalarda birinci basamak olarak düşük doz aspirini önermektedir (Aboyans ve ark.,2023). Aspirin intoleransı olanlarda veya kontrendike durumlarda klopidoğrel (75 mg/gün) alternatiftir.Semptomatik hastalarda ise, özellikle TIA veya minör inme sonrası erken dönemde, kısa süreli çift antiplatelet tedavi önerilmektedir. Bu, yüksek inme riski bulunan akut dönemde 21 gün boyunca aspirin + klopidoğrel kullanımı, ardından idame için tek antiplatelete geçiş şeklindedir (Kleindorfer ve ark., 2021).
- **Lipid Düşürücü Tedavi:** Yüksek doz statin tedavisi, karotis hastalığı dahil tüm aterosklerotik hastalık durumlarında standarttır. Statinler, LDL kolesterolü düşürerek plaklarda lipid içeriğini azaltır ve pleiotropik etkileriyle plağın inflamasyonunu azaltıp stabilizasyonunu sağlar. Güncel kılavuzlar, karotis stenoza hastalarda LDL hedefinin en az <70 mg/dL (ya da <1.8 mmol/L) olmasını önermektedir (Mach ve ark., 2019). Avrupa vasküler cerrahi derneği (European Society for Vascular Surgery, ESVS) semptomatik hastalarda LDL hedeflerine maksimum tolere statin ile ulaşamazsa öncelikle ezetimibe (10 mg/gün) eklenmesini Class I öneri olarak vermiştir (Aboyans ve ark.,2023). Yine bu kılavuz, statin + ezetimib kombinasyonuna rağmen LDL istenen düzeylere (<~70 mg/dL) inmezse veya hasta statinleri tolere edemezse, PCSK9 inhibitörü biyolojik tedavilerinin düşünülmesini önermektedir. PCSK9 inhibitörleri (ör. evolocumab, alirocumab) LDL düzeylerini dramatik biçimde düşürmekte ve bazı veriler aterosklerotik plak hacmini küçülttebildiğini de göstermektedir (Sabatine ve ark., 2017).
- **Kan Basıncı Kontrolü:** Hipertansiyon ateroskleroz gelişiminde ve inme riskinde başlıca risk faktörlerinden biridir. Karotis stenoza hastalarda kan basıncı hedefi <140/90 mmHg olmakla beraber, tolerans ve yaş dikkate alınarak 80 yaş altında <130/80 mmHg 80 yaş ve üzerinde <150/90 mmHg hedefleri idealdir (Whelton ve ark.

2018). Antihipertansif olarak ACE inhibitörleri/ARB'ler ve tiyazid türü diüretikler sık kullanılır; bunlar inme sekonder korunmasında da etkilidir. Kan basıncının etkin kontrolü, plak üzerindeki hemodinamik stresi azaltarak rüptür riskini azaltmaya katkıda bulunur.

- **Diyabet ve Metabolik Kontrol:** Diabetes mellitus ateroskleroza hızlandırır ve küçük damar dolaşımını bozarak karotis plaklarından kaynaklanan inmelerin klinik seyrini de ağırlaştırabilir .Diyabetik karotis hastalarında sıkı glisemik kontrol (HbA1c ~%7 civarı) önerilir (ElSayed ve ark., 2022). Ayrıca insülin direnci ve metabolik sendromla mücadele için kilo kontrolü, sağlıklı beslenme önemlidir
- **Yaşam Tarzı Değişiklikleri:** Sigara kullanımının bırakılması mutlak gerekliliktir; sigara aterosklerozun en önemli geri döndürülebilir risk faktörüdür ve bırakılmasıyla inme riski belirgin azalır. Diyet düzenlemesi (Akdeniz diyeti gibi, doymuş yağdan fakir, liften zengin beslenme), düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı kilonun korunması ve alkol tüketiminin sınırlandırılması genel prensiplerdir (Estruch ve ark., 2018). Ayrıca, obstrüktif uyku apnesi gibi ek riskler mevcutsa tedavisi inme riskini azaltabilir.

Yoğun medikal tedavi, karotis hastalığında bazen tek başına yeterli olabilmektedir. Bu nedenle, medikal tedavi her hastada en agresif biçimde uygulanmalı; revaskülarizasyon kararı ise medikal tedaviye rağmen riskin yüksek olduğu durumlarda değerlendirilmelidir (Aboyans ve ark.,2023).

4.2 Cerrahi Tedavi: CEA

Karotis endarterektomisi (CEA), aterosklerotik plakla daralmış karotis arterin cerrahi olarak açılarak plak ve intima tabakasının çıkarılması işlemidir. 1950'lerden beri uygulanan bu cerrahi, randomize kontrollü çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış bir tedavidir (Barnett ve ark., 1991). Temel amacı, beyne giden kan akım yolunu genişletmek ve plak kaynaklı embolileri ortadan kaldırmaktır. CEA'in etkinliği hastanın semptom durumuna ve darlık derecesine göre değişir (Aboyans ve ark.,2023).

Semptomatik Karotis Stenoza: *Kuzey Amerika Semptomatik Karotis Endarterektomi Çalışması* (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, NASCET) ve *Avrupa Karotis Cerrahisi Çalışması*

(European Carotid Surgery Trial, ECST) çalışmalarında, <6 ay içinde ipsilateral TIA/inme öyküsü olan hastalarda CEA'nin sonucu dramatik şekilde iyileştirdiği gösterildi(31). %70–99 arası ciddi semptomatik stenozlarda CEA, medikal tedaviye kıyasla 2 yılda inme riskini ~%17'den ~%7'ye düşürmüştür (mutlak risk azalması ~%10). Bu nedenle uluslararası kılavuzlar, uygun hastada (beklenen perioperatif komplikasyon oranı < %6 ise) semptomatik $\geq$ %70 darlıkta CEA'yi Class I endikasyon ile önermektedir (Aboyans ve ark.,2023). Orta dereceli (%50–69) semptomatik stenoz için fayda daha sınırlı olmakla birlikte özellikle erkek cinsiyet, ciddi semptom (minor inme vs. TIA) ve kısa süre önce (<2 hafta) atak geçirmiş olmak gibi durumlarda CEA'nin yararlı olabileceği gösterilmiştir (Barnett ve ark., 1991). Bu grupta karar bireyselleştirilir; kılavuzlar %50–69 stenozu “hastaya göre endarterektomi düşünülebilir” (Class IIa) şeklinde ifade eder. %50'den az semptomatik darlığı olanlarda ise cerrahinin yararı gösterilememiştir, bu hastalara sadece medikal tedavi uygulanır.

Semptomatik hastalarda bir diğer kritik nokta, zamandır. İskemik olay sonrası en kısa sürede tercihen ilk iki hafta içinde endarterektomi yapılması, rekürren inmeleri önlemek açısından önem taşır (Aboyans ve ark.,2023). Zira en yüksek risk, olaydan hemen sonraki günler ve ilk haftalarda gözlenir. Güncel kılavuzlar, uygun hastalarda semptom başlangıcından itibaren ilk 14 gün içinde cerrahinin yapılmasını önermektedir

Asemptomatik Karotis Stenozu: Asemptomatik olgularda ise CEA'nin etkinliği daha tartışmalıdır. ACAS ve ACST çalışmaları, %60–99 darlıklarda inme riskini 5 yılda %11'den %5'e indirdiğini göstermiştir. Ancak modern medikal tedavinin başarısıyla birlikte bu fark azalmış ve güncel kılavuzlar sadece yüksek risk kriterleri taşıyan (ör. hızlı progresyon, ülserasyon, sessiz infarkt varlığı) seçilmiş hastalarda cerrahiye önermektedir (Aboyans ve ark.,2023).

Perioperatif komplikasyon oranları, semptomatik olgularda <%6, asemptomatiklerde <%3 olmalıdır. Komplikasyonlar arasında en önemlisi inmedir; ayrıca kraniyal sinir hasarı ve miyokard enfarktüsü de gözlenebilir.

Kılavuzlar, semptomatik CEA'de <%6, asemptomatikte < %3 komplikasyon oranlarını hedef almaktadır (Aboyans ve ark.,2023). Diğer komplikasyonlar arasında kraniyal sinir hasarı (%5'ten az, genelde geçici – en

sık hipoglossal sinir etkilenir), yaradan hematoma veya enfeksiyon ve miyokard enfarktüsü sayılabilir. Özellikle ileri yaştaki hastalarda anestezi ve cerrahi stres altında kardiyak olaylar görülebilir; bu yüzden perioperatif dönemde beta-bloker veya uygun profilaksi ile kalp hızı-tansiyon kontrolü önemlidir. Lokal (bölgesel) anestezi altında CEA yapılması, genel anesteziye göre nörolojik monitorizasyonu kolaylaştırdığı ve hemodinamik dalgalanmaları azalttığı için birçok merkezde tercih edilmektedir.

Bazı anatomik ve klinik durumlar, CEA'yi teknik olarak zorlaştırabilir veya riskini artırabilir (bu durumlar “yüksek riskli CEA” olarak adlandırılır). Örneğin, yüksek bifürkasyonlu (C2 seviyesinin üstünde) lezyonlar, kısa boyunlu veya radyasyon almış “zor boyun” anatomisi, önceki CEA (re-stenoz) durumları cerrahiyi güçleştirir (Aboyans ve ark.,2023). Ayrıca ciddi kalp yetmezliği, sol ventrikül disfonksiyonu, son 6 haftada geçirilmiş MI, stabil olmayan anjina gibi durumlar genel anestezi riskini yükseltir (Nicolaides ve ark., 2023). Bu gibi hallerde, CEA yerine CAS tercih edilmesi gündeme gelebilir. Yine karşı taraf karotis oklüzyonu varlığı CEA sonrası serebral perfüzyonu zora sokarak perioperatif inme riskini bir miktar artırabilir. Her vaka için cerrah, anatomik zorluk ve hasta risk faktörlerini değerlendirerek en iyi yöntemi seçmelidir; ESVS kılavuzu böyle durumlarda vaka bazında karar verilmesini önermektedir (Mach ve ark., 2019).

CEA'nin uzun dönem etkinliği yüksektir. Başarılı bir endarterektomi sonrası aynı tarafta inme riski belirgin düşer ve genellikle sadece karşı taraf yeni lezyonlar veya kardiyembolik nedenler risk oluşturur. Endarterektomi yapılan yerde re-stenoz gelişimi bazı hastalarda (özellikle genç hastalar veya yaygın aterosklerotik diyatezi olanlar) görülebilir. Re-stenoz oranları 5 yılda %10-15 civarındadır ve genelde asemptomatiktir; ancak ciddi re-stenoz semptom yaratırsa yeniden girişim (opere tarafa stent veya re-endarterektomi) gerekebilir (Brott ve ark., 2011).

Özetle, CEA özellikle semptomatik yüksek dereceli karotis darlığında altın standart tedavi olarak kabul edilir ve yaşam kurtarıcı etkiye sahiptir (Barnett ve ark., 1991; Aboyans ve ark.,2023). Asemptomatik hastalarda ise seçilmiş durumlarda faydalı olabilir ancak evrensel bir yaklaşım değildir

4.3 Endovasküler Tedavi: CAS

Karotis arter stentlemesi (CAS), kateter aracılığıyla karotis arter darlığına stent yerleştirilerek lümenin açılması işlemidir. Boyunda kesi

yapılmaz, bunun yerine çoğunlukla femoral arter yoluyla kateter ilerletilir (Brott ve ark., 2011). İlk olarak 1990'ların sonunda kullanılmaya başlanmış ve 2000'lerde yaygınlaşmıştır. CAS, cerrahiye alternatif minimal invaziv bir işlemdir. Genellikle transfemoral yolla yapılır ve embolik olayları önlemek amacıyla emboli koruyucu cihazlar eşlik eder. CAS'ın en önemli avantajları, genel anestezi gerektirmemesi, iyileşme sürecinin kısa olması ve kraniyal sinir hasarı riskinin düşük olmasıdır. Ancak, özellikle ileri yaş hastalarda aortik ark ve karotis kıvrımlarında manipülasyon sırasında emboli riski artmaktadır (Howard ve ark., 2016).

CREST çalışması, CAS ve CEA'nın uzun dönem etkinliğinin benzer olduğunu, ancak CAS'te perioperatif inme, CEA'de ise perioperatif miyokard infarktüsü riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (Brott ve ark., 2011).

Son yıllarda geliştirilen **TCAR** (Transcarotid Artery Revascularization) tekniği, boyundan doğrudan arter girişimi ve ters akım koruma sistemi ile emboli riskini azaltmakta ve transfemoral CAS'e göre daha düşük perioperatif inme oranları sunmaktadır. Bu yönüyle özellikle yaşlı ve anatomik olarak uygun hastalarda tercih edilmeye başlanmıştır (Kashyap ve ark., 2022).

CAS genellikle yüksek cerrahi riski bulunan hastalarda alternatif olarak önerilmektedir. Ancak CAS için de belirli anatomik kısıtlılıklar (ör.ağır kalsifikasyon, Type III aortik ark) işlemi zorlaştırabilir (Aboyans ve ark.,2023). Bu nedenle tedavi yöntemi seçimi, multidisipliner bir konsey tarafından hastaya özel belirlenmelidir (Brott ve ark., 2010; Aboyans ve ark.,2023).

5. SONUÇ

Revaskülarizasyon tekniklerinde yenilikler devam etmektedir. Karotis plaklarının yönetiminde güncel eğilim, hastaya özgü bir strateji belirlemektir. Zamanla medikal tedavi olanakları, cerrahi ve endovasküler teknikler gelişmektedir. Asemptomatik hastalarda genel yaklaşım konservatif yönde evrilirken, semptomatik hastalarda hızlı ve etkin müdahale hala en kritik adımdır. Yeni kanıtlarla birlikte kılavuzlar da değişmekte; örneğin yakın gelecekte asemptomatik stenozlarda invaziv tedavi endikasyonlarının daha da kısıtlanması olasıdır. Her hasta için karar verilirken, karotis plağının özellikleri, hastanın genel sağlık durumu, komorbiditeleri ve tercihleri de göz önüne alınmalıdır. Karotis arter stenozunun tedavi planı multidisipliner bir yaklaşımla

ele alınmalı; nöroloji, kardiyoloji, vasküler cerrahi ve radyoloji uzmanlarının ortak kararıyla bireyselleştirilmelidir.

KAYNAKÇA

- Aboyans, V., Ricco, J. B., Bartelink, M. L., Björck, M., Brodmann, M., Cohnert, T., ... & Kolh, P. (2023). European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 65(1), 7–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.09.005>
- Barnett, H. J. M., Taylor, D. W., Eliasziw, M., Fox, A. J., Ferguson, G. G., Haynes, R. B., ... & Hachinski, V. C. (1991). Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *New England Journal of Medicine*, 325(7), 445–453. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108153250701>
- Boehme, A. K., Esenwa, C., & Elkind, M. S. (2017). Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circulation Research*, 120(3), 472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
- Brott, T. G., Halperin, J. L., Abbara, S., Bacharach, J. M., Barr, J. D., Bush, R. L., ... & American Heart Association/American Stroke Association. (2011). 2011 ASA/AHA guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke*, 42(8), e464–e540. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e31820a565d>
- Brott, T. G., Hobson, R. W., Howard, G., Roubin, G. S., Clark, W. M., Brooks, W., ... & CREST Investigators. (2010). Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *New England Journal of Medicine*, 363(1), 11–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912321>
- Chaturvedi, S., & Bruno, A. (2010). Evidence-based management of carotid artery disease. *Neurology*, 75(18 Suppl 1), S27–S33. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f2a2b3>
- Cheng, S. F., van Velzen, T. J., Gregson, J., Richards, T., Jäger, H. R., Simister, R., Kooi, M. E., de Borst, G. J., Pizzini, F. B., Nederkoorn, P. J., Brown, M. M., & Bonati, L. H. (2022). The 2nd European Carotid Surgery Trial (ECST-2): Rationale and protocol for a randomized clinical trial comparing immediate revascularisation versus optimised medical therapy alone in patients with symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Trials*, 23(1), 606. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06429-z>

- Derdeyn, C. P. (2003). Cerebral hemodynamics in carotid occlusive disease. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 24(8), 1497–1499. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0582>
- ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., ... & Gabbay, R. A. (2022). Introduction and methodology: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes care*, 46(Suppl 1), S1.
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., ... & PREDIMED Study Investigators. (2018). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New England Journal of Medicine*, 378(25), e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
- Howard, G., Roubin, G. S., Jansen, O., Hendrikse, J., Halliday, A., Fraedrich, G., ... & Brott, T. G. (2016). Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: A meta-analysis. *The Lancet*, 387(10025), 1305–1311. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01309-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01309-4)
- Ismail, A., Ravipati, S., Gonzalez-Hernandez, D., Mahmood, H., Imran, A., Munoz, E. J., ... & Siddiqui, H. F. (2023). Carotid artery stenosis: a look into the diagnostic and management strategies, and related complications. *Cureus*, 15(5).
- Kashyap, V. S., King, A. H., Liang, P., Dholakia, R., Lin, P. H., Bechara, C. F., ... & Schermerhorn, M. L. (2022). A multi-institutional analysis of transcarotid artery revascularization (TCAR) versus transfemoral carotid stenting (TFCAS). *Journal of Vascular Surgery*, 75(6), 1860–1871.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.10.086>
- Khaku, A. S., & Tadi, P. (2025). Serebrovasküler hastalık. In StatPearls [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430927/>
- Kleindorfer, D. O., Towfighi, A., Chaturvedi, S., Cockroft, K. M., Gutierrez, J., Lombardi-Hill, D., ... & Williams, L. S. (2021). 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*, 52(7), e364–e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>

- Kolodgie, F. D., Burke, A. P., Farb, A., Gold, H. K., Yuan, J., Narula, J., et al. (2001). İnce kapaklı fibroaterom: Hassas bir plak türü: Akut koroner sendromların başlıca öncü lezyonu. *Current Opinion in Cardiology*, 16(5), 285–292. <https://doi.org/10.1097/00001573-200109000-00006>
- Kullo, I. J., Edwards, W. D., & Schwartz, R. S. (1998). Hassas plak: Patobiyoloji ve klinik çıkarımlar. *Annals of Internal Medicine*, 129(12), 1050–1060. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00010>
- Lee, W. (2023). Carotid duplex ultrasound: Interpretations and clinical applications. *Annals of Clinical Neurophysiology*, 25(2), 77–90. <https://doi.org/10.14253/acn.2023.25.2.77>
- Li, Z. Y., Howarth, S. P., Tang, T., & Gillard, J. H. (2006). How critical is fibrous cap thickness to carotid plaque stability? A flow-plaque interaction model. *Stroke*, 37(5), 1195–1199. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000217331.61083.3b>
- Libby, P., Geng, Y. J., Aikawa, M., Schoenbeck, U., Mach, F., Clinton, S. K., Sukhova, G. K., & Lee, R. T. (1996). Macrophages and atherosclerotic plaque stability. *Current Opinion in Lipidology*, 7(5), 330–335. <https://doi.org/10.1097/00041433-199610000-00012>
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., ... & Tokgozoglu, L. (2019). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 41(1), 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Mechtouff, L., Rascle, L., Crespy, V., Canet-Soulas, E., Nighoghossian, N., & Millon, A. (2021). A narrative review of the pathophysiology of ischemic stroke in carotid plaques. *Annals of Translational Medicine*, 9(14), 1208. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7490>
- Nicolaidis, A. N., Kakkos, S. K., Griffin, M., Geroulakos, G., Ioannidou, E., & Tegos, T. (2023). Carotid Artery Risk (CAR) score for identifying patients at low risk of recurrent stroke. *Stroke*, 54(6), 1812–1820. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.041632>
- Redgrave, J. N., Lovett, J. K., Gallagher, P. J., et al. (2006). Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms. *Circulation*, 113(19), 2320–2328. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589044>

- Saba, L., Agarwal, N., Cau, R., Gerosa, C., Sanfilippo, R., Porcu, M., Montisci, R., Cerrone, G., Qi, Y., Balestrieri, A., Lucatelli, P., Politi, C., Faa, G., & Suri, J. S. (2021). Review of imaging biomarkers for the vulnerable carotid plaque. *JVS—Vascular Science*, 2, 149–158. <https://doi.org/10.1016/j.jvssci.2021.03.001>
- Saba, L., Anzidei, M., Marincola, B. C., Piga, M., Raz, E., Bassareo, P. P., ... & Wintermark, M. (2014). Imaging of the carotid artery vulnerable plaque. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 4(4), 290–301. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2014.06.03>
- Saba, L., Saam, T., Jäger, H. R., Yuan, C., Hatsukami, T. S., Saloner, D., et al. (2019). Imaging biomarkers of vulnerable carotid plaques for stroke risk prediction and their potential clinical implications. *The Lancet Neurology*, 18(7), 559–572. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30171-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30171-6)
- Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., ... & FOURIER Steering Committee. (2017). Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 376(18), 1713–1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal615664>
- Sacco, R. L. (2001). Clinical practice. Extracranial carotid stenosis. *New England Journal of Medicine*, 345(16), 1113–1118. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp011227>
- Shalhub, S., & Aburahma, A. F. (2022). Quantifying carotid stenosis: History, current applications, and future directions. *Life*, 14(1), 73. <https://doi.org/10.3390/life14010073>
- Sary, H. C., Chandler, A. B., Dinsmore, R. E., et al. (1995). Definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation*, 92(5), 1355–1374. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.5.1355>
- Tarkin, J. M., Joshi, F. R., & Rudd, J. H. F. (2014). PET imaging of inflammation in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, 11(8), 443–457. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.80>
- van den Bouwhuisen, Q. J., Vernooij, M. W., Hofman, A., Krestin, G. P., van der Lugt, A., & Witteman, J. C. (2012). Determinants of magnetic resonance imaging detected carotid plaque components: The Rotterdam

- Study. European Heart Journal, 33(2), 221–229.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr227>
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E. Jr., Collins, K. J., Himmelfarb, C. D., ... & Wright, J. T. Jr. (2018). 2017 ACC/AHA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. Journal of the American College of Cardiology, 71(19), e127–e248.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>
- Yuan, C., & Kerwin, W. S. (2004). MRI of atherosclerosis. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 19(6), 710–719. <https://doi.org/10.1002/jmri.20054>

BÖLÜM 3

ÇOK KRİTERLİ KARAR VERME YÖNTEMLERİNİN SAĞLIK SİSTEMLERİNDE UYGULAMA ALANLARI

Arş. Gör. Dr. Şölen ZENGİN¹, Doç. Dr. Z. Figen ANTMEN²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17569515>

¹ Tarsus Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Endüstri Mühendisliği Bölümü, Mersin, Türkiye. solenzengin@tarsus.edu.tr, orcid id: 0000-0003-2309-4954

² Çukurova Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Endüstri Mühendisliği Bölümü, Adana, Türkiye. fantmen@cu.edu.tr, orcid id: 0000-0001-8475-1300

1. GİRİŞ

Sağlık sistemleri toplum için hayati öneme sahip olmakla birlikte refah seviyesinin yükselmesinde de kritik bir rol oynamaktadır. Teknolojide yaşanan hızlı gelişmeler sağlık sistemlerini de etkilemekte ve her sektörde olduğu gibi sağlık sektöründe de rekabet gücü kazanmak önemli hale gelmektedir. Dolayısı ile sağlık sistemlerinde alınacak stratejik kararlar rekabet gücünü destekleyici rol oynamaktadır. Sağlık yöneticileri bu nedenle alacakları stratejik karar aşamasında bir bilimsel karar verme yöntemine başvurma ihtiyacı duymaktadır. Çok Kriterli Karar Verme (ÇKKV) yöntemleri sağlık sistemlerinde stratejik ve operasyonel karar almada etkili olan ve sık tercih edilen analiz araçlarındandır. ÇKKV yöntemleri, karmaşık problemlerin çözümünde kullanılan ve karar verme aşamasında verilen kararın kalitesinin arttırılmasında tercih edilen analiz yöntemleridir (Zavadskas ve Turskis, 2010). Bu yöntemlerle karar verici optimum çözüme ulaşmayı hedeflemektedir (Pomerol ve Romero, 2000). ÇKKV yöntemleri, sağlık sistemlerinde birçok alanda kullanılmaktadır; bunlar arasında özellikle sağlık performans değerlendirmesi, hastane yeri seçimi ve bölgesel planlama, yoğun bakım ve acil servis yönetimi, tıbbi cihaz ve ekipman seçimi, sağlıkta sürdürülebilirlik ve çevresel kararlar, ilaç ve tedavi yöntemleri seçimi, sağlık personeli planlaması ve atamaları, hasta önceliklendirme ve triaj yönetimi gibi alanlar yer almaktadır. Bu çalışmada, sağlık sistemlerinde ÇKKV yöntemlerinin kullanım alanları sağlık performans değerlendirmesi, hastane yeri seçimi ve bölgesel planlama, yoğun bakım ve acil servis yönetimi, tıbbi cihaz ve ekipman seçimi ve sağlıkta sürdürülebilirlik ve çevresel kararlar başlıkları altında ele alınmıştır.

2. SAĞLIK SİSTEMLERİNDE ÇKKV YÖNTEMLERİ

Sağlık sistemleri birçok alt bileşen içermesi kaynaklı yönetimi karmaşık ve zordur. Bu karmaşıklığı azaltmak ve yönetimi daha etkin bir seviyeye taşımak için sistemi etkileyen tüm alt bileşenlerin aynı anda değerlendirilmesi sistemin bütünlüğü açısından önemlidir. Tüm alt kriterleri eş zamanlı değerlendirme açısından ÇKKV yöntemleri sağlık sistemlerinde sık tercih edilen yöntemler arasındadır.

Son yıllarda sağlık sistemleri karar verme süreçlerinde karşılaşılan problemlerin belirsizlik ve zorluk durumu giderek artmaktadır. Klasik ÇKKV yöntemlerinin kullanımı bazı durumlarda yetersiz gelmektedir. Bu nedenle,

modern ve hibrit ÇKKV yaklaşımları, geleneksel yöntemlerin sınırlamalarını aşmak ve belirsizlikleri daha etkili bir şekilde yönetmek amacıyla geliştirilmiştir. Karar verme problemlerinde, belirsizliklerin bulunduğu ve sayısal olarak ifade edilemeyen subjektif değerlendirme kriterlerinin yer aldığı ortamları daha iyi modelleyebilmek amacıyla Bulanık ÇKKV teknikleri (Bulanık Analitik Hiyerarşi Prosesi (AHP) ve Bulanık Pozitif Negatif İdeal Çözüm Yöntemi (Technique for Order of Preference by Similarity to Ideal Solution, TOPSIS)) geliştirilmiştir. Bunun yanı sıra, farklı yöntemlerin güçlü yönlerini bir araya getirerek karar sürecini daha güçlü ve dengeli hale getiren entegre modeller de kullanılmaktadır.

Entegre modeller, birden fazla klasik yöntemin avantajlarının birleştirilmesi ile elde edilir. Örnek olarak AHP-TOPSIS ve Oran Analizine Dayalı Çok Amaçlı Optimizasyon (Multi-Objective Optimization by Ratio Analysis, MOORA)- Karmaşık Orantılı Değerlendirme Yöntemi (Complex Proportional Assessment, COPRAS) kombinasyonları verilebilir. Modern yaklaşımlarda sıkça kullanılan yöntemler arasında Bulanık AHP, Bulanık TOPSIS, AHP-TOPSIS, MOORA-COPRAS, genetik algoritma tabanlı ÇKKV ve yapay sinir ağı destekli yöntemler bulunmaktadır. Bu teknikler hem nicel hem de nitel kriterlerin aynı çerçevede değerlendirilmesine olanak sağlar. Hibrit yaklaşımlar, özellikle kriterler arasında çelişki olan ve çok sayıda paydaşın bulunduğu karar problemlerinde oldukça etkilidir. Genel olarak, modern ve hibrit ÇKKV yöntemleri, belirsizlik ve karmaşıklığın yoğun olduğu güncel karar problemleri için daha esnek, güvenilir ve uyarlanabilir çözümler sunmaktadır. Sağlık sistemlerinde klasik, bulanık ve hibrit ÇKKV yöntemleri problemlerin çözümünde sıklıkla kullanılmaktadır. Sağlık sistemlerinde ÇKKV tekniklerinin uygulama alanlarından örnekler sonraki bölümde açıklanmıştır.

3. SAĞLIK SİSTEMLERİNDE ÇKKV YÖNTEMLERİ UYGULAMA ALANLARI

Sağlık alanında alınacak bir karar, süreci ve sonuçları açısından kritik öneme sahiptir. ÇKKV yöntemleri, sağlık sistemlerinde karmaşık ve çok boyutlu karar problemlerini çözmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemler sayesinde sağlık sistemlerinin karmaşık ve belirsiz süreçlerinin modellenmesi ve geliştirilmesi sağlanmaktadır. Bu nedenle, hastaneler ve sağlık kurumları stratejik ve operasyonel kararlarında ÇKKV tekniklerinden

giderek daha fazla yararlanmaktadır. Araştırmacılar tarafından sağlık kararları için ÇKKV yaklaşımına yönelik öneriler ve bu alandaki çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir (Broekhuizen ve ark., 2015). Sağlık alanında ÇKKV yöntemlerinin uygulamalarını daha kapsamlı bir şekilde incelemek amacıyla, bu alanda yapılan çalışmalar sağlık performans değerlendirmesi, hastane yeri seçimi ve bölgesel planlama, yoğun bakım ve acil servis yönetimi, tıbbi cihaz ve ekipman seçimi ve sağlıkta sürdürülebilirlik ve çevresel kararlar başlıkları altında gruplanmış ve özetlenmiştir.

3.1. Sağlık Performans Değerlendirmesi

Sağlık performans değerlendirmesi kapsamında sağlık kurumlarının performans değerlendirmesi ve sağlık hizmeti veren kuruluşlarda görev yapan sağlık performanslarının değerlendirilmesinde ÇKKV yöntemlerinden sıkça yararlanılmaktadır. Çünkü iyi bir performans değerlendirmesi yapmak için birden fazla kriter aynı anda değerlendirilmek durumundadır. Bu süreçte hastaneler için kalite göstergeleri, hasta memnuniyeti, kaynak kullanım oranı gibi kriterler değerlendirilirken; sağlık çalışanı performans değerlendirmesinde bilgi, tecrübe, tedavi verme süresi gibi kriterler ön planda tutulmaktadır. Bu alanda literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Hibrit ÇKKV yaklaşımları ile Covid-19 karşısında devlet kamu sağlık sistemlerinin etkinliğinin incelenmesi (Pan ve ark., 2022), sağlık performans değerlendirmesi ve hizmet kalitesi (Singh ve Prasher, 2019).

3.2. Hastane Yeri Seçimi ve Bölgesel Planlama

ÇKKV yöntemleri yeni hastanelerin kurulum aşamasında bir karar destek modeli olarak kullanılmaktadır. Hastane seçim kararının belirlenmesinde birden fazla faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Ulaşılabilirlik, nüfus yoğunluğu, maliyet, çevresel faktörler, teknolojik alt yapı ve donanım, sosyal faktörler önemli kriterlerden bazılarıdır. Miç ve Antmen (2019), Fuzzy TOPSIS ile hastane yeri seçimi; Adalı ve Tuş (2019), TOPSIS, Ortalama Çözümünden Uzaklığa Dayalı Değerlendirme Yöntemi (Evaluation Based on Distance from Average Solution, EDAS) ve Birleşik Uzaklık Tabanlı Değerlendirme Yöntemi (Combinative Distance-Based Assessment, CODAS) yöntemleri ile hastane yeri seçimi; Senvar ve ark., (2016), Bulanık TOPSIS ÇKKV yöntemini kullanarak hastane yeri seçimi problemini ele almıştır.

3.3. Yoğun Bakım ve Acil Servis Yönetimi

Yoğun bakımlar ve acil servisler sağlık kuruluşlarında en kritik hizmet veren bölümler olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle bu iki bölümde performans artışı kritik öneme sahiptir. Literatür incelendiğinde yoğun bakım ve acil servislerde kaynak tahsisi (yatak, ekipman, personel), operasyon yönetimi, hasta bekleme sürelerinin azaltılması, hastaların sitemde geçirdiği toplam sürelerin azaltılması gibi önemli konularda ÇKKV yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu kapsamda, acil servis performansının artırılmasında simülasyon ve ÇKKV yöntemlerinin birlikte kullanıldığı çalışmaların (Eskandari ve ark., 2011) literatürde öne çıktığı görülmektedir.

3.4. Tıbbi Cihaz ve Ekipman Seçimi

Uygun tıbbi cihaz ve ekipmanların seçimi, sağlık hizmetlerinin kesintisiz ve etkin sunumu için önemlidir. Bu nedenle, sağlık kuruluşlarında cihaz ve ekipman seçimi stratejik bir karar verme süreci olarak değerlendirilmektedir. Öztürk ve Tozan (2015), Ivlev ve ark. (2015) ve Barrios ve ark. (2016) tıbbi cihaz ve ekipman seçimi için ÇKKV yöntemlerinden faydalanmıştır.

3.5. Sağlıkta Sürdürülebilirlik ve Çevresel Kararlar

Her sektörde olduğu gibi sağlık sektöründe de sürdürülebilirlik kavramı ön plana çıkmaktadır. Özellikle tıbbi atık yönetimi ve yeşil hastane uygulamaları konusunda literatürde dikkat çeken çalışmalar bulunmaktadır. Bu kapsamda yeni mesafe ölçüsüne dayalı sezgisel bulanık Entropi Yöntemi (Entropy Method, EM)-Adım Adım Ağırlık Değerlendirme Oran Analizi Yöntemi (Step-wise Weight Assessment Ratio Analysis, SWARA)-TOPSIS yaklaşımı ile tıbbi atık artım tekniklerinin değerlendirilmesi (Patel ve ark., 2023) konusunda ÇKKV yöntemlerinden faydalanmıştır.

4. SONUÇ

Bu çalışmada, sağlık sistemlerinde ÇKKV yöntemlerinin kullanım alanları ele alınmış ve beş temel başlık altında incelenmiştir: sağlık performans değerlendirmesi, hastane yeri seçimi ve bölgesel planlama, yoğun bakım ve acil servis yönetimi, tıbbi cihaz ve ekipman seçimi ve sağlıkta sürdürülebilirlik ve çevresel kararlar. Geleceğe dönük olarak, sağlık hizmetlerinde ÇKKV uygulamalarının artırılması, kaynak kullanımının optimizasyonu, hasta memnuniyetinin yükseltilmesi ve çevresel sürdürülebilirlik hedeflerinin

desteklenmesi açısından önem taşımaktadır. Ayrıca, yapay zeka ve veri analitiği ile ÇKKV entegrasyonu, büyük veri ortamlarında ve dinamik sağlık sistemlerinde karar süreçlerini daha etkin hale getirebilir. Bu bağlamda, sağlık yöneticileri ve politika yapıcılar, ÇKKV yöntemlerini stratejik planlama ve operasyonel yönetim süreçlerine entegre ederek hem hizmet kalitesini artırabilir hem de maliyet ve kaynak yönetiminde daha verimli sonuçlar elde edebilirler. Sonuç olarak, sağlık sistemlerinde ÇKKV yöntemlerinin uygulanması hem teorik hem de pratik açıdan değerli olup, gelecekte sağlık karar süreçlerinin daha sistematik, şeffaf ve sürdürülebilir hale gelmesini sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Tuş, A., & Aytaç Adalı, E. (2019). The new combination with CRITIC and WASPAS methods for the time and attendance software selection problem. *Opsearch*, 56(2), 528-538.
- Barrios, M. A. O., De Felice, F., Negrete, K. P., Romero, B. A., Arenas, A. Y., Petrillo, A. (2016). An AHP-TOPSIS Integrated Model for Selecting the Most Appropriate Tomography Equipment. *International Journal of Information Technology and Decision Making*, 15,861–885.
- Broekhuizen, H., Groothuis-Oudshoorn, C. G. M., Van Til, J. A., Hummel, J. M., Ijzerman, M. J. (2015). A Review and Classification of Approaches for Dealing with Uncertainty in Multi-Criteria Decision Analysis for Healthcare Decisions. *Pharmaco Economics*, 33,445–455.
- Eskandari, H., Riyahifard, M., Khosravi, S., & Geiger, C. D. (2011, December). Improving the emergency department performance using simulation and MCDM methods. In *Proceedings of the 2011 winter simulation conference (WSC)* (pp. 1211-1222). IEEE.
- Ivlev, I., Vacek, J., & Kneppo, P. (2015). Multi-criteria decision analysis for supporting the selection of medical devices under uncertainty. *European Journal of Operational Research*, 247(1), 216-228.
- Miç, P., & Antmen, Z. F. (2019). A healthcare facility location selection problem with fuzzy TOPSIS method for a regional hospital. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (16), 750-757.
- Öztürk, N., Tozan, H. (2015). A fuzzy-based decision support model for selecting the best dialyser flux in haemodialysis. *Journal of Healthcare Engineering*, 6,303–324
- Pan, J., Fan, R., Zhang, H., Gao, Y., Shu, Z., & Chen, Z. (2022). Investigating the effectiveness of Government Public Health Systems against COVID-19 by Hybrid MCDM approaches. *Mathematics*, 10(15), 2678.

- Patel, A., Jana, S., & Mahanta, J. (2023). Intuitionistic fuzzy EM-SWARA-TOPSIS approach based on new distance measure to assess the medical waste treatment techniques. *Applied Soft Computing*, 144, 110521.
- Pomerol, J. C. ve Barbara-Romero, S., (2000). “Multicriterion Decision in Management Principles and Practice”, Springer Science and Business Media.
- Senvar, O., Otay, I., & Bolturk, E. (2016). Hospital site selection via hesitant fuzzy TOPSIS. *IFAC-PapersOnLine*, 49(12), 1140-1145.
- Singh, A., Prasher, A. (2019). Measuring healthcare service quality from patients’ perspective: using Fuzzy AHP application. *Total Quality Management & Business Excellence*, 30,284-300.
- Zavadskas, E. K. ve Turskis, Z., “A New Additive Ratio Assessment (ARAS) Method in Multicriteria Decision-Making”, *Technological and Economic Development of Economy*, C.16, S.2, s.159-172, 2010.

BÖLÜM 4

GİZLİ KAHRAMAN MAGNEZYUM

Prof. Dr. Sema GÜRGÖZE¹, Arş. Gör. Zahide Yusra YILDIZ²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17569541>

¹Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye. Mail: syaralioglu@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0003-1231-1431.

²Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye. Mail: zyusra.ekinci@siirt.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-7792-2052.

GİRİŞ

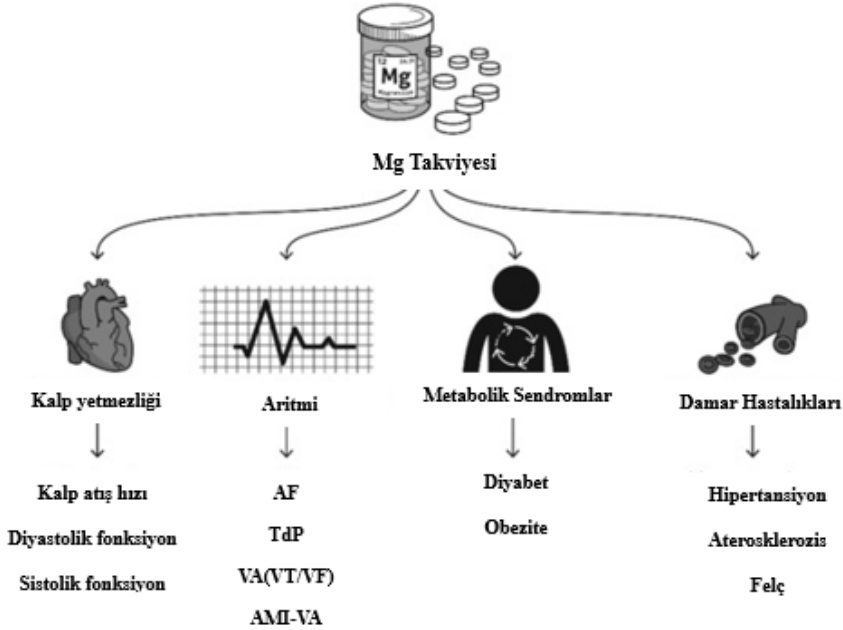
Beşeri ve veteriner hekimlikte yapılan çalışmalar, magnezyum yetersizliğinin birçok hastalık durumuna yol açabileceğini veya katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Araştırma sonuçları magnezyum takviyesinin genellikle göz ardı edildiği ve yeterince kullanılmadığı hipotezini desteklemektedir (De Baaij ve ark.;2015). İnsan vücudunda en bol bulunan dördüncü mineral olan magnezyum 300'den fazla enzimatik sistemde kofaktör veya aktivatör olarak kullanılan temel bir mineraldir. Bu mineral oksidatif fosforilasyon, glikolizis, yağ asidi sentezi ve oksidasyonu, protein sentezi, DNA ve RNA metabolizması da dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde görev alır. Magnezyum düzeyi en yaygın olarak serumda ölçülmekle birlikte, serum magnezyum konsantrasyonları gerçek toplam vücut magnezyum düzeylerini yansıtmayabilir, çünkü sadece %1'i serumda bulunurken %99'u kemikte veya hücre içinde bağlı veya kompleks formda bulunur (Gröber ve ark.; 2015) Bu nedenle, plazma veya serumda ölçülen toplam ve/veya iyonize magnezyum konsantrasyonları vücuttaki toplam magnezyum seviyelerinin güvenilir göstergeleri değildir. Kronik latent magnezyum eksikliğinde, dokularda ve kemiklerde magnezyum içeriği ciddi şekilde azalmasına rağmen kandaki magnezyum seviyeleri normal aralıkta bulunduğundan, vücuttaki toplam magnezyum seviyelerini belirlemek için kandaki magnezyum seviyelerini kullanmak, sağlıklı ve hastalıklı popülasyonlarda magnezyum eksikliğinin hatalı tahmin edilmesine neden olabilir (Pethő ve ark; 2024)

İnsanlarda, kırmızı kan hücresi (RBC) magnezyum düzeyleri genellikle vücut magnezyum durumunu kan magnezyum düzeylerinden daha iyi yansıtır. Kandaki magnezyum düzeyleri azaldığında, hücrelerden magnezyum çekilir. Bu nedenle, magnezyum eksikliği durumunda, kan magnezyum testi normal çıkarken, RBC magnezyum testi vücudun magnezyum durumunun daha doğru bir yansımasını sağlar. RBC magnezyum seviyesinin tam olarak tahmin edilebilmesi için, bireylerin RBC örneklerinin alınmasından önce en az bir hafta boyunca vitamin veya mineral takviyesi kullanmamaları tavsiye edilir. Yetişkinler için önerilen günlük magnezyum miktarı 300-400 mg civarındadır. Diyetle alınan magnezyumun bağırsaktan emilim oranı, tüketilen miktara ve toplam vücut magnezyum durumuna bağlıdır; bağırsaktan alım hem aktif hem de pasif emilim yoluyla gerçekleşir (Razzaque; 2018).

1. Magnezyum Homeostazi

Magnezyum homeostazi renal reabsorpsiyon ve idrarla atılım yoluyla korunur. Magnezyum fazlalığı durumunda renal atılım artarken, eksikliğinde kaybı en aza indirmek için magnezyumun renal alımı artar. Bu tür bir renal korumaya rağmen, serum seviyelerini normal aralıkta tutmak için magnezyum iskelet deposundan da çekilir, bu da normal serum magnezyum seviyelerine bakılmaksızın bireyi osteopeni, osteoporoz veya kırığa yatkın hale getirir (Nielsen; 2016). Hipomagnezeminin en yaygın nedenleri arasında günlük alımın yetersiz olması, gastrointestinal emilimin azalması, renal atılımın artması, tübüler geri emilimdeki azalma, ozmotik diürez veya magnezyum kaybına yol açan bazı ilaçların kullanımı sayılabilir. Diyetle yetersiz düzeyde magnezyum alınmasının ölüm oranı ve kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere birçok sağlık sorunlarının gelişimini, diyabet, felç, kanser ve kemik kırıkları olasılığını artırdığı bulunmuştur (Fang ve ark.;2016). Araştırmalar, yaşlı hastalarda magnezyum yetersizliğinin kemik sağlığı, insülin duyarlılığı, glikozilasyon, kalp ve kan damarı fonksiyonları üzerine olumsuz etkilere yol açabileceğini göstermiştir (Şekil 1). Magnezyum eksikliğinin ayrıca, bilişsel gelişim fonksiyonları ve ruh hali üzerinde de zararlı etkileri olabilir. Bu nedenle, hipomagnezemi önlemek yaşlı hastalarda sağlıklı bir yaşlanma süreci için çok önemlidir (Piano ve ark.;2019). Diyetle magnezyum alımını artırmanın yanı sıra, bazı hastalık durumlarında magnezyum takviyesi gerekebilir. Magnezyum sitrat, magnezyum glisinat, magnezyum treonat ve magnezyum malat dahil olmak üzere çeşitli magnezyum takviyeleri mevcuttur.

Hipermagnezemi belirtileri arasında ise halsizlik, bulantı, baş dönmesi ve konfüzyon yer alır, magnezyum seviyeleri yükseldikçe, reflekslerde azalma, kötüleşen konfüzyon, uyuşukluk, mesane felci, ateş basması, baş ağrısı ve kabızlık gibi ciddi nörolojik semptomlar ve bazen bulanık görme de ortaya çıkabilir. Magnezyum seviyelerinin 12.0 mg/dL'yi aştığı durumlarda, kas felci, paralitik ileus, solunum hızında azalma, düşük kan basıncı ve elektrokardiyogram (EKG) değerlerinde değişiklikler gibi daha ciddi semptomlar yaşanabilir. Magnezyum seviyeleri 15,0 mg/dL'yi aşarsa, koma ve ani kalp durmasına neden olabilir (Aal-Hamad ve ark.; 2023)



Şekil 1: Mg takviyesinin klinik çalışmalarda kalp yetmezliğini, aritmileri, metabolik sendromları, vasküler hastalıkları ve nöronal hastalıkları iyileştirdiği bildirilmiştir. Kısaltmalar: AF, atriyal fibrilasyon; TdP, torsades de pointes; VA, ventriküler aritmiler; VT, ventriküler taşikardi; VF, ventriküler fibrilasyon; AMI, akut miyokard enfarktüsü (Liu ve Dudley Jr; 2020).

2. Diyabet ve Magnezyum

Vücutta magnezyum eksikliği insülin duyarlılığını olumsuz yönde etkiler. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar, düşük serum magnezyum düzeyleri ile gelecekte tip 2 diabetes mellitus gelişimi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, serum magnezyum düzeyi ile hem açlık hem de tokluk kan şekeri değerleri arasında negatif bir korelasyon gözlenmiştir. Kan glukozu ve insülin seviyeleri arttıkça magnezyumun idrar yoluyla atılma olasılığı artar. Aynı şekilde açlık kan şekeri düzeyinin yüksek olması durumunda magnezyum atılımı artarken serum magnezyum düzeyi azalır (McNAIR, 1982). Bu bulgu, magnezyumun glukoz metabolizmasının düzenlenmesindeki potansiyel rolünü vurgularken, diyabetin önlenmesi ve yönetimi için de etkileri olabilir (Kao ve ark.; 1999; Kuppusamy ve ark.; 2022). Diyabet hastalarının alacağı magnezyum takviyesi, insüline duyarlılığı artırarak

kan glikoz düzeylerini iyileştirebilir ve diyabetle ilişkili komplikasyon riskini azaltabilir (Simental-Mendia ve ark.; 2016). Vücutta magnezyum dengesinin korunması, insülin sinyalini, insülin reseptör kinazın fosforilasyonunu, insülinin reseptör sonrası etkilerini, insülin yoluyla glikozun hücre alımını ve glukagonun regülasyonunu sağlamak için çok önemlidir (Saris ve ark.;2000).

3. Kardiyovasküler Mortalite ve Magnezyum

Hipomagnezemi ve kardiyovasküler mortalite arasında pozitif korelasyon olmakla birlikte hipomagnezeminin, mitokondriyal disfonksiyona, oksidatif strese ve inflamasyona neden olduğu söylenmektedir. Yapılan çalışmalarda, hipomagnezeminin ani kardiyak ölüm de dahil olmak üzere kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu (Liu ve Dudley Jr; 2023; Voultsos ve ark.; 2022), magnezyumun kronik böbrek hastalığı (KBH) olan bireylerde vasküler kalsifikasyon ve mortalite üzerine önemli bir rol oynadığı (Zaslow ve ark; 2024) ve bu hastalarda oral magnezyum oksidin koroner arter kalsifikasyonunun ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (Sakaguchi ve ark; 2019). Ayrıca, en düşük mortalite oranı hafif hipermagnezemisi olan hemodiyaliz hastalarında izlenmiştir. Bu bulgular, magnezyumun KBH ve kardiyovasküler hastalıkları olan kişilerde prognozu iyileştirmek için umut verici bir çözüm olabileceğini düşündürmektedir (Sakaguchi, 2022). Ateroskleroz; diyabet, hiperlipidemi veya kronik böbrek hastalığından kaynaklanıyorsa, hipomagnezemi vasküler komplikasyonları daha da kötüleştirir. Bununla birlikte, bunun tersi de doğrudur, yeterli magnezyum takviyesi aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatabilir. Bu sonuçlar, magnezyumun vasküler kalsifikasyonun gelişiminde ve önlenmesinde merkezi bir rol oynadığını doğrulamaktadır.

4. Solunum Hastalıkları ve Magnezyum

Geçmişten günümüze astımlı hastalarda magnezyum takviyesinin solunum semptomlarının şiddetini etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Magnezyum tek başına ağır astım semptomlarını ortadan kaldıramaz. Ancak magnezyumun solunum yolu hastalıklarının tedavisindeki önemi de göz ardı edilemez (Rolla ve ark ;1987; Zaidan ve ark.; 2020). Bugüne kadar yapılan araştırmalar magnezyum ve akciğer hastalıkları arasında bir ilişki olduğunu doğrulamaktadır. Günümüzde de hekimler magnezyum takviyesini bir tedavi

seçeneği olarak sunmaktadırlar. Magnezyumun terapötik kullanımı, COVID-19 pozitif hastalarda tedavi amaçlı yeniden gündeme gelmiştir. Bazı yazarlar, toplum genelinde hipomagnezeminin, COVID-19 pandemisinin ağırlaşmasına katkıda bulunmuş olabileceğini belirtirken (Iotti ve ark.; 2020). COVID-19 pozitif kişilerde enfeksiyonunun şiddeti ve hastanede kalış süresinin uzaması düşük serum magnezyum seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Magnezyumun, bronşiyal düz kas hücrelerinin kasılmasını modüle ettiği ve hava yolları üzerinde anti-enflamatuar etkilere sahip olduğu kabul edilmektedir (Jia ve ark.; 2021; Beigmohammadi ve ark.; 2021).

5. Bağışıklık Sistemi ve Magnezyum

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, hipomagnezeminin bağışıklık sistemini bozarak sistemik inflamasyona yol açabileceğini göstermiştir. Magnezyum eksikliği, doğuştan gelen bağışıklık sistemi içindeki polimorfonükleer lökositleri aktive ederek fagositozu ve oksidatif stresi artırabilir (Mazur ve ark.; 2007; Bussiere ve ark.; 2002). Magnezyum, T yardımcı hücre yapışmasında, immünoglobulin sentezinde, IgM lenfosit bağlanmasında, antikora bağlı sitolizde ve lenfokinlere makrofaj yanıtlarında önemli bir kofaktördür (Dominguez ve ark.;2021). Elde edilen kanıtlar, bir bireyin magnezyum düzeyinin bağışıklık fonksiyonu ile doğrudan ilişkili olduğunu ve magnezyumun bağışıklık savunma mekanizmalarının güçlendirilmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan hastaların önemli bir kısmında hipomagnezemi olduğu belirlenmiştir. Vücuttaki magnezyum eksikliği enflamatuar yanıtı şiddetlendirebilir ve bu da ağır seyreden SARS-CoV-2 hastalığı sırasında görülen sitokin fırtınasında rol oynamış olabilir (Trapani ve ark.; 2022). Magnezyum sadece bağışıklık sisteminin normal işleyişinde hayati bir rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda birçok otoimmün hastalığın aktivitesini de tetikler. Yapılan pek çok çalışmada magnezyum eksikliği ile romatoid artrit arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle, romatoid artritli hastalarda magnezyum eksikliğinin giderilmesi, semptomları hafifletmek için yararlı bir terapötik strateji olabilir (Lee ve ark.; 2020; Luo ve ark.; 2021).

6. Kanser ve Magnezyum

Magnezyum ve kanser arasındaki ilişkinin tanımlanmasında kesin bir sonuca varmayı engelleyen çok sayıda belirsizlik mevcuttur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, magnezyumun tümör büyümesi ve gelişimi üzerinde hem olumlu hem de olumsuz etkileri olduğu izlenmiştir. Spesifik olarak, magnezyum tümör oluşum yerinde büyümeyi engelleyebilirken, çeşitli kemirgen modellerinde metastatik bölgelerde tümör oluşumunu kolaylaştırabilmektedir (Nasulewicz ve ark.; 2004). Daha önce belirtildiği gibi, magnezyum bağışıklık sisteminin normal işleyişinde hayati bir rol oynamaktadır. Genel ve kronik enflamasyonun kanserin büyümesi ve yayılmasında önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Enflamatuvar araçlar, hastalığın erken evrelerinde kanser hücrelerinin çevreye yayılmasını teşvik edebilir. Vücutta magnezyum eksikliği tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 (IL-1) ve IL-6'nın aktivasyonunu tetikleyerek kanser hücrelerinin yayılma olasılığını daha da artırabilir (Colotta ve ark.; 2009). Bazı çalışmalar, hipomagnezeminin kolorektal, pankreas ve meme kanserleri gibi belirli kanser türlerinin riskini artırabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, vücutta magnezyum seviyelerinin korunması hayati önem taşımaktadır (Bagheri ve ark.;2021). Etkili magnezyum takviyesi ile kolorektal karsinom oluşumu ve nüksü önlenabilir (Kumar ve ark.; 2023; Li ve ark.;2023). Serum magnezyum düzeyleri yüksek olan yağlı karaciğer hastalarında kanser gelişme riski önemli ölçüde düşük bulunmuştur (Yu ve ark.; 2023). Aynı şekilde magnezyum alınması artırıldığında primer karaciğer kanseri insidansı azalmıştır (Shah ve ark.; 2021). L-askorbik asit (AA) olarak da bilinen C vitamini, antioksidan ve pro-oksidan özelliklere sahip olup, kanser hücrelerine karşı yalnızca yüksek miktarlarında pro-oksidan etkilidir. Magnezyum AA'in antikanser etkilerini artırabilir (Yu ve ark.; 2023). Deneysel çalışmalara göre, $MgCl_2$ hücre kültüründe apoptozu tetiklemekte, metastatik kanser hücrelerinin göç hızını önemli ölçüde azaltmaktadır (Santos ve ark.; 2018).

7. Nöropsikiyatrik Hastalıklar ve Magnezyum

Çeşitli psikiyatrik hastalıkların varlığı ve derecesi hipomagnezemi ile ilişkili bulunmuştur. Bu gibi hastalarda uykusuzluk, sinirlilik, anksiyete, depresyon, panik atak, psikotik davranış, aşırı uyarılabilirlik, baş ağrısı, baş dönmesi ve titreme semptomları görülebilmektedir (Baj ve ark.; 2020). İnsan

ve hayvan modellerinde, magnezyum eksikliğinin merkezi sinir sisteminde (MSS) hipereksitabiliteye yol açabileceği bildirilmiş, sıçanlarda işitsel uyarıma yanıt olarak artmış aktivite ile birlikte davranışsal değişiklikler gösterilmiştir (Goto ve ark.;1993; Achalia ve ark.; 2018). Total ve iyonize serum magnezyum düzeyleri alzheimer hastalarında düşük ölçülürken (Barbagallo ve ark.; 2011), depresyon ve uykusuzluğun tedavisinde diyetle magnezyum ilavesinin etkili olduğu saptanmıştır (Derom ve ark.; 2013). İnsanlarda magnezyumun bilişsel sağlık üzerindeki etkisine ilişkin kapsamlı araştırmalar yetersiz olmasına rağmen, bazı çalışmalarda yüksek magnezyumlu diyet tüketen kişilerin bilişsel gerileme yaşama riskinin daha düşük olduğu belirtilmektedir (Barbagallo ve ark.; 2011; Gao ve ark.; 2023).

8. Stres ve Magnezyum

Stres, Hans Selye (Selye; 2013) tarafından herhangi bir değişim talebine karşı vücudun verdiği spesifik olmayan tepki olarak tanımlanmıştır. Chrousos'a (Chrousos; 2009) göre, tüm canlı organizmalarda stresörler tarafından (iç veya dış kaynaklı olumsuz etkiler) sürekli olarak zorlanan karmaşık bir dinamik denge veya homeostaz bulunur. Stresörler, fiziksel ya da duygusal, gerçek ya da algılanan, akut ya da kronik ve yoğunlukları çok farklı olabilir. Bir stres faktörünün birey üzerindeki etkisi de ihmal edilebilir etkilerden yaşamı tehdit eden etkilere kadar geniş bir yelpazede değişebilir. Strese karşı tepki normal vücut fonksiyonları için gerekli olsa da, aşırı akut veya kronik etkiler çeşitli fiziksel ve zihinsel rahatsızlıklara yol açabilir. Akut stres; astım, egzama veya ürtiker gibi alerjik belirtilerle; migren ve baş ağrılarıyla; hipertansif veya hipotansif ataklarla; farklı ağrı türleriyle; hazımsızlık, ishal ve kabızlık gibi gastrointestinal semptomlarla, panik atak ve psikotik epizodlar gibi ruh sağlığı bozukluklarıyla kendini gösterebilir (Garfin ve ark.; 2018). Kronik stres; anksiyete ve depresyon gibi ruh sağlığı bozuklukları (Yang ve ark.; 2015); alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar (Bisht ve ark.; 2018); kardiyovasküler hastalıklar (Dimsdale; 2008); obezite ve tip 2 diabetes mellitus gibi metabolik bozukluklar (Tamashiro ve ark.; 2011); uykusuzluk ve huzursuz bacak sendromu (Scholz ve ark.;2011; Kim ve Dimsdale; 2007) ve farklı kanser türleri de (Chiriac ve ark.; 2018; Moreno-Smith ve ark.; 2010) dahil olmak üzere çeşitli bozukluklara ve hastalıklara neden olabilir. Stresin vücut üzerindeki zarar verici etkileri kortizol gibi stres hormonlarının aşırı

salgılanmaları sonucu oluşan fizyolojik mekanizmalara bağlanmaktadır (Ouanes ve Popp; 2019). Strese maruz kalma sonucunda ortaya çıkan aşırı kortizol üretimi, enflamasyon, oksidatif stres, mitokondriyal bozukluklar, tiroid ve cinsiyet hormonu işlevlerinde artışa yol açar (Assad ve ark.; 2017).

Stresin mikro besinler üzerinde etkileri tespit edilenler arasında magnezyum da yer almaktadır. Hayvan çalışmaları incelendiğinde, akut ve kronik strese maruz kalan hayvanlarda magnezyum konsantrasyonlarının değiştiği görülmektedir. Örneğin, sağlıklı yetişkin köpekler koşu bandı kullanılarak zorla egzersize tabi tutulduğunda, serum magnezyumunda önemli bir azalma saptanmıştır (Ando ve ark.; 2017). İnsanlar üzerinde farklı stres faktörlerinin etkilerini araştıran çalışmalardan elde edilen sonuçlar genellikle hayvan çalışmalarından elde edilenlerle tutarlıdır. Örneğin, üniversite öğrencilerinde eğitim-öğretim dönemlerinin başlangıcına kıyasla sınav dönemlerinde idrarda magnezyum atılımının arttığı bildirilmiştir (Grases ve ark.; 2006). Bir diğer çalışmada, üniversite öğrencilerinde 4 haftalık bir final dönemi sınavından önce ve hemen sonra ölçümler yapılmış, bu dönemde kronik uyku yoksunluğu da yaşayan öğrencilerde eritrosit magnezyum konsantrasyonlarının azaldığı belirlenmiştir (Takase ve ark.; 2004). Fiziksel egzersizin magnezyum konsantrasyonları üzerindeki etkilerine ilişkin araştırmalar da yapılmıştır. Uzun mesafe koşan atletlerde maratonun tamamlanmasının ardından kan ve idrar magnezyum konsantrasyonları önemli ölçüde azalmıştır (Buchman ve ark.;1998). Bir başka egzersiz çalışmasında, 40 dakikalık bir koşunun başlamasından önce ve 3 dakika sonra kan örnekleri alınmıştır. Egzersiz sonrası plazma magnezyum konsantrasyonları egzersiz öncesi konsantrasyonlardan önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (Laires ve ark.;1993).

Psikolojik ve çevresel stresin magnezyum konsantrasyonları üzerindeki etkileri, stresin türü (örn. gürültü, sınavlar, uyku kısıtlaması, dayanıklılık egzersizi ve savaş/politik stres), strese maruz kalma süresi (örn, akut 4 saatlik stres, 4 haftalık strese maruz kalma ve kronik savaşa maruz kalma) ve magnezyum ölçüm türünden etkilenmektedir (örn. serum, eritrosit, idrar ve saç). Ancak elde edilen verilerin çoğu gerek akut gerekse de kronik psikolojik ve çevresel strese maruz kalmanın kan magnezyum konsantrasyonlarında azalma ve idrarla atılımında artmaya yol açtığını göstermektedir. Stresin magnezyum konsantrasyonları üzerindeki en büyük etkilerinin maruziyetin ilk

ayında ortaya çıktığı ve bu süreden sonra magnezyum düzeylerinde daha fazla azalma olmadığı ileri sürülmektedir (Pickering ve ark.; 2020).

9. SONUÇ: Magnezyum İhtiyacı Açısından Çıkarımlar

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, çeşitli faktörlerin ve hastalıkların vücutta magnezyum eksikliğine yol açabileceği gösterilmiştir. Şiddetli magnezyum eksikliği nadirdir, ancak kronik gizli eksiklik genel popülasyonda daha yaygın görünmektedir (DiNicolantonio ve ark.; 2018). Bir hastalığın oluşumunu önlemek, yerleşmiş hastalıkları tedavi etmekten daha az maliyetlidir. Vücutta gerçekleşen çok sayıdaki fizyolojik olayda kritik bir role sahip temel bir katyon olan magnezyumun yeterli düzeyde alınmasının optimal sağlıklı bir yaşam için önemli katkılar sağlayacağı ve birçok hastalık sürecinin gelişiminin magnezyum takviyesi ile önlenebileceği veya yavaşlatılabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Aal-Hamad, A. H., Al-Alawi, A. M., Kashoub, M. S., & Falhammar, H. (2023). Hypermagnesemia in clinical practice. *Medicina*, 59(7), 1190.
- Achalia, R., Korhale, D., Lakkas, Y., & Mehta, U. M. (2018). Protracted delirium tremens and the forgotten cation: A case report. *Asian Journal of Psychiatry*, 38, 29-30.
- Ando, I., Karasawa, K., Yokota, S., Shioya, T., Matsuda, H., & Tanaka, A. (2017). Analysis of serum magnesium ions in dogs exposed to external stress: A pilot study. *Open Veterinary Journal*, 7(4), 367-374.
- Assad, S., Khan, H. H., Ghazanfar, H., Khan, Z. H., Mansoor, S., Rahman, M. A., ... & Malik, S. A. (2017). Role of sex hormone levels and psychological stress in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Cureus*, 9(6).
- Bagheri, A., Naghshi, S., Sadeghi, O., Larijani, B., & Esmailzadeh, A. (2021). Total, dietary, and supplemental magnesium intakes and risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Advances in Nutrition*, 12(4), 1196-1210.
- Baj, J., Forma, A., Sitarz, E., Karakuła, K., Flieger, W., Sitarz, M., ... & Karakula-Juchnowicz, H. (2020). Beyond the mind—serum trace element levels in schizophrenic patients: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9566.
- Barbagallo, M., Belvedere, M., Di Bella, G., & Dominguez, L. J. (2011). Altered ionized magnesium levels in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Magnesium Research*, 24(3), 115-121.
- Beigmohammadi, M. T., Bitarafan, S., Abdollahi, A., Amoozadeh, L., Salahshour, F., Soltani, D., & Motallebnejad, Z. A. (2021). The association between serum levels of micronutrients and the severity of disease in patients with COVID-19. *Nutrition*, 91, 111400.
- Bisht, K., Sharma, K., & Tremblay, M. È. (2018). Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiology of stress*, 9, 9-21.

- Buchman, A. L., Keen, C., Commisso, J., Killip, D., Ou, C. N., Rognerud, C. L., ... & Dunn, J. K. (1998). The effect of a marathon run on plasma and urine mineral and metal concentrations. *Journal of the American College of Nutrition*, 17(2), 124-127.
- Bussiere, F. I., Gueux, E., Rock, E., Girardeau, J. P., Tridon, A., Mazur, A., & Rayssiguier, Y. (2002). Increased phagocytosis and production of reactive oxygen species by neutrophils during magnesium deficiency in rats and inhibition by high magnesium concentration. *British journal of nutrition*, 87(2), 107-113.
- Chiriac, V. F., Baban, A., & Dumitrascu, D. L. (2018). Psychological stress and breast cancer incidence: a systematic review. *Clujul Medical*, 91(1), 18.
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature reviews endocrinology*, 5(7), 374-381.
- Colotta, F., Allavena, P., Sica, A., Garlanda, C., & Mantovani, A. (2009). Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*, 30(7), 1073-1081.
- De Baaij, J. H., Hoenderop, J. G., & Bindels, R. J. (2015). Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological reviews*.
- Derom, M. L., Sayón-Orea, C., Martínez-Ortega, J. M., & Martínez-González, M. A. (2013). Magnesium and depression: a systematic review. *Nutritional neuroscience*, 16(5), 191-206.
- Dimsdale, J. E. (2008). Psychological stress and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(13), 1237-1246.
- DiNicolantonio, J. J., O'Keefe, J. H., & Wilson, W. (2018). Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open heart*, 5(1).
- Dominguez, L. J., Veronese, N., Guerrero-Romero, F., & Barbagallo, M. (2021). Magnesium in infectious diseases in older people. *Nutrients*, 13(1), 180.
- Fang, X., Wang, K., Han, D., He, X., Wei, J., Zhao, L., ... & Wang, F. (2016). Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC medicine*, 14, 1-13.
- Gao, X., Sun, Y., Huang, X., Zhou, Y., Zhu, H., Li, Q., & Ma, Y. (2024). Adequate dietary magnesium intake may protect females but not males

- older than 55 years from cognitive impairment. *Nutritional Neuroscience*, 27(2), 184-195.
- Garfın, D. R., Thompson, R. R., & Holman, E. A. (2018). Acute stress and subsequent health outcomes: A systematic review. *Journal of psychosomatic research*, 112, 107-113.
- Goto, Y., Nakamura, M., Abe, S., Kato, M., & Fukui, M. (1993). Physiological correlates of abnormal behaviors in magnesium-deficient rats. *Epilepsy research*, 15(2), 81-89.
- Grases, G., Pérez-Castelló, J. A., Sanchis, P., Casero, A., Perelló, J., Isern, B., ... & Grases, F. (2006). Anxiety and stress among science students. Study of calcium and magnesium alterations. *Magnesium research*, 19(2), 102-106.
- Gröber, U., Schmidt, J., & Kisters, K. (2015). Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*, 7(9), 8199-8226.
- Iotti, S., Wolf, F., Mazur, A., & Maier, J. A. (2020). The COVID-19 pandemic: is there a role for magnesium? Hypotheses and perspectives. *Magnesium Research*, 33(2), 21-27.
- Jia, L., Wei, Z., Zhang, H., Wang, J., Jia, R., Zhou, M., ... & He, K. (2021). An interpretable machine learning model based on a quick pre-screening system enables accurate deterioration risk prediction for COVID-19. *Scientific reports*, 11(1), 23127.
- Kao, W. L., Folsom, A. R., Nieto, F. J., Mo, J. P., Watson, R. L., & Brancati, F. L. (1999). Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Archives of internal medicine*, 159(18), 2151-2159.
- Kim, E. J., & Dimsdale, J. E. (2007). The effect of psychosocial stress on sleep: a review of polysomnographic evidence. *Behavioral sleep medicine*, 5(4), 256-278.
- Kumar, A., Chinnathambi, S., Kumar, M., & Pandian, G. N. (2023). Food intake and colorectal cancer. *Nutrition and Cancer*, 75(9), 1710-1742.
- Kuppusamy, S., Dhanasinghu, R., Sakthivadivel, V., Kaliappan, A., Gaur, A., Balan, Y., ... & Sundaramurthy, R. (2022). Association of serum magnesium with insulin indices in patients with type 2 diabetes mellitus. *Maedica*, 17(3), 596.

- Laires, M. J., Madeira, F., Sergio, J., Colaco, C., Vaz, C., Felisberto, G. M., ... & Manso, C. (1993). Preliminary study of the relationship between plasma and erythrocyte magnesium variations and some circulating pro-oxidant and antioxidant indices in a standardized physical effort. *Magnesium Research*, 6(3), 233-238.
- Lee, B., Song, Y. S., Rhodes, C., Goh, T. S., Roh, J. S., Jeong, H., ... & Robinson, W. H. (2020). Protein phosphatase magnesium-dependent 1A induces inflammation in rheumatoid arthritis. *Biochemical and biophysical research communications*, 522(3), 731-735.
- Liu, M., & Dudley Jr, S. C. (2020). Magnesium, oxidative stress, inflammation, and cardiovascular disease. *Antioxidants*, 9(10), 907.
- Liu, M., & Dudley Jr, S. C. (2023). Beyond ion homeostasis: hypomagnesemia, transient receptor potential Melastatin Channel 7, mitochondrial function, and inflammation. *Nutrients*, 15(18), 3920.
- Luo, Z., Chen, S., & Chen, X. (2021). CircMAPK9 promotes the progression of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis via the miR-140-3p/PPM1A axis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 16(1), 395.
- Mazur, A., Maier, J. A., Rock, E., Gueux, E., Nowacki, W., & Rayssiguier, Y. (2007). Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Archives of biochemistry and biophysics*, 458(1), 48-56.
- McNAIR, P. E. T. E. R., CHRISTENSEN, M. S., CHRISTIANSEN, C., MADSBAD, S., & Transbøl, I. B. (1982). Renal hypomagnesaemia in human diabetes mellitus: its relation to glucose homeostasis. *European journal of clinical investigation*, 12(1), 81-85.
- Moreno-Smith, M., Lutgendorf, S. K., & Sood, A. K. (2010). Impact of stress on cancer metastasis. *Future oncology*, 6(12), 1863-1881.
- Nasulewicz, A., Wietrzyk, J., Wolf, F. I., Dzimira, S., Madej, J., Maier, J. A., ... & Opolski, A. (2004). Magnesium deficiency inhibits primary tumor growth but favors metastasis in mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1739(1), 26-32.
- Nielsen, F. H. (2016). Guidance for the determination of status indicators and dietary requirements for magnesium. *Magnesium research*, 29(4), 154-160.

- Ouanes, S., & Popp, J. (2019). High cortisol and the risk of dementia and Alzheimer's disease: a review of the literature. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 43.
- Pethő, Á. G., Fülöp, T., Orosz, P., & Tapolyai, M. (2024). Magnesium is a vital ion in the body—it is time to consider its supplementation on a routine basis. *Clinics and Practice*, 14(2), 521-535.
- Piano, F. L., Corsonello, A., & Corica, F. (2019). Magnesium and elderly patient: The explored paths and the ones to be explored: A review. *Magnesium Research*, 32(1), 1-15.
- Pickering, G., Mazur, A., Trousselard, M., Bienkowski, P., Yaltsewa, N., Amessou, M., ... & Pouteau, E. (2020). Magnesium status and stress: the vicious circle concept revisited. *Nutrients*, 12(12), 3672.
- Razzaque, M. S. (2018). Magnesium: are we consuming enough?. *Nutrients*, 10(12), 1863.
- Rolla, G., Bucca, C., Arossa, W., & Bugiani, M. (1987). Magnesium attenuates methacholine-induced bronchoconstriction in asthmatics. *Magnesium*, 6(4), 201-204.
- Sakaguchi, Y. (2022). The emerging role of magnesium in CKD. *Clinical and experimental nephrology*, 26(5), 379-384.
- Sakaguchi, Y., Hamano, T., Obi, Y., Monden, C., Oka, T., Yamaguchi, S., ... & Isaka, Y. (2019). A randomized trial of magnesium oxide and oral carbon adsorbent for coronary artery calcification in predialysis CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 30(6), 1073-1085.
- Santos, J. M., & Hussain, F. (2018). Magnesium Chloride increases apoptosis and decreases prostate cancer cells migration. *Funct. Foods Health Dis*, 8, 62-78.
- Saris, N. E. L., Mervaala, E., Karppanen, H., Khawaja, J. A., & Lewenstam, A. (2000). Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clinica chimica acta*, 294(1-2), 1-26.
- Scholz, H., Benes, H., Happe, S., Bengel, J., Kohnen, R., & Hornyak, M. (2011). Psychological distress of patients suffering from restless legs syndrome: a cross-sectional study. *Health and quality of life outcomes*, 9, 1-7.
- Selye, H. (2013). *Stress in health and disease*. Butterworth-Heinemann.

- Shah, S. C., Zhu, X., Dai, Q., Peek Jr, R. M., & Shrubsole, M. J. (2021). Magnesium intake is associated with a reduced risk of incident liver cancer, based on an analysis of the NIH-American Association of Retired Persons (NIH-AARP) Diet and Health Study prospective cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 113(3), 630-638.
- Simental-Mendia, L. E., Sahebkar, A., Rodriguez-Moran, M., & Guerrero-Romero, F. (2016). A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacological research*, 111, 272-282.
- Takase, B., Akima, T., Uehata, A., Ohsuzu, F., & Kurita, A. (2004). Effect of chronic stress and sleep deprivation on both flow-mediated dilation in the brachial artery and the intracellular magnesium level in humans. *Clinical cardiology*, 27(4), 223-227.
- Tamashiro, K. L., Sakai, R. R., Shively, C. A., Karatsoreos, I. N., & Reagan, L. P. (2011). Chronic stress, metabolism, and metabolic syndrome. *Stress*, 14(5), 468-474.
- Trapani, V., Rosanoff, A., Baniasadi, S., Barbagallo, M., Castiglioni, S., Guerrero-Romero, F., ... & Maier, J. A. (2022). The relevance of magnesium homeostasis in COVID-19. *European journal of nutrition*, 1-12.
- Voultsov, P., Bazmpani, M. A., Papanastasiou, C. A., Papadopoulos, C. E., Efthimiadis, G., Karvounis, H., ... & Karamitsos, T. D. (2022). Magnesium disorders and prognosis in heart failure: A systematic review. *Cardiology in Review*, 30(6), 281-285.
- Yang, L., Zhao, Y., Wang, Y., Liu, L., Zhang, X., Li, B., & Cui, R. (2015). The effects of psychological stress on depression. *Current neuropharmacology*, 13(4), 494-504.
- Yu, Y. C., Paragomi, P., Wang, R., Liang, F., Luu, H. N., Behari, J., & Yuan, J. M. (2023). High serum magnesium is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma among patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Cancer*, 129(15), 2341-2347.
- Zaidan, M. F., Ameredes, B. T., & Calhoun, W. J. (2020). Management of acute asthma in adults in 2020. *JAMA*, 323(6), 563-564.

Zaslow, S. J., Oliveira-Paula, G. H., & Chen, W. (2024). Magnesium and vascular calcification in chronic kidney disease: current insights. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 1155.

BÖLÜM 5

BİR ARI ÜRÜNÜ OLARAK PROPOLİSİN FARKLI HASTALIKLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Öğr. Gör. Dr. Buket ARICI¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17569553>

¹Bingöl Üniversitesi, Merkezi Laboratuvar Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü, Bingöl, Türkiye. barici@bingol.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-2570-0524

GİRİŞ

Doğal ürünler, doğada yer alan kimyasal bileşiklerin dikkat çekici çeşitliliği ve bu bileşiklerin sahip olduğu tıbbi ve terapötik potansiyelleri nedeniyle, önemli bir biyoaktif bileşik kaynağı olarak değerlendirilmektedirler (Atanasov ve ark., 2021). Literatürde, doğal ürünlerde bulunan kimyasal bileşenlerin tanımlanması ve karakterizasyonuna yönelik çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu bağlamda, odaklanılan doğal ürünler arasında yer alan propolisin, sahip olduğu birçok yararlı özellik sayesinde umut vadeden bir alternatif olduğu rapor edilmiştir (Kim ve ark., 2018).

Propolis, halk arasında “arı tutkalı” veya “arı macunu” olarak da bilinen, bal arılarının farklı bitkilerin çiçek ve yaprak tomurcuklarından topladıkları doğal, tutkal benzeri reçinemsî bir karışımdır. Elde edildiği bitkisel kaynak ve depolama süresine bağlı olarak propolis; kahverengi, sarı, yeşil ya da kırmızı tonlarında görülebilmekte ve kendine özgü, bitkisel-aromatik bir kokuya sahip olmaktadır (Forma ve Bryś, 2021). Arıların, farklı bitkisel kısımlardan topladığı ham maddeler, bitkilerin ürettiği pigmentlerin ve kimyasal bileşenlerin propolisin yapısına geçmesine neden olur. Bu nedenle propolisin kimyasal bileşimi; coğrafi bölge, botanik kaynak, mevsimsel değişkenlik ve arı türü gibi faktörlere bağlı olarak farklılık göstermektedir (Bankova, 2005).

Bal arıları propolisi kovandaki çatlak ve yarıkları önlemek ve arı larvalarını, bal depolarını ve petekleri mikrobiyal enfeksiyonlardan korumak için kullanırlar. Ayrıca propolis, bal arıları tarafından kovanlardaki davetsiz misafirlerin dışkılarının çürümesini önlemek ve kovan içi sıcaklığı yaklaşık 35 °C tutmak için de kullanılır. Benzer şekilde, propolis kovana su girişini engelleyerek sürekli nem sağlar ve kovana doğru hava akışını kontrol eder (Anjum ve ark., 2019).

Propolisin terapötik özellikleri, yüzyıllar boyunca farklı kültürlerde ve geleneksel tıp uygulamalarında kapsamlı biçimde araştırılmış ve kullanılmıştır. Eski Mısırlılar, propolisin bakteriyel ve fungal mikroorganizmaların aşırı çoğalmasını engelleyici özelliklerinden yararlanarak bu maddeyi mumyalama işlemlerinde koruyucu ajan olarak kullanmışlardır. Tarihsel süreçte, insanlar propolisi özellikle halk hekimliğinde gastrointestinal rahatsızlıkların, yaraların ve yanıkların tedavisinde yaygın biçimde kullanmışlardır (Zabaiou ve ark., 2017; Popova ve ark., 2017; Alday ve ark., 2019). Antik Yunan hekimi Hipokrat, propolisi hem iç hem de dış ülserlerin ve yaraların iyileştirilmesinde

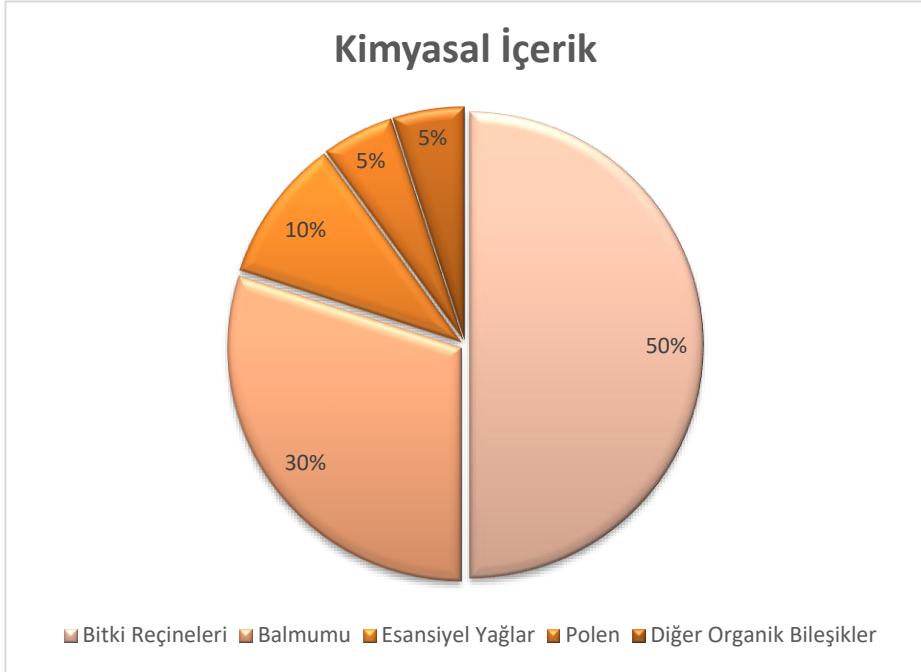
terapötik bir ajan olarak kullanmıştır. Ayrıca, 17. yüzyılda İngiliz farmakopelerinde propolis resmi bir ilaç olarak yer almıştır. II. Dünya Savaşı döneminde ise, antibakteriyel ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı propolis yara tedavisinde ve enfeksiyonların önlenmesinde yaygın olarak kullanılmıştır. Bunun yanı sıra, propolis tarih boyunca yalnızca tıbbi değil, sanatsal alanlarda da değer görmüş; ünlü keman yapımcıları Stradivari ve Amati gibi ustalar tarafından enstrüman cilalarında bileşen olarak değerlendirilmiştir (Santos ve ark., 2020; Stojanović ve ark., 2020).

Günümüzde propolis üzerine yapılan bilimsel araştırmalar, bu doğal ürünün biyolojik aktivitelerinin moleküler düzeyde anlaşılmasına odaklanmıştır. Yapılan çok sayıda klinik öncesi ve klinik çalışma, propolisin içerdiği flavonoidler, fenolik bileşikler, polifenoller, terpenler, terpenoidler ve aromatik asitlerin; antikanser, antiapoptotik, antidiyabetik, antiinflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel ve antiviral etkiler sergilediğini ortaya koymuştur. İlaç teknolojisindeki güncel ilerlemelerle birlikte propolis ve biyoaktif bileşenlerinin farmasötik kullanımına yönelik ilgi giderek artmıştır. Propolisin diyabet, yanıklar, yaralar, jinekolojik ve dermatolojik rahatsızlıklar, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar, gastrointestinal ve solunum sistemi bozuklukları ile COVID-19 enfeksiyonu dahil olmak üzere pek çok kronik hastalığın tedavisinde destekleyici bir ajan olarak etkili biçimde kullanılabildiği bildirilmektedir (Huang ve ark., 2014).

Bu çalışma, doğal bir arı ürünü olan propolisin farklı hastalık grupları üzerindeki terapötik ve koruyucu etkilerini bilimsel veriler ışığında ele almak amacıyla yazılmıştır. Günümüzde doğal ürünlere yönelik artan ilgi, propolisin biyolojik aktif bileşenlerinin insan sağlığı üzerindeki çok yönlü etkilerinin daha derinlemesine incelenmesini gerekli kılmıştır. Bu bağlamda bölümde, propolisin astım, obstrüktif akciğer hastalığı, üriner sistem hastalıkları, kanser, gastrointestinal hastalıklar, yara iyileşmesi, ağız ve diş sağlığı hastalıkları ve nörolojik bozukluklar gibi çeşitli hastalıklar üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Amaç, mevcut literatürü derleyerek propolisin farmakolojik potansiyelini, etki mekanizmalarını ve olası klinik uygulamalarını bütüncül bir bakış açısıyla sunmak; böylece propolisin sağlık alanındaki bilimsel ve terapötik değerine dikkat çekmektir.

1. PROPOLİSİN KİMYASAL İÇERİĞİ

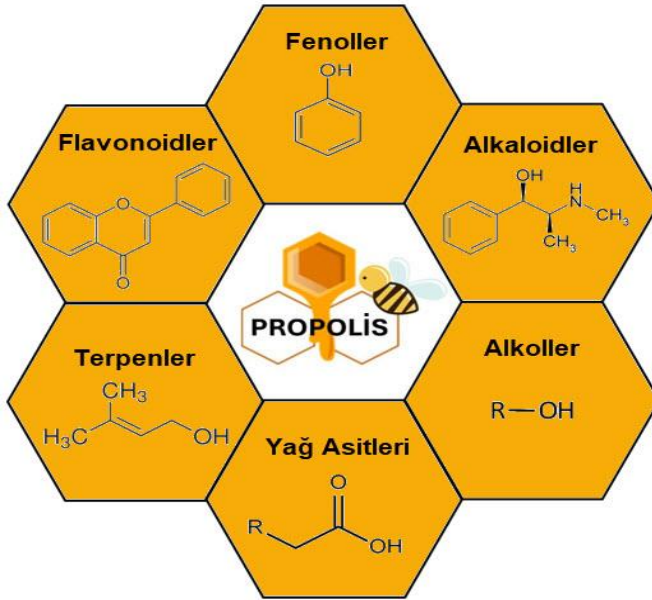
Kimyasal olarak karmaşık bir yapıya sahip olan propolis, kaynağına bağlı olarak çoğunlukla, yaklaşık %50 reçine ve bitkisel balsam, %30 balmumu, %10 esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polen ve diğer organik bileşiklerden oluşur (Şekil 1) (Santos ve ark., 2007).



Şekil 1. Ham propolisin kimyasal içeriği (%)

Soğuk koşullarda katı ve kırılğan bir yapıya sahip olan propolis, yüksek sıcaklıklarda yumuşak ve yapışkan bir hale dönüşmektedir. Kimyasal bileşiminin özellikleri; coğrafi bölge, bitki türü, iklim koşulları ve toplama mevsimi gibi çevresel faktörlere bağlı olarak büyük farklılıklar göstermektedir (Chavda ve ark., 2024).

Farklı fraksiyonlama ve ayırma teknikleri kullanılarak yapılan araştırmalarda, çeşitli bölgelerden toplanan propolis örneklerinde 300’den fazla kimyasal bileşik tanımlanmıştır (Anjum ve ark., 2019). Bu bileşik çeşitliliği, propolis özütlerinin sahip olduğu geniş farmakolojik etki yelpazesi ve sağlıkla ilişkili kullanım alanlarının temelini oluşturmaktadır (Şekil 2) (Altabbal ve ark., 2023).



Şekil 2. Propolisin sağlıkla ilişkili uygulamalarından ve çeşitli farmakolojik etkilerinden sorumlu başlıca kimyasal bileşik grupları (Altabbal ve ark., 2023).

Propolisin kimyasal yapısı genel olarak polifenoller, fenolik aldehytler ve ketonlardan oluşmaktadır. Propoliste sık rastlanan flavonoid ve flavonol bileşikleri arasında kuersetin, isalpinin, krisin, alnuzin, pinosembrin, naringenin, pinostrobin ve ermanin yer almaktadır. Bunun yanı sıra, benzoik asit türevleri olan gentisik asit, protokateşik asit, salisilik asit fenilmetil esteri ve gallik asit de propolisin önemli bileşenleri arasındadır (Uzel ve ark., 2005; Oldoni ve ark., 2011). Kimyasal çeşitlilik açısından dikkat çeken bir diğer grup ise sinamik asit türevleri olup, bunlara kafeik, izoferulik ve sinamik asit metil esteri örnek olarak verilebilir. Ayrıca eikosin, trikosan, heneikosan gibi alifatik hidrokarbonlar da farklı coğrafi kökenlere sahip propolis örneklerinde değişen oranlarda bulunmaktadır (Altabbal ve ark., 2023).

Propolis, karbonhidrat açısından da zengindir; fruktoz, glikoz, glusitol ve taloz gibi şekerler, bu doğal ürünün sabit bileşenleridir. Ayrıca B1, B6, C ve E vitaminleri, propolisin biyolojik aktivitesine katkı sağlayan temel vitaminlerdendir. Alanin, sistein, bütirik asit, izolösin, lösin ve valin gibi amino asitler de reçineli yapının önemli bileşenlerindendir. Propoliste ayrıca çok sayıda ester de tanımlanmıştır. Bunlar arasında metil palmitat, feniletil kafeat,

benzil benzoat, etil palmitat, tetradecil kafeat ve stearik asit metil esteri sayılabilir. Bununla birlikte benzil alkol, kumarin ve ksantorol gibi alkoller ve ketonlar da özütlerde yaygın olarak bulunmaktadır. Sodyum ve çinko gibi mineraller de propolisin bileşiminde tespit edilmiştir (Bankova, 2009).

2. PROPOLİSİN ÇOK YÖNLÜ SAĞLIK ETKİLERİ

2.1. Astım Üzerine Etkisi

Astım, özellikle alerjenlerin solunması sonucu ortaya çıkan, akciğerlerdeki hava yollarının daralmasına ve şişmesine yol açan, göğüs sıkışması, hırıltı ve nefes darlığı gibi belirtilerle seyreden kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Son yıllarda astım ve bu hastalığın doğal kaynaklar özellikle propolis gibi arı ürünleri kullanılarak alternatif tıbbi yöntemlerle tedavisine yönelik araştırmalar önemli ölçüde artmıştır. Nitekim propolisin biyolojik olarak aktif bileşenlerinin, bazofil ve mast hücrelerinin aktivasyonunu inhibe edici etkilerinden kaynaklandığı düşünülen antialerjik, antiastmatik ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde astım üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu ortaya konmuştur (He ve ark., 2013).

Khayyal ve ark. (2003) propolis ile zenginleştirilmiş alternatif tedavi uygulamalarının astım ataklarının sıklığı ve şiddetinde azalma sağladığını, bu etkinin tümör nekroz faktörü (TNF- α), interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar belirteçlerin seviyelerindeki düşüşle ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır (Khayyal ve ark., 2003). Nakamura ve ark. (2010) Çin ve Brezilya propolis özütlerinde bulunan kafeik asit fenil ester (KAFE), ve kaempferol bileşiklerinin antialerjik aktivitelere katkı sağladığını bildirmiştir (Nakamura ve ark., 2010). Astımlı fareler üzerinde gerçekleştirilen deneysel bir araştırmada, %70 etanolik propolis ekstraktının 14 gün süre ile günde 50 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarında uygulanmasının, iki dozda da murin astımına bağlı patolojik bulguları anlamlı düzeyde azalttığı tespit edilmiştir (Cavalcante de Farias ve ark., 2014). Yapılan bir klinik çalışmada, on beş yaşın üzerindeki 52 astım hastasına bir ay süre ile günde üç kez 75 mg/kg propolis tabletleri verilmiş ve tedavi sonunda orta dereceli inatçı astım olgularında klinik ve fizyolojik açıdan anlamlı iyileşme gözlenmiştir (Mirsadraee ve ark., 2019). Benzer şekilde, alerjik astımda tip 2 (T2) immün yanıt üzerindeki etkisinin incelendiği bir başka araştırmada, propolisin immün sistemi güçlendirici bir etki oluşturduğu bildirilmiştir (Pineros ve ark., 2020). Propolisin aktif

bileşenleri arasında yer alan flavonoid türevleri (krizin, galangin, kaempferid, kaempferol ve pinokembrin) özellikle astım gibi alerjik hastalıkların in vivo modellerinde anlamlı farmakolojik değerlere sahip olduğu ortaya konulmuştur (Liew ve ark., 2022).

2.2. Obstrüktif Akciğer Hastalığı Üzerine Etkisi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), akciğerlerde hava akışının engellenmesi sonucu oluşan; nefes darlığı, hırıltı, kronik öksürük ve aşırı mukus üretimi gibi semptomlarla karakterize ilerleyici bir solunum yolu hastalığıdır. KOAH'ın çeşitli nedenleri bulunmakla birlikte, genetik faktörler, hava kirliliği, toz maruziyeti ve en yaygın olarak da sigara kullanımı bu hastalığın başlıca etkenleri arasında yer almaktadır (Cukic ve ark., 2012). Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma, propolis ve diğer arı ürünlerinin astım, solunum yolu hastalıkları ve öksürük tedavisinde destekleyici terapötik faydalar sunduğunu ortaya koymuştur. Bu olumlu etkilerin, propolisin fenolik bileşikler, fenolik asitler, flavonoidler, terpenler ve terpenoidler gibi zengin biyoaktif içeriklerinin yanı sıra antiinflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal ve immünmodülatör özelliklerinden kaynaklandığı bildirilmektedir (Zullkiflee ve ark., 2022). Propolisin ve biyoaktif bileşenlerinin inflamasyonla ilişkili hastalıkların azaltılmasında tamamlayıcı ve alternatif bir tedavi olarak etkinliğini doğrulamaya yönelik çeşitli klinik çalışmalar yürütülmüştür (Khayyal ve ark., 2003). Bu çalışmalar, propoliste bulunan aktif bileşenlerin sinerjik etkisiyle inflamasyonun belirgin şekilde azaldığını ortaya koymuştur (Zullkiflee ve ark., 2022).

KOAH hastalarında propolis ve N-asetilsistein formülasyonunu kullandıktan sonra balgam üretiminin azaldığı bildirilmiştir (Khayyal ve ark., 2003). Propolisin KOAH'ın karakteristik bulgularından biri olan amfizeme bağlı akciğer hasarını, alveoler boşlukların yeniden yapılandırılmasını destekleyerek onardığını ve akut akciğer inflamasyonunu antiinflamatuvar ile antioksidan mekanizmalar aracılığıyla önlediği bildirilmiştir (Barroso ve ark., 2017).

2.3. Kanser Üzerine Etkisi

Kanser, hücrelerin kontrolsüz ve anormal proliferasyonu sonucu ortaya çıkan ve vücudun diğer bölgelerine yayılma (metastaz) potansiyeline sahip bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde kanserin, Dünya Sağlık Örgütü

(DSÖ) tarafından dünya genelinde önde gelen mortalite nedenlerinden biri olduğu bildirilmekte olup, kesin bir tedavisinin bulunmaması mevcut tedavi stratejilerinin etkinliğini sınırlamaktadır. Bazı kanser hücreleri kemoterapiye karşı direnç geliştirebilmekte ve bu direnç, kullanılan ilaçların terapötik etkilerini azaltarak tedavi başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle, mevcut farmakolojik ajanların sınırlı etkinliği bilim insanlarını doğal kaynaklardan elde edilen yeni terapötik bileşiklerin keşfine yönlendirmiştir. Günümüzde en sık başvurulanan alternatif tedavi yaklaşımlarından biri doğal ürünlerin kullanımınıdır; bunun temel nedeni, doğal kaynaklı biyoaktif bileşiklerin insan sağlığı üzerinde geniş kapsamlı yararlı etkiler göstermesidir. Ayrıca, antikanser ilaçların büyük bir çoğunluğunun doğal kaynaklardan türetildiği belirtilmektedir (Karikas, 2010). Son yıllarda, farklı coğrafi bölgelerdeki arı türlerinden elde edilen propolisin, meme, kolon, karaciğer, akciğer ve pankreas kanseri hücre hatlarına karşı antikanser etkileri üzerine yapılan çalışmalar önemli ölçüde artmıştır. Bazı çalışmalar, propolisin antikanser mekanizmalarının temelini oluşturan apoptoz indüksiyonu ve hücre döngüsü durdurma kabiliyeti üzerine odaklanmıştır. Propolisin kimyasal bileşimindeki çeşitlilik, antikanser aktivitesi üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Propolisin aktif bileşenleri olan flavonoidler, pek çok kanser gelişimine karşı kemopreventif özellik göstermektedir. Propolisin antikanser ve antiproliferatif özellikleri içerdiği zengin fitokimyasal bileşenlerden kaynaklanmakta olup; galangin, kafeik asit, KAFE, ferulik asit, apigenin, luteolin, mirisetin, pinosembrin ve kersetin gibi biyoaktif bileşikler bu etkinlikten sorumlu başlıca bileşenler arasında yer almaktadır (Zullkiflee ve ark., 2022).

Vatansever ve ark. (2010), Türk propolisinde bulunan galangin ve kafeik asit gibi biyoaktif bileşiklerin, kolon, meme ve karaciğer kanseri hücre hatları üzerinde antiproliferatif etkiler gösterdiğini bildirmiştir. Bu bileşiklerin apoptozu indükleyerek kanser hücrelerinin canlılığını azalttığı ve proliferasyonu anlamlı düzeyde baskıladığı belirtilmiştir (Vatansever ve ark., 2010). Benzer sonuçlar Endonezya, Yunanistan ve Sırbistan propolisi için de bildirilmiş olup bu bölgelerden elde edilen propolis örneklerinde bulunan luteolin ve mirisetinin meme kanseri hücrelerine karşı tutarlı sitotoksik aktivite sergilediği belirlenmiştir (Turan ve ark., 2015; Masadah ve ark., 2021). Ayrıca, Çin propolisinin pankreas kanseri hücrelerinde hücre döngüsünü durdurduğu

ve apoptoza yol açtığı tespit edilmiştir (Tao ve ark., 2021). Bununla birlikte Çin, Brezilya ve Kore propolislerinde bulunan artepillin C, KAFE, galangin, kaempferol ve kersetin gibi aktif bileşiklerin inflamasyon ve kanseri önlemeye katkı sağlayan güçlü anti-anjiyojenik özellikler gösterdiği bildirilmiştir (Ahn ve ark., 2009; Silva ve ark., 2021).

Ebeid ve ark. (2016), radyoterapi alan 135 meme kanseri hastası üzerinde yürüttükleri klinik araştırmada propolis takviyesinin terapötik etkilerini değerlendirmiştir. Katılımcılar yaş grubu, menopoz durumu ve radyoterapiye yanıt açısından sınıflandırılmış olup, propolis uygulanan grupta iyonizan radyasyonun lökositlerde oluşturduğu DNA hasarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bu bulgular, propolisin serbest radikalleri nötralize etme kapasitesini artırarak oksidatif hasarı azalttığını, ayrıca demir emilimini ve hemoglobin sentezini desteklediğini göstermektedir (Ebeid ve ark., 2016). Piredda ve ark. (2017) ise, ilaç tedavisi alan meme kanseri hastalarında propolis kullanımının tolere edilebilirliği, güvenliği ve uyumunu araştırmış; ayrıca propolisin oral mukoziti önlemedeki etkisini değerlendirmiştir. Çalışmada propolis ve bikarbonat kombinasyonunun meme kanseri hastalarında oral mukoziti önlediği tespit edilmiştir (Piredda ve ark., 2017). Kleczka ve ark. (2020) yaptıkları bir araştırmada, KAFE'nin serum yumurtalık karsinom hücrelerine karşı belirgin antikanser aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Kleczka ve ark., 2020).

2.4. Tip 2 Diyabet Üzerine Etkisi

Tip 2 diyabet, vücudun yeteri kadar insülin üretememesi nedeniyle kan şekeri (glikoz) düzeyinin artışıyla gelişen kronik bir hastalıktır. Dünya genelinde görülme sıklığı giderek artan bu hastalık, ülkemizde de hızla yayılmakta; hem doğrudan metabolik etkileri hem de dolaylı komplikasyonlarıyla sağlık sistemleri ve toplumsal yaşam üzerinde önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Bu doğrultuda, Tip 2 diyabetin önlenmesi ve yönetiminde doğal bileşiklerin terapötik potansiyelinin araştırılmasına yönelik ilgi, artış göstermiştir (Kurek-Górecka ve ark., 2013; Coşansu, 2015).

Yapılan sınırlı sayıdaki çalışma, antioksidan, antiinflamatuvar ve serbest radikal temizleyici özelliklere sahip aktif bileşenler içeren propolisin, Tip 2 diyabet dâhil olmak üzere çeşitli metabolik ve kompleks hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceğini ortaya koymuştur (Daleprane ve ark., 2013;

Zakerkish ve ark., 2019). Propoliste bulunan genistein, krizin, kaempferol, apigenin, galangin, luteolin, ve pinokembrin gibi flavonoidlerin antidiyabetik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca propolisin doğal bileşenlerinden biri olan flavanon glikozidi naringinin, insülin benzeri ve lipid düşürücü özellikleri sayesinde hem insülin direncini hem de hiperglisemiye azalttığı belirlenmiştir (Rivera-Yañez ve ark., 2018).

Zakerkish ve ark. (2019) tarafından gerçekleştirilen klinik çalışmada, 12 hafta boyunca propolis takviyesi alan Tip 2 diyabetli bireylerde insülin, düzeyleri ve insülin direncinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Zakerkish ve ark., 2019). Benzer şekilde, Sains Üniversitesi'nde Usman ve ark. (2018) tarafından yapılan in vivo bir çalışmada, gebe diyabetik bireylerde hem yalnızca Malezya propolisi hem de yalnızca insülin uygulamasının açlık kan şekeri düzeylerini düşürdüğü rapor edilmiştir (Usman ve ark., 2018).

2.5. Koronavirüs Üzerine Etkisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2020 yılında bildirildiği üzere, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) kaynaklı ve koronavirüs hastalığı (COVID-19) olarak da bilinen bulaşıcı bir hastalığın küresel salgını tüm dünyayı etkilemiştir (Cucinotta ve Vanelli, 2020). Yüksek bulaşıcılık oranına sahip olan bu hastalık; ateş, öksürük, kas ve eklem ağrıları, bağışıklık sisteminde zayıflama, akut solunum güçlüğü ve ciddi vakalarda mortalite ile sonuçlanabilen klinik belirtilerle karakterizedir. Yakın zamanda keşfedilen bu hastalığa yönelik tedavi seçenekleri başlangıçta oldukça sınırlı kalmıştır. COVID-19 virüsünün hızlı mutasyon göstermesi ve karmaşık yapısı nedeniyle, etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik yoğun araştırma faaliyetleri yürütülmüştür. Bu bağlamda, propolis gibi arı ürünleri de dahil olmak üzere doğal kaynaklı biyoaktif bileşikler, destekleyici tedavi stratejileri olarak dikkat çekmiştir. Klinik çalışmalar, propolis kullanımının COVID-19 hastalarında semptomların hafifletilmesine katkı sağlayabileceğini ve tedavi sürecini destekleyebileceğini ortaya koymaktadır. Bu durum, propolisin alkaloidler, flavonoidler, lipidler, fenoller, polifenoller, saponinler ve tanenler gibi farmakolojik aktiviteleriyle yakından ilişkili biyolojik olarak aktif fitokimyasal bileşenlere sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Marcucci tarafından yapılan değerlendirmelerde, propolisin kafeik asit türevleri, flavonoidler ve aromatik asit esterlerinin antiviral aktivite göstererek virüsün

konak hücrelere girişini ve yayılımını engelleyebileceği belirtilmiştir (Zullkiflee ve ark., 2022). Propoliste bulunan, mirisetin, bakarin, kuersetin, drupanin, artepillin C ve kafeik asit gibi aktif bileşenler, insan vücudunda SARS-CoV-2 helikaz enzimine karşı anlamlı düzeyde inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir (Mani ve ark., 2020).

COVID-19 için birkaç hastaya her hastanın bir hafta boyunca günde günde 400 mg veya 800 mg propolis tüketimini içeren bir haftalık propolis takviye tedavisi uygulanmıştır. Yapılan çalışmalar, propolisin yalnızca güvenli bir şekilde tüketilebildiğini değil, aynı zamanda COVID-19'un ağır vakalarıyla ilişkili çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde de kullanılabileceğini güçlü bir şekilde ortaya koymuştur. Bu terapötik etkinin, propolisin apigenin, artepillin C, kersetin, kafeik asit, kaempferol ve KAFE gibi bileşenleriyle yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir. Özellikle kersetin; antiviral, antikanser ve senolitik aktiviteleri de içeren, COVID-19'un tedavisinde önemli kabul edilen çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir (Silveira ve ark., 2021). Bir in vitro çalışma, flavonoidlerin COVID-19 dahil olmak üzere DNA ve RNA virüsleri üzerindeki etkisini belgelemiştir (Hadi ve ark., 2021).

2.6. Kardiyovasküler Hastalık Üzerine Etkisi

Kardiyovasküler hastalık (KVH), kalp ve kan damarlarıyla ilişkili olup kalp krizi, inme ve anjinaya yol açabilen ve dünya genelinde önde gelen risk faktörlerinden biridir. Bu durum genellikle kan damarlarının daralması veya tıkanması sonucu ortaya çıkar (Benjamin ve ark., 2017). Son yıllarda yapılan araştırmalar, propolisin ateroskleroz, hipertansiyon ve iskemi-reperfüzyon (IR) hasarı gibi çeşitli kardiyovasküler rahatsızlıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli faydalar sağlayabileceğini ortaya koymuştur. Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde oksidatif stres ve obezite gibi risk faktörleri kritik rol oynamasına rağmen, propolisin içerdiği biyoaktif bileşenlerin bu riskleri azaltma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Hadi ve ark., 2021).

Literatürde, propolisin kardiyovasküler sistem üzerindeki olumlu etkilerinin antioksidan, antihipertansif, antienflamatuar, antianjiyojenik immünomodülatör ve antiaterosklerotik mekanizmalarla ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Bu doğrultuda propolis, özellikle krisin, luteolin, pinokembrin ve kuersetin gibi fenolik bileşenler bakımından zengin yapısı sayesinde güçlü kardiyoprotektif özellikler sergilemektedir. Ayrıca propolisin

önemli bir bileşeni olan KAFE, antioksidan etkinliği ile beyin, kalp, karaciğer ve kolon gibi farklı dokularda iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Zullkiflee ve ark., 2022). Ahmed ve ark. (2017), Malezya propolisinin sitotoksik radikal temizleme yoluyla izoproterenol kaynaklı oksidatif strese karşı kardiyoprotektif aktivite ve antioksidan özellikler gösterdiğini öne sürmüşlerdir (Ahmed ve ark., 2017). Ek olarak, propolisin flavonoidleri patolojik kalp hipertrofisi ve kalp rahatsızlıklarının ilerlemesini önleme yeteneğine de sahip olduğu belirtilmiştir (Vazhappilly ve ark., 2019) .

2.7. Gastrointestinal Hastalıklar Üzerine Etkisi

Gastrointestinal (GI) hastalıklar, ağız, özofagus, ince ve kalın bağırsaklar, mide, anüs ve rektum gibi sindirim sisteminin temel organlarını etkileyerek gastrointestinal kanalın motilitesini bozan tıbbi durumları ifade eder. Son yıllarda propolisin gastrointestinal sistem hastalıklarının tedavisindeki potansiyelini araştıran bilimsel çalışmalar dikkat çekici biçimde artmıştır Propolis, içerdiği biyoaktif bileşenlerin geniş terapötik etkileri sayesinde kanser, gastrit, oral mukozit, kolit, peptik ülser ve mukozal ülserler gibi çeşitli gastrointestinal hastalıkların tedavisinde etkili bir doğal ajan olarak bildirilmektedir. Gastrointestinal sistemin yaygın rahatsızlıklarından biri olan irritabl bağırsak sendromu (IBS), karın rahatsızlığı ve bağırsak fonksiyonlarında değişikliklerle karakterizedir. Propolis takviyesinin IBS hastalarında görülen semptomları hafiflettiği belgelenmiştir (Miryan ve ark., 2022). Ayrıca propolisin kolon dokusunda meydana gelen hasarı azalttığı, inflamatuvar yanıtları baskıladığı ve mukozal koruyucu bariyeri güçlendirerek mukus üretimini artırdığı rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra, propolisin bağırsak bariyer fonksiyonunu, bağırsak protein genlerinin yukarı regülasyonu yoluyla güçlendirdiği ve prebiyotik açısından zengin içeriği sayesinde bakterilerin, patojenlerin ve toksinlerin bağırsaklardan kan dolaşımına geçişini engellediği bildirilmiştir (Machado ve ark., 2016)

Jadhav ve ark. (2013) tarafından yürütülen bir araştırmada, propolisten elde edilen kumarin türevi bileşiklerin belirgin düzeyde anti-Helicobacter pylori (H. pylori) aktivitesi gösterdiği ve bu etkinin H. pylori'nin üreaz enziminin inhibisyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Jadhav ve ark., 2013). Benzer şekilde, Dodda ve ark. (2014), propolisin önemli bir polifenolik bileşeni

olan kuersetinin inflamatuvar bağırsak hastalığına sahip sıçan modellerinde kolon dokusundaki biyokimyasal ve histopatolojik bozulmaları anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (Dodda ve ark., 2014).

Türkiye'nin farklı bölgelerinden elde edilen 30 bal ve propolis örneği üzerinde 2018 yılında gerçekleştirilen kapsamlı bir çalışmada, tüm propolis örneklerinin yüksek düzeyde anti-H. pylori ve antiüreaz aktivitesi sergilediği bildirilmiş olup, bu etkinin özellikle Ereğli bölgesinden temin edilen numunelerde en yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir (Tarakçı, 2018).

2.8. Nörolojik Bozukluklar Üzerine Etkisi

Nörolojik bozukluk, insan beynini, özellikle de vücudun etrafındaki omuriliği birbirine bağlayan sinir ağlarını etkileyen bir bozukluktur. Parkinson, Epilepsi, Alzheimer ve iskemik hastalıklar gibi çeşitli nörolojik rahatsızlıklar bu gruba dahildir. Bu hastalıklar genellikle beyin yavaş seyreden bir bağışıklık yanıtı, artmış oksidatif stres ve uyarılmış inflamatuvar sinyal yolları ile ilişkilidir. Yapılan bilimsel araştırmalar, propolisin içerdiği aktif bileşenlerin antioksidan, anti-inflamatuvar ve immünomodülatör nörofarmakolojik etkileri sayesinde bu tür nörolojik bozuklukların tedavisinde potansiyel bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu terapötik etkinin temelinde, propolisin lipofilik özellikleri sayesinde ana bileşenlerinin beyin dokusuna erişebilmesi ve kan-beyin bariyerinin fizyolojik işlevlerini etkileyebilmesi yatmaktadır (Zullkiflee ve ark., 2022).

Propolis içerisinde yer alan, tanenler, saponinler, steroller, ve alkaloidler gibi çeşitli metabolit gruplarının merkezi sinir sistemi üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, pinocembrin, kaempferol ve kuersetin gibi polifenolik bileşiklerin nörolojik hastalıkların düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan antioksidan biyobelirteçler olduğu ve inflamasyonu baskılayıcı niteliklere sahip olduğu belirtilmektedir. Bu bileşiklerin nörotransmitter aktivitesini artırdığı, serbest radikalleri nötralize ettiği ve belirli enzimleri inhibe ederek nöronal koruyucu etki oluşturduğu bildirilmiştir (Noelker ve ark., 2005; Gangwal,2013).

Gerçekleştirilen sistematik bir derleme çalışması propolisin beyin dokusunu koruma ve nörolojik hastalıkların yanı sıra doku hasarlarını tedavi etme potansiyelini kapsamlı biçimde ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda, propolisin kimyasal ve radyasyon kaynaklı toksisiteye maruz kalan hücre

kültürlerinde ve deneysel modellerde tümör nekroz faktörü (TNF) ve nitrik oksit gibi inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçlerinin ekspresyonunu azalttığı; buna karşın süperoksit dismutaz gibi antioksidan parametreleri artırdığı ve koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca propolisin, apoptozla ilişkili proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu düşürerek hücre ölümünü engellediği ve hücre zarlarını koruyarak toksisiteye bağlı yapısal bozulmaların önüne geçtiği belirtilmektedir (Zulhendri ve ark., 2021).

Hwang ve ark. (2018) yaptığı çalışmada, KAFE'nin antiinflamatuvar etkileri sayesinde iskemik beyin hasarına karşı belirgin nöroprotektif bir etki gösterdiği ve bu yolla serebral enfarktüs tedavisine katkı sağladığı rapor edilmiştir (Hwang ve ark., 2018).

Omurilik yaralanmaları üzerinde propolisin etkisini inceleyen bir başka çalışmada, , propolisin bileşeni olan kafeik asit fenil esterinin $10 \mu\text{mol kg}^{-1}$ dozda uygulanmasının omurilik travması sonrası apoptozu önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (Acun ve Gül, 2020).

2.9. Ağız ve Diş Sağlığı Hastalıkları Üzerine Etkisi

Propolisin ağız ve diş sağlığı üzerindeki etkilerine ilişkin çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu çalışmaların bulguları, propolisin diş hassasiyetinin azaltılmasında, dentin tübüllerinin tıkanmasında, diş geçirgenliğinin düzenlenmesinde, kemoterapiye bağlı olarak azalan oral mukozanın iyileştirilmesinde, plak oluşumunun engellenmesinde ve diş eti hastalıklarının önlenmesinde olumlu etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (Vagish Kumar, 2014).

Kuo ve ark. (2018) tarafından tedaviye bağlı oral mukozit gelişen kanser hastalarında yapılan klinik bir çalışmada, propolis gargarasının mukozit şiddetini anlamlı düzeyde azalttığı ve herhangi bir yan etkiye neden olmadığı belirlenmiştir (Kuo ve ark., 2018). Benzer şekilde, Martins ve ark. (2019) yürüttüğü bir çalışmada, Brezilya kırmızı propolisi içeren gargara formülasyonlarının *Streptococcus* türlerine karşı belirgin antibiyofilm aktivite ve antibakteriyel etki gösterdiği rapor edilmiştir (Martins ve ark., 2019).

Bueno-Silva ve ark. (2013) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise kırmızı propolisin çürük lezyonlarının gelişimini ve diş demineralizasyonunu azalttığı, remineralizasyon sürecini desteklemede ise florür kadar etkili olduğu ortaya konmuştur (Bueno-Silva ve ark., 2013).

2.10. Propolisin Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

Propolis nanopartiküllerinin antiinflamatuvar, anjiyogenezi destekleyici, serbest radikal temizleyici ve kollajen sentezini artırıcı özellikleri sayesinde, yara iyileşme sürecini önemli ölçüde hızlandırabileceğini ortaya koymaktadır (Yang ve ark., 2023).

Propoliste bulunan antioksidan bileşikler, yara bölgesinde oksidatif stres sonucu biriken serbest radikalleri elimine ederek doku hasarını önlemekte ve böylece iyileşme sürecini desteklemektedir. Ayrıca propolis, fibroblast aktivitesini ve yeni epitel hücrelerinin proliferasyonunu artırarak doku yenilenmesini teşvik etmektedir. Bu etkinin, fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF-2) ekspresyonunun artışıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Propolis, yara bölgesindeki enfeksiyonları önlemeye yönelik güçlü antibakteriyel aktiviteye de sahiptir. İçeriğinde bulunan flavonoidler ve fenolik asitler, özellikle *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* gibi patojenlere karşı etkili olup, enfeksiyon gelişimini engelleyerek yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. Bununla birlikte propolis, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerini artırarak anjiyogenezi desteklemekte, böylece yara bölgesine oksijen ve besin taşınımını güçlendirerek doku rejenerasyonunu hızlandırmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalar, propolisin glutasyon seviyelerini yükselterek ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak diyabetik yaralarda iyileşmeyi hızlandırabileceğini göstermektedir (Yang ve ark., 2022; Velho ve ark., 2023). Bu doğrultuda geliştirilen propolis bazlı topikal merhemler, epitelizasyonu ve genel yara iyileşmesini destekleyen etkili doğal ajanlar olarak öne çıkmaktadır (Qiao ve ark., 2023).

2.11. Üriner Sistem Hastalıkları Üzerine Etkisi

Üriner sistem rahatsızlıkları, sık karşılaşılan ve tekrarlayıcı özellik göstermesi nedeniyle önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Özellikle kadınlarda morbidite oranını artırmasının yanı sıra, çoklu antibiyotik kullanımı ve tedavi maliyetlerinde artışa yol açmaktadır. Üropatolojik *Escherichia coli*, bu enfeksiyonların temel etkeni olarak kabul edilmekte olup, tedavide yaygın olarak kullanılan β -laktam ve florokinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi, alternatif tedavi yaklaşımlarının araştırılmasını gerekli kılmıştır. Antibakteriyel özellikleriyle bilinen propolisin, üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Acun ve Gül, 2020).

Kadınlarda ağrı ve kaşıntı gibi semptomlara yol açan vajinitis ise inflamasyon ve nüks eğilimiyle karakterizedir. Tekrarlayan vajinitis olgularında propolisin terapötik etkisinin incelendiği bir çalışmada, 54 hastaya yedi gün süre ile %5'lik, 500 mL sulu propolis çözeltisi uygulanmış ve 33 hastanın tedaviden altı ay sonra ek bir tedaviye ihtiyaç duymaksızın hallerinden hoşnut oldukları bildirilmiştir (Imhof ve ark., 2005).

Üriner sistemde tıkanıklığın şiddeti ve süresine bağlı olarak gelişen obstrüktif böbrek hastalıkları üzerine yapılan bir diğer araştırmada ise, propolisin fenolik bileşenlerinden biri olan KAFE koruyucu etkileri incelenmiştir. Deneysel çalışmada, tavşanlara $10 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ dozunda KAFE uygulanmış ve bu bileşiğin doku ve organ hasarına karşı belirgin bir koruyucu etki sergilediği tespit edilmiştir (Akçora ve ark., 2010).

2.12. Dermatolojik Hastalıklar Üzerine Etkisi

Yapılan araştırmalar, propolisin içerdiği biyoaktif bileşiklerin antibakteriyel, antimikrobiyal, antifungal, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri aracılığıyla, dermatolojik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde dikkate değer bir terapötik potansiyel taşıdığını göstermektedir. Bu çok yönlü biyolojik aktiviteler, propolisin cilt bütünlüğünün korunmasında, enfeksiyonların kontrol altına alınmasında ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde doğal ve etkili bir tamamlayıcı ajan olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır. Mazzarello ve ark. (2018) tarafından orta ve hafif şiddette akne vulgarisi bulunan 60 gönüllü birey üzerinde gerçekleştirilen klinik bir araştırmada, %20 propolis, %10 aloe vera ve %3 çay ağacı yağı içeren krem uygulamasının, akne tedavisinde yaygın olarak kullanılan %3 eritromisin içeren kremle karşılaştırıldığında; eritem görünümünü, akne şiddet indeksini ve toplam lezyon sayısını azaltmada anlamlı derecede daha yüksek bir terapötik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Mazzarello ve ark., 2018). Benzer şekilde, Karapetsas ve ark. (2019) tarafından gerçekleştirilen bir başka araştırmada, Yunan propolisinin belirgin anti-aging ve antioksidan özellikler sergilediği ortaya konmuştur (Karapetsas ve ark., 2019). Ayrıca, propolisin topikal uygulama potansiyelini artırmayı ve protein karbonilasyonu mekanizması aracılığıyla ultraviyole (UV) radyasyon kaynaklı deri hasarına karşı koruyucu bir etki sağlamayı amaçlayan in vitro bir araştırmada, propolisin UV maruziyetine bağlı oksidatif stresi anlamlı düzeyde

azalttığı ve ciddi doku hasarlarının önlenmesine katkıda bulunduğu belirlenmiştir (Correa ve ark., 2020).

SONUÇ

Son yıllarda geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarına olan ilginin artması, apiterapinin ve arı ürünlerinin kullanımını yaygınlaştırmış; propolis bu bağlamda doğal bir iyileştirici ajan olarak ön plana çıkmıştır. Propolisin kronik hastalıkların önlenmesi, bağışıklık sisteminin desteklenmesi, doku iyileşmesi ve inflamasyon kontrolü üzerine olumlu etkiler gösterdiği rapor edilmesine rağmen arı ürünlerine karşı duyarlılığı olan bireylerde alerjik reaksiyonlara yol açabileceği de belirtilmektedir. Bu nedenle ham propolis mutlaka saflaştırıldıktan sonra kullanılmalı; dozaj kişisel duyarlılık göz önünde bulundurularak uzman kontrolünde belirlenmelidir. Bununla birlikte, propolisin içeriği; toplandığı bitkisel kaynakların çeşitliliği, coğrafi bölge, iklim koşulları, mevsim ve arı ırkı gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermekte ve bu durum standardizasyonu önemli bir sorun haline getirmektedir. Ayrıca ekstraksiyon sürecinde kullanılan farklı çözücüler, ürünün toplam fenolik içeriğini, antioksidan kapasitesini ve biyoyararlılığını doğrudan etkilemektedir. Bu değişkenlikler propolisin farmakolojik etkinliğini ve fonksiyonel özelliklerini belirlemede temel sınırlılık oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, propolis güçlü farmakolojik özelliklere sahip ümit verici bir doğal ürün olup, modern tıbbi destekleyici potansiyeli açısından geleceğin fonksiyonel gıdaları ve tamamlayıcı tedavi ajanları arasında önemli bir yere sahiptir. Ancak propolisin klinik etkinliğini ve güvenilirliğini destekleyecek nitelikte yüksek kaliteli bilimsel çalışmaların artırılması, standardizasyonunun sağlanması ve insan sağlığı üzerindeki uzun dönem etkilerinin net olarak ortaya konulması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Acun, S., & Gül, H. (2020). Fonksiyonel Bir Ürün Olan Propolisin Sağlık Üzerine Etkisi. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 20(2), 189-208.
- Ahmed, R., Tanvir, E. M., Hossen, M. S., Afroz, R., Ahmmed, I., Rumpa, N. E. N., ... & Khalil, M. I. (2017). Antioxidant properties and cardioprotective mechanism of Malaysian propolis in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017(1), 5370545.
- Ahn, M. R., Kunimasa, K., Kumazawa, S., Nakayama, T., Kaji, K., Uto, Y., ... & Ohta, T. (2009). Correlation between antiangiogenic activity and antioxidant activity of various components from propolis. *Molecular nutrition & food research*, 53(5), 643-651.
- Akçora, B., Altuğ, M., Hakverdi, S., Kontas, T., Öztürk, A., & Bayraktar, S. (2010). Kısmi Üreter Obstrüksiyonu Oluşturulan Tavşanlarda Caffeic Acid Phenethyl Ester'in Böbrek Hasarlanması Üzerine Etkileri. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 26(4), 163-168.
- Alday, E., Valencia, D., Garibay-Escobar, A., Domínguez-Esquivel, Z., Piccinelli, A. L., Rastrelli, L., ... & Velazquez, C. (2019). Plant origin authentication of Sonoran Desert propolis: An antiproliferative propolis from a semi-arid region. *The Science of Nature*, 106(5), 25.
- Altabbal, S., Athamnah, K., Rahma, A., Wali, A. F., Eid, A. H., Iratni, R., & Al Dhaheri, Y. (2023). Propolis: a detailed insight of its anticancer molecular mechanisms. *Pharmaceuticals*, 16(3), 450.
- Anjum, S. I., Ullah, A., Khan, K. A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., ... & Dash, C. K. (2019). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi journal of biological sciences*, 26(7), 1695-1703.
- Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., & Supuran, C. T. (2021). Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature reviews Drug discovery*, 20(3), 200-216.
- Bankova, V. (2005). Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal of ethnopharmacology*, 100(1-2), 114-117.
- Bankova, V. (2009). Chemical diversity of propolis makes it a valuable source of new biologically active compounds. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, 1(2), 23-28.

- Barroso, M. V., Cattani-Cavaliere, I., de Brito-Gitirana, L., Fautrel, A., Lagente, V., Schmidt, M., ... & Lanzetti, M. (2017). Propolis reversed cigarette smoke-induced emphysema through macrophage alternative activation independent of Nrf2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(20), 5557-5568.
- Benjamin, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R., ... & Muntner, P. (2017). Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *circulation*, 135(10), e146-e603.
- Bueno-Silva, B., Koo, H., Falsetta, M. L., Alencar, S. M. D., Ikegaki, M., & Rosalen, P. L. (2013). Effect of neovestitol–vestitol containing Brazilian red propolis on accumulation of biofilm in vitro and development of dental caries in vivo. *Biofouling*, 29(10), 1233-1242.
- Chavda, V. P., Vuppu, S., Balar, P. C., Mishra, T., Bezbaruah, R., Teli, D., ... & Alom, S. (2024). Propolis in the management of cardiovascular disease. *International journal of biological macromolecules*, 266, 131219.
- Correa, L., de Carvalho Meirelles, G., Balestrin, L., de Souza, P. O., Moreira, J. C. F., Schuh, R. S., ... & Teixeira, H. F. (2020). In vitro protective effect of topical nanoemulgels containing Brazilian red propolis benzophenones against UV-induced skin damage. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 19(10), 1460-1469.
- Coşansu, G. (2015). Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31, 1-6.
- Cucinotta, D., & Vanelli, M. (2020). WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta bio medica: Atenei parmensis*, 91(1), 157.
- Cukic, V., Lovre, V., Dragisic, D., & Ustamujic, A. (2012). Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)—differences and similarities. *Materia socio-medica*, 24(2), 100.
- Daleprane, J. B., & Abdalla, D. S. (2013). Emerging roles of propolis: antioxidant, cardioprotective, and antiangiogenic actions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013(1), 175135.
- Dodda, D., Chhajed, R., & Mishra, J. (2014). Protective effect of quercetin against acetic acid induced inflammatory bowel disease (IBD) like symptoms in rats: possible morphological and biochemical

- alterations. *Pharmacological Reports*, 66(1), 169-173.
- Ebeid, S. A., Abd El Moneim, N. A., El-Benhawy, S. A., Hussain, N. G., & Hussain, M. I. (2016). Assessment of the radioprotective effect of propolis in breast cancer patients undergoing radiotherapy. New perspective for an old honey bee product. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, 9(4), 431-440.
- Forma, E., & Bryś, M. (2021). Anticancer activity of propolis and its compounds. *Nutrients*, 13(8), 2594.
- Gangwal, A. (2013). Neuropharmacological effects of triterpenoids. *Phytopharmacology*, 4, 354-372.
- Hadi, A., Rafie, N., & Arab, A. (2021). Bee products consumption and cardiovascular diseases risk factors: a systematic review of interventional studies. *International Journal of Food Properties*, 24(1), 115-128.
- He, S. H., Zhang, H. Y., Zeng, X. N., Chen, D., & Yang, P. C. (2013). Mast cells and basophils are essential for allergies: mechanisms of allergic inflammation and a proposed procedure for diagnosis. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34(10), 1270-1283.
- Huang, S., Zhang, C. P., Wang, K., Li, G. Q., & Hu, F. L. (2014). Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules*, 19(12), 19610-19632.
- Hwang, S. A., Kim, C. D., & Lee, W. S. (2018). Caffeic acid phenethyl ester protects against photothrombotic cortical ischemic injury in mice. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 22(1), 101-110.
- Imhof, M., Lipovac, M., Kurz, C. H., Barta, J., Verhoeven, H. C., & Huber, J. C. (2005). Propolis solution for the treatment of chronic vaginitis. *International journal of gynecology & obstetrics*, 89(2), 127-132.
- Jadhav, S. G., Meshram, R. J., Gond, D. S., & Gacche, R. N. (2013). Inhibition of growth of *Helicobacter pylori* and its urease by coumarin derivatives: Molecular docking analysis. *journal of pharmacy research*, 7(8), 705-711.
- Karapetsas, A., Voulgaridou, G. P., Konialis, M., Tsochantaridis, I.,

- Kynigopoulos, S., Lambropoulou, M., ... & Pappa, A. (2019). Propolis extracts inhibit UV-induced photodamage in human experimental in vitro skin models. *Antioxidants*, 8(5), 125.
- Karikas, G. A. (2010). Anticancer and chemopreventing natural products: some biochemical and therapeutic aspects. *J buon*, 15(4), 627-638.
- Khayyal, M. T., El-Ghazaly, M. A., El-Khatib, A. S., Hatem, A. M., De Vries, P. J. F., El-Shafei, S., & Khattab, M. M. (2003). A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundamental & clinical pharmacology*, 17(1), 93-102.
- Kim, J. H., Kismali, G., & Gupta, S. C. (2018). Natural products for the prevention and treatment of chronic inflammatory diseases: integrating traditional medicine into modern chronic diseases care. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM, 2018, 9837863.
- Klecza, A., Kubina, R., Dzik, R., Jasik, K., Stojko, J., Cholewa, K., & Kabała-Dzik, A. (2020). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) induced apoptosis in serous ovarian cancer OV7 cells by deregulation of BCL2/BAX genes. *Molecules*, 25(15), 3514.
- Kuo, C. C., Wang, R. H., Wang, H. H., & Li, C. H. (2018). Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer*, 26(12), 4001-4009.
- Kurek-Górecka, A., Rzepecka-Stojko, A., Górecki, M., Stojko, J., Sosada, M., & Świerczek-Zięba, G. (2013). Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis. *Molecules*, 19(1), 78-101.
- Liew, K. Y., Kamise, N. I., Ong, H. M., Aw Yong, P. Y., Islam, F., Tan, J. W., & Tham, C. L. (2022). Anti-allergic properties of propolis: Evidence from preclinical and clinical studies. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 785371.
- LS, Vagish Kumar. (2014). Propolis in dentistry and oral cancer management. *North American journal of medical sciences*, 6(6), 250.
- Machado Velho, J. C., Franca, T. A., Malagutti-Ferreira, M. J., Albuquerque, E. R., Lívero, F. A. D. R., Soares, M. R., ... & Ribeiro-Paes, J. T. (2023). Use of propolis for skin wound healing: systematic review and meta-analysis. *Archives of Dermatological Research*, 315(4), 943-955.
- Machado, C. S., Mokochinski, J. B., Lira, T. O. D., de Oliveira, F. D. C. E.,

- Cardoso, M. V., Ferreira, R. G., ... & Torres, Y. R. (2016). Comparative study of chemical composition and biological activity of yellow, green, brown, and red Brazilian propolis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016(1), 6057650.
- Mani, J. S., Johnson, J. B., Steel, J. C., Broszczak, D. A., Neilsen, P. M., Walsh, K. B., & Naiker, M. (2020). Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus research*, 284, 197989.
- Martins, M. L., Monteiro, A. S. N., Guimarães, J. E. C., Guimarães, M. B. D. C. T., da Silva, R. F., Cabral, L. M., ... & Fonseca-Gonçalves, A. (2019). Cytotoxic and antibacterial effect of a red propolis mouthwash, with or without fluoride, on the growth of a cariogenic biofilm. *Archives of oral biology*, 107, 104512.
- Masadah, R., Ikram, D., & Rauf, S. (2021). Effects of propolis and its bioactive components on breast cancer cell pathways and the molecular mechanisms involved. *Breast Disease*, 40(s1), S15-S25.
- Mazzarello, V., Donadu, M. G., Ferrari, M., Piga, G., Usai, D., Zanetti, S., & Sotgiu, M. A. (2018). Treatment of acne with a combination of propolis, tea tree oil, and Aloe vera compared to erythromycin cream: two double-blind investigations. *Clinical pharmacology: advances and applications*, 175-181.
- Miryan, M., Soleimani, D., Alavinejad, P., Abbaspour, M., & Ostadrahimi, A. (2022). Effects of propolis supplementation on irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) and mixed (IBS-M) stool pattern: A randomized, double-blind clinical trial. *Food Science & Nutrition*, 10(6), 1899-1907.
- Nakamura, R., Nakamura, R., Watanabe, K., Oka, K., Ohta, S., Mishima, S., & Teshima, R. (2010). Effects of propolis from different areas on mast cell degranulation and identification of the effective components in propolis. *International immunopharmacology*, 10(9), 1107-1112.
- Noelker, C., Bacher, M., Gocke, P., Wei, X., Klockgether, T., Du, Y., & Dodel, R. (2005). The flavanoid caffeic acid phenethyl ester blocks 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity. *Neuroscience letters*, 383(1-2), 39-43.
- Oldoni, T. L. C., Cabral, I. S., d'Arce, M. A. R., Rosalen, P. L., Ikegaki, M.,

- Nascimento, A. M., & Alencar, S. M. (2011). Isolation and analysis of bioactive isoflavonoids and chalcone from a new type of Brazilian propolis. *Separation and purification Technology*, 77(2), 208-213.
- Piredda, M., Facchinetti, G., Biagioli, V., Giannarelli, D., Armento, G., Tonini, G., & De Marinis, M. G. (2017). Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial. *European journal of cancer care*, 26(6), e12757.
- Popova, M., Giannopoulou, E., Skalicka-Woźniak, K., Graikou, K., Widelski, J., Bankova, V., ... & Chinou, I. (2017). Characterization and biological evaluation of propolis from Poland. *Molecules*, 22(7), 1159.
- Qiao, J., Wang, Y., Zhang, Y., Kong, L., & Zhang, H. (2023). Botanical origins and antioxidant activities of two types of flavonoid-rich poplar-type propolis. *Foods*, 12(12), 2304.
- Rivera-Yañez, N., Rodriguez-Canales, M., Nieto-Yañez, O., Jimenez-Estrada, M., Ibarra-Barajas, M., Canales-Martinez, M. M., & Rodriguez-Monroy, M. A. (2018). Hypoglycaemic and antioxidant effects of propolis of Chihuahua in a model of experimental diabetes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018(1), 4360356.
- Santos, L. M., Fonseca, M. S., Sokolonski, A. R., Deegan, K. R., Araújo, R. P., Umsza-Guez, M. A., ... & Machado, B. A. (2020). Propolis: types, composition, biological activities, and veterinary product patent prospecting. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(4), 1369-1382.
- Santos, M. J. D., Vianna, L. D. A. C., & Gamba, M. A. (2007). Evaluation of the effectiveness of propolis ointment in patients with chronic wounds. *Acta Paul. Enferm*, 20, 199-204.
- Silva, H., Francisco, R., Saraiva, A., Francisco, S., Carrascosa, C., & Raposo, A. (2021). The cardiovascular therapeutic potential of propolis—A comprehensive review. *Biology*, 10(1), 27.
- Silveira, M. A. D., De Jong, D., Berretta, A. A., dos Santos Galvao, E. B., Ribeiro, J. C., Cerqueira-Silva, T., ... & da Hora Passos, R. (2021). Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111526.

- Stojanović, S. T., Najman, S. J., Popov, B. B., & Najman, S. S. (2020). Propolis: chemical composition, biological and pharmacological activity—a review. *Acta Medica Medianae*, 59(2).
- Tani, H., Hasumi, K., Tatefuji, T., Hashimoto, K., Koshino, H., & Takahashi, S. (2010). Inhibitory activity of Brazilian green propolis components and their derivatives on the release of cys-leukotrienes. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(1), 151-157.
- Tao, L., Chen, X., Zheng, Y., Wu, Y., Jiang, X., You, M., ... & Hu, F. (2021). Chinese propolis suppressed pancreatic cancer panc-1 cells proliferation and migration via hippo-YAP pathway. *Molecules*, 26(9), 2803.
- Tarakçı, C. (2018). Helicobacter Pylori Karakterizasyonu, Bal ve Propolis Örneklerinin Bakteri ve Üreazı Üzerine İnhibisyon Etkilerinin Araştırılması. Rize, Türkiye. *Fen Bilimleri Enstitüsü/Biyoloji Anabilim Dalı*.
- Turan, I., Demir, S., Misir, S., Kilinc, K., Mentese, A., Aliyazicioglu, Y., & Deger, O. (2015). Cytotoxic effect of Turkish propolis on liver, colon, breast, cervix and prostate cancer cell lines. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(5), 777-782.
- Usman, U. Z., Bakar, A. B. A., & Mohamed, M. (2018). Propolis improves pregnancy outcomes and placental oxidative stress status in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC complementary and alternative medicine*, 18(1), 324.
- Uzel, A., Önçağ, Ö., Çoğulu, D., & Gençay, Ö. (2005). Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. *Microbiological research*, 160(2), 189-195.
- Vatansever, H. S., Sorkun, K., Gurhan, S. I. D., Ozdal-Kurt, F., Turkoz, E., Gencay, O., & Salih, B. (2010). Propolis from Turkey induces apoptosis through activating caspases in human breast carcinoma cell lines. *Acta histochemica*, 112(6), 546-556.
- Vazhappilly, C. G., Ansari, S. A., Al-Jaleeli, R., Al-Azawi, A. M., Ramadan, W. S., Menon, V., ... & Radhakrishnan, R. (2019). Role of flavonoids in thrombotic, cardiovascular, and inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*, 27(5), 863-869.
- Yang, J., He, Y., Nan, S., Li, J., Pi, A., Yan, L., ... & Hao, Y. (2023). Therapeutic effect of propolis nanoparticles on wound healing. *Journal of Drug*

Delivery Science and Technology, 82, 104284.

- Yang, J., Pi, A., Yan, L., Li, J., Nan, S., Zhang, J., & Hao, Y. (2022). Research progress on therapeutic effect and mechanism of propolis on wound healing. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022(1), 5798941.
- Zabaiou, N., Fouache, A., Trousson, A., Baron, S., Zellagui, A., Lahouel, M., & Lobaccaro, J. M. A. (2017). Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chemistry and physics of lipids*, 207, 214-222.
- Zakerkish, M., Jenabi, M., Zaeemzadeh, N., Hemmati, A. A., & Neisi, N. (2019). The effect of Iranian propolis on glucose metabolism, lipid profile, insulin resistance, renal function and inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind clinical trial. *Scientific reports*, 9(1), 7289.
- Zulhendri, F., Perera, C. O., & Tandean, S. (2021). Can propolis be a useful adjuvant in brain and neurological disorders and injuries? A systematic scoping review of the latest experimental evidence. *Biomedicines*, 9(9), 1227.
- Zullkiflee, N., Taha, H., & Usman, A. (2022). Propolis: Its role and efficacy in human health and diseases. *Molecules*, 27(18), 6120.

BÖLÜM 6

SAĞLIKTA DİJİTALLEŞME VE YAPAY ZEKA: TÜRKİYE ÖRNEĞİ

Prof. Dr. Aydın Şükrü BENGÜ¹, Öğr. Gör. Mahmut ÇOBAN¹,

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÇOBAN²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17569585>

¹ Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, Türkiye
abengu@bingol.edu.tr, Orcid: 0000-0002-7635-4855, mcoban@bingol.edu.tr, Orcid: 0000-0002-8205-1076,

² Bingöl Üniversitesi Solhan Sağlık Hizmetleri MYO, Türkiye ccoban@bingol.edu.tr, Orcid: 0000-0003-1141-544X

1. Giriş

Küreselleşen dünyada dijitalleşme, üretim ve hizmet sunumunda verimliliği artırmak, maliyetleri düşürmek ve hizmet kalitesini yükseltmek amacıyla birçok sektörü dönüştürmektedir. Sağlık sektörü de bu dönüşümden derinden etkilenmekte ve bilgi iletişim teknolojilerinin (BİT) sunduğu olanaklarla köklü bir değişim geçirmektedir. Bu bağlamda, e-sağlık uygulamaları, tele-tıp, mobil sağlık (m-sağlık) ve yapay zeka (YZ) gibi teknolojiler, sağlık hizmetlerinin sunum şeklini yeniden tanımlamaktadır (Ball & Lillis, 2001; Eysenbach, 2001).

Türkiye, 2003 yılında başlatılan Sağlıkta Dönüşüm Programı (SDP) ile birlikte sağlık altyapısını modernize etmek ve dijital sağlık çözümlerini yaygınlaştırmak için önemli adımlar atmıştır. Sağlık Bakanlığı öncülüğünde hayata geçirilen Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS), e-Nabız, e-Reçete ve Aile Hekimliği Bilgi Sistemi (AHBS) gibi uygulamalar, Türkiye'nin sağlıkta dijitalleşme yolculuğunun temel taşlarını oluşturmaktadır (Çoban, 2023). Son yıllarda ise, bu dijital altyapı üzerine inşa edilen yapay zeka destekli sistemler, tanı, tedavi ve hasta takibi süreçlerinde giderek daha fazla rol oynamaya başlamıştır.

Bu bölümün amacı, Türkiye'deki sağlıkta dijitalleşme sürecini mevcut uygulamalar, yapay zeka entegrasyonu, karşılaşılan zorluklar ve gelecek önerileri bağlamında kapsamlı bir şekilde değerlendirmektir.

2. Türkiye'de Sağlıkta Dijitalleşmenin Temelleri ve Mevcut Uygulamalar

Türkiye'de sağlıkta dijitalleşme, Sağlıkta Dönüşüm Programı ile birlikte kurumsal bir kimlik kazanmış ve ulusal ölçekte entegre bir sağlık bilgi sistemi oluşturulması hedeflenmiştir. Sağlık Bakanlığı'nın e-sağlık vizyonu, vatandaşların doğumdan ölüme kadar tüm sağlık verilerinin güvenli bir şekilde toplandığı, saklandığı ve paylaşılabildiği merkezi bir veri tabanı oluşturmaktır (Akpınar vd., 2007).

2.1. Ulusal Sağlık Bilgi Sistemleri

- **Sağlık-Net:** Sağlık kuruluşlarından çıkan tüm verilerin kaynağından toplanması, standart formatta işlenmesi ve güvenli bir şekilde paylaşılmasını sağlayan ulusal bir iletişim ve bilgi platformudur.

Vatandaşların tüm sağlık verilerinin merkezi bir elektronik sistemde toplanmasını hedefler (Doğac et al., 2014).

- **Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS):** Kamu hastanelerinde dağınık halde sunulan randevu işlemlerini merkezileştiren ve 182 çağrı merkezi, internet, mobil uygulamalar ve aile hekimleri aracılığıyla %99,6'ya varan erişim imkanı sunan bir sistemdir (Doğac et al., 2014).
- **e-Nabız (Kişisel Sağlık Kaydı Sistemi):** Vatandaşların kendi sağlık bilgilerini yönetebildiği, tüm sağlık geçmişine tek bir merkezden ulaşabildiği ve yetki verdiği hekimlerle paylaşabildiği güvenli bir kişisel sağlık kayıt sistemidir (Çoban, 2023).
- **e-Reçete:** Hekimlerin reçeteleri elektronik ortamda oluşturduğu, kağıt israfını ve okunamayan el yazısı kaynaklı hataları ortadan kaldıran bir sistemdir. İlaç takibini kolaylaştırmakta ve sahte reçete önlenmesine katkı sağlamaktadır (Yetkin, 2021).
- **Aile Hekimliği Bilgi Sistemi (AHBS):** Aile hekimlerinin verdiği hizmetlere ilişkin verileri toplayan ve Elektronik Sağlık Kaydı (ESK) veritabanına entegre eden bir sistemdir (Çoban, 2023).

2.2. Mobil ve Dijital Sağlık Uygulamaları

Sağlık Bakanlığı, vatandaş odaklı hizmet sunmak amacıyla çok sayıda mobil uygulama geliştirmiştir. Bu uygulamalar arasında HES (Hayat Eve Sığar) kodu ile COVID-19 salgın yönetimi, RUHSAD (Ruh Sağlığı Destek Sistemi) ile sağlık çalışanlarına psikolojik destek, SABİM (Sağlık Bakanlığı İletişim Merkezi) ile şikayet ve öneri yönetimi, İlaç Takip Sistemi (İTS) ile ilaç güvenliği ve ESİM (Engelsiz Sağlık İletişim Merkezi) ile engelli bireylere erişim kolaylığı sağlanmıştır (Yeke & Selçuk, 2022; Yalçıntaş & Marakoğlu, 2020; Can vd., 2015).

3. Türkiye'de Yapay Zekanın Sağlıkta Yükselen Rolü

Dijitalleşmenin bir üst aşaması olan yapay zeka, sağlık sektöründe veri analitiği, tahmine dayalı modelleme, görüntü işleme ve kişiselleştirilmiş tıp alanlarında devrim niteliğinde potansiyeller sunmaktadır (Aminizadeh vd., 2024). Türkiye, bu alanda hem akademik araştırmalar hem de uygulama projeleri ile önemli ilerlemeler kaydetmektedir. Radyoloji, patoloji ve dermatoloji gibi görüntüye dayalı tanı branşlarında YZ algoritmaları, yüksek

doğruluk oranlarıyla çalışmaktadır. Türkiye'de bazı üniversite hastaneleri ve özel sağlık kuruluşları, manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) ve mamografi görüntülerinden tümör tespiti, anormal doku sınıflandırması gibi işlemlerde YZ destekli sistemleri kullanmaya başlamıştır. Bu sistemler, hekimlere tanı koyma sürecinde destek olmakta, hata payını azaltmakta ve erken teşhis imkanını güçlendirmektedir (Osman & Arslan, 2025).

3.1. Klinik Karar Destek Sistemleri (KKDS) ve Yapay Zeka

Geleneksel KKDS'ler, kural tabanlı sistemler iken, YZ ile birlikte bu sistemler öğrenme yeteneği kazanmıştır. Hastanın elektronik sağlık kaydındaki demografik bilgileri, laboratuvar sonuçları, ilaç geçmişi ve genetik verileri analiz eden YZ modelleri, hastalık risk skorlaması, optimal tedavi önerileri ve ilaç etkileşim uyarıları gibi konularda hekimlere daha sofistike ve kişiselleştirilmiş destek sunabilmektedir (Kalender & Özkan, 2024).

3.2. Büyük Veri ve Salgın Yönetimi

COVID-19 pandemisi, YZ'nin halk sağlığı ve salgın yönetimindeki gücünü ortaya koymuştur. HES uygulaması üzerinden toplanan anonim veriler, vakaların yayılım haritalarının çıkarılmasında, riskli bölgelerin belirlenmesinde ve sağlık politikalarının şekillendirilmesinde kullanılmıştır. YZ modelleri, vaka sayılarındaki artış trendlerini tahmin ederek sağlık sisteminin proaktif olarak hazırlanmasına olanak tanımıştır (Yeke & Selçuk, 2022).

3.3. Sanal Sağlık Asistanları ve Robotik Süreçler

YZ tabanlı sohbet botları (chatbots) ve sanal asistanlar, hasta ön triyajı, randevu alma, ilaç hatırlatma ve temel sağlık sorularını yanıtlama gibi görevlerde kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca, cerrahi robotik sistemlerde YZ, cerrahın hassasiyetini ve kontrolünü artırarak minimal invaziv cerrahi sonuçlarını iyileştirme potansiyeli taşımaktadır (Silva & Barrientos, 2023).

4. Dijitalleşme ve Yapay Zeka Uygulamalarının Sağlık Sistemine Katkıları

Türkiye'de hayata geçirilen dijital sağlık ve YZ uygulamalarının sağlık sistemine önemli katkıları bulunmaktadır (Çoban, 2023; Stoumpos vd., 2023):

- **Verimlilik ve Maliyet Avantajı:** Elektronik işlemler, zaman ve kaynak tasarrufu sağlamakta, idari iş yükünü azaltmaktadır.

- **Hizmet Kalitesi ve Hasta Memnuniyeti:** MHRS ile bekleme süreleri kısaltmakta, e-Nabız ile hastalar kendi sağlık bilgilerine erişebilmekte ve sürece dahil olabilmektedir.
- **Hasta Güvenliği:** e-Reçete ve İTS ile ilaç hataları ve sahteciliği önlenmekte, YZ destekli tanı sistemleri ile teşhis doğruluğu artırılmaktadır.
- **Veriye Dayalı Karar Alma:** Merkezi veri tabanları ve YZ analizleri, politika yapıcılar ve sağlık yöneticileri için güçlü bir karar destek mekanizması oluşturmaktadır.
- **Erişilebilirlik ve Eşitlik:** Tele-sağlık ve mobil uygulamalar, coğrafi ve fiziksel engelleri aşarak sağlık hizmetlerine erişimi demokratikleştirmektedir.

5. Zorluklar ve Fırsatlar

Türkiye'nin sağlıkta dijitalleşme ve YZ yolculuğunda karşılaştığı bazı zorluklar ve fırsatlar şunlardır (Aslan & Güzel, 2020; Kuh & Erdem, 2021)

5.1. Zorluklar

- **Veri Güvenliği ve Mahremiyet**
- **Dijital Uçurum (Digital Divide)**
- **Regülasyon ve Etik**
- **Entegrasyon ve Birlikte Çalışabilirlik**
- **İnsan Kaynağı ve Eğitim**

5.2. Fırsatlar

- **Güçlü Dijital Altyapı**
- **Genç ve Dinamik Nüfus**
- **Ar-Ge ve İnovasyon Desteği**
- **Stratejik Konum**

6. Sonuç ve Öneriler

Türkiye, Sağlıkta Dönüşüm Programı ile başlattığı dijitalleşme hamlesini, merkezi ve entegre bilgi sistemleri, yaygın mobil uygulamalar ve yapay zeka alanındaki pilot çalışmalarla başarılı bir şekilde sürdürmektedir. e-Nabız, MHRS ve e-Reçete gibi uygulamalar, vatandaş odaklı, verimli ve şeffaf bir sağlık sisteminin temelini oluşturmuştur. Yapay zeka ise, bu dijital

altyapının üzerine inşa edilen ve sağlık hizmetlerinin kalitesini, kişiselleştirilmişliğini ve öngörülebilirliğini bir üst seviyeye taşıyacak bir teknoloji olarak öne çıkmaktadır.

Ancak, bu dönüşümün sürdürülebilir ve kapsayıcı olabilmesi için aşağıdaki önerilerin dikkate alınması kritik öneme sahiptir.

6.1. Politika ve Strateji Önerileri

- **Ulusal Yapay Zeka Stratejisi ve Etik Çerçeve:** Sağlık alanında YZ kullanımını düzenleyen, veri güvenliği, mahremiyet, şeffaflık, sorumluluk ve etik ilkeleri net bir şekilde tanımlayan kapsamlı bir ulusal strateji ve yasal çerçeve acilen oluşturulmalıdır.
- **Veri Yönetişimi ve Kalitesi:** YZ modellerinin güvenilirliği, kullanılan verilerin kalitesi ve çeşitliliği ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, standart veri formatları, temiz ve etiketlenmiş veri setleri oluşturulması ve veri paylaşım protokolleri geliştirilmesi için yatırımlar yapılmalıdır.
- **Kamu-Özel-Üniversite İş Birliği:** Yerli YZ çözümlerinin geliştirilmesi ve ticarileştirilmesi için kamu kurumları, özel sektör ve üniversiteler arasında güçlü iş birlikleri teşvik edilmeli ve Ar-Ge projeleri desteklenmelidir.

6.2. Teknik ve Altyapı Önerileri

- **Birlikte Çalışabilirlik ve Açık Standartlar:** Tüm dijital sağlık sistemleri ve cihazlarının birbiriyle sorunsuz veri alışverişi yapabilmesi için uluslararası açık standartların (HL7 FHIR gibi) benimsenmesi sağlanmalıdır.
- **Siber Güvenlik:** Merkezi sağlık veri tabanları ve YZ sistemleri, en güncel siber güvenlik teknolojileri ile korunmalı, düzenli penetrasyon testleri ve denetimler yapılmalıdır.
- **Bulut Bilişim Altyapısı:** YZ'nin ihtiyaç duyduğu yüksek işlem gücü ve depolama kapasitesi için güvenli ve ölçeklenebilir ulusal bulut bilişim altyapıları yaygınlaştırılmalıdır.

6.3. İnsan Kaynağı ve Toplumsal Kabul Önerileri

- **Eğitim ve Farkındalık Programları:** Sağlık çalışanlarına yönelik dijital okuryazarlık ve YZ okuryazarlığı eğitim programları

düzenlenmeli, mezuniyet öncesi müfredatlara bu konular dahil edilmelidir. Ayrıca, vatandaşların dijital sağlık uygulamalarını ve YZ'nin rolünü anlamasına yönelik farkındalık kampanyaları yürütülmelidir.

- **Dijital Uçurumun Azaltılması:** Düşük gelirli gruplar, yaşlılar ve kırsal kesimde yaşayanlar için internet erişimi, dijital cihaz temini ve kullanım eğitimleri konusunda destekleyici politikalar geliştirilmelidir.
- **Yeni Mesleklerin Tanımlanması:** Sağlık veri bilimciliği, klinik bilişim uzmanlığı gibi yeni meslek dallarının tanınması ve bu alanlarda insan kaynağının yetiştirilmesi teşvik edilmelidir.

Sonuç olarak, Türkiye sağlıkta dijitalleşme ve yapay zeka alanında önemli bir ivme yakalamış durumdadır. Bu ivmenin sürdürülebilir kılınması, kapsayıcı ve insan odaklı bir yaklaşımla, güçlü bir politika, altyapı ve eğitim stratejisi ile mümkün olacaktır. Gelecekte, Türkiye'nin sadece bir uygulayıcı değil, aynı zamanda bölgesel ve küresel ölçekte yenilikçi dijital sağlık ve YZ çözümlerinin geliştirildiği bir merkez haline gelmesi mümkündür.

KAYNAKÇA

- Akpınar, N., Kose, I., Doğan, S., & Ozeam, A. (2007). *Sağlıkta E-Dönüşüm*. Sağlık Bakanlığı Bilgi İşlem Daire Başkanlığı Yayınları.
- Aminizadeh, S., Heidari, A., Dehghan, M., Toumaj, S., Rezaei, M., Navimipour, N. J., ... & Unal, M. (2024). Opportunities and challenges of artificial intelligence and distributed systems to improve the quality of healthcare service. *Artificial Intelligence in Medicine*, 149, 102779.
- Aslan, Ş., & Güzel, Ş. (2020). Digitization In Health And Protection Of Personal Health Data. *Social Mentality And Researcher Thinkers Journal*, 6(36), 1640–1646.
- Ball, M. J. ve Lillis, J. (2001). “E-health: Transforming the Physician/Patient Relationship” *International Journal of Medical Informatics*, 61, pp 1-10.
- Can, A., Ayvaz, B., & Müslümanoğlu, M. H. (2015). Bir Genel Sekreterliğe Bağlı Hastaneler ile İlgili Hasta Şikâyet Sistemlerinin Değerlendirilmesi. *Tıbbi Sosyal Hizmet Dergisi*, 6, 44–53.
- Çoban, M. (2023). Türkiye’de E-Sağlık Uygulamalarında Mevcut Durum. *Bingöl University Journal of Health*, 4(1), 197–204.
- Doğaç, A., Yüksel, M., Ertürkmen, GL, Kabak, Y., Namlı, T., Yıldız, MH, ... & Atbakan, E. (2014). Türkiye’de sağlık bilişim teknolojileri altyapıları. *Tıp bilişimi yyllığı*, 23 (01), 228-234.
- Eysenbach, G. (2001). “What is E-Health?” *Journal of Medical Internet Research*, 3(2), e20. <http://doi.org/10.2196/jmir.3.2.e20>
- Kalender, Ö., & Özkan, A. (2024). *Yapay Zeka Destekli Klinik Karar Sistemleri ve Sağlıkta Uygulanabilirliği*. Sağlık Bilişimi Sempozyumu Bildiri Kitabı.
- Kuh, Z., & Erdem, R. (2021). Dijital Sağlık Uygulamalarının Bilinirliğinin ve Kullanımının Dijital Bölünme Çerçevesinde İncelenmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 24(2), 255–274.
- Osman, R. ve Arslan, H. (2025). Türkiye’de Onkoloji Araştırmalarında Yapay Zeka Uygulamaları: Etkileri ve Gelecekteki Yönleri. *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi Bölüm A: Mühendislik ve İnovasyon*, 12 (3), 894-917.
- Silva, D. F. M., & Barrientos, A. H. (2023). A State-of-the Art Survey on Chatbots Technology Developments and Applications in Primary

- Healthcare Domain. In *Chatbots-The AI-Driven Front-Line Services for Customers*. IntechOpen.
- Stoumpos, A. I., Kitsios, F., & Talias, M. A. (2023). Digital Transformation in Healthcare: Technology Acceptance and Its Applications. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(4), 3407.
- Westbrook, J. I., Li, L., Georgiou, A., Paoloni, R., & Cullen, J. (2012). Impact of an electronic medication management system on hospital doctors' and nurses' work: a controlled pre-post, time and motion study. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 20(6), 1150-1158.
- Yalçıntaş, A., & Marakoğlu, K. (2020). Pandemi Birinci Basamak Sağlık Çalışanlarının Ruh Sağlığı ve Desteği. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 12(2), 54-57.
- Yeke, S., & Selçuk, A. G. (2022). Covid-19 Sürecinde Mobil Sağlık Uygulamaları: HES Uygulamasına Yönelik Kritik Başarı Faktörleri Analizi. *Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi SBE Dergisi*, 12(4), 1887-1912.
- Yetkin, H. (2021). *Sağlık Bilişim Sistemleri Kapsamında Elektronik Reçete Uygulamasına Yönelik Hekimlerin Görüşlerinin İncelenmesi* [Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi]. Neomettin Erbakan Üniversitesi.

BÖLÜM 7

SAĞLIK SİSTEMLERİNDE ÇOK KRİTERLİ KARAR VERME YÖNTEMLERİ

Arş. Gör. Dr. Şölen ZENGİN¹, Doç. Dr. Z. Figen ANTMEN²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17569628>

¹ Tarsus Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Endüstri Mühendisliği Bölümü, Mersin, Türkiye.
solenzenigin@tarsus.edu.tr, orcid id: 0000-0003-2309-4954

² Çukurova Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Endüstri Mühendisliği Bölümü, Adana,
Türkiye. fantmen@cu.edu.tr, orcid id: 0000-0001-8475-1300

1. GİRİŞ

Sağlık sistemleri toplumların yaşam kalitesine doğrudan etki eden karmaşık sistemlerdir. Artan nüfusla beraber artan hasta talebi, sınırlı kaynaklar, farklı teknolojik gelişmeler ve maliyet baskısı her alanda olduğu gibi sağlık sistemlerinde de mevcuttur. Bu durum karar vericilerin birden fazla faktörü aynı anda değerlendirerek çok boyutlu problemlerle başa çıkmasına neden olmaktadır. Çok Kriterli Karar Verme Yöntemleri (ÇKKV), en iyi alternatif seçimi yaparken kullanılır. Bu yöntemler problemi etkileyen birden fazla kriterin aynı anda değerlendirilmesine imkan sağlayarak, gerçek ve karmaşık problemleri çözmeye yardımcı olur (Chakraborty vd., 2015). Bulanık ÇKKV ise ele alınan problemde alternatiflerin seçiminde kriterlerin değerlendirilmesi aşamasında bir belirsizliğin olduğu durumlarda kullanılmaktadır (Chen, Klein 1997).

Bu bölümde, sağlık sistemlerinde ÇKKV yöntemlerinin yeri, kullanım amaçları ve en çok tercih edilen ÇKKV yöntemleri güncel literatür ışığında değerlendirilecektir.

2. ÇOK KRİTERLİ KARAR VERME YÖNTEMLERİ

Son dönemde, birden fazla kriterin aynı anda değerlendirildiği durumlarda karar verme süreçlerini desteklemek amacıyla çeşitli etkili yöntemler geliştirilmiştir. Karar verme süreçleri içinde ÇKKV yöntemleri birden fazla kriterin aynı anda değerlendirildiği problemlerde oldukça sık tercih edilmektedir. ÇKKV yöntemleri, en uygun kriter veya alternatifleri seçmek üzere geliştirilmiş sistematik yaklaşımlardır. Sağladığı esneklik ve uygulama açısından kullanıcı dostu ve pratik yapısı, Çok Kriterli Karar Verme (ÇKKV) yöntemlerinin sıklıkla tercih edilmesine neden olmaktadır. Sağlık sistemlerinde, kaynak tahsisi, hastane yeri seçimi, tıbbi cihazların önceliklendirilmesi ve hizmet kalitesinin değerlendirilmesi gibi karar problemlerinde ÇKKV yöntemleri yaygın biçimde kullanılmaktadır. Örnek olarak; Doğan ve Akbal, (2019), sağlık sektöründe tedarikçi seçimi için AHP; Taş vd., (2018) bir poliklinik değerlendirmesi için AHP ve TOPSIS; Attari vd., (2023), AHP ve ANP yöntemlerini kullanarak sağlık sistemi yönetimindeki pratik sorunların çözülmesi çalışmaları verilebilir. Bu yöntemler, sağlık hizmetlerinde etkinlik, verimlilik ve hasta memnuniyetinin artırılmasına

yönelik kararların daha nesnel ve dengeli biçimde verilmesini sağlamaktadır. Aşağıda sık tercih edilen bazı ÇKKV yöntemleri verilmiştir.

2.1. Klasik Yöntemler

Analitik Hiyerarşi Prosesi (AHP), Analitik Ağ Prosesi (ANP), Pozitif Negatif İdeal Çözüm Yöntemi (TOPSIS), Oran Analizine Dayalı Çok Amaçlı Optimizasyon (MOORA), Basit Ağırlıklı Toplama Yöntemi (SAW), Uzlaşım Sıralama Yöntemi (VIKOR), Gerçekliği İfade Eden Eleme ve Seçim Yöntemi (ELECTRE) yöntemleri klasik yöntemler arasında sayılabilir. Bu yöntemlerden bazıları aşağıda açıklanmıştır.

Analitik Hiyerarşi Prosesi (AHP): Thomas L. Saaty'nin geliştirdiği Analitik Hiyerarşi Prosesi (AHP), karmaşık karar problemlerini sistematik biçimde analiz etmeye ve çözüm üretmeye olanak tanıyan etkili bir analitik yöntemdir. Günümüzde de en yaygın uygulama alanına sahip ÇKKV yöntemlerinden biridir. AHP, karar verme sürecinde tüm ilgili öncelikleri sistematik olarak dikkate alan matematiksel bir model sunar (Yılmaz ve Dağdeviren, 2010).

Bir karar problemini organize etmenin en yaygın ve temel yolu, üç seviyeden oluşan bir hiyerarşik modelin oluşturulmasıdır. Bu hiyerarşinin ilk aşamasında kararın temel hedefi yer alırken, ikinci aşamada bu hedefi değerlendirmek için kullanılacak kriterler yer almaktadır. Son aşamada ise alternatifler değerlendirilir. Kararı etkileyen faktörler, kademeli ve sistematik bir şekilde planlanır. Bu yapı sayesinde, belirli bir seviyedeki öğelerin önemini, kısmen veya tamamen diğer seviyedeki öğelere göre değerlendirmek mümkün olur (Saaty & Vargas, 2001). AHP yönteminin uygulama adımları şu şekildedir: (Saaty ve Kearns, 1985).

Analiz Adımı 1: Sürecin ilk adımında, karar problemi belirlenir ve problemi temsil edecek model yapılandırılır.

Analiz Adımı 2: Belirlenen kriterler için ikili karşılaştırma matrisleri kurulur.

Analiz Adımı 3: İkili karşılaştırma matrisi kullanılarak kriter ağırlıkları belirlenir.

Analiz Adımı 4: Kriter karşılaştırmaları için tutarlılık oranı hesaplanır.

Pozitif Negatif İdeal Çözüm Yöntemi (TOPSIS): İlk uygulaması Hwang ve Yoon (Hwang, 1981) tarafından gerçekleştirilmiştir. Daha sonra (Chen ve Hwang, 1992), tarafından gelişme kaydedilmiştir. TOPSIS yönteminde, iki “referans” noktası belirlenir. TOPSIS yöntemi, alternatifleri pozitif ve negatif ideal çözümlerle olan uzaklıklarına göre değerlendirir. Bu yaklaşımda, en uygun alternatif pozitif ideale en yakın, negatif ideale ise en uzak olan alternatiftir (Yue, 2011). Alternatiflerin tercih sırası, bu Öklidyen mesafelerin karşılaştırılması yoluyla elde edilir. TOPSIS yöntemine ait uygulama adımları aşağıda verilmiştir.

Analiz Adımı 1: İlk olarak probleme ait karar matrisi oluşturulur.

Analiz Adımı 2: Tanımlanan karar matrisinin normalizasyonu gerçekleştirilir.

Analiz Adımı 3: Ağırlıklı normalleştirilmiş karar matrisi kurulur.

Analiz Adımı 4: Pozitif ve negatif ideal çözümler belirlenir.

Analiz Adımı 5: İdeal çözüme olan uzaklık her alternatif için belirlenir.

Analiz Adımı 6: İdeal çözüme göre göreceli yakınlık hesaplanır.

Analiz Adımı 7: Alternatif sıralaması tamamlanır.

Analitik Ağ Prosesi (ANP): Sık tercih edilen ÇKKV yöntemlerinden biridir. ANP yöntemi Analitik Hiyerarşi Süreci’nin (AHP) genişletilmiş bir versiyonu olarak da bilinir. Kümeler arasındaki ve kümeler içindeki geri bildirimleri ve etkileşimleri mümkün kılarak kapsamlı bir karar verme aracı olarak öne çıkar. ANP’nin başlıca avantajları arasında, çoklu kriterler, öznel girdiler ve kriterler arasındaki karşılıklı bağımlılık ilişkileri içeren karmaşık karar verme problemlerini ele alma yeteneği bulunmaktadır (Taherdoost ve Madanchian, 2023). ANP yöntemine ait uygulama adımları şu şekildedir (Jharkharia ve Shankar, 2007).

Analiz Adımı 1: İlk olarak problem tanımlanır ve ağ yapısı modellenir.

Analiz Adımı 2: Bu aşamada ikili karşılaştırma matrisleri oluşturulur.

Analiz Adımı 3: Özvektör yöntemi kullanılarak ağırlıklar hesaplanır.

Analiz Adımı 4: Süper matris oluşturulur.

Analiz Adımı 5: Limit süper matris oluşturulur.

Analiz Adımı 6: En uygun seçenek belirlenir.

3. SONUÇ

Sağlık sistemleri belirsizliklerin çok olduğu ve sınırlı kaynağa sahip bir hizmet sistemidir. Bu sistemi etkileyen hem operasyonel hem de stratejik çok sayıda alt kriter bulunmaktadır. Bu nedenle, karar verme süreçlerinde birden fazla kriterin aynı anda dikkate alınmasını sağlayan Çok Kriterli Karar Verme (ÇKKV) yöntemleri, sağlık sistemlerinin etkinliğinin artırılmasında önemli bir araç olarak öne çıkmaktadır. Literatür incelendiğinde; hastane performans değerlendirmesinden personel yönetimine, hastane yeri seçimi ve yoğun bakım/acil servis yönetimine kadar farklı alanlarda ÇKKV tekniklerinin etkinliği ortaya konmuştur. Günümüzde ise birden fazla kriter aynı anda uygulanarak sağlık sistemlerine modern ve hibrit yaklaşımlar sunulmaktadır. Modern ve hibrit yaklaşımlar, sağlık hizmetlerinde daha bilinçli ve objektif kararlar alınmasına katkıda bulunmaktadır.

Sonuç olarak sağlık sistemlerinde Çok kriterli karar verme yöntemleri sadece teknik bir analiz aracı değil aynı zamanda sağlık yöneticilerine stratejik kararlarını almada yön gösterici ve bütüncül bir çerçeve sunmaktadır. Sağlık kuruluşları bu sayede daha sürdürülebilir, hasta odaklı ve verimlilik esaslı bir yapıya dönüşmektedir. Gelecekte, Çok Kriterli karar verme tekniklerinin yapay zeka, veri analitiği gibi modern yaklaşımlarla entegrasyonunun yaygınlaşması beklenmektedir. Böylece karar vericilere daha güvenilir, kanıta dayalı ve esnek çözüm alternatifleri sunulması beklenmektedir.

KAYNAKÇA

- Adalı, E. A., Tuş, A. (2019). Hospital Site Selection with Distance-based Multi-criteria Decision-making Methods. *International Journal of Healthcare Management*, 1–11.,
- Attari, M. Y. N., Beirami, A. A. M., Ala, A., & Jami, E. N. (2023). Resolving the practical factors in the healthcare system management by considering a combine approach of AHP and ANP methods. *Evaluation and Program Planning*, 100, 102339.
- Chakraborty S., Zavadskas E. K. and Antucheviciene J. (2015) Applications of WASPAS Method as A Multi-Criteria Decision-Making Tool. *Economic Computation & Economic Cybernetics Studies & Research* 49(1): 1-17.
- Chen C. and Klein C.M. (1997) An Efficient Approach to Solving Fuzzy MADM Problems. *Fuzzy Sets and Systems. An International Journal in Information Science and Engineering* 88(1): 51-67.
- Chen, S. J., & Hwang, C. L. (1992). Fuzzy multiple attribute decision making methods. In *Fuzzy multiple attribute decision making: Methods and applications* (pp. 289-486). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Doğan, N. Ö., & Akbal, H. (2019). Sağlık sektöründe tedarikçi seçim kararının ahp yöntemi ile incelenmesi: bir üniversite hastanesi Örneği. *Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 17(4), 440-456.
- Eskandari, H., Riyahifard, M., Khosravi, S., & Geiger, C. D. (2011, December). Improving the emergency department performance using simulation and MCDM methods. In *Proceedings of the 2011 winter simulation conference (WSC)* (pp. 1211-1222). IEEE.
- Hwang, C. L. (1981). *Multiple attribute decision making: methods and applications*. Methods and Applications.
- Jharkharia, S., & Shankar, R. (2007). Selection of logistics service provider: An analytic network process (ANP) approach. *Omega*, 35(3), 274-289.

- Miç, P., Antmen, Z. F. (2019). Sağlık Hizmeti Tesis Yerleşimi Probleminin Değerlendirilmesine Çok Kriterli Bulanık Bir Yaklaşım. *European Journal of Science and Technology*, 750–757.
- Patel, A., Jana, S., & Mahanta, J. (2023). Intuitionistic fuzzy EM-SWARA-TOPSIS approach based on new distance measure to assess the medical waste treatment techniques. *Applied Soft Computing*, 144, 110521.
- Saaty, T. L. ve Vargas, L. G. (2001). *Models, Methods, Concepts & Applications of the Analytic Hierarchy Process*. Boston, MA: Springer US. <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-1665-1> adresinden erişildi.
- Senvar, O., Otay, I., Bolturk, E. (2016). Hospital Site Selection via Hesitant Fuzzy TOPSIS. *IFAC-PapersOnLine*, 49, 1140–1145
- Taherdoost, H., & Madanchian, M. (2023). Analytic Network Process (ANP) method: A comprehensive review of applications, advantages, and limitations. *Journal of Data Science and Intelligent Systems*, 1(1), 12-18.
- Taş, C., Bedir, N., Eren, T., Alağaç, H. M., & Çetin, S. (2018). AHP-TOPSIS yöntemleri entegrasyonu ile poliklinik değerlendirilmesi: Ankara’da bir uygulama. *Sağlık Yönetimi Dergisi*, 2(1), 1-17.
- Yılmaz, B. ve Dağdeviren, M. (2010). Ekipman Seçimi Probleminde Promethee Ve Bulanık Promethee Yöntemlerinin Karşılaştırmalı Analizi. *Gazi Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi*, (4), 16.
- Yue, Z. (2011). An extended TOPSIS for determining weights of decision makers with interval numbers. *Knowledge-based systems*, 24(1), 146-153.

BÖLÜM 8

NANOFİBER TEKNOLOJİSİNİN REJENERATİF TIPTA KULLANIMI: MEVCUT DURUM VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Doktora Öğrencisi Kübra ARANCI^{1,2}

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17569669>

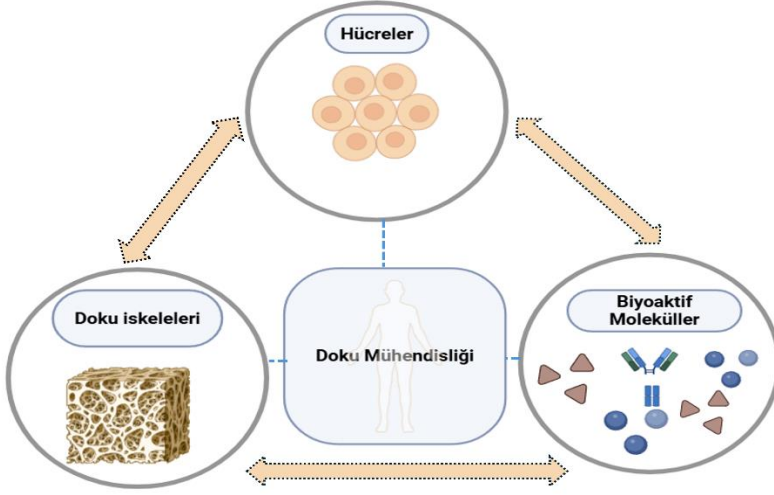
¹ TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi, Kocaeli, Türkiye, kciftci@marun.edu.tr, orcid id: 0000-0002-4004-7319

² Marmara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye

1. GİRİŞ

İnsan dokularının kendini yenileme kapasitesi sınırlıdır. Karaciğer ve akciğer gibi bazı organlar yüksek rejenerasyon yeteneğine sahipken, kalp kası, sinir dokusu ve göz merceği gibi birçok doku neredeyse hiç yenilenemez. Bu durum, yaralanma veya doku kaybı sonrası fonksiyonel bozukluklara ve yaşam kalitesinde ciddi düşüşlere yol açmaktadır. Günümüzde otogreft ve allogreft gibi yöntemler kullanılmakta olsa da bu yaklaşımlar donör kısıtlılığı, immün yanıt ve komplikasyon riski gibi önemli sınırlamalar barındırmaktadır. Bu bağlamda rejeneratif tıp ve doku mühendisliği hücre biyolojisi, biyomalzemeler ve mühendislik ilkelerini bir araya getirerek hasarlı dokuların onarılması veya yeniden oluşturulmasını hedefleyen disiplinler arası bir alan olarak öne çıkmıştır (Phutane ve ark., 2023).

Rejeneratif tıp ve doku mühendisliği, başarılı bir doku onarımı için üç temel unsuru bir araya getirir: hücreler, biyoyumlu iskeleler (scaffold) ve biyokimyasal/biyomekanik sinyaller (Şekil 1). Hücreler, yeni dokunun oluşumunu sağlayan biyolojik birimlerdir; iskeleler ise hücrelerin tutunması, çoğalması ve farklılaşması için uygun bir mikroçevre sunar. Bu mikroçevrenin temelinde, doğal dokularda hücrelerin etkileşim içinde bulunduğu ekstrasellüler matriks (ECM) yer alır. ECM hem mekanik destek sağlamakta hem de büyüme faktörleri aracılığıyla hücre davranışlarını yönlendirmektedir. Ancak doğal ECM'in sınırlı elde edilebilirliği ve nakil sonrası immün yanıt riskleri, araştırmacıları sentetik ve biyomimetik malzeme tasarımlarına yönlendirmiştir. Bu noktada, yüksek yüzey alanı, gözenekli yapısı ve ECM'e benzer morfolojisiyle nanofiber tabanlı biyomalzemeler, rejeneratif tıpta umut verici alternatifler olarak öne çıkmaktadır (Nayl ve ark., 2022).



Şekil 1. Doku Mühendisliğinin Temel Unsurları

Bu bölümde, nanofiber teknolojisinin rejeneratif tıptaki uygulama alanları ve doku mühendisliğine sağladığı katkılar ayrıntılı olarak incelenecektir. Ayrıca, nanofiberlerin hücre-matris etkileşimleri, yara iyileşme süreçlerindeki rolü ve organ rejenerasyonundaki potansiyel kullanımları ele alınacak, teknolojinin geleceğe dönük perspektifleri tartışılacaktır.

2. NANOFİBERLER VE ÜRETİM YÖNTEMLERİ

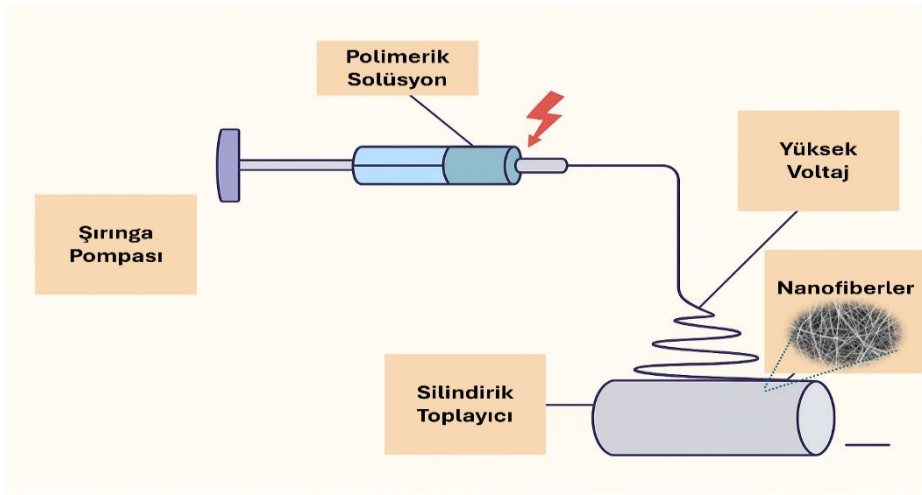
Nanofiberler, bir boyutlu (1D) yapılar olarak genellikle 50–500 nm aralığında değişen ultra ince çaplara ve 1:200’ün üzerinde yüksek boy/çap oranlarına sahip ileri malzemelerdir. Genel olarak polimer çözeltileri ya da ergiyiklerinden üretilebilmekte ve sahip oldukları özgün özellikler sayesinde geniş bir uygulama yelpazesinde değerlendirilebilmektedir (Reddy ve ark., 2021; Nayl ve ark., 2022). Literatürde nanofiber üretim yöntemleri olarak; ergitme eğirme (Asmatulu ve Khan, 2018), hava jetli eğirme (Ashammaki ve ark, 2009), şablon sentezi (Zahmatkeshan ve ark, 2018), çekme yöntemi, elektrospınleme (rastgele, hizalanmış ve çekirdek-kabuk nanofiberler), santrifüj eğirme ve faz ayırma teknikleri kullanılmaktadır (Ghajarieh ve ark., 2021). Bu yöntemler arasında elektrospınleme, nano- ve mikrometre boyutunda lifler formunda çok çeşitli polimerlerin üretimine olanak sağlayan basit ve düşük maliyetli bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Elektrospınleme süreci,

polimer çözeltilerinin veya ergiyiklerinin bir elektrik alan etkisi altında lif formuna dönüştürülmesine dayanmaktadır. Elektrospinleme ile elde edilen nanofiberler; yüksek yüzey/hacim oranı, yoğun gözeneklilik ve üstün yüzey adezyonu gibi özgün özellikleri sayesinde pek çok alanda geniş uygulama imkânına sahiptir (Ghajarieh ve ark., 2021;Ahmadi ve Rodrigue, 2024).

2.1 Elektrospinleme Yöntemi ve Önemli Parametreler

Elektrospinleme, ilk kez 1745 yılında, elektrik potansiyeli uygulanarak sıvılardan aerosol üretilmesi ile tanımlanmıştır. Daha sonra Lord Rayleigh, bir sıvı damlasının yüzey gerilimini aşabilmesi için gerekli elektrik yükünü incelemiştir. Elektrospinleme alanındaki önemli gelişmeler arasında; 1952’de elektrikle yüklenmiş damlaların üretimi, 1966’da farklı desenlerde ultra ince liflerin elde edilmesi ve 1971’de 0,05–1,1 mikron çapında akrilik liflerin yüksek DC voltaj altında üretilmesi yer almaktadır. Bu teknik, 1994 yılında “elektrospinleme” olarak adlandırılmış ve nanoteknolojideki ilerlemeler sayesinde özellikle 1998’den itibaren araştırmalarda ve uygulamalarda yoğun ilgi görmeye başlamıştır (Sridhar ve ark., 2011; Szentivanyi ve ark, 2011; Ghajarieh ve ark., 2021).

Elektrospinleme yöntemi, temel olarak dört bileşen ile gerçekleştirilir: bir spinneret (ör. künt uçlu iğne), polimer çözeltisini kontrollü şekilde püskürten şırınga pompası, yüksek kilovolta (kV) kadar çıkabilen DC güç kaynağı ve topraklanmış toplama yüzeyi. İğneden çıkan polimer damlası, yüksek voltaj etkisiyle yüklenir ve yüzey gerilimini aşınca bir Taylor konisi oluşturarak toplama yüzeyine doğru yönlendirilir. Jet, solventin buharlaşması ve “whipping” instabilitesi ile incelerek katılaşır ve nanofiberler elde edilir (Şekil 2). Polimer çözeltisi derişimi, voltaj ve iğne ucu-toplama mesafesi gibi parametrelerin ayarlanmasıyla lif çapı ve morfoloji kontrol edilebilir, bu sayede homojen ve uygulamaya hazır nanofiberler üretilir (Liu ve ark., 2012; Reddy ve ark., 2021).



Şekil 2. Elektrospinleme yönteminin basit şematik gösterim

Elektrospinleme, yüksek verimlilikle nanofiber üretimine olanak tanıdığı için çok çeşitli malzemeler üzerinde uygulanabilir. Doğal polimerler arasında kitosan, hyaluronik asit, ipek fibroin, kollajen ve jelatin; sentetik polimerler arasında ise polivinil alkol (PVA), poli(l-laktid) (PLLA), polikaprolakton (PCL) ve poli(l-laktid-ko-kaprolakton) (PLCL) gibi malzemelerin elektrospinleme ile nanofiber üretiminde başarıyla kullanıldığı rapor edilmiştir (Fu ve ark., 2022).

Doğal ve sentetik polimerler, nanofiber üretimi ve biyomedikal uygulamalarda farklı avantaj ve sınırlılıklar sunar. Doğal polimerler, yapılarında biyolojik olarak aktif gruplar bulundurur ve hücre etkileşim gruplarına sahiptir; bu sayede hücre tutunumunu, büyümesi, çoğalmasını ve farklılaşmasını daha iyi desteklerler. Ayrıca, doğal polimerlerin bozunma ürünleri kimyasal olarak zararsızdır ve düşük immün yanıt oluştururlar. Ancak işlenmeleri zor, maliyet etkinliği düşük ve mekanik özellikleri sınırlıdır. Ayrıca, yetersiz mekanik dayanım, hidrofili ve dayanıklılığı artırmak için çapraz bağlama gerekliliği gibi dezavantajlar mevcuttur. Öte yandan, sentetik polimerler işleme esnekliği yüksek, ekonomik ve mekanik özellikleri ayarlanabilir yapıya sahiptir; daha yüksek mekanik dayanım ve yapısal kararlılık sunarlar. Bununla birlikte, sentetik polimerler biyolojik olarak aktif değildir, yoğun immün yanıt oluşturabilirler. Biyouyumluluk kazandırmak için

doğal polimerlere kıyasla daha fazla modifikasyon gerektirirler (Phutane ve ark., 2023). Her polimer, kendine özgü mekanik özellikler, biyobozunma hızı, fiziksel karakteristikler ve etkileşim profilleri gösterir. Bu nedenle, uygun çözünebilir polimerlerin elektrospindle yöntemiyle işlenmesi, kolay çözünebilir nanofiberlerin üretimi için etkili ve umut vadeden bir yaklaşımdır (Li ve ark., 2013; El Seedi ve ark., 2023).

2.2 Önemli Parametreler

Elektrospindle yönteminde polimerik çözeltiler kullanıldığından bu süreç çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler, çözeltiden kaynaklanan faktörler, elektrospindle yönteminden kaynaklanan faktörler ve çevresel faktörler olmak üzere 3'e ayrılmaktadır.

2.2.1 Çözeltiden Kaynaklanan Faktörler

Polimerlerin moleküler ağırlığı, polimer derişimi, yüzey gerilimi, iletkenlik, çözücünün buharlaşma hızı ve çözelti viskozitesi elektrospindle işleminde üretilen nanofiberlerin morfolojisini, çapını, sürekliliğini ve kalitesini doğrudan etkileyen kritik parametrelerdir. Polimer derişimi, lif oluşumu için optimum seviyede olmalıdır; düşük derişimlerde çözeltilin yüzey gerilimi lif yerine boncuk oluşumuna neden olurken, yüksek derişimlerde çözeltilin viskozitesi artarak iğne ucunda akışı engeller (Ingavle ve Leach, 2014). Benzer şekilde, çözücü seçimi lif çapı ve gözeneklilik üzerinde doğrudan etkilidir; hızlı buharlaşan çözücüler liflerin homojen dağılımına yol açabilirken, düşük buharlaşma hızına sahip çözücüler daha pürüzsüz fakat daha az gözenekli lifler oluşturur (Haider ve Kang, 2015). Bunun yanı sıra, polimer çözeltilisinin elektriksel iletkenliği ve viskozitesi, elektrospindle sırasında jetin uzamasını ve homojen liflerin oluşumunu belirler. Yüksek iletkenliğe sahip çözeltiler daha ince lifler üretirken, düşük iletkenlikte lifler düzensiz ve boncuklu olabilir (Al-Abduljabbar ve Farooq, 2022).

2.2.2 Elektrospindle Yönteminden Kaynaklanan Faktörler

Uygulanan voltaj, elektrospindelenen nanofiberlerin çapı ve morfolojisi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Yüksek voltaj, elektrostatik itme kuvvetlerini artırarak liflerin incelmeye yol açabilir, ancak aynı zamanda çözeltilin jetinde daha hızlı çözücü buharlaşmasına ve boncuk oluşumuna

neden olabilir. Literatürde bazı çalışmalar, yüksek voltajda daha kalın lifler oluştuğunu belirtirken, çoğunluk yüksek voltajın lif çapını azalttığını ve morfolojik değişikliklere yol açtığını göstermektedir. Ayrıca, polimer çözeltisinin akış hızı, lif çapı ve gözenekliliği üzerinde doğrudan etkilidir; yüksek akış hızı çözeltinin yeterince buharlaşmamasına ve boncuklu veya düzleşmiş liflerin oluşmasına neden olurken, düşük akış hızları daha ince ve düzgün liflerin elde edilmesini sağlar (Haider ve Kang, 2015; Al-Abduljabbar ve Farooq, 2022).

İğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe nanofiberlerin morfolojisi ve çapı üzerinde kritik rol oynamaktadır. Liflerin toplayıcıya ulaşmadan yeterince kuruyabilmesi için optimum bir mesafe gereklidir; mesafe çok kısa veya çok uzun olursa boncuk oluşumu gözlenir. Literatürde, kısa mesafelerde düz veya kurdele benzeri lifler oluşurken, optimum mesafelerde lifler daha yuvarlak ve düzgün olur. Hatta bir çalışmada, liflerin kollektöre ulaşmadan önce yeterli süre içinde kuruması ve düzgün, boncuksuz (beadsiz) lifler elde edilebilmesi için elektrospin işleminin en az 8 ila 15 cm'lik bir mesafede gerçekleştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Ingavle ve Leach, 2014; Al-Abduljabbar ve Farooq, 2022). Bu parametrelerin dikkatle kontrol edilmesi, homojen ve boncuksuz nanofiberlerin elde edilmesini mümkün kılmaktadır.

2.2.3 Çevresel Faktörler

Elektrospinlenen nanofiberlerin kalitesi, polimer çözeltilerinin ve elektrospin işlem parametrelerinin yanı sıra çevresel koşullardan da yoğun şekilde etkilenmektedir. Sıcaklık, nem ve hava akış hızı, lif çapı ve morfolojiyi belirleyen başlıca çevresel faktörlerdir. Sıcaklığın 25 °C'den 60 °C'ye yükselmesi, çözeltinin viskozitesini düşürerek daha ince liflerin oluşmasını sağlar. Nem arttıkça lif yüzeyinde küçük küresel gözenekler ortaya çıkar ve yüksek nem koşullarında bu gözenekler birbirine bağlanabilir. Çok düşük nem ise çözücünün hızlı buharlaşmasına neden olarak lif oluşumunu olumsuz etkilerken, yüksek nem elektrospinlenen çözeltinin düzgün şekilde atılmasını engelleyebilir. Ayrıca iğne üzerindeki hava akışı, konveksiyon yoluyla çözücünün buharlaşma hızını artırarak lif çapının büyümesine yol açar. Bu nedenle çevresel parametrelerin dikkatle kontrol edilmesi, homojen ve istenen morfolojide nanofiberlerin elde edilmesinde kritik öneme sahiptir (Bae ve ark., 2013; Nagam ve Rao, 2019).

• NANOFİBERLERİN UYGULAMA ALANLARI VE REJENERATİF TIPTA KULLANIM AVANTAJLARI

3.1 Nanofiberlerin Genel Uygulama Alanları

Nanofiberler, sahip oldukları yüksek yüzey/hacim oranı, kontrollü gözeneklilik ve morfolojik çeşitlilik özellikleri sayesinde çok sayıda endüstriyel ve biyomedikal alanda kullanılmaktadır. Endüstriyel uygulamalarda hava ve su filtrasyonu (Dotto ve ark., 2017; Jeon ve ark., 2025), tekstil ve giysi üretimi (Qamoshi ve Rasuli, 2016), enerji depolama sistemleri ve sensör teknolojileri (Chen ve ark., 2023) olarak öne çıkmaktadır. Bunun yanı sıra biyomedikal alanlarda nanofiberler, biyoyumlu ve biyobozunur yapıları sayesinde doku mühendisliği, yara örtüleri ve ilaç taşıma sistemleri gibi uygulamalarda değerli bir platform sunmaktadır (Çiftçi ve ark., 2023; Cheng ve ark., 2025; Concha ve ark., 2025). Bu özellikleri, nanofiberleri hem endüstriyel hem de ileri teknoloji biyomedikal alanlarda çok yönlü ve tercih edilen bir malzeme sınıfı hâline getirmektedir.

3.2 Nanofiberlerin Biyomedikal Alanda Uygulamaları

Nanofiberler, biyomedikal alanlarda, özellikle doku mühendisliği ve rejeneratif tıp uygulamalarında sağladıkları çok yönlü avantajlar nedeniyle giderek daha fazla tercih edilmektedir. Yapıları, doğal ECM'e benzerlik göstererek hücre adezyonunu, proliferasyonunu ve farklılaşmasını destekleyen uygun bir mikroçevre sağlar. Polimerik nanofiberlerin biyoyumluluk ve biyobozunurluk özellikleri, cerrahi müdahale gerekmeden dokuların rejenerasyonuna imkân tanımaktadır. Lif çapı, gözeneklilik ve malzeme kompozisyonunun kontrollü şekilde ayarlanabilmesi, hedef dokuya uygun mekanik özelliklerin elde edilmesini ve doku iskelesi tasarımının optimize edilmesini mümkün kılmaktadır. Yüksek yüzey alanı ve gözeneklilik, hücre beslenmesini desteklerken, büyüme faktörleri veya ilaçların yüklenmesini de kolaylaştırır. Nanofiberlerin ilaç ve biyoaktif molekül taşıma kapasitesi ise lokal ve kontrollü salım yoluyla terapötik etkinliği artırmaktadır. Tüm bu özellikler, nanofiberleri modern doku mühendisliğinin merkezine konumlandırmakta ve kemik, sinir, vasküler, cilt ve yumuşak doku rejenerasyonu gibi çeşitli uygulamalarda etkin kullanımını mümkün kılmaktadır (Pant ve ark., 2019; Nun ve ark., 2020; Xu ve ark., 2024; Mu ve ark., 2024).

3.2.1 Doku Mühendisliği ve Rejeneratif Tıp Alanında Uygulamalar

• *Nöral Doku Rejenerasyonunda Uygulamalar*

Periferik sinir yaralanmaları, vücudun doğal iyileşme süreçlerindeki sınırlamalar nedeniyle rejeneratif tıpta önemli zorluklar teşkil etmektedir. Geleneksel tedaviler olan otograft, allograft ve ksenograftların, sınırlı donör sayısı, donör bölgesinde morbidite ve teknik zorluklar gibi sebeplerle etkinliği kısıtlıdır. Son zamanlarda, nanoteknoloji ve doku mühendisliği alanları, periferik sinir yaralanmalarının çözümüne yönelik yeni yaklaşımlar sunmaktadır. Malzemelerin nanometre ölçeğinde işlevsel olarak manipüle edilmesi, doku mühendisliği için yeni bir strateji oluşturmuş ve sinir yaralanmaları ile fonksiyonel kapasitenin yeniden kazanılması arasındaki boşluğu aşabilme potansiyeline sahip temel bir yenilik olarak nanofiber iskeleler ortaya çıkmıştır (Shi ve ark., 2023).

Nanofiber bazlı doku iskeleleri, hizalanmış yapıları sayesinde nörit büyümesini yönlendirebilir, akson uzunluğunu artırabilir ve kök hücrelerin farklılaşması için mekanik ipuçları sağlayabilir. Nanofiber hizalanması, hücre göçü için fiziksel bir yönlendirme sistemi olarak işlev görür; hücreler, liflerin yönü boyunca hizalanma ve hareket eğilimi gösterir. Bu, özellikle yönlendirilmiş hücre göçünün kritik olduğu rejeneratif tıp uygulamalarında büyük önem taşır. Hizalanmış nanofiberler, rastgele veya düzensiz fiber düzenlemelerine kıyasla hücre göçünü arttırdığı için hizalanmış nanofiberlerin entegre edildiği lokasyondaki doku rejenerasyonu da buna bağlı olarak ivme kazanır (Chaudry ve ark.,2025).

Literatürde iletken nanofiber sinir kılavuz kanalları (NGC'ler) kullanılarak, periferik sinir rejenerasyonunun etkinliğini artırmak için elektriksel uyarım ve yapısal destek sağlanabileceğini özetleyen birçok çalışma mevcuttur (Rahman ve ark.,2023; Chaudry ve ark., 2025; Wang ve ark., 2025; Song ve ark., 2025). İletken malzemelerin nanofiberlere entegre edilmesi, sinir kılavuz kanalları aracılığıyla etkili sinir rejenerasyonunu teşvik etmek için gerekli elektriksel sinyalleme eklenmesine yönelik kritik bir strateji sağlamaktadır. Örneğin; karbon nanofiberler, çok duvarlı karbon nanotüpler, indirgenmiş grafen oksit, altın nanorodlar, altın nanopartiküller, polipirol,

polianilin ve polidiositiyofen gibi malzemeler, nanofiber bazlı sinir kılavuz kanallarında kullanılan başlıca iletken malzemeler arasında yer almaktadır.

Karbon nanofiberler ve çok duvarlı karbon nanotüpler, yüksek elektriksel iletkenlikleri ve mekanik dayanıklılıkları sayesinde aksiyon potansiyellerinin iletilmesini kolaylaştırarak sinir hücrelerinin yönlendirilmiş büyümesini ve akson uzamasını destekler (Kunisaki ve ark., 2023; Zhang ve ark., 2024). İndirgenmiş grafen oksit (rGO), geniş yüzey alanı ve biyoyumlu yapısı ile hücrelerin adezyonunu ve proliferasyonunu artırırken, aynı zamanda elektriksel uyarıların homojen dağılımını sağlar (Ozcicek ve ark., 2024). Altın nanopartiküller ve altın nanorodlar, kimyasal kararlılıkları ve yüzey fonksiyonelleştirme kapasiteleri sayesinde sinir hücrelerinde diferansiyasyonu, sinaptik bağlantı oluşumunu ve miyelinleşmeyi teşvik eder (Khan ve Tsukada, 2014). Polipirol (PPy) ve polianilin (PANi) gibi iletken polimerler, esnek yapıları ve elektroaktif özellikleriyle sinir hücrelerinin elektriksel uyarılara yanıtını güçlendirir ve rejeneratif süreçleri hızlandırır. Polidiositiyofen (PEDOT) ise yüksek biyoyumluluk ve uzun süreli iletkenlik kararlılığı sayesinde özellikle sinir kılavuz kanallarında elektriksel mikroçevrenin korunmasına katkıda bulunur (Yi ve ark., 2023; Alkahtani ve ark., 2023). Tüm bu malzemelerin nanofiber matrislere entegre edilmesi hem fiziksel destek hem de elektriksel sinyalleşmeyi bir araya getirerek sinir hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve farklılaşma süreçlerini optimize eder ve sonuçta periferik sinir rejenerasyonunu ileri düzeyde teşvik eder.

• *Kıkırdak Doku Rejenerasyonunda Uygulamalar*

Vücutta hiyalin veya artiküler kıkırdak, fibroelastik kıkırdak (menisküs) ve elastik kıkırdak olmak üzere 3 tür kıkırdak vardır. Artikulâr kıkırdak (AC), eklem yerinde uzun kemiklerin uçlarını örten, sürtünmesiz hareketi sağlayan, yükü azaltan ve eklem yüzeyinde basınç dağılımına karşı direnç gösteren kıkırdaktır. Ancak en önemli dezavantajı damar ve sinir içermediği için travma sonrası veya aşınma sonucu kendini tamir etme kapasitesinin düşük olmasıdır. Ayrıca, hücre proliferasyon kapasitesi de yeterli değildir. Bu nedenle, AC ile ilişkili hasarlar ciddi problem oluşturmaktadır (Decker ve ark., 2015). AC hasarlarında en yaygın kullanılan tedavi yöntemleri mikrofraktür, delme (drilling), aşınma artroplastisi (abrasiv artroplastisi) ve otolog kondrosit implantasyonudur. Ancak belirtilen tedavi yöntemleri küçük ve yüzeysel

lezyonlarda etkilidir, derin defektlerde başarı oranı düşüktür. Ayrıca onarım sonucu oluşan doku hiyalin kıkırdak kadar yüksek mekanik dayanıklılık ve biyolojik işleve sahip değildir (Ahmadian ve ark., 2023). Doku mühendisliği alanındaki gelişmeler, daha kalıcı ve fonksiyonel kıkırdak dokusu elde edilmesini sağlayan; mekanik olarak dayanıklı ve hedefe yönelik biyomoleküllerin iletilebileceği sistemlerin geliştirilmesini mümkün kılmıştır. Ancak geleneksel doku mühendisliği yaklaşımları olan süngerler, hidrojeller ve kolajen iskeletler sınırlı iyileşme sağlamıştır (Gan ve ark., 2019). Nanofiber tabanlı iskeleler ise ECM ile benzerlikleri sayesinde hücre-ECM etkileşimini artırır, kondrojenik farklılaşmayı destekler ve yüksek yüzey alanı sayesinde hücrelerin infiltrasyonunu ve yerleşimini kolaylaştırmıştır. Yapılan çalışmalara göre, PCL/gelatin ve PCL/PEO kompozit nanofiberler, genişletilmiş gözenek boyutları ve biyolojik olarak uyarıcı özellikleri sayesinde kıkırdak doku mühendisliği için fonksiyonel ve etkili bir ortam sağlamış; ayrıca, nanofiber tabanlı kompozit iskelelerin, geleneksel yaklaşımlara kıyasla daha etkili bir rejeneratif ortam oluşturduğu ve ileri çalışmalarla klinik uygulamalara uyarlanabileceği ortaya konmuştur (Semitela ve ark., 2020).

• ***Kemik Doku Rejenerasyonunda Uygulamalar***

Kemik, insan vücudunda yüksek oranda damarlanmış hem yapısal hem de biyolojik açıdan karmaşık bir yapıya sahip dokulardan biridir. Kortikal kemik ve trabeküler kemik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kortikal kemik yoğun ve sağlam bir yapıya sahiptir ve mekanik destek sağlar. Trabeküler kemik ise biyolojik olarak aktiftir ve eklem ile uzuv hareketlerini mümkün kılar (Donnalaja ve ark., 2020). Kemik dokunun rejenerasyonu, bir dizi osteoindüktif süreci içeren karmaşık bir süreçtir. Bu bağlamda kemik doku mühendisliği, ECM'i taklit edebilen, yapısal destek sağlayan ve kemik rejenerasyonuna yardımcı olabilen üç boyutlu iskelelerin geliştirilmesine odaklanmaktadır. Osteojenik hücrelerin tutunmasını, yaşamsallığını ve hareketliliğini artırmak için ise iskelelerin osteo-kondüktif, osteo-indüktif ve osteojenik özelliklere sahip olması gerekir. Bu özellikler, iskelelerin osteoblastik farklılaşmayı tetikleyen mekanik ve kimyasal uyarılar sağlayacak şekilde tasarlanmasıyla kazandırılır (Turnbull ve ark.,2018).

İnsan vücudu veya bitkilerden elde edilen, biyouyumlu ve biyobozunur doğal materyaller; jelatin, ipek, kolajen, kitin, peptitler ve hyaluronik asit gibi

maddeler, yeni kemik dokusunun gelişimi ile uyumlu şekilde parçalanabilme kapasitesine sahiptir. Ancak, doğal materyallerin doğası gereği tanımsız bileşimleri ve sınırlı mekanik özellikleri bulunduğundan, sentetik malzemelerde olduğu gibi baştan tasarlamak genellikle zordur. Bu nedenle, biyolojik aktiviteyi kontrol edebilmek için çeşitli fonksiyonel grupların eklenmesi veya ek kimyasallar, proteinler, peptitler gibi bileşenlerin ilave edilmesi gerekir. Kemik doku mühendisliği için doğal veya sentetik materyaller kullanılarak çeşitli nanofiber tabanlı iskeleler geliştirilmiştir ve bu iskelelerin çoğu, kemik iyileşmesini artırmak amacıyla modifiye edilmiştir (Huang ve ark., 2024). Örneğin, PCL, PCL/Jelatin ve hidroksiapatit (HA) içeren nanofiber iskeleler, osteoblastların tutunmasını ve farklılaşmasını desteklerken (Ren ve ark., 2017; Sattary ve ark., 2019), PLA bazlı nanofiberlere kalsiyum karbonatlı fosfat (CDHA) eklenmesi, iskelelerin biyolojik aktivitesini ve biyoyuymululuğunu artırmış, PLA'nın parçalanmasını iyileştirmiş, PLA bozunmasından kaynaklanan pH düşüşünü tamponlamış ve PLA liflerinin çapını azaltmıştır. Böylece PLA/CDHA nanofiberlerin kemik dokusu rejenerasyonunda etkili bir iskele tasarımı olabileceği gösterilmiştir (Zhou ve ark.,2011).

Elektrospınleme teknolojisi, kemik doku mühendisliği iskelelerinin üretiminde büyük potansiyele sahiptir ve koaksiyel ile yan yana (side-by-side) elektrostatik nanofiber üretme teknikleri, nanolif malzemelerinin üretimi için benzersiz bir yaklaşım sunmaktadır. Farklı polimerler ve üretim teknikleri kullanılarak, kemik dokusu rejenerasyonuna uygun geniş bir biyomalzeme yelpazesi geliştirilmiştir. Ancak, elektrospınlenmiş kemik doku mühendisliği iskelelerinin klinik uygulamaları hâlâ sınırlıdır; bu durum, mevcut filament bazlı nanolif iskelelerin mekanik yetersizlikleri, elektriksel iletkenlik eksiklikleri ve üç boyutlu geometrilerin oluşturulmasındaki zorluklardan kaynaklanmaktadır. Güncel araştırmalar, nanopartiküller ve biyolojik aktif maddelerin entegrasyonu ile mekanik özellikleri ve biyolojik aktiviteyi artırmayı hedeflemekte; saf inorganik nanolifler, polimer bileşeninin yüksek sıcaklıkta uzaklaştırılmasıyla elde edilmektedir. Ayrıca, çok akışlı elektrospınleme teknolojileri, belirli yapılar oluşturmak ve kemik rejenerasyonu sırasında iltihap, yumuşak doku istilası ve vasküler rejenerasyonu hedefleyen çoklu ilaç salımı sağlamak için geliştirilmiştir. Bununla birlikte hem mekanik hem de biyolojik performansı eşzamanlı olarak

optimize etmek hâlâ büyük bir zorluk olarak devam etmekte olup, bu alandaki sınırlamaları aşmak için ileri araştırma ve geliştirme çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır (Huang ve ark., 2024).

• *Deri Doku Rejenerasyonunda Uygulamalar*

Cilt (deri), insan vücudunun en büyük organ sistemi olarak, iç dokuları dış etkilere, mekanik baskılara, enfeksiyonlara, sıvı dengesizliğine ve ısı düzensizliklerine karşı koruyan bir bariyer organıdır (Narayanan ve ark., 2020). Bu nedenle cildi korumak, mikroorganizmaların yaralara nüfuz ederek enfeksiyon oluşturmalarını ve diğer tehlikeli yan etkilerin ortaya çıkmasını engellemek açısından hayati öneme sahiptir. Son zamanlarda, yara iyileşmesini artırmak amacıyla uygun özelliklere sahip ideal yara örtüleri ve farklı tiplerde nanomalzemeler geliştirilmiş olsa da diğer malzemelerle karşılaştırıldığında, elektrospunlenmiş nanofiber iskeleler, deri doku mühendisliği uygulamaları için belirgin avantajlar sunmaktadır (Mayandi ve ark., 2020; Gao ve ark., 2022).

Elektrospunlenmiş nanofiber iskeleler yumuşaklık ve belirli bir derecede şekillendirilebilirlik sergileyerek, yaralar için geliştirilmiş koruma sağlayabilirler (Doostan ve ark., 2023). İkinci olarak, elektrospunlenmiş nanofiber iskeleler yüksek poroziteye sahiptir; bu, ciltteki yaralar ile dış ortam arasındaki hava alışverişinin dengeli bir şekilde sürdürülmesine yardımcı olur ve yara iyileşmesini destekleyen uygun bir çevresel koşul oluşturur (Zhang ve ark., 2022; Qian ve ark., 2022). Ayrıca elektrospunlenmiş nanofiber iskeleler, çeşitli aktif bileşenleri taşıyan taşıyıcıları barındırma potansiyeline sahip olup, farklı tıbbi uygulamalarda kullanılabilir (Xue ve ark., 2019).

2025 yılı çalışmalarına göre, deri doku mühendisliğinde en sık kullanılan nanofiber polimerleri PCL/jelatin kompozitleri, saf jelatin, kitosan/PLGA yapılar, doğal polisakkaritler (gellan gum, agaroz) ile nanopartikül ve hidrojel katkılı multifonksiyonel sistemlerdir. Bu polimerler, mukavemet, biyoyumluluk, antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri ve kontrollü ilaç salımı gibi avantajlara sahiptir. Örneğin, PCL/gelatin nanoliflere arbutin yüklenmesiyle elde edilen iskeleler, tepkisel oksijen türlerini temizleyerek yara iyileşmesini hızlandırmaktadır (Du ve ark., 2024). Kitosan bazlı nanofiber sistemler, özellikle yanık yaralarında, yüksek biyoyumluluk ve yüksek eksüda emme kapasiteleriyle öne çıkarken (Li ve ark., 2024) antioksidan içeren propilen karbonat-PLA graftlı kitosan nanofiberler, oksidatif stresin azaltılması

ve yara rejenerasyonunun desteklenmesi açısından umut vadetmektedir (Selvaraj ve Nishter, 2025). Buna rağmen, deri doku mühendisliğinde kullanılan nanofiber sistemlerin klinik uygulamaya geçişinde bazı önemli engeller mevcuttur. Örneğin, bir çalışma elektrospon nanofiberlerin uzun süreli stabilitesi ve bozunmasının yara iyileşme performansını optimize etmede kritik bir sorun olduğunu vurgulamıştır; özellikle PLGA–kitosan/PVA membranlarında mekanik özellik kaybı gözlenmiştir (Adie ve ark., 2025). Başka bir çalışmada ise 3B çok katmanlı nanofiber mimarilerinin strüktürel uyumu artırdığını, ancak bu yapıları kontrollü ve tekrarlanabilir şekilde üretmenin hâlâ sıkıntılı olduğunu ortaya koymaktadır (Zheng ve ark., 2025). Bu nedenlerle, nanofiber tabanlı sistemlerin potansiyelini tam anlamıyla gerçekleştirmesi için uzun dönem biyouyumluluk, mukavemetin artırılması, gerçekçi üretim ölçeklemesi ve standartlaştırılmış klinik doğrulama yöntemleri üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

• **Kardiyak Doku Rejenerasyonunda Uygulamalar**

Kardiyovasküler hastalıklar, kalp ve damar sistemini etkileyen hastalıkların genel adıdır. En sık görülen türleri arasında koroner arter hastalığı (damar daralması ve tıkanıklıkları), kalp krizi, kalp yetmezliği, hipertansiyon, ritim bozuklukları ve inme yer alır (Gaidai ve ark., 2023). Bu hastalıkların yüksek mortalite ve morbidite oranları, klasik tedavi yöntemlerinin yanı sıra, hasarlı kalp dokusunun onarımı ve fonksiyonel iyileşmesi için doku mühendisliği temelli yaklaşımların geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Yetişkin insan kalbi sınırlı bir rejeneratif kapasiteye sahiptir, ancak kardiyak doku mühendisliği rejeneratif tıpta önemli bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır. Kalp kası hücrelerinin yönlendirilmiş büyümesi ve fonksiyonel kasılmaların sağlanabilmesi için uygun polimer seçimi ve mikrofibril hizalanması büyük önem taşır. Bu noktada elektrospinleme ile üretilen nanofiberler, yüksek yüzey alanı, biyouyumluluk ve mekanik dayanıklılıkları sayesinde umut verici iskele materyalleri sunmaktadır. Özellikle poliüretan/kitosan/karbon nanotüp (PU/Cs/CNT) nanofiber kompozitleri, CNT katkısıyla geliştirilmiş mekanik özellikler ve hidrofilitiklik sağlayarak endotelial hücre ve kardiyomiyoblast proliferasyonunu artırmıştır (Ahmadi ve ark., 2021). Benzer şekilde, Xue ve arkadaşları (2022), kalp kapak dokusunun doğal anizotropik yapısını taklit etmek için halka şeklinde bakır kolektör kullanarak elektrospinleme

yöntemiyle anizotropik lifli iskeleler geliştirmişlerdir. Üretilen iskeleler, lif yönelimleri ve mekanik özellikleri kontrol edilebilen yapılar sunmakta, domuz aort kapağına benzer bir anizotropi derecesi sergileyerek kalp kapağı rejenerasyonunda kullanım potansiyelini göstermektedir. Bu çalışmalar, nanofiber tabanlı kompozitlerin hem mekanik hem de biyolojik açıdan kalp dokusu mühendisliğinde fonksiyonel ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu için uygun stratejiler sunduğunu ortaya koymaktadır (Xue ve ark., 2020).

3.2.2 Yara İyileşme ve Örtü Malzemeleri Olarak Nanofiberler

Nanofiberler, yara iyileşmesini hızlandırmak için etkili bir araç olarak öne çıkmaktadır. Bu malzemeler, yara bölgesinde nem dengesini koruyarak, hücre göçünü ve proliferasyonunu destekler. Ayrıca, antibakteriyel ajanlar veya büyüme faktörleri gibi biyolojik aktif bileşiklerin kontrollü salınımını sağlayarak enfeksiyon riskini azaltır. Nanofiberlerin yüksek porozitesi, hücre infiltrasyonunu ve doku entegrasyonunu iyileştirir, bu da yara iyileşme sürecini hızlandırır (Ghajarieh ve ark., 2021; Phutane ve ark.,2023).

3.2.3 İlaç Taşıma Sistemleri Olarak Nanofiberler

Nanofiberler, ilaç taşıyıcı sistemler olarak biyomedikal araştırmalarda giderek artan bir ilgi görmektedir; bunun en temel nedeni, yüksek yüzey alanı, gözeneklilik ve kontrollü salım özellikleri sayesinde etkin ve hedefe yönelik ilaç dağıtımı sağlayabilmeleridir (Hiwrale ve ark.,2023). Elektrospun nanofiberler hem hidrofobik hem de hidrofilik ilaçları taşıyabilme kapasitesine sahip olup, ilaç moleküllerinin lif matrisi içinde homojen şekilde dağılmasını ve istenilen dozaj profilinin elde edilmesini mümkün kılar. Gözenekli yapısı, ilaçların kontrollü ve uzun süreli salımına olanak tanırken, liflerin yüzeyine eklenen fonksiyonel gruplar veya nanodolgular, hedef dokuya spesifik bağlanmayı ve biyoyumumluluğu artırır. Ayrıca, nanofiberlerin esnek ve biyobozunur yapısı, özellikle yara örtüleri ve implantlar gibi lokal uygulamalarda avantaj sağlar; ilaç yavaş yavaş salınırken, aynı zamanda dokuyla bütünleşerek iyileşme sürecini destekler. Bu sistemler, anti-kanser ilaçlardan antibiyotiklere, anti-inflamatuvar ajanlardan büyüme faktörlerine kadar geniş bir ilaç yelpazesi için kullanılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, çok katmanlı veya çekirdek-kabuk (core-shell) yapıdaki

nanofiberler, ilaçların ardışık veya kontrollü salımını sağlamak için geliştirilmiş; böylece hem akut hem de kronik tedavilerde yüksek etkinlik ve minimum yan etki hedeflenmiştir (Sousa ve ark., 2021). Ayrıca nanofiber matrisin kalınlığı, gözenek boyutu ve polimer seçimi gibi parametreler, ilaç salım kinetiğini hassas bir şekilde kontrol etme imkânı sunarak, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına olanak tanır. Sonuç olarak, nanofiber tabanlı ilaç taşıyıcı sistemler hem sistemik hem de lokal tedavilerde ilaç etkinliğini artırmak, yan etkileri azaltmak ve tedavi süresini optimize etmek açısından son derece umut verici bir platform sunmaktadır (Jiang ve ark., 2023).

• GELECEKTEKİ BEKLENTİLER VE KARŞILAŞILAN ZORLUKLAR

Nanofiber teknolojisi, rejeneratif tıp alanındaki uygulamalarda önemli ilerlemeler kaydetmiş olsa da gelecekteki potansiyelini tam olarak gerçekleştirebilmesi için bazı zorlukları aşması gerekmektedir. Bu zorluklar, üretim süreçlerinden biyolojik uyumluluğa kadar birçok faktörü içerisinde barındırmaktadır. Elektrospınleme, nanofiber üretimi için etkili bir yöntem olmasına rağmen, üretim süreçlerinin ölçeklenebilirliği sınırlıdır. Bu sınırlama, özellikle büyük ölçekli üretim ve ticari uygulamalar için önemli bir engel teşkil etmektedir. Ayrıca, kullanılan polimer çözücülerinin toksik etkileri ve çevresel etkileri de göz ardı edilmemelidir (Ahmed ve ark., 2015; Nayl ve ark., 2022).

Nanofiber iskelelerinin klinik uygulamalara geçişi, çeşitli dokularda hâlâ zorluklarla karşılaşmaktadır. Biyouyumluluk, özellikle uzun vadeli implantlar ve yara iyileşme uygulamaları için kritik öneme sahiptir. Nanofiberlerin biyouyumluluğunu artırmak için yüzey modifikasyonları ve fonksiyonelleştirme yöntemleri geliştirilmiştir. Ancak, bu modifikasyonların etkinliği ve güvenliği konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Çünkü bazı modifikasyonlar, inflamasyon yanıtlarını azaltabilirken, bazıları potansiyel toksik etkilere yol açmaktadır. Bu nedenle, nanofiberlerin biyouyumluluğunu artırmak için kullanılan yöntemlerin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir. (Kulkarni ve ark., 2022; Shi ve ark., 2023; Rondón ve ark., 2025).

Elektrospun nanofiberlerin mekanik özellikleri, uygulama alanına göre optimize edilmelidir. Özellikle doku mühendisliği ve yara iyileşme uygulamalarında, nanofiberlerin esneklik, dayanıklılık ve biyomekanik

uyumluluğu önemlidir. Bu özelliklerin iyileştirilmesi için polimer karışımları ve kompozit malzemeler kullanılmaktadır (Nayl ve ark., 2022). Nanofiber teknolojisinin gelecekteki potansiyeli, mevcut sınırlamaların aşılması ve ileri düzey işlevsellik kazandırılmasıyla daha da artırılabilir. Hibrit ve çok işlevli nanofiber iskeleler hem doğal hem sentetik polimerleri birleştirerek biyouyumlu ve mekanik olarak dayanıklı yapılar oluşturmayı mümkün kılmaktadır. Özellikle sinir ve kas dokusu mühendisliğinde, nanofiberlere elektriksel iletkenlik kazandırılması, hücre iletişimi ve rejenerasyonu destekleyen yeni stratejiler sunmaktadır. Ayrıca, nanofiberleri 3B baskı ve mikro/nano-mimari yaklaşımlarla entegre etmek, daha karmaşık ve organ-düzeyinde yapılar üretmeye olanak sağlayarak klinik uygulamalarda esnekliği artıracaktır. Tüm bu gelişmeler, nanofiber teknolojisinin rejeneratif tıptaki etkinliğini ve uygulama alanlarını önemli ölçüde genişletme potansiyeline sahiptir.

SONUÇ

Elektrospınleme yöntemiyle geliştirilmiş nanofiberler, yüksek yüzey alanı, ayarlanabilir gözeneklilik ve üstün iletkenlik, gelişmiş elektrokimyasal aktivite, mekanik dayanım ve yapısal kararlılık gibi benzersiz özellikleriyle birçok ileri düzey avantaja sahiptir ve biyosensörler, yara iyileşmesi, doku rejenerasyonu ve ilaç taşıma sistemleri gibi sağlık sektöründe geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bununla birlikte, nanofiberlerin ticarileşmesi ve farklı uygulamalarda etkin kullanımı önünde hâlâ bazı zorluklar bulunmaktadır; tıbbi uygulamalarda biyobozunurluk, hücre veya ilaç penetrasyonu ve kemik ekstrasellüler matriks ile uyumsuzluk sorunları öne çıkarken, enerji cihazları uygulamalarında yüksek enerji yoğunluğu, tekrarlanabilirlik, raf ömrü, dayanıklılık ve stabilite eksiklikleri söz konusudur.

Gelecek araştırmalar, laboratuvar ortamından ticari uygulamalara geçişi hızlandıracak şekilde nanofiberlerin esnekliğinin artırılmasına, nanodolgu malzemeleri ile lif matrisinin optimize edilmesine ve sitouyumlu, biyolojik olarak güvenli iskelelerin geliştirilmesine odaklanmalıdır. Özellikle biyomühendislik, yara örtüleri ve ilaç taşıma sistemlerinde, lifli iskelelerin hücre tutunumu, çoğalması ve farklılaşması açısından sitouyumluluğunun araştırılması kritik öneme sahiptir. Ayrıca, *in vivo* hayvan/insan çalışmaları ve klinik denemelerle desteklenen araştırmalar, nanofiber tabanlı cihaz ve

iskelelerin gerçek kullanım koşullarındaki etkinliğini değerlendirmek için gereklidir. Bu perspektifler, nanofiberlerin üretim yöntemleri ve sağlık ile teknoloji alanlarındaki güncel uygulamalarını kapsamlı bir şekilde geliştirmeyi ve ticarileştirmeyi mümkün kılacaktır.

KAYNAKÇA

- Al-Abduljabbar, A., & Farooq, I. (2022). Electrospun polymer nanofibers: processing, properties, and applications. *Polymers*, 15(1), 65. doi: 10.3390/polym15010065
- Adie, A. E., Beshel, J. A., & Eze, V. H. U. Electrospun Nanofibers in Wound Healing: Advancements, Antibacterial Properties, and Clinical Potential. doi:10.59298/ROJESR/2025/4.1.18000
- Ahmadi Bonakdar, M., & Rodrigue, D. (2024). Electrospinning: Processes, structures, and materials. *Macromol*, 4(1), 58-103. <https://doi.org/10.3390/macromol4010004>
- Ahmadi, P., Nazeri, N., Derakhshan, M. A., & Ghanbari, H. (2021). Preparation and characterization of polyurethane/chitosan/CNT nanofibrous scaffold for cardiac tissue engineering. *International Journal of Biological Macromolecules*, 180, 590-598. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.03.001>
- Ahmed, F. E., Lalia, B. S., & Hashaiekh, R. (2015). A review on electrospinning for membrane fabrication: Challenges and applications. *Desalination*, 356, 15-30. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2014.09.033>
- Ahmadian, E., Eftekhari, A., Janas, D., & Vahedi, P. (2023). Nanofiber scaffolds based on extracellular matrix for articular cartilage engineering: a perspective. *Nanotheranostics*, 7, 61–69. doi: 10.7150/ntno.78611
- Alkahtani, S., Al-Johani, N. S., & Alarifi, S. (2023). Mechanistic insights, treatment paradigms, and clinical progress in neurological disorders: current and future prospects. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1340. <https://doi.org/10.3390/ijms24021340>
- Ashammakhi, N., Wimpenny, I., Nikkola, L., & Yang, Y. (2009). Electrospinning: methods and development of biodegradable nanofibres for drug release. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 5(1), 1-19. <https://doi.org/10.1166/jbn.2009.1003>
- Asmatulu, R., & Khan, W. S. (2018). Synthesis and applications of electrospun nanofibers. Elsevier.
- Bae, H. S., Haider, A., Selim, K. K., Kang, D. Y., Kim, E. J., & Kang, I. K. (2013). Fabrication of highly porous PMMA electrospun fibers and their

- application in the removal of phenol and iodine. *Journal of Polymer Research*, 20(7), 158. <https://doi.org/10.1007/s10965-013-0158-9>
- Chaudry, A., Wu, J., Wang, H., Mo, X., Bhutto, M. A., & Sun, B. (2025). Research and application of conductive nanofiber nerve guidance conduits for peripheral nerve regeneration: a narrative review. *Advanced Technology in Neuroscience*, 2(1), 47-57. DOI: 10.4103/ATN.ATN-D-24-00024
- Chen, Z., Guan, M., Bian, Y., & Yin, X. (2023). Multifunctional electrospun nanofibers for biosensing and biomedical engineering applications. *Biosensors*, 14(1), 13. <https://doi.org/10.3390/bios14010013>
- Cheng, F., Song, D., Li, H., Ravi, S. K., & Tan, S. C. (2025). Recent progress in biomedical scaffold fabricated via electrospinning: design, fabrication and tissue engineering application. *Advanced Functional Materials*, 35(1), 2406950. <https://doi.org/10.1002/adfm.202406950>
- Concha, V. O., Bahú, J. O., Crivellin, S., Khouri, N. G., Munoz, F. L., Souza, S. D., ... & Souto, E. B. (2025). Harnessing electrospinning for improvement of polymeric drug delivery systems. *Polymer Bulletin*, 1-35. <https://doi.org/10.1007/s00289-025-05710-w>
- Çiftçi, K. A., Ayan, S., Yüvrük, E., & Yilmazer, Y. (2023). Growth factor delivery for neural tissue engineering. In *Biomaterials for Neural Tissue Engineering* (pp. 173-199). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90554-1.00006-9>
- Decker, R. S., Koyama, E., & Pacifici, M. (2015). Articular cartilage: structural and developmental intricacies and questions. *Current Osteoporosis Reports*, 13(6), 407-414. <https://doi.org/10.1007/s11914-015-0290-z>
- Donnalaja, F., Jacchetti, E., Soncini, M., & Raimondi, M. T. (2020). Natural and synthetic polymers for bone scaffolds optimization. *Polymers*, 12(4), 905. <https://doi.org/10.3390/polym12040905>
- Doostan, M., Doostan, M., Mohammadi, P., Khoshnevisan, K., & Maleki, H. (2023). Wound healing promotion by flaxseed extract-loaded polyvinyl alcohol/chitosan nanofibrous scaffolds. *International Journal of Biological Macromolecules*, 228, 506-516. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.12.228>
- Du, M., Liu, S., Lan, N., Liang, R., Liang, S., Lan, M., ... & Ma, K. (2024). Electrospun PCL/gelatin/arbutin nanofiber membranes as potent reactive

- oxygen species scavengers to accelerate cutaneous wound healing. *Regenerative Biomaterials*, 11, rbad114. <https://doi.org/10.1093/rb/rbad114>
- El-Seedi, H. R., Said, N. S., Yosri, N., Hawash, H. B., El-Sherif, D. M., Abouzid, M., ... & Khalifa, S. A. (2023). Gelatin nanofibers: Recent insights in synthesis, bio-medical applications and limitations. *Heliyon*, 9(5). Doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16228
- Fu, L., Feng, Q., Chen, Y., Fu, J., Zhou, X., & He, C. (2022). Nanofibers for the immunoregulation in biomedical applications. *Advanced Fiber Materials*, 4(6), 1334-1356. <https://doi.org/10.1007/s42765-022-00191-2>
- Gaidai, O., Cao, Y., & Loginov, S. (2023). Global cardiovascular diseases death rate prediction. *Current Problems in Cardiology*, 48(5), 101622. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101622>
- Gao, S., Chen, T., Wang, Z., Ji, P., Xu, L., Cui, W., & Wang, Y. (2022). Immuno-activated mesenchymal stem cell living electrospun nanofibers for promoting diabetic wound repair. *Journal of Nanobiotechnology*, 20(1), 294. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01503-9>
- Gan, D., Xu, T., Xing, W., Wang, M., Fang, J., Wang, K., ... & Lu, X. (2019). Mussel-inspired dopamine oligomer intercalated tough and resilient GelMA hydrogels for cartilage regeneration. *Journal of Materials Chemistry B*, 7(10), 1716-1725. <https://doi.org/10.1039/C8TB01664J>
- Ghajarieh, A., Habibi, S., & Talebian, A. (2021). Biomedical applications of nanofibers. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 94(7), 847-872. <https://doi.org/10.1134/S1070427221070016>
- Haider, A. H., & Kang, S. (2015). A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, 24. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.11.015>
- Hiwrale, A., Bharati, S., Pingale, P., & Rajput, A. (2023). Nanofibers: A current era in drug delivery system. *Heliyon*, 9(9). DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e18917
- Huang, T., Zeng, Y., Li, C., Zhou, Z., Xu, J., Wang, L., ... & Wang, K. (2024). Application and development of electrospun nanofiber scaffolds for bone

- tissue engineering. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 10(7), 4114-4144. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.4c00028>
- Ingavle, G. C., & Leach, J. K. (2014). Advancements in electrospinning of polymeric nanofibrous scaffolds for tissue engineering. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 20, 277–293. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2013.0276>
- Jeon, D., Sagong, M., Kim, M. S., Nam, J. S., Park, H., & Kim, I. D. (2025). Electrospun carbon nanofibers for clean energy applications: A comprehensive review. *EcoMat*, 7(2), e12517. <https://doi.org/10.1002/eom2.12517>
- Khan, M. M. R., & Tsukada, M. (2014). Electrospun silk sericin nanofibers for biomedical applications. In *Silk biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine* (pp. 125-156). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1533/9780857097064.1.125>
- Kulkarni, D., Musale, S., Panzade, P., Paiva-Santos, A. C., Sonwane, P., Madibone, M., ... & Cavalu, S. (2022). Surface functionalization of nanofibers: The multifaceted approach for advanced biomedical applications. *Nanomaterials*, 12(21), 3899. <https://doi.org/10.3390/nano12213899>
- Kunisaki, A., Kodama, A., Ishikawa, M., Ueda, T., Lima, M. D., Kondo, T., & Adachi, N. (2023). Oxidation-treated carbon nanotube yarns accelerate neurite outgrowth and induce axonal regeneration in peripheral nerve defect. *Scientific Reports*, 13(1), 21799. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48534-2>
- Li, S., Pan, W., Zhang, M., Song, K., Zhou, Z., Zhao, Q., ... & Zhu, C. (2025). Chitosan-Based Dressing Materials for Burn Wound Healing. *Polymers*, 17(12), 1647. <https://doi.org/10.3390/polym17121647>
- Li, X., Kanjwal, M. A., Lin, L., & Chronakis, I. S. (2013). Electrospun polyvinyl-alcohol nanofibers as oral fast-dissolving delivery system of caffeine and riboflavin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 103, 182-188. DOI: **10.1016/j.colsurfb.2012.10.016**
- Liu, W., Thomopoulos, S., & Xia, Y. (2012). Electrospun nanofibers for regenerative medicine. *Advanced Healthcare Materials*, 1(1), 10-25. DOI: **10.1002/adhm.201100021**

- Mayandi, V., Wen Choong, A. C., Dhand, C., Lim, F. P., Aung, T. T., Sriram, H., ... & Lakshminarayanan, R. (2020). Multifunctional antimicrobial nanofiber dressings containing ϵ -polylysine for the eradication of bacterial bioburden and promotion of wound healing in critically colonized wounds. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12(14), 15989-16005. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b21683>
- Mu, J., Luo, D., Li, W., & Ding, Y. (2024). Multiscale polymeric fibers for drug delivery and tissue engineering. *Biomedical Technology*, 5, 60. <https://doi.org/10.1016/j.bmt.2023.05.001>
- Nagam Hanumantharao, S., & Rao, S. (2019). Multi-functional electrospun nanofibers from polymer blends for scaffold tissue engineering. *Fibers*, 7(7), 66. <https://doi.org/10.3390/fib7070066>
- Nayl, A. A., Abd-Elhamid, A. I., Awwad, N. S., Abdelgawad, M. A., Wu, J., Mo, X., ... & Bräse, S. (2022). Recent progress and potential biomedical applications of electrospun nanofibers in regeneration of tissues and organs. *Polymers*, 14(8), 1508. <https://doi.org/10.3390/polym14081508>
- Nun, N., Cruz, M., Jain, T., Tseng, Y. M., Menefee, J., Jatana, S., ... & Joy, A. (2020). Thread size and polymer composition of 3D printed and electrospun wound dressings affect wound healing outcomes in an excisional wound rat model. *Biomacromolecules*, 21(10), 4030-4042. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00801>
- Ozcicek, I., Aysit, N., Balcikanli, Z., Ayturk, N. U., Aydeger, A., Baydas, G., ... & Erim, U. C. (2024). Development of BDNF/NGF/IKVAV peptide modified and gold nanoparticle conductive PCL/PLGA nerve guidance conduit for regeneration of the rat spinal cord injury. *Macromolecular Bioscience*, 24(5), 2300453. <https://doi.org/10.1002/mabi.202300453>
- Pant, B., Park, M., & Park, S. J. (2019). Drug delivery applications of core-sheath nanofibers prepared by coaxial electrospinning: A review. *Pharmaceutics*, 11(7), 305. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070305>
- Phutane, P., Telange, D., Agrawal, S., Gunde, M., Kotkar, K., & Pethe, A. (2023). Biofunctionalization and applications of polymeric nanofibers in tissue engineering and regenerative medicine. *Polymers*, 15(5), 1202. <https://doi.org/10.3390/polym15051202>

- Qamoshi, K., & Rasuli, R. (2016). Subwavelength structure for sound absorption from graphene oxide-doped polyvinylpyrrolidone nanofibers. *Applied Physics A*, 122(9), 788. <https://doi.org/10.1007/s00339-016-0332-0>
- Qian, S., Wang, J., Liu, Z., Mao, J., Zhao, B., Mao, X., ... & Cui, W. (2022). Secretary fluid-aggregated janus electrospun short fiber scaffold for wound healing. *Small*, 18(36), 2200799. <https://doi.org/10.1002/sml.202200799>
- Rahman, M., Mahady Dip, T., Padhye, R., & Houshyar, S. (2023). Review on electrically conductive smart nerve guide conduit for peripheral nerve regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 111(12), 1916-1950. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37595>
- Reddy, V. S., Tian, Y., Zhang, C., Ye, Z., Roy, K., Chinnappan, A., ... & Ghosh, R. (2021). A review on electrospun nanofibers based advanced applications: From health care to energy devices. *Polymers*, 13(21), 3746. <https://doi.org/10.3390/polym13213746>
- Ren, K., Wang, Y., Sun, T., Yue, W., & Zhang, H. (2017). Electrospun PCL/gelatin composite nanofiber structures for effective guided bone regeneration membranes. *Materials Science and Engineering: C*, 78, 324-332. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.04.084>
- Rondón, J., & Gonzalez-Lizardo, A. (2025). Plasma-Treated Polymeric Biomaterials for Improved Surface and Cell Adhesion. *arXiv preprint arXiv:2504.03883*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2504.03883>
- Sattary, M., Rafienia, M., Kazemi, M., Salehi, H., & Mahmoudzadeh, M. (2019). Promoting effect of nano hydroxyapatite and vitamin D3 on the osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells in polycaprolactone/gelatin scaffold for bone tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*, 97, 141-155. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.030>
- Selvaraj, S., & Nishter, N. F. (2025). Advances in antioxidant nanofibers for skin tissue engineering: A comprehensive review. *ChemistrySelect*, 10(27), e03190. <https://doi.org/10.1002/slct.202503190>
- Semitela, Â., Girão, A. F., Fernandes, C., Ramalho, G., Bdikin, I., Completo, A., & Marques, P. A. (2020). Electrospinning of bioactive polycaprolactone-gelatin nanofibres with increased pore size for

- cartilage tissue engineering applications. *Journal of Biomaterials Applications*, 35(4-5), 471-484. <https://doi.org/10.1177/0885328220940194>
- Song, J., Wu, S., Liao, C., Yuan, Z., Yu, X., Shang, P., ... & Mo, X. (2025). Spiral-structured electrospun conductive conduits filled with aligned nanofibers for peripheral nerve regeneration. *Chemical Engineering Journal*, 508, 160899. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2025.160899>
- Sousa, M. G., Rezende, T. M., & Franco, O. L. (2021). Nanofibers as drug-delivery systems for antimicrobial peptides. *Drug Discovery Today*, 26(8), 2064-2074. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.03.008>
- Sridhar, R., Venugopal, J. R., Sundarajan, S., Ravichandran, R., Ramalingam, B., & Ramakrishna, S. (2011). Electrospun nanofibers for pharmaceutical and medical applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 21(6), 451-468. DOI: 10.1016/S1773-2247(11)50075-9.
- Szentivanyi, A. L., Zernetsch, H., Menzel, H., & Glasmacher, B. (2011). A review of developments in electrospinning technology: New opportunities for the design of artificial tissue structures. *The International Journal of Artificial Organs*, 34(10), 986-997. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000062>
- Turnbull, G., Clarke, J., Picard, F., Riches, P., Jia, L., Han, F., ... & Shu, W. (2018). 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering. *Bioactive Materials*, 3(3), 278-314. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.10.001>
- Wang, J., Fang, J., Weng, Z., Nan, L., Chen, Y., Shan, J., ... & Liu, J. (2025). Advanced development of conductive biomaterials for enhanced peripheral nerve regeneration: a review. *RSC Advances*, 15(17), 12997-13009. DOI: 10.1039/D5RA01107H
- Xue, J., Wu, T., Dai, Y., & Xia, Y. (2019). Electrospinning and electrospun nanofibers: methods, materials, and applications. *Chemical Reviews*, 119(8), 5298-5415. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00593>
- Xue, Y., Ravishankar, P., Zeballos, M. A., Sant, V., Balachandran, K., & Sant, S. (2020). Valve leaflet-inspired elastomeric scaffolds with tunable and anisotropic mechanical properties. *Polymers for Advanced Technologies*, 31(1), 94-106. <https://doi.org/10.1002/pat.4750>

- Xu, Y., Saiding, Q., Zhou, X., Wang, J., Cui, W., & Chen, X. (2024). Electrospun fiber-based immune engineering in regenerative medicine. *Smart Medicine*, 3(1), e20230034. <https://doi.org/10.1002/SMMD.20230034>
- Yi, H., Patel, R., Patel, K. D., Bouchard, L. S., Jha, A., Perriman, A. W., & Patel, M. (2023). Conducting polymer-based scaffolds for neuronal tissue engineering. *Journal of Materials Chemistry B*, 11(46), 11006-11023. <https://doi.org/10.1039/D3TB01838E>
- Zahmatkeshan, M., Adel, M., Bahrami, S., et al. (2018). *Handbook of Nanofibers*.
- Zhang, F., Nan, L., Fang, J., Liu, L., Xu, B., Jin, X., ... & Liu, J. (2024). Nerve guide conduits promote nerve regeneration under a combination of electrical stimulation and RSCs combined with stem cell differentiation. *Journal of Materials Chemistry B*, 12(45), 11636-11647. <https://doi.org/10.1039/D4TB01374C>
- Zhang, X., Meng, Y., Gong, B., Wang, T., Lu, Y., Zhang, L., & Xue, J. (2022). Electrospun nanofibers for manipulating soft tissue regeneration. *Journal of Materials Chemistry B*, 10(37), 7281-7308. <https://doi.org/10.1039/D2TB00609J>
- Zheng, Z., Zhang, H., Yang, J., Liu, X., Chen, L., Li, W., ... & Yang, L. (2025). Recent advances in structural and functional design of electrospun nanofibers for wound healing. *Journal of Materials Chemistry B*. <https://doi.org/10.1039/D4TB02718C>
- Zhou, H., Touny, A. H., & Bhaduri, S. B. (2011). Fabrication of novel PLA/CDHA bionanocomposite fibers for tissue engineering applications via electrospinning. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 22(5), 1183-119. <https://doi.org/10.1007/s10856-011-4295-6>

BÖLÜM 9

DOĞAL BİR BİYOMATERYAL OLARAK BAL MUMU: BİLEŞİMİ, ETKİLERİ VE KULLANIM ALANLARI

Öğr. Gör. Dr. Buket ARICI¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17569696>

¹Bingöl Üniversitesi, Merkezi Laboratuvar Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü, Bingöl, Türkiye. barici@bingol.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-2570-0524

GİRİŞ

Bal mumu, en yaygın yetiştirilen iki arı türü olan *Apis mellifera* ve *Apis cerana* tarafından üretilen ve hem tıbbi hem de endüstriyel amaçlarla kullanılan, 12–18 günlük işçi arıların abdomen bölgelerinde yer alan halkalar üzerindeki mum salgı bezlerinden sentezlenen doğal bir biyomateriyaldir. İlk salgılandığında beyaz renkte olan bu madde, zamanla oksidasyon ve çevresel faktörlerin etkisiyle sarı tonlarına dönüşmektedir. Arılar, kolonideki bireylerin yaşam alanını oluşturan peteklerin inşasında temel yapı malzemesi olarak bal mumunu kullanmaktadırlar. Ancak petek yapımı oldukça enerji gerektiren bir süreçtir; zira arılar yaklaşık 6–10 kg balı tüketerek yalnızca 1 kg bal mumu üretebilmektedir. Bal mumu üretimi için optimal sıcaklık 35 °C olup, üretim süreci arıların bal tüketimiyle başlamakta ve bu sıcaklıkta kümelenerek mum salgılamalarıyla tamamlanmaktadır (Bakan, 2009; Güneş ve ark., 2019).

Bal mumu, arı kolonilerinin yaşam döngüsünde temel bir unsur olup, hem bal üretiminde hem de arıların üreme süreçlerinde kritik bir rol oynamaktadır. Kraliçe arı, işçi arılar için yaklaşık 0,25 mm kalınlığında ve 5–6 mm çapında altıgen biçimli hücrelere yumurtalarını bırakırken; erkek arılar ve gelecekteki kraliçeler için ayrılan hücreler daha geniş yapıdadır. Yumurtlama alanı olarak kullanılan bu petekler, aynı zamanda bal, polen ve arı ekmeğinin depolanmasında da işlev görmektedir (Bogdanov, 2016).

Kimyasal açıdan balmumu, işçi bal arıları tarafından sentezlenen, doymuş ve doymamış doğrusal ve kompleks monoesterler, serbest yağ asitleri, hidrokarbonlar, serbest yağ alkoller ve çeşitli minör bileşenlerden oluşan lipit temelli karmaşık bir karışımdır. Saf balmumunun bileşiminde 300’ün üzerinde farklı bileşen yer almaktadır. Ayrıca balmumu, yaklaşık 50 farklı uçucu aroma bileşiğine atfedilen karakteristik, balı andıran hoş bir koku profiline sahiptir. Doğal balmumunda bulunan bireysel bileşenlerin ve bileşik sınıflarının oranı; arıların türlerine ve genetiğine, bal mumunun yaşına, coğrafi kökenine ve üretim iklim koşullarına bağlı olarak değişebilir. Bununla birlikte, farklı *Apis mellifera* alt türlerinden elde edilen otantik balmumlarının temel kimyasal bileşiminde belirgin farklılıklar bulunmadığı bildirilmiştir (Ledjanac ve ark., 2024).

Tarih boyunca balmumuna ilişkin çok sayıda arkeolojik bulguya rastlanmıştır. Çin’de gerçekleştirilen kazılarda, M.Ö. 6. yüzyıla tarihlenen turkuaz taş kakmalı bir bronz kılıç sapında, bağlayıcı madde olarak saf bal

mumunun kullanıldığı belirlenmiştir. Benzer şekilde, Almanya’da yapılan araştırmalarda, buzul çağında bal mumunun yapıştırıcı ajan olarak kullanıldığı tespit edilmiştir (Topal ve ark., 2020).

Eski Mısır kayıtları da bal mumunun çok çeşitli alanlarda değerlendirildiğini göstermektedir. Mısırlılar bal mumunu tablet yazımında, firavunların mumyalanmasında, saç buklelerinin kalıcılığında, papirüs parşömenlerinin ve duvar resimlerinin korunmasında yaygın olarak kullanmışlardır. Tarih boyunca farklı kullanım alanlarıyla öne çıkan bal mumunun tıbbi uygulamalarda da yer aldığı görülmektedir. Antik kaynaklara göre dönemin tanınmış hekimleri, bal mumunu çeşitli tedavi edici preparatlarda kullanmıştır. Örneğin, M.S. 2. yüzyılda yaşamış Yunan-Romalı hekim Galen bal mumunu serinletici bir merhem bileşeni olarak uygulamış, İbn-i Sina ise M.S. 10. yüzyılda bal mumunun tedavi amaçlı kullanımını tavsiye etmiştir (Kasparaviciene ve ark., 2016; Martinelli ve ark., 2019; Kurek-Górecka ve ark., 2020)

Bal mumu, hem arılar hem de insanlar tarafından değerlendirilen ve arıcılıkta temel peteklerin inşasında yaygın biçimde kullanılan doğal bir üründür. Ancak teknolojik gelişmelerle birlikte bal mumunun kullanım alanı yalnızca arıcılıkla sınırlı kalmamış, aydınlatma ve dekoratif amaçlı mum üretiminden mobilya cilalarının hazırlanmasına, parke verniklerinin formülasyonundan şişe kapaklarının ve metal kapların üretimine kadar geniş bir yelpazeye yayılmıştır. Ayrıca heykel ve biblo gibi dekoratif süs eşyalarının yapımında da tercih edilmektedir. Öte yandan, Katolik kiliselerinde yakılan mumların en az %32 oranında balmumu içermesi zorunluluğu nedeniyle, balmumu mum üretim endüstrisinde de önemli bir hammadde olarak değerlendirilmektedir. Kozmetik endüstrisinde ruj ve yüz kremlerinin formülasyonunda, parfümeri sektöründe ise çeşitli ürünlerin üretiminde sıklıkla kullanıldığı bildirilmektedir (Genç, 1993; Şahinler, 2000).

Bu bölüm, bal mumunun doğal bir biyomateryal olarak sahip olduğu kimyasal ve biyolojik özellikler ile sağlık ve kozmetik alanlarındaki kullanım etkinliğini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

1. BAL MUMUNUN KİMYASAL VE FİZİKLER ÖZELLİKLERİ

Bal mumunun kimyasal bileşiminin doğru şekilde bilinmesi endüstriyel, farmasötik ve tıbbi birçok uygulama için büyük önem taşımaktadır. Güvenilir analizler yapılabilmesi için bal mumunun bileşimi ayrıntılı olarak karakterize edilmelidir. Bal mumu kimyasal olarak yaklaşık 300 farklı bileşikten oluşmakta olup çeşitli serbest yağ asitleri, monoesterler, diesterler, hidroksimonoesterler ile alkanlar ve alkenleri içermektedir. Bu bileşiklerin büyük çoğunluğunu yağ asidi esterleri (%67), hidrokarbonlar (%14) ve serbest yağ asitleri (%13) oluşturmaktadır (Tulloch, 1980). Konsantrasyonları bal arısı türüne ve coğrafi kökene bağlı olarak değişiklik gösterse de, belirli bileşenlerin ve madde gruplarının oranlarında yalnızca çok küçük farklılıklar tespit edilmiştir. Farklı arı türlerine ait bal mumlarında; %27–40 monoesterler, %9–23 hidroksimonoesterler, %7–16 diesterler, %3,9 hidroksidiesterler, %11–28 hidrokarbonlar, %1–18 doymuş ve dallanmamış serbest yağ asitleri, %4–8 diğer maddeler ve % 0,3 serbest yağ alkolleri bulunduğu bildirilmiştir (Aichholz ve Lorbeer 1999).

Bal mumunun bileşimi kaynağına bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik gösterdiğinden, erime noktası da sabit değildir ve 61 ile 66 °C arasında değişmektedir. 15 °C’de bağl yoğunluğu 0,958–0,970 g/cm³ ve elektriksel direnç aralığı 5×10¹² ile 20×10¹² m olarak rapor edilmiştir. Isıl iletkenlik katsayısı ise yaklaşık 2,5×10³ J·cm/s·°C·cm² olarak belirlenmiştir. Sabun üretiminde kullanılabilme özelliği nedeniyle balmumunun sabunlaşma değeri 85–100 arasında değişmektedir. Kimyasal açıdan inert bir yapıya sahip olan balmumu oldukça dayanıklıdır; suda çözünmez ve birçok asit türüne karşı direnç gösterir. Bununla birlikte, ısıtıldığında alkol, yağlı yağlar ve çoğu organik çözücüde çözünme eğilimi göstermektedir (Tinto ve ark., 2017).

2. BAL MUMUNUN MİKROBİYAL AKTİVİTE ÜZERİNDEKİ ROLÜ

Doğal ürünlerin, özellikle arı kovani kaynaklı bileşenlerin antimikrobiyal özellikleri bilim dünyasında artan bir ilgiyle araştırılmaktadır. Bu kapsamda diğer arı ürünlerine kıyasla bal mumuna yönelik bilimsel çalışmaların ise nispeten yakın dönemde ivme kazandığı görülmektedir. Doğal haliyle bal mumu, *Candida albicans* mayası da dahil olmak üzere çeşitli bakteri

suşlarına karşı antibakteriyel etki göstermiştir. Bal mumunun özellikle *Brevibacterium alvei*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella gallinarum* ve *Bacillus subtilis* üzerine etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak *Salmonella pullorum*, *S. dublin*, *E. coli* ve *Bacillus larvae* üzerinde etkinliği yarı yarıya azalmıştır (Ghanem, 2011).

Yapılan bir çalışmada, bal, zeytinyağı ve bal mumu karışımının *S. aureus* ve *C. albicans*'ın büyümesi üzerindeki etkileri inhibisyon zonu ölçümleri yoluyla araştırılmıştır. Karışım, *C. albicans* ile ekilmiş ortamda 4 mm'lik bir inhibisyon zonu ve *S. aureus* ile ekilmiş ortamda 3,5 mm'lik bir inhibisyon zonu ile sonuçlanmıştır. Ancak, bal, zeytinyağı ve bal mumundan oluşan ayrı ortamlarla büyümenin değerlendirilmesi, bal mumu ortamının hem *S. aureus* hem de *C. albicans*'ın büyümesini önlemede en az etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bal içeren besi ortamı mikroorganizma gelişimini tamamen inhibe ederken, zeytinyağı içeren ortamda hafif düzeyde, balmumu içeren ortamda ise orta düzeyde bir büyüme gözlenmiştir. Buna karşın, yalnızca besin agarı içeren kontrol grubunda yoğun bir üreme tespit edilmiştir. Bu bulgular, balmumunun bal ve zeytinyağına kıyasla daha sınırlı olmakla birlikte, doğal antimikrobiyal özellikler sergilediğini düşündürmektedir (Al-Waili, 2005).

3. BAL MUMUNUN DERMATİT VE SEDEF HASTALIKLARINDAKİ UYGULAMALARI

Atopik dermatit (AD), genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda oluşan, infantil dönemde sıklıkla ortaya çıkan, kronik seyirli, kaşıntılı ve inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Egzama lezyonları, enfeksiyon gelişimi, şiddetli pruritus ve buna bağlı uyku bozuklukları, hastaların yaşam kalitesini belirgin ve olumsuz şekilde etkilemektedir (Çalıcıoğlu ve ark., 2024).

Park ve ark. (2021), arı kovanlarından elde edilip ısı kompresyon filtrasyonu yöntemiyle saflaştırılarak modifiye edilen doğal bir ekstrakt olan *cera flava*'nın (sarı bal mumu, CF) atopik dermatit oluşturulmuş fare modeli üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Deneyde iritan ajan olarak ev tozu akarları kullanılmıştır. Bulgular, CF uygulamasının kaşıntı belirtilerini hafiflettiğini, ciltteki nem seviyesini artırdığını, ayrıca filaggrin, claudin-1 ve okkludin gibi cilt bariyerinin temel proteinlerinin yeniden düzenlenmesini desteklediğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, CF'nin inflamatuvar yanıtla ilişkili immün sinyal yollarını baskıladığı da belirlenmiştir.

Al-Waili (2005) çalışmasında, bal (%50), zeytinyağı (%29) ve bal mumundan (%21) oluşan bir karışımın bebek bezi dermatiti üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Pilot nitelikteki bu çalışmada, karışımın düzenli uygulanması sonucunda ortalama total döküntü skorunun başlangıçta $2,91 \pm 0,79$ iken, çalışmanın sonunda $0,66 \pm 0,98$ 'e düştüğü bildirilmiştir. Çalışmaya katılan bebeklerin büyük çoğunluğunda (12 hastanın 10'unda) 7. gün sonunda dermatit bulgularının hafif düzeye indiği veya tamamen gerilediği gözlenmiştir. Semptomlardaki iyileşmenin karışımın antiinflamatuvar özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, başlangıçta *Candida albicans* pozitif olan dört hastanın ikisinde etkenin çalışmanın sonunda elimine edildiği rapor edilmiştir (Al-Waili, 2005).

Sedef hastalığı, immün toleransın bozulması ve patojenik değişikliklerle karakterize, genetik yatkınlığın da rol oynadığı, genellikle uzun süreli tedavi gerektiren, tekrarlayıcı ve karmaşık bir inflamatuvar hastalıktır. Dünya genelinde yaklaşık 125 milyon çocuk ve yetişkini etkileyen bu hastalığın ortalama başlangıç yaşı 33'tür (Arslan ve Yılmaz, 2025).

Al-Waili (2003) tarafından gerçekleştirilen klinik bir çalışmada, bal mumu içeren bir ürünün atopik dermatit (AD) ve sedef hastalığı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan formülasyon; bal, zeytinyağı ve bal mumunun 1:1:1 oranında karıştırılmasıyla hazırlanmıştır. Elde edilen bu karışım, kortikosteroid merhemle farklı oranlarda kombin edilmiştir (Karışım A: 1:1, Karışım B: 2:1, Karışım C: 3:1). Atopik dermatitli hastalarda, daha önce herhangi bir tedavi almayan grubun %80'inde klinik belirti ve semptomlarda anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Hastalık için halihazırda kortikosteroid tedavisi almakta olan bireylerde ise bu karışımın uygulanması, kortikosteroid kullanım dozunun azaltılmasına katkı sağlamıştır. Benzer şekilde sedef hastalarında, bal karışımı ile tedavi edilenlerin %50'sinde belirgin iyileşme elde edilmiş ve mevcut kortikosteroid kullanımında azalma sağlanmıştır. Karışımın bal mumu ile birlikte diğer doğal ürünleri de içermesine rağmen, bu klinik çalışma doğal bileşenlerin AD ve sedef hastalığı gibi yaygın cilt hastalıklarının tedavisinde terapötik potansiyelini güçlü şekilde desteklemektedir (Al-Waili, 2003).

4. BAL MUMUNUN YANIK TEDAVİSİNDEKİ UYGULAMALARI

Yanık, dünya genelinde yaygın olarak görülen, hastane dışı tedavi yöntemleriyle yönetilebilmesine rağmen, uygun şekilde tedavi edilmediğinde çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyebilen ve cilt, damar yapıları ile kan bileşenlerinde önemli hemodinamik değişikliklere yol açabilen ciddi bir travma türüdür (Bayir ve ark., 2019).

Bal mumunun, cilt bariyerinin onarımı ve korunmasına ek olarak, yanık tedavisinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Bal mumunun farmasötik amaçla yanık tedavisinde kullanımı Antik Mısır'a kadar uzanmakta olup, o dönemde birçok merhem ve kremde temel bileşen olarak bal mumu kullanılmıştır (Fratini ve ark., 2016).

2015 yılında Moustafa ve Atiba, köpeklerde ikinci derece yanık tedavisinde bal, bal mumu ve zeytinyağından oluşan bir karışımın (MHBO) etkinliğini değerlendirmiştir. Bal mumu bu karışıma antibakteriyel özelliklerinden dolayı dahil edilmiştir. Beş köpekte üç adet ikinci derece yanık oluşturulmuş; bunlardan biri MHBO karışımı ile, biri gümüş sülfadiazin (SSD) ile tedavi edilmiş, diğeri ise tedavi edilmeden kontrol grubu olarak bırakılmıştır. Sonuçlar, MHBO grubunda yara kontraksiyonunun daha yüksek olduğunu ve tam iyileşme süresinin ise anlamlı şekilde daha kısa olduğunu istatistiksel olarak göstermiştir. Ayrıca, MHBO grubunda SSD ve kontrol gruplarına kıyasla daha az eksüda ve inflamatuvar reaksiyon gözlenmiştir. Bununla birlikte balın ağrı, ödem, eksüda ve yara oluşumunu azalttığı, yara iyileşmesini hızlandırdığı ve toksin üretimini inhibe ettiği bilinmektedir. Bu nedenle bu çalışmada bal mumunun etkisi tek başına değil, formülasyonun bir parçası olarak değerlendirilmiştir (Moustafa ve Atiba, 2015).

Ebrahimpour ve ark. (2020), benzer şekilde bal mumu içeren bir maddenin yanıklar üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışması yürütmüştür. Bu çalışmada kalsiyum hidroksit tozu, bal mumu ve susam yağı içeren Lime Salve (LS) karışımı sıçanlarda ikinci derece yanık yaralarına uygulanmıştır. Normal salin verilen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında LS'nin 10. günde yara kapanma hızını ve neovaskülarizasyonu artırdığı, 17. ve 24. günlerde ise kolajen oluşumunu desteklediği rapor edilmiştir (Ebrahimpour ve ark., 2020).

Balmumu içeren formülasyonların etkinliği, insanlarda gerçekleştirilen klinik çalışmalarda da ortaya konmuştur. Gümüş ve Özlü (2017) tarafından

yürütülen deneysel bir araştırmada, balmumu, zeytinyağı ve *Alkanna tinctoria* Tausch içeren bir karışımın epitelizasyon başlangıç süresi, ağrı düzeyleri ve hastanede kalış süresi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada, ikinci derece yanığı bulunan 31 hasta tedavi karışımı ile, 33 hasta ise kliniğin rutin pansuman protokolü (kontrol grubu) ile tedavi edilmiştir. Bulgular, tedavi karışımının epitelizasyon süresini, ortalama ağrı skorlarını ve hastanede kalış süresini anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir. Ayrıca, kontrol grubuna ait yara kültürlerinde %6.1 oranında enfeksiyon görülürken, deney grubunda hiçbir enfeksiyon saptanmamıştır. Bu durumun, *A. tinctoria*, bal mumu ve zeytinyağının antioksidan, antibakteriyel ve antiinflamatuvar özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yazarlar, ağrı skorlarındaki belirgin azalmanın *A. tinctoria* ve zeytinyağına bağlı olabileceğini belirtmiş; bal mumunun ise epitelizasyonun başlama süresini ve hastanede kalış süresini azaltmaya katkıda bulunduğunu ifade etmişlerdir (Gümüş ve Özlü, 2017).

Lewis ve arkadaşları bal mumunun yanık hastalarında alternatif bir kullanım alanı olarak, yanık sonrası gelişen kaşıntının (postburn pruritus) giderilmesinde kullanılabileceğini öne sürmektedir. Yanık sonrası gelişen pruritus, yanık hastalarının yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir semptom olup, bu durumun yanık geçiren bireylerin yaklaşık %87'sinde görüldüğü bildirilmiştir. Araştırmacılar, bal mumu ve bitkisel yağ içeren bir kremin standart tedavi yöntemi olan sulu kremle karşılaştırıldığında, yanık sonrası pruritus üzerindeki etkinliğini değerlendirmiştir. Sonuçlar, bal mumu ve bitkisel yağ içeren kremin kaşıntıyı sulu kreme kıyasla anlamlı derecede daha sık azalttığını ve kaşıntının yeniden ortaya çıkma süresini uzattığını göstermiştir (Lewis ve ark., 2012).

5. BAL MUMUNUN KOZMETİK VE DİĞER TIBBİ KULLANIM UYGULAMALARI

Bal mumu, düşük iritasyon ve düşük komedojenik özellikleri nedeniyle modern kozmetik formülasyonlarda kalınlaştırıcı, yumuşatıcı (emoliyan) ve emülsifiye edici ajan olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. Cildi ultraviyole (UV) ışınlarına karşı koruma sağlamasına ek olarak, deri elastikiyetini artırmakta ve alerjik reaksiyonlara neden olmamaktadır (Münstedt ve Bogdanov, 2009).

Kozmetik amaçlı kullanım için bal mumu, peteklerden balın uzaklaştırılmasıyla elde edilir; ardından eritilerek güneş enerjili, elektrikli veya buhar bazlı ekstraksiyon yöntemleriyle safsızlıklardan arındırılır. Kozmetik üretiminde genellikle iki tip bal mumu kullanılmaktadır: *Cera flava* (sarı bal mumu) ve *Cera alba* (beyaz bal mumu). İşlenmiş bal mumu; ruj, emolien cilt kremi, merhem, losyon ve çeşitli kozmetik formülasyonlarda baz bileşen olarak tercih edilmektedir (Kurek-Górecka ve ark., 2020).

Bal mumu, kozmetik ürünlerin fiziksel ve duyuşal özelliklerini iyileştirme kapasitesine sahiptir. Rujlarda parlaklık ve sertliği artırabilir, renk stabilitesini geliştirebilir ve ürünün uygulama performansını güçlendirebilir. Ayrıca formülasyonlara elastikiyet, yapışma ve plastiklik özellikler kazandırarak ürünün fiziksel dayanıklılığını artırır ve kullanıcı deneyimini iyileştirir. Yapılan çalışmalar, bal mumunun tahriş edici etkisinin düşük olduğunu, komedojenik potansiyelinin minimal düzeyde bulunduğunu ve antimikrobiyal, antiinflatuvar ile antioksidan özellikleri sayesinde cilt sağlığını destekleyen multifonksiyonel bir bileşen olduğunu göstermektedir (Fulton,1989; Nyman ve ark., 2019).

Bal mumunun tıbbi uygulamalarda da önemli etkileri rapor edilmiştir. Bal, bal mumu ve zeytinyağı karışımının hemoroid ve anal fissür hastalarında olumlu terapötik sonuçlar sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca bal, zeytinyağı, propolis özütü ve bal mumundan oluşan yeni bir karışım (yazarlar tarafından HOPE olarak adlandırılmıştır), kemoterapiye bağlı mukozitin tedavisinde kullanılmış ve ileri derecede mukozit gelişen hastalarda hızlı iyileşme sağladığı kanıtlanmıştır (Al-Waili ve ark.,2006; Abdulrhman ve ark., 2012).

Tıbbi alanda dikkat çeken bal mumu bileşenlerinden biri olan D-002, *Apis mellifera* bal mumundan izole edilip saflaştırılmış yüksek moleköl ağırlıklı doğal bir alkol karışımıdır. D-002, bileşiminde yüksek oranda bulunan triakontanol (bitki büyümesini teşvik eden uzun zincirli bir yağ alkolü) sayesinde dikkat çeken çok yönlü farmakolojik etkiler göstermektedir. Bu etkiler arasında antiülser, antiinflatuvar, gastrointestinal mukozayı koruyucu, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve osteoartrit semptomları üzerindeki olumlu etkiler yer almaktadır. Deneyşel hayvan modellerinde yapılan çalışmalar ise D-002'nin özellikle gastroözofageal reflü ve bağırsak asiditesi üzerinde terapötik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (Fratini ve ark., 2016).

SONUÇ

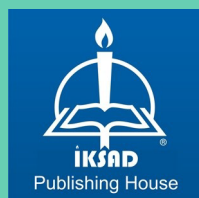
Bal mumu, doğal kökeni ve zengin kimyasal-biyolojik yapısı nedeniyle farmasötik ve kozmetik endüstrilerde çok yönlü kullanım potansiyeli olan bir arı ürünüdür. Antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve bariyer koruyucu özellikleri, onu özellikle cilt hastalıklarının tedavisinde ve yanık iyileşme süreçlerinde etkili bir doğal ajan konumuna getirmektedir. Bununla birlikte bal mumunun kimyasal yapısı; üretim süreci, çevresel koşullar ve coğrafi özelliklere bağlı olarak değişkenlik gösterebildiğinden, standardizasyonun sağlanması ve kalite kontrolünün uygulanması oldukça önemlidir. Özellikle artan ticari taleple birlikte görülen sahtecilik ve kontaminasyon sorunları, hem ürün kalitesini hem de terapötik etkinliği olumsuz yönde etkileyen temel sınırlılıklardandır. Ayrıca bal mumunun çevrede ağır metal ve pestisit birikimi için bir gösterge materyal olarak kullanılabileceğini ortaya koyan çalışmalar, onun ekotoksikolojik açıdan da önemli bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Gelecekte yürütülecek çalışmalar bal mumunun antimikrobiyal, antioksidan ve antiinflamatuvar bileşenlerinin tanımlanmasına, saflaştırılmasına ve farmasötik formülasyonlara entegrasyonuna odaklanmalıdır. Bu doğrultuda elde edilecek bulgular, balmumunun terapötik ve kozmetik uygulamalardaki etkinliğini daha açık biçimde ortaya koyacak ve bu doğal biyomateryalin sürdürülebilir kullanımına yönelik bilimsel bir temel sağlanacaktır.

KAYNAKÇA

- Abdulrhman, M., Samir Elbarbary, N., Ahmed Amin, D., & Saeid Ebrahim, R. (2012). Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil–propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Pediatric hematology and oncology*, 29(3), 285-292.
- Aichholz, R., & Lorbeer, E. (1999). Investigation of combwax of honeybees with high-temperature gas chromatography and high-temperature gas chromatography–chemical ionization mass spectrometry: I. high-temperature gas chromatography. *Journal of Chromatography A*, 855(2), 601-615.
- Al-Waili, N. S. (2003). Topical application of natural honey, beeswax and olive oil mixture for atopic dermatitis or psoriasis: partially controlled, single-blinded study. *Complementary therapies in medicine*, 11(4), 226-234.
- Al-Waili, N. S. (2005). Clinical and mycological benefits of topical application of honey, olive oil and beeswax in diaper dermatitis. *Clinical microbiology and infection*, 11(2), 160-163.
- Al-Waili, N. S. (2005). Mixture of honey, beeswax and olive oil inhibits growth of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*. *Archives of medical research*, 36(1), 10-13.
- Al-Waili, N. S., Saloom, K. S., Al-Waili, T. N., & Al-Waili, A. N. (2006). The safety and efficacy of a mixture of honey, olive oil, and beeswax for the management of hemorrhoids and anal fissure: a pilot study. *The Scientific World Journal*, 6(1), 1998-2005.
- Arslan, R. N., & Yılmaz, S. E. (2025). Sedef Hastalığının Beslenme Tedavisinde Güncel Yaklaşımla. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 10(1), 33-55.
- Bakan, A. (2009). Balın gizemi. *Bilim ve Teknik Dergisi-Yıldız Takımı*, 10, 8-11.
- Bayir, Y., Un, H., Ugan, R. A., Akpınar, E., Cadirci, E., Calik, I., & Halici, Z. (2019). The effects of Beeswax, Olive oil and Butter impregnated bandage on burn wound healing. *Burns*, 45(6), 1410-1417.
- Bogdanov, S. (2004). Beeswax: quality issues today. *Bee world*, 85(3), 46-50.
- Bogdanov, S. (2016). Beeswax: Production, properties, composition and

- control. Beeswax book (Chapter 1). Bee Product Science.
- Çalıcıoğlu, F., Avcı, A., Ertaş, R., & Ulaş, Y. (2024). Atopik dermatit güncel patofizyolojisi. *Journal of Anatolian Medical Research*, 9(1), 1-7.
- Ebrahimpour, N., Mehrabani, M., Iranpour, M., Kordestani, Z., Mehrabani, M., Nematollahi, M. H., ... & Mehrbani, M. (2020). The efficacy of a traditional medicine preparation on second-degree burn wounds in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 252, 112570.
- Fratini, F., Cilia, G., Turchi, B., & Felicioli, A. (2016). Beeswax: A minireview of its antimicrobial activity and its application in medicine. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(9), 839-843.
- Fulton, J. E. (1989). Comedogenicity and irritancy of commonly used ingredients in skin care products. *J. Soc. Cosmet. Chem*, 40(6), 321-333.
- Ghanem, N. (2011). Study on the antimicrobial activity of honey products and some Saudi Folkloric substances. *Res J Biotech*, 6, 38-43.
- Gümüş, K., & Özlü, Z. K. (2017). The effect of a beeswax, olive oil and *Alkanna tinctoria* (L.) Tausch mixture on burn injuries: an experimental study with a control group. *Complementary therapies in medicine*, 34, 66-73.
- Güneş, E., Sert, D., & Erçetin, H. K. (2019). Bal mumu ve propolis gibi kaplama ürünlerinin böcekteki etkisinin belirlenmesi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 9(4), 2133-2139.
- Kasparaviciene, G., Savickas, A., Kalveniene, Z., Velziene, S., Kubiliene, L., & Bernatoniene, J. (2016). Evaluation of beeswax influence on physical properties of lipstick using instrumental and sensory methods. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016(1), 3816460.
- Kurek-Górecka, A., Górecki, M., Rzepecka-Stojko, A., Balwierz, R., & Stojko, J. (2020). Bee products in dermatology and skin care. *Molecules*, 25(3), 556.
- Ledjanac, S., Hoxha, F., Jasnić, N., Tasić, A., Jovanović, M., Blagojević, S., ... & Tosti, T. (2024). The Influence of the Chemical Composition of Beeswax Foundation Sheets on Their Acceptability by the Bee's Colony. *Molecules*, 29(23), 5489.
- Lewis, P. A., Wright, K., Webster, A., Steer, M., Rudd, M., Doubrovsky, A., & Gardner, G. (2012). A randomized controlled pilot study comparing aqueous cream with a beeswax and herbal oil cream in the provision of

- relief from postburn pruritis. *Journal of Burn Care & Research*, 33(4), e195-e200.
- Martinelli, E., Castelletti, L., Oberli, F., Maggioni, C., & Tinner, W. (2019). Pollen from beeswax as a geographical origin indicator of the medieval Evangelistary cover 'Pace di Chiavenna', Northern Italy. *Palynology*, 43(3), 507-516.
- METİN, E., & KOÇYİĞİT, M. ARI ÜRÜNLERİNDEN APILARNİL, APIAIR VE BALMUMU'NUN SAĞLIĞIMIZ İÇİN ÖNEMİ.
- Moustafa, A., & Atiba, A. (2015). The effectiveness of a mixture of honey, beeswax and olive oil in treatment of canine deep second-degree burn. *Global Veterinaria*, 14(2), 244-250.
- Münstedt, K., & Bogdanov, S. (2009). Bee products and their potential use in modern medicine. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, 1(3), 57-63.
- Nyman, G. S., Tang, M., Inerot, A., Osmancevic, A., Malmberg, P., & Hagvall, L. (2019). Contact allergy to beeswax and propolis among patients with cheilitis or facial dermatitis. *Contact Dermatitis*, 81(2), 110-116.
- Tinto, W. F., Elufioye, T. O., & Roach, J. (2017). Waxes. In *Pharmacognosy* (pp. 443-455). Academic Press.
- Topal, E., Ceylan, Ö., Kösoğlu, M., Mărgăoan, R., & Cıpcıgan, M. C. (2020). BAL MUMUNUN YAPISI, KULLANIM ALANLARI ve BAZI TEMEL SORUNLARI. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 20(2), 209-220.
- Tulloch, A. P. (1980). Beeswax—composition and analysis. *Bee world*, 61(2), 47-62.



ISBN: 978-625-378-376-1