

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA ULUSLARARASI AKADEMİK ÇALIŞMALAR VE TEORİK BİLGİLER-XII

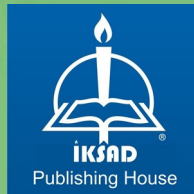
EDİTÖRLER

Prof. Dr. H. Turan AKKOYUN

Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN

Doç. Dr. Yakup ASLAN

Öğr. Gör. Ayşe ŞAHİN



SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA ULUSLARARASI AKADEMİK ÇALIŞMALAR VE TEORİK BİLGİLER-XII

EDİTÖRLER

Prof. Dr. H. Turan AKKOYUN

Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN

Doç. Dr. Yakup ASLAN

Öğr. Gör. Ayşe ŞAHİN

YAZARLAR

Prof. Dr. Ahmet TOPAL

Prof. Dr. Sema GÜRGÖZE

Doç. Dr. Sevinç AYDIN

Doç. Dr. Yakup ASLAN

Dr. Öğr. Üyesi Özlem ERDEĞER

Uzm. Dr. Saadet EREN VARLI

Dr. Öğr. Üyesi Adem YAĞAN

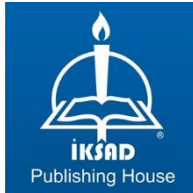
Dr. Öğr. Üyesi Şule MELEK

Öğretim Görevlisi Dr. Fatma KARAGÖZOĞLU

Öğr. Gör. Ayşe ŞAHİN

Arş. Gör. Zahide Yusra EKİNCİ YILDIZ

Arş. Gör. Dilara AYDOĞAN YAĞIZ



Copyright © 2025 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed
or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in
the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial
uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social
Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2025©

ISBN: 978-625-378-482-9
Cover Design: İbrahim KAYA
December / 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

Prof. Dr. H.T uran AKKOYUN

Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN

Doç. Dr. Yakup ASLAN

Öğr. Gör. Ayşe ŞAHİN.....1

BÖLÜM 1

BALIK TÜKETİMİNİN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Prof. Dr. Ahmet TOPAL3

BÖLÜM 2

SUCUL CANLILARDAN ELDE EDİLEN KOLAJENLER VE UYGULAMA ALANLARI

Prof. Dr. Ahmet TOPAL15

BÖLÜM 3

CRITHMUM MARİTİMUM L.: FİTOKİMYASAL ZENGİNLİK VE TERAPÖTİK PERSPEKTİFLER

Arş. Gör. Zahide Yusra YILDIZ¹

Prof. Dr. Sema GÜRGÖZE².....29

BÖLÜM 4

HAŞERE Mİ, ŞİFA MI? *PERİPLANETA AMERİCANA*'NIN GELENEKSEL ÇİN TIBBİNDAKİ BENZERSİZ TIBBİ ROLÜ

Prof. Dr. Sema GÜRGÖZE ¹

Arş. Gör. Dilara AYDOĞAN YAĞIZ.....45

BÖLÜM 5

ASPERGILLUS NIGER İNÜLİNAZ ENZİMİNİN KARBOKSİLE ÇOK DUVARLI KARBON NANOTÜPLER ÜZERİNDE KOVALENT İMMOBİLİZASYONU

Doç. Dr. Yakup ASLAN.

İpek ALPER.....63

BÖLÜM 6

GRAFEN OKSİT VE TÜREVLERİ ÜZERİNE ENZİM İMMOBİLİZASYON ÇALIŞMALARI VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Doç. Dr. Yakup ASLAN.....103

BÖLÜM 7

ABİYOTİK STRES FAKTÖRLERİ VE BİTKİLERDE OLUŞTURDUĞU ANTİOKSİDAN YANITLAR

Doç. Dr. Sevinç AYDIN.....127

BÖLÜM 8

KÖPEKLERDE MİNİMAL İNVAZİV SPİNAL CERRAHİ

Dr. Öğr. Üyesi Şule MELEK.....151

BÖLÜM 9

KANATLI, BALIK, DOMUZ, RUMİNANT, KÖPEK VE KEDİ BESLEMEDE BÖCEKLERİN KULLANIMI

Öğretim Görevlisi Dr. Fatma KARAGÖZOĞLU.....161

BÖLÜM 10

TÜRKİYE'DE OLAĞAN DIŞI DURUMLAR VE SAĞLIK SİSTEMİ: GEÇMİŞ, GÜNÜMÜZ VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Uzm. Dr. Saadet EREN VARLI

Dr. Öğr. Üyesi Adem YAĞAN.....189

BÖLÜM 11

BUZAĞI İSHALLERİ FİZYOPATOLOJİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Özlem ERDEĞER.....215

BÖLÜM 12

HİPOVOLEMİK ŞOK ve SIVI RESÜSİTASYONU

Dr. Öğr. Üyesi Özlem ERDEĞER.....229

BÖLÜM 13

SAĞLIK HİZMETLERİNDE MEDİKAL MUHASEBENİN ÖNEMİ

Öğr. Gör. Ayşe ŞAHİN.....245

BÖLÜM 14

SAĞLIK HİZMETLERİNDE DEĞİŞİM YÖNETİMİNİN ÖNEMİ

Öğr. Gör. Ayşe ŞAHİN.....257

ÖNSÖZ

On dört bölümden oluşan **Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Akademik Çalışmalar Ve Teorik Bilgiler-XII**" isimli kitabımız, sağlık bilimleri alanındaki uluslararası akademik çalışmalar ile kuramsal yaklaşımları bir araya getirerek disiplinin bilimsel gelişim sürecine katkı sunmayı hedeflemektedir. Kitapta sunulan bölümlerin, alanın kuramsal altyapısını sağlamlaştırmanın yanı sıra, ileride yapılacak araştırmalar için yol gösterici bir bütüncül bakış açısı sunmaktadır. Farklı disiplinlerden bölümlerin bir araya getirilmesinde emeği geçen değerli akademisyenlere ve eserin yayımlanmasına katkı sağlayan İKSAD Yayınevine teşekkürlerimizi sunarız.

Bölüm yazılarıyla ilgili tüm akademik ve hukuki sorumluluğun yazarlara ait olduğunu ifade ederek, aynı zamanda yeni ufuk kazandıracak bu kitabın; sağlık çalışanlarına ve bilime gönül veren herkese katkı sağlamasını temenni ederiz.

Aralık 2025

EDİTÖRLER

Prof. Dr. H. Turan AKKOYUN

Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN

Doç. Dr. Yakup ASLAN

Öğr. Görv. Aysel ŞAHİN

BÖLÜM 1

BALIK TÜKETİMİNİN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

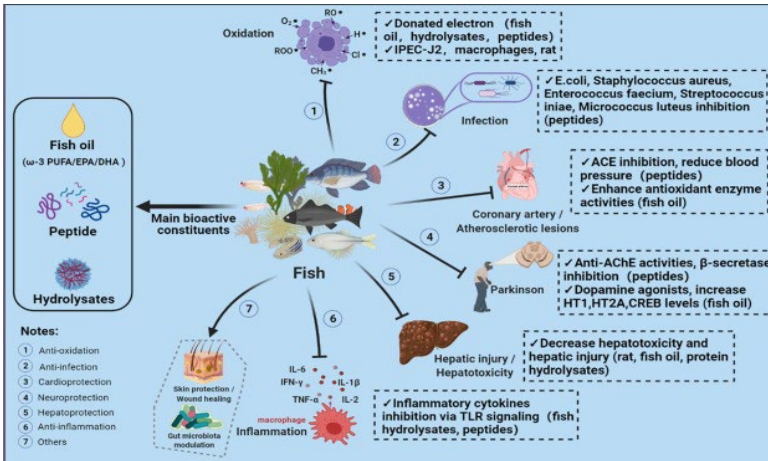
Prof. Dr. Ahmet TOPAL¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18039009>

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

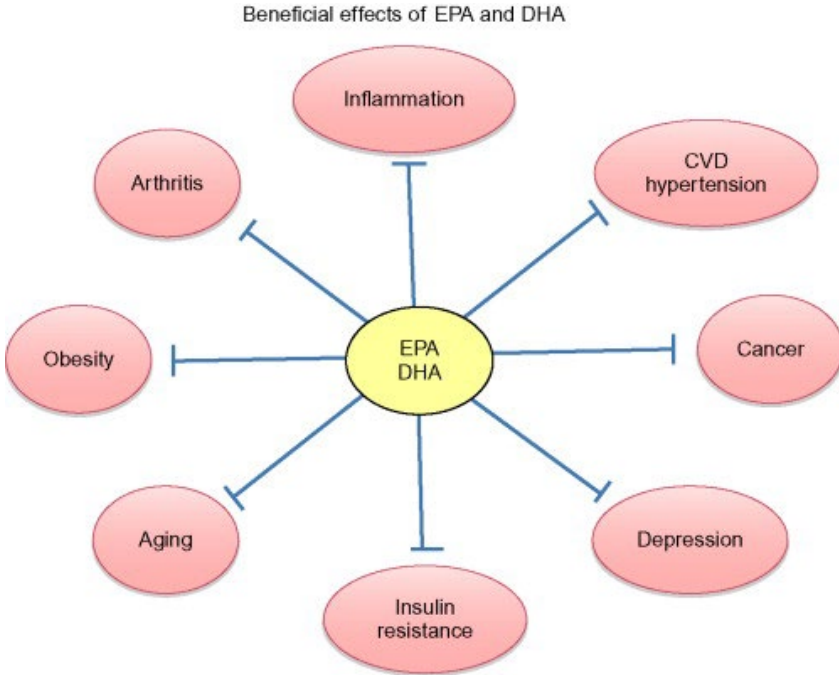
GİRİŞ

Besin kaynaklarından biri olan balık insana yeterli besin sağlamakla beraber balıktaki çeşitli besinler, balığı dünya genelinde kolayca bulunabilen önemli bir besin kaynağı haline getirmektedir. Balığın anti-oksidasyon, anti-enflamasyon, yara iyileşmesi, nöroprotektif, kardiyoprotektif ve hepatoprotektif gibi önemli yararları olduğu bilinmektedir. Balıklar esansiyel yağ asitlerinin yanı sıra demir, B12 vitamini ve kalsiyum açısından da zengindir. Balık, tamamlayıcı tıp olarak potansiyel terapötik etkinliğe sahip olup, Amerikan Kanser Derneği ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından haftada en az iki kez balık tüketimi önerilmektedir. Çok sayıda çalışma, balık ve balıktan elde edilen ürünlerin sağlığı geliştirici birçok etki için umut verici bir aday olabileceğini öne sürmüştür (Chen ve ark., 2022). Pek çok çalışma, omega-3 yağ asitleri ile koroner kalp hastalıkları, trigliseritler (Chrysohoou ve ark., 2007), depresyon (Sanchez-Villegas ve ark., 2007), inme (Mozaffarian ve ark., 2005), kan basıncı, glisemik indeks (Neumann ve ark., 2007), kanser (Wolk ve ark., 2006) ve diğer hastalıkların görülme sıklığındaki azalma arasındaki korelasyon sayesinde balık tüketiminin sağlığa faydalarını ortaya koymuştur (Şekil 1).



Şekil 1. Balık tüketiminin sağlığa faydalarının potansiyel mekanizmalarının ve bunlara karşılık gelen biyoaktif bileşenlerin şematik diyagramı (Chen ve ark., 2022).

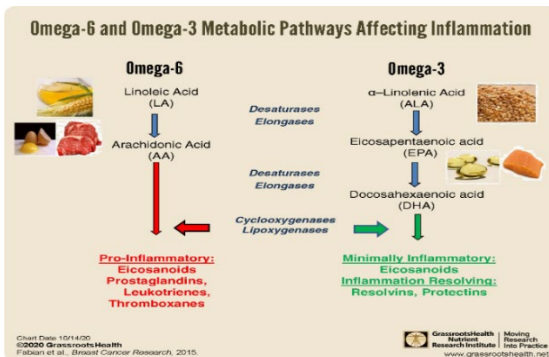
Sucul kaynaklı balıklar ve balık yağı, n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA'lar), yani eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asitin (DHA) en popüler ve iyi bilinen kaynaklarıdır. Bu n-3 PUFA'ların, iyi bilinen hipotrigliseridemik ve anti-inflamatuar etkileri de dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklara (KVH) karşı yararları olduğu bilinmektedir. Ayrıca, çeşitli çalışmalar antihipertansif, antikanser, antioksidan, antidepresyon, antiaging ve antiartrit etkilerinin umut verici olduğunu göstermektedir. Ek olarak, son çalışmalar bu yağ asitlerinin metabolik bozukluklarda anti-inflamatuar ve insülin duyarlılaştırıcı etkilerine de işaret etmektedir (Siriwardhana ve ark., 2012)(Şekil 2).



Şekil 2. EPA ve DHA'nın sağlığa etkileri (Siriwardhana ve ark., 2012)

Gelişmiş ülkelerde uygulanan diyetlerin n-3 bakımından yetersiz kaldığı ve bu yetersizliğin balık tüketilerek giderilebileceği ifade edilmiştir (Bourre, 2007). İnsan beslenmesinde balık yağları bitkisel ve diğer hayvansal yağlarla karşılaştırıldığında içerik olarak bu yağlara göre

daha kıymetli bir yağdır. Balık yağı % 20 seviyesinde doymuş yağ asidi ve % 80 seviyesinde doymamış yağ asidi içermektedir. Balık yağında bulunan bu doymamış yağ asitlerinin önemli bir miktarını ise çoklu doymamış yağ asitleri meydana getirir. (Varlık ve ark., 2004). İnsanlar tarafından tüketilen en yüksek temsili bileşikler, sırasıyla alfa-linolenik asit (ALA) ve linoleik asit (LA) dahil olmak üzere n-3 ve n-6 PUFA ailesine aittir (Grosso ve ark., 2014a). Diyetle tüketildikten sonra LA, pro-enflamatuar sitokinlerin öncüsü olan araşidonik aside (AA) dönüşürken, ALA eikosapentaenoik aside (EPA) dönüşür ve daha sonra dokosaheksaenoik aside (DHA) uzar. EPA ve DHA, balık ve deniz ürünlerinin tüketilmesi yoluyla doğrudan da alınabilir. Çünkü inflammatuar bileşenli hastalıkları önlemede belirli bir etkinlik göstermişlerdir (Parletta ve ark., 2013; Grosso ve ark., 2016). n - 3 PUFA türevi metabolitler, yani eikosanoidler (EPA türevi) ve dokosanoidler (DHA türevi), inflamasyon ve bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynayabilecek anti-enflamatuar etki gösterdiği rapor edilmiştir (Ishihara ve ark., 2019)(Şekil 3). Ayrıca, NF-kB aktivasyonunu azaltarak n - 3 PUFA'nın TNF-a, IL-1b ve IL-6 gibi önemli proinflammatuar araçların üretimini azalttığı gösterilmiştir (Innes & Calder, 2018). Bir başka çalışmada ise, sırasıyla EPA ve DHA'dan üretilen E-serisi ve D-serisi resolvinlerin, transkripsiyon faktörü NF-kB'nin aktivasyonunu ve ardından inflammatuar araçların sentezini baskılayarak enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (Calder, 2017).



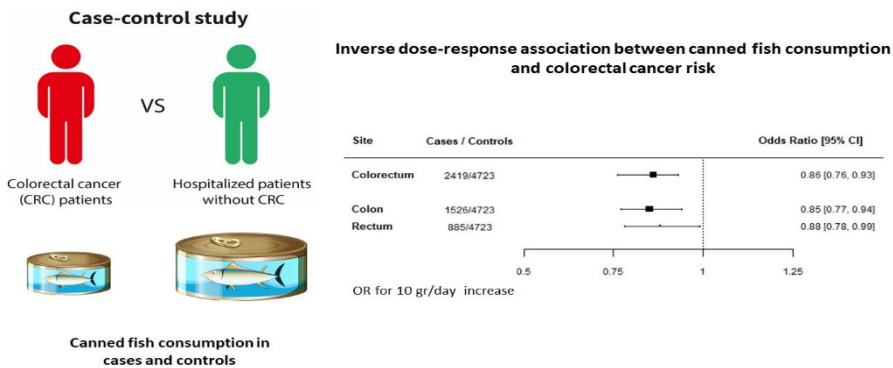
Şekil 3. Omega-3 yağ asitleri ile omega-6 yağ asitlerinin enflamatuar süreçteki rolleri (Fabian ve ark., 2015)

EPA sinir sistemi için koruyucu bir rol oynamaktadır. Deneysel kanıtlar, DHA ile zenginleştirilmiş bir diyetin beyni bilişsel gerilemeden koruyabileceğini ve yaşlı sıçanlarda nörodejeneratif patolojiyi azaltabileceğini göstermektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, balık tüketimiyle depresyon arasında dikkate değer bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (Wu ve ark., 2015). Birçok ülkeyi kapsayan epidemiyolojik çalışmalarda, balık tüketiminin yüksek olduğu ülkelerde depresyon oranlarının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Örneğin, Hibbeln (2001) tarafından yapılan bir çalışmada, kişi başına balık tüketiminin yüksek olduğu ülkelerde majör depresyon prevalansının düşük olduğu belirtilmiştir. Çeşitli randomize kontrollü çalışmalar, omega-3 takviyesi veya balık tüketiminin depresif belirtilerde azalma sağladığını ortaya koymuştur. Freeman ve ark. (2006), omega-3 takviyesi alan majör depresyon hastalarının belirgin bir iyileşme gösterdiğini bildirmiştir. Su ve ark. (2003), depresyon tanısı almış bireylerde EPA takviyesinin plaseboya kıyasla depresyon skorlarını önemli ölçüde düşürdüğünü göstermiştir. Balık veya omega-3 yağ asitlerinin depresyon üzerindeki etkileri birkaç potansiyel mekanizma ile açıklanabilir. Balıkta zengin olarak bulunan omega-3 yağ asitleri, depresyon üzerindeki etkisini nörotransmisyon sistemi üzerindeki etkileri yoluyla gösterebilir. Uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin öncüsü olan diyet ALA'nın eksikliği, frontal kortekste serotonin 2 (5-HT₂) artışına ve dopamin 2 (D₂) reseptör yoğunluğunda azalmaya neden olabilir (Delion ve ark., 1994). Bazı çalışmalar, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin aktivasyonu, triptofan tükenmesi, nörotransmitter taşıma ve metabolizma bozuklukları ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör kullanılabilirliğinde azalma gibi mekanizmalar yoluyla depresyonda inflamasyonun olası rolünü bildirmiştir (Zunszain ve ark., 2013; Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Buna ek olarak, son çalışmalar sadece genetik ve çevresel faktörlerin değil, aynı zamanda bağışıklık sistemi işleyişi ve oksidatif stresinde depresyonun patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini göstermiştir (Kim ve Je, 2024). Omega-3 yağ asitlerine ek olarak, balıkta bulunan çeşitli maddelerin depresyon riskini azaltmaya katkıda bulunabileceği tahmin edilmektedir. Örneğin, balıkta bulunan D vitamini depresyon riskini azaltabilir (Anglin ve ark., 2013; Xie ve ark., 2022). Çünkü D

vitamininin psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda plazma C-reaktif proteinini azaltabildiği ve proinflamatuvar sitokinleri düzenleyerek inflamasyonu modüle edebildiği bilinmektedir (Jamilian ve ark., 2019).

Balık tüketiminin hem antikarsinom hem de kanserojen etkileri vardır. İn vitro ve in vivo çalışmalarda yağ asitleri bakımından zengin balık tüketiminin kanser riskini azalttığı rapor edilmiştir (Calder, 2010). Bu koruyucu aktivitede, hücre büyümesinin engellenmesi ve apoptozun artırılması, neoplastik transformasyonun baskılanması ve antianjiyogenisite dahil olmak üzere çoklu mekanizmalar söz konusudur (Jiang ve ark., 2014). Yağ asitleri inflamatuvar sinyal moleküllerinin üretimini modüle ederek ve hücre büyümesi üzerindeki etkiyle birlikte inflamatuvar reaksiyonu düzenler (Calder, 2010). n-3PUFA bakımından zengin gıdaların yüksek oranda tüketilmesi farklı mekanizmalarla akciğer kanseri için koruyucu bir faktör olabileceği bildirilmiştir. Bunlar arasında; tümör anjiyogenezini inhibe etmesi, tümör hücrelerinin mitokondriyal membranına zarar vermesi, çoklu doymamış yağ asitleri metabolizmasını etkilemesi ve tümör hücrelerinin apoptozisine ve inflamatuvar azalmaya yol açabilmesi sayılabilir (Calder, 2010).

Balık tüketimi ve insan kanser riski arasındaki ilişki, kolorektal, mide ve mesane kanseri gibi meta-analizlerle kapsamlı bir şekilde rapor edilmiştir. (Song ve ark., 2014)(Şekil 4).



Şekil 4. Kolorektal kanser ve balık tüketimi arasındaki ilişki (Franchi ve ark., 2022)

Antiinflamatuvar balık yağ asitlerinin prostat kanseri riskini azaltabileceği, yağ asitleri, siklooksijen ve lipoksijen yolları aracılığıyla proinflamatuvar prostaglandinlerin ve hidroksiikosatetraenoik asidin üretimini düzenlediği öne sürülmüştür (Chan ve ark., 2005). Bu yolların, kanserin ilerlemesinde kilit rol oynayan değişkenler olan inflamasyon, proliferasyon ve anjiyogenezde önemli bir rol oynamaktadır. Hayvan modellerinden ve hücre hattı verilerinden, uzun zincirli n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin özellikle kanser hücrelerinin ilerlemesinin azaltılmasıyla bağlantılı olduğuna dair destekler vardır (Kris-Etherton ve ark., 2002; Brown ve ark., 2006).

Sonuç

Sonuç olarak, balık tüketimi insan sağlığı açısından önemli bir beslenme faktörü olarak öne çıkmaktadır. Özellikle omega-3 yağ asitleri, yüksek biyoyararlılığa sahip proteinler, D vitamini ve selenyum gibi temel besin öğeleri bakımından zengin olan balık, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi, bilişsel fonksiyonların korunması ve bağışıklık sisteminin desteklenmesi gibi birçok fizyolojik sürece olumlu katkılar sağlamaktadır. Genel olarak değerlendirildiğinde, düzenli ve kontrollü balık tüketimi, bireysel ve toplumsal sağlık düzeyinin iyileştirilmesinde etkili bir strateji olarak değerlendirilmektedir.

KAYNAKÇA

- Bourre, J. M. (2007). Dietary omega-3 fatty acids for women. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 61, 105–112.
- Brown, M. D., Hart, C. A., Gazi, E., Bagley, S., & Clarke, N. W. (2006). Promotion of prostatic metastatic migration towards human bone marrow stroma by omega-6 and its inhibition by omega-3 PUFAs. *British Journal of Cancer*, 94, 842–853.
- Calder, P. C. (2010). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*, 2(3), 355–374.
- Calder, P. C. (2017). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: From molecules to man. *Biochemical Society Transactions*, 45(5), 1105–1115.
- Chan, J. M., Gann, P. H., & Giovannucci, E. L. (2005). Role of diet in prostate cancer development and progression. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 8152–8160.
- Chen, J., Jayachandran, M., Bai, W., & Xu, B. (2022). A critical review on the health benefits of fish consumption and its bioactive constituents. *Food Chemistry*, 369, 130874. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130874>
- Chrysohoou, C., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Skoumas, J., Krinos, X., Chloptsios, Y., et al. (2007). Long-term fish consumption is associated with protection against arrhythmia in healthy persons in a Mediterranean region: The ATTICA study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(5), 1385–1391.
- Delion, S., Chalon, S., Herault, J., Guilloteau, D., Besnard, J. C., & Durand, G. (1994). Chronic dietary alpha-linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *The Journal of Nutrition*, 124, 2466–2476.
- Fabian, C. J., Kimler, B. F., & Hursting, S. D. (2015). Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. *Breast Cancer Research*, 17, 62. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0571-6>
- Freeman, M. P., Hibbeln, J. R., Wisner, K. L., et al. (2006). Omega-3 fatty acids: Evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(12), 1954–1967.

- Franchi, C., Ardoino, I., Bosetti, C., Negri, E., Serraino, D., Crispo, A., et al. (2022). Inverse association between canned fish consumption and colorectal cancer risk: Analysis of two large case-control studies. *Nutrients*, 14(8), 1663. <https://doi.org/10.3390/nu14081663>
- Grosso, G., Micek, A., Marventano, S., Castellano, S., Mistretta, A., Pajak, A., & Galvano, F. (2016). Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Affective Disorders*, 205, 269–281. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.011>
- Hibbeln, J. R. (2001). Fish consumption and major depression. *The Lancet*, 353(9167), 1210.
- Innes, J. K., & Calder, P. C. (2018). Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 132, 41–48.
- Ishihara, T., Yoshida, M., & Arita, M. (2019). Omega-3 fatty acid-derived mediators that control inflammation and tissue homeostasis. *International Immunology*, 31(9), 559–567.
- Jamilian, H., Amirani, E., Milajerdi, A., Kolaheidoz, F., Mirzaei, H., Zaroudi, M., et al. (2019). The effects of vitamin D supplementation on mental health, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 94, 109651. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109651>
- Jiang, P. Y., Jiang, Z. B., Shen, K. X., & Yue, Y. (2014). Fish intake and ovarian cancer risk: A meta-analysis of 15 case-control and cohort studies. *PLoS ONE*, 9(4), e94601. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094601>
- Kiecolt-Glaser, J. K., Derry, H. M., & Fagundes, C. P. (2015). Inflammation: Depression fans the flames and feasts on the heat. *American Journal of Psychiatry*, 172, 1075–1091. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020152>
- Kim, E., & Je, Y. (2024). Fish consumption and depression in Korean

- population: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2013–2021. *Journal of Affective Disorders*, 359, 255–261. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.05.103>
- Kris-Etherton, P. M., Harris, W. S., & Appel, L. J. (2002). Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*, 106, 2747–2757.
- Mozaffarian, D., Longstreth, W. T., Lemaitre, R. N., Manolio, T. A., Kuller, L. H., Burke, G. L., et al. (2005). Fish consumption and stroke risk in elderly individuals: The cardiovascular health study. *Archives of Internal Medicine*, 165(2), 200–206. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.2.200>
- Neumann, A. I. C. P., Martins, I. S., Marcopito, L. F., & Araújo, E. A. C. (2007). Padrões alimentares associados a fatores de risco para doenças cardiovasculares entre residentes de um município brasileiro. *Pan American Journal of Public Health*, 22(5), 329–339. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892007001000006>
- Sanchez-Villegas, A., Henríquez, P., Figueiras, A., Ortuño, F., Lahortiga, F., & Martínez-González, M. (2007). Long chain omega-3 fatty acids intake, fish consumption and mental disorders in the SUN cohort study. *European Journal of Nutrition*, 46(6), 337–346. <https://doi.org/10.1007/s00394-007-0671-x>
- Siriwardhana, N., Kalupahana, N. S., & Moustaid-Moussa, N. (2012). Health benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids: Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Advances in Food and Nutrition Research*, 65, 211–222. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416003-3.00013-5>
- Song, J., Su, H., Wang, B. L., Zhou, Y. Y., & Guo, L. L. (2014). Fish consumption and lung cancer risk: Systematic review and meta-analysis. *Nutrition and Cancer*, 66(4), 539–549. <https://doi.org/10.1080/01635581.2014.894102>
- Su, K. P., Huang, S. Y., Chiu, T. H., et al. (2003). Omega-3 fatty acids in major depressive disorder: A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 13(4), 267–271.
- Varlık, C., Erkan, N., & Baygar, T. (2004). Su ürünleri besin bileşimi. In

- Varlık (Ed.), *Su Ürünleri İşleme Teknolojisi* (pp. 1–45). İstanbul Üniversitesi Yayın No: 4465.
- Wolk, A., Larsson, S. C., Johansson, J. E., & Ekman, P. (2006). Long-term fatty fish consumption and renal cell carcinoma incidence in women. *JAMA*, 296(11), 1371–1376. <https://doi.org/10.1001/jama.296.11.1371>
- Wu, S., Ding, Y., Wu, F., Li, R., Hou, J., & Mao, P. (2015). Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 48, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.11.008>
- Zunszain, P. A., Hepgul, N., & Pariante, C. M. (2013). Inflammation and depression. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 14, 135–151. https://doi.org/10.1007/7854_2012_211

BÖLÜM 2

SUCUL CANLILARDAN ELDE EDİLEN KOLAJENLER VE UYGULAMA ALANLARI

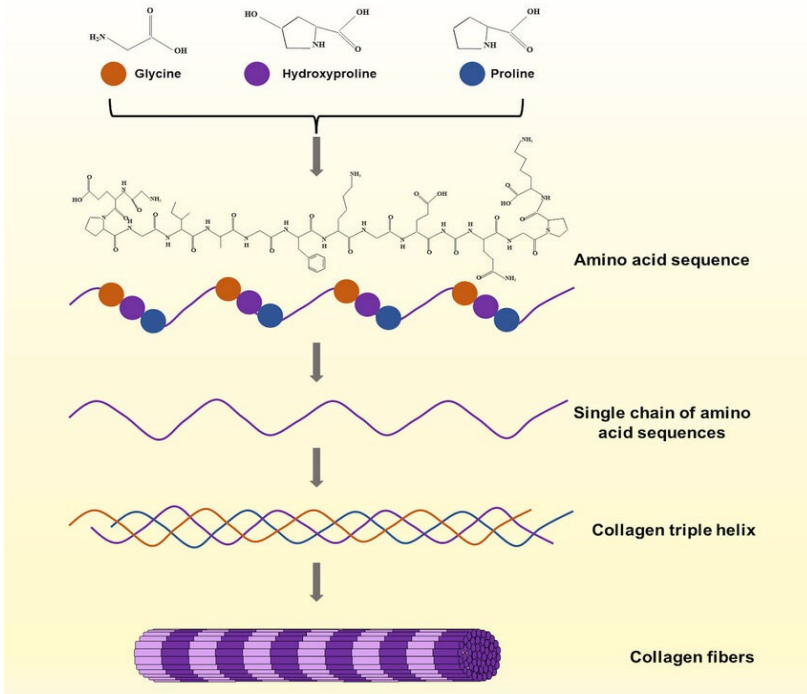
Prof. Dr. Ahmet TOPAL¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18039089>

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

GİRİŞ

Protein yapısında olan ve üç polipeptit alt biriminden meydana gelen kolajenler üçlü sarmal yapıda bulunmaktadır. Kolajenin sahip olduğu molekül yapısı incelendiğinde α -zincirler polipeptit alt üniteleri oluştururlar ve çita benzeri yapılar fibrilleri, fibrillerin birleşmesiyle de fiberler meydana gelir (Şekil 1). İçerdiği bağ yapısından dolayı bir çok canlıda bulunmasıyla beraber ekstraselüler matriksin (ESM) de önemli bir kısmını oluşturan kolajenler deride, tendonda, kıkırdakta, kemiklerin organik matriksinde, gözün korneasında bulunmaktadır (Yang ve Shu, 2014; Ferraro ve ark., 2017).



Şekil 1. Kolajenin molekül yapısı (Luo ve ark., 2023)

Eklemlerin oluşumunu, gerilme mukavemetini ve esnekliğini destekleyerek önemli yapısal roller oynayan kolejenler bağ dokularında yapısal destek ve mekanik strese karşı direnç için gerekli olan fibrilleri oluşturabilmektedirler. Tip I kolajen en bol bulunan formdur ve esas

olarak tendonlarda ve deride bulunmaktadır (Tablo 1) (Geahchan ve ark., 2022).

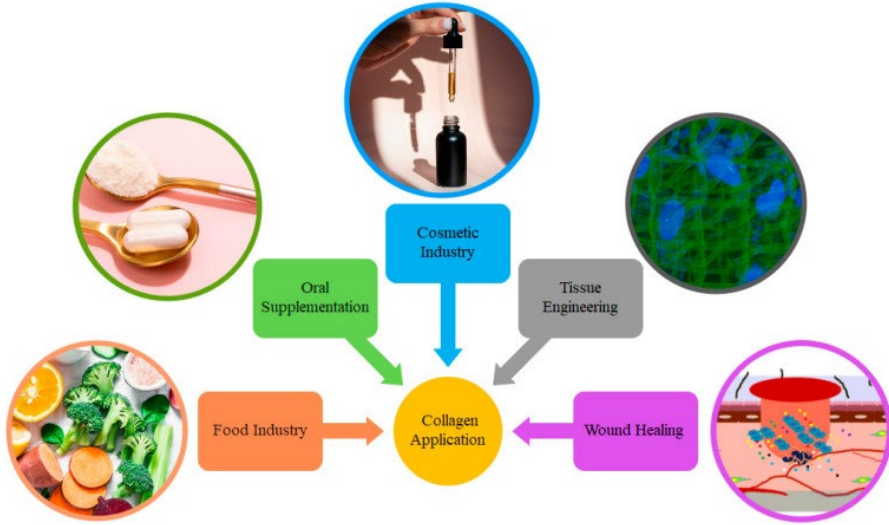
Tablo1. Dokularında en yaygın kolajen tiplerinin dağılımı (Coppola ve ark., 2020).

Kolajen Tip	Doku
I	Kemik, deri, tendon, bağlar, kornea
II	Kıkırdak, vitreus cisimciği, nükleus pulposus
III	Deri, damar duvarları, akciğer, karaciğer, dalak retiküler lifleri
IV	Bazal membranlar
VI	Kornea (genellikle tip I kolajen ile ilişkilidir)

Kolajen türlerinin muazzam çeşitliliği nedeniyle, çeşitli dokulardan kolajen için standart bir ekstraksiyon prosedürü tasarlamak zordur. Bununla birlikte, kolajen ekstraksiyon işlemi; doku ayrıştırma ve saflaştırma, doku boyutunun küçültülmesi, kolajen olmayan bileşenlerin elimine edilmesi, asit veya enzimatik işlem yoluyla kolajen ekstraksiyonu ve son olarak tuz çökeltme kullanılarak geri kazanım olmak üzere beş ana adımdan oluşur. Ekstraksiyon prosedürleri gereksiz kısımların çıkarılmasıyla başlar. Organizna yan ürünlerinin boyutları küçültülerek bir sonraki adım olan kolajen olmayan proteinler, lipitler, pigmentler, hücre kalıntıları ve minerallerin çıkarılması kolaylaştırılır. Daha sonra kolajen, tuz çökeltme, diyalizleme ve liyofilizasyon kullanılarak geri kazanılmadan önce asidik bir işlem ve ardından isteğe bağlı bir enzimatik işlem kullanılarak ekstrakte edilir. Tüm bu adımlar, kolajenin denatürasyonunu önlemek için yaklaşık 4°C ila 10°C arasında gerçekleştirilir (Rajabimashhadi ve ark., 2023).

Uygulama alanları

Biyomedikal, ilaç, gıda, kozmetik ve deri endüstrileri de dahil olmak üzere birçok farklı endüstriyel sektörde yaygın olarak kullanılan kolajen biyolojik işlevi ve tıbbi uygulamaları bakımından büyük ilgi görmektedir (Şekil 2)(Rajabimashhadi ve ark., 2023).



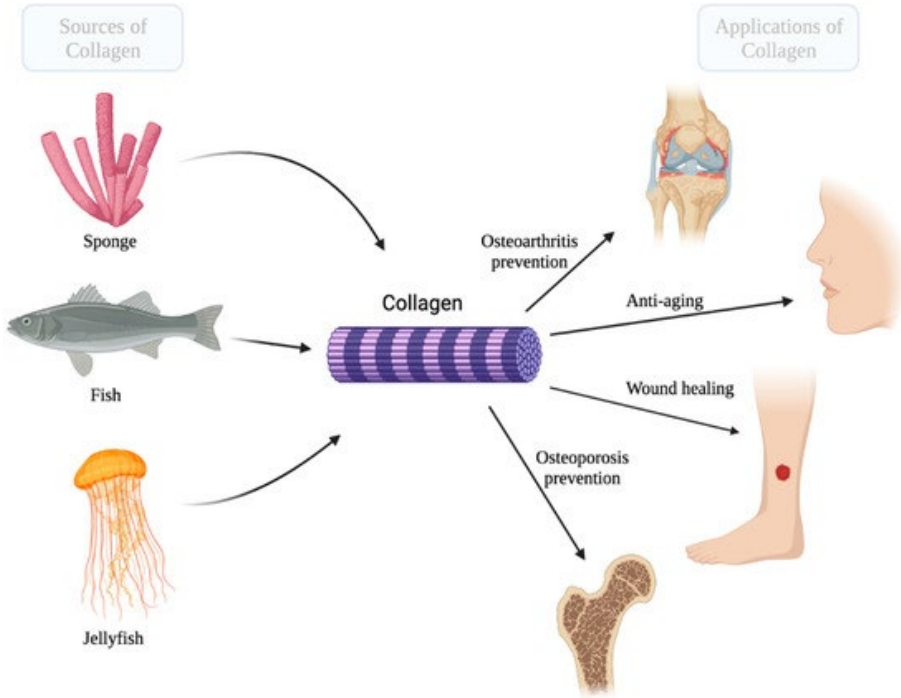
Şekil 2. Kolajenin farklı endüstriyel alanlarda uygulanması (Rajabimashhadi ve ark., 2023).

Kolajenin en önemli kaynaklarından biri sucul ortamlarda bulunan canlılardır. Bununla birlikte, kara hayvanı kaynaklarından kolajen elde edilmesi pahalı, zaman alıcı ve karmaşıktır. Ayrıca, olumsuz enflamatuar ve immünolojik yanıt ve kara hayvanları arasında sağlık komplikasyonlarına neden olan çeşitli hastalıkların yaygınlığı konusunda bazı endişeler vardır, bu da etik ve düzenleyici kısıtlamalarla sonuçlanarak bilim insanlarını ve endüstriyi alternatifler aramaya itmektedir (Rahman ve Silva, 2022). Dolayısıyla, karasal kaynaklı kolajenlerden daha geniş uygulama alanı bulan sucul kaynaklı kolajenlerin sağladığı yararlar arasında yüksek miktarda kolajen içermesi, biyolojik toksinlerin yok denecek kadar az olması, düşük moleküler ağırlığı nedeniyle daha iyi emilime sahip olması, minimal enflamatuar tepkiye sahip olması, daha az dini ve etik kısıtlamalara sahip olması, metabolik olarak uyumlu olması ve az sayıda düzenleme ve kalite kontrol sorununa sahip olması gibi birçok avantaj sayılabilir (Rahman, 2019). Balık kolajeni çeşitli avantajlara sahip olmasına rağmen, düşük denatürasyon sıcaklığı, düşük mekanik özellikler ve yüksek bozunma oranı gibi çeşitli dezavantajlara sahiptir (Rajabimashhadi ve ark., 2023).

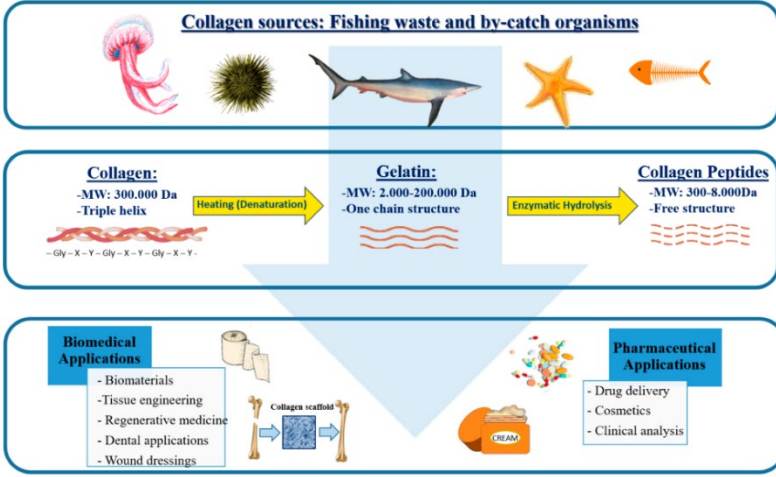
Kolajen üretimi için sucul kaynaklar arasında denizanaları, ahtapotlar, süngerler, kalamarlar, kırmızısı algler, mürekkep balıkları, denizyıldızları, deniz kestaneleri ve karidesler gibi hem omurgasızlar hem de omurgalılar bulunmaktadır. Farklı balık türlerine ek olarak, kolajen ekstraksiyonu için kullanılan biyokütlenin çoğunun balık derileri, pulları gibi gıda için balık işlemenin bir yan ürünü olması avantajına sahiptir, böylece hem ekonomik hem de çevresel faydalar sunmaktadır (Şekil 3 ve 4) (Rahman ve Silva, 2022). Balık işleme tesisleri her yıl toplam üretimin yaklaşık %25'ini oluşturan fazla miktarlarda balık atığı üretmektedir. Atıklar çoğunlukla balıkların %70'inden fazlasını oluşturan kemik, deri, pul ve yüzgeçlerden oluşmaktadır. Bu atıkların bir kısmı balıketi ile hemen hemen aynı miktarda protein içerdiğinden yem olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, bu atıkların çoğu gömülmekte veya yakılarak çevre, sağlık ve ekonomik sorunlara neden olmaktadır. Bu nedenle, balık işleme yan ürünlerinin potansiyel kolajen kaynakları olarak değerlendirilmesi, balık atıklarından elde edilen kolajeni çevre dostu ve özellikle maliyet etkinliği ve karlılık açısından cazip hale getirmektedir. Atıklardan elde edilen kolajenin verimi, incelenen balık sayısı gıda endüstrilerinde kullanılan balık türlerinin sayısına kıyasla nispeten sınırlı olsa bile, kuru kütlede %50'nin üzerine çıkabilir. Aynı zamanda, balık atıklarından kolajen işlenmesi, çevreye yeniden verilen biyolojik olarak tehlikeli atık miktarını da azaltır (Coppola ve ark., 2020).

Gıda, kozmetik ve biyomedikal endüstrileri de dahil olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılan kolajen proteinler ve genler için taşıyıcı moleküller olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Özellikle mikro lifli kolajen kanser tedavisi için umut verici ilaç taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, kolajenin doku ve organların oluşumunda ve hücrelerin işlevsel ifadesinde rol oynadığı ve son zamanlarda kolajen, kemik ve kıkırdak oluşumunu teşvik eden gen dağıtım ajanları olarak kullanıldığı rapor edilmiştir (Kim ve Mendis, 2006). Kolajen, hücresel göçü, hücre matrisi etkileşimini ve doku rejenerasyonunu teşvik ettiği için doku mühendisliği için uygun bir biyomateryal olarak kabul edilmektedir (Felician ve ark., 2018).

Deniz kolajeni hipoalerjenik özelliklere sahiptir, yani sığır ve domuzlardan elde edilen hayvansal bazlı kolajenlere kıyasla daha düşük alerjik reaksiyon riskine sahiptir. Bu da onu özellikle deniz ürünlerine alerjisi olmayan bireyler için daha güvenli bir seçenek haline getirmektedir. Ayrıca, ciltteki kolajen miktarı yaşlanma ve UV ışınlarına maruz kalma nedeniyle azalır ve deniz kolajeni antioksidan etkiler göstererek cildi serbest radikallerin neden olduğu hasardan korur, bu da cilt hücrelerini daha sağlıklı tutmaya ve yaşlanma belirtilerini geciktirmeye yardımcı olabilir. Kolajen araştırmalarına yapılan kapsamlı yatırımlar birçok değerli kozmetik ürünü geliştirmiş ve üretmiştir (Lazrag ve ark., 2024).



Şekil 3. Kolajenin sucul kaynakları (Geahchan ve ark., 2022)



Şekil 4. Sürdürülebilir deniz kaynaklarından elde edilen deniz kolajeni, jelatin ve kolajen peptid ekstraktlarının klasik yapısı ve uygulamaları (Coppola ve ark., 2020).

Kalp ve damar hastalıklarının tedavisinde, cilt problemlerinde, cerrahi işlemlerde, çeşitli genital hastalıkların tedavisinde uygulama alanı bulan kolajenler, kornea kusurlarında, vücutta eksik olan kemiklerin yerinin doldurulmasında, eklemlerde meydana gelen iltihaplı hastalıklarda ve kilo ile alakalı rahatsızlıklarda, kıkırdak ve kemiklerin onarılmasında, yara ve yanıklarda da tercih edilmektedir (Rose ve Oreffo, 2002; Sanz-Herrera ve Reina-Romo, 2011; Cunniffe ve Brien, 2011). Deniz kolajeni osteoblastik aktiviteyi ve kemik mineral yoğunluğunu artırarak kemik dejenerasyonuna karşı koruyucu etkiye sahip olduğu ve ayrıca kolajenin kondrojenik farklılaşmayı indüklediği ve osteoartrit gelişimini önlediği gösterilmiştir (Hsu ve ark., 2016; Bourdon ve ark., 2021). Deniz kolajeninın yaralar üzerinde iyileştirici etkisi olduğu ve kolajeninın yara iyileştirici özellikleri biyoaktif peptitlerinden, benzersiz amino asitlerinden ve doku yenileyici özelliklerinden kaynaklandığı ve bu sayede bir iskele görevi görerek yara bölgesinde hücre bağlanmasını, göçünü ve çoğalmasını destekleyerek doku yenilenmesini ve kapanmasını teşvik ettiği bildirilmiştir (Barzkar ve ark., 2023).

Amino asitler bakımından zengin olan kolajen, mükemmel bir antioksidan kaynağı olarak kabul edilmektedir. Somondan elde edilen peptitler, oksidasyona karşı bir indirgeme ajanı ve serbest radikal

temizleyici olarak ve ayrıca hücrelerde oksidasyona bağlı DNA koruma etkisine sahip bir antioksidan olarak kullanılır (Laasri ve ark., 2023). Deniz kolajeninde bulunan glisin, prolin, alanin, aspartik asit ve hidroksiprolin gibi amino asitler, antioksidan enzim üretimini destekleyerek antioksidan potansiyeline katkıda bulunur ve vücudun SOD ve katalaz gibi antioksidan enzimlerini uyararak oksidatif strese karşı doğal savunmayı güçlendirir (Shaik ve ark., 2024). Ek olarak kolajenin antihipertansif aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Antihipertansif peptitler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) gibi vazoaktif enzimlerin inhibisyonu yoluyla emildiklerinde kan basıncını düşürebilen moleküllerdir. Bu tür peptitlerin kan basıncını kontrol etmek için önemli olduğu ve bu enzimi inhibe ederek hipertansiyon tedavisinde yararlı bir strateji olduğu rapor edilmiştir (Laasri ve ark., 2023).

Tablo 2. Sucul canlılardan elde edilen kolajen ve uygulama alanları (Felician ve ark., 2018)

Kaynak	Enzim	Kolajen Tipi	Uygulama Alanı
Denizanası(<i>Rhopilema esculentum</i>)	Pepsin	Kolajen I	Yara pansumanına uygun hemostatik özellikli kolajen süngerler, Burun kırırdağı onarımı için kolajen
Kurdele denizanası (<i>Chrysaora sp., morphotype 1</i>)	Pepsin	Kolajen II	Biyomedikal uygulamalar için uygundur
Denizanası (<i>Catostylus tagi</i>)	Pepsin	Kolajen V/XI	Mikropartikül protein iletim sistemi, biyomedikal uygulamalar için uygun kolajen matris
Kurutulmuş kalamar	Pepsin	Kolajen I	Biyomedikal uygulamalar için uygundur

Kalamarderişi (<i>Uroteuthis duvauceli</i>)	-	Kolajen I	Anti-sitotoksik aktivitesi nedeniyle 3D hücre kültürü sistemlerinde substrat olarak potansiyel kullanım
Süngerler (<i>Chondrosia reniformis</i>)	-	Kolajen IV	Doku mühendisliği için potansiyel biyomateryal, ilaç dağıtım sistemleri, kuru cilt kozmetik formülasyonları için uygun
Kedi Balığı (<i>Tachysurus maculatus</i>)	Pepsin	Kolajen I	Yara uygulamaları için uygun kolajen matris
Köpekbalığı kıkırdağı (<i>Carcharhinus albimarginatus</i>)	Pepsin	Kolajen II	Antioksidan aktivite, biyomedikal uygulamalar için uygun fibril oluşturma özellikleri
Somon derileri	-	Kolajen I	Nemlendirici, kozmetik uygulamalar

Sonuç

Sucul canlılardan elde edilen kolajen pek çok endüstride kullanılmakta ve sağlık alanında geniş uygulama alanı bulmaktadır. İnsan sağlığı için geniş kolajen kaynağı sunan sucul canlılar bilim insanları tarafından ilaç için umut verici bir kaynak olarak kabul edilmektedir. Kanser, mikrobiyal enfeksiyonlar ve inflamasyon yanı sıra, kemikle ilgili hastalıklar için tedavi edici ilaç bulmak, içinde bulunduğumuz yüzyılın en büyük zorluğu olarak karşımıza çıkmakta ve sucul canlılardan kolajen ekstraksiyonu, ilgili hastalıklarla mücadelede yeni bir umut vaat etmektedir.

KAYNAKÇA

- Barzkar, N., Sukhikh, S., Babich, O., Venmathi Maran, B.A., & Tamadoni Jahromi, S. (2023). Marine collagen: Purification, properties and application. *Frontiers in Marine Science*, 10, 1245077. <https://doi.org/10.3389/fmars.2023.1245077>
- Bourdon, B., Contentin, R., Cassé, F., Maspimby, C., Oddoux, S., Noël, A., Legendre, F., Gruchy, N., & Galéra, P. (2021). Marine Collagen Hydrolysates Downregulate the Synthesis of Pro-Catabolic and Pro-Inflammatory Markers of Osteoarthritis and Favor Collagen Production and Metabolic Activity in Equine Articular Chondrocyte Organoids. *Int J Mol Sci* 22, 580.
- Coppola, D., Oliviero, M., Vitale, G.A., Lauritano, C., D'Ambra, I., Iannace, S., & de Pascale, D. (2020). Marine Collagen from Alternative and Sustainable Sources: Extraction, Processing and Applications. *Mar Drugs* 15;18(4), 214. doi: 10.3390/md18040214.
- Cunniffe, G.M., & Brien, F.J.O., (2011). Collagen Scaffolds for Orthopedic Regenerative Medicine. *The Journal of the Minerals, Metals and Materials Society* 63(4), 66-73.
- Felician, F.F., Xia, C., Qi, W., & Xu, H. (2018). Collagen from Marine Biological Sources and Medical Applications. *Chem Biodivers* 15(5), e1700557. doi: 10.1002/cbdv.201700557.
- Ferraro, V., Martinie, B.G., Sayd, T., Chambon, C., Anton, M., & Lhoutellier, V.S. (2017). Collagen Type I from Bovine Bone. Effect of Animal Age, Bone Anatomy and Drying Methodology on Extraction Yield, Self-Assembly, Thermal Behaviour And Electrokinetic Potential. *International Journal of Biological Macromolecules* 97, 55-66.
- Geahchan, S., Baharlouei, P., & Rahman, A. (2022). Marine Collagen: A Promising Biomaterial for Wound Healing, Skin Anti-Aging, and Bone Regeneration. *Mar Drugs* 10;20(1), 61. doi: 10.3390/md20010061.
- Hsu, H.H., Uemura, T., Yamaguchi, I., Ikoma, T., & Tanaka, J. (2016). Chondrogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem

- Cells on Fish Scale Collagen. *J. Biosci Bioeng* 122, 219-225.
- Kim, K., & Mendis, E. (2006). Bioactive compounds from marine processing byproducts - A review, *Food Research International* 39, 383-393.
- Laasri, I., Bakkali, M., Mejias, L., & Laglaoui, A. (2023). Marine collagen: Unveiling the blue resource-extraction techniques and multifaceted applications. *Int J Biol Macromol* 31;253, 127253. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127253.
- Lazrag, F. A. H., Kızılkaya, B., & Paruğ, Ş. (2024). The Use of Marine Collagens: Applications and Benefits. *7th International Anatolian Agriculture, Food, Environment and Biology Congress*, Kastamonu/Türkiye, 526-526.
- Luo, R., Hu, R., Xu, J., Yu, P., Wu, X., Zhe, M., Liu, M., Xing, F., Xiang, Z., Zhou, C., Fan, Y., & Zhang, X. (2023). Decellularized extracellular matrix as a promising biomaterial for musculoskeletal tissue regeneration. *Nanotechnology Reviews* 20230151. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2023-0151>
- Rahman, M.A. (2019). Collagen of Extracellular Matrix from Marine Invertebrates and Its Medical Applications. *Mar Drugs* 14;17(2), 118. doi: 10.3390/md17020118.
- Rahman, A., & Silva, T.H. (2022). Collagens from Marine Organisms towards Biomedical Applications. *Mar Drugs* 25;20(3), 170. doi: 10.3390/md20030170.
- Rajabimashhadi, Z., Gallo, N., Salvatore, L., & Lionetto, F. (2023). Collagen Derived from Fish Industry Waste: Progresses and Challenges. *Polymers (Basel)* 20;15(3), 544. doi: 10.3390/polym15030544.
- Rose, F.R., & Oreffo, R.O. (2002). Bone Tissue Engineering: Hope VS Hype. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 292, 1-7.
- Sanz-Herrera, J.A., & Reina-Romo, E. (2011). Cell-Biomaterial Mechanical Interaction in the Framework of Tissue Engineering: Insights, Computational Modeling and Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences* 12, 8217-8244.
- Shaik, M.I., Rahman, S.H.A., Yusri, A.S., Ismail-Fitry, M.R., Kumar,

- N.S.S., & Sarbon, N.M. (2024). A review on the processing technique, physicochemical, and bioactive properties of marine collagen. *J Food Sci* 89(9), 5205-5229. doi: 10.1111/1750-3841.17273.
- Uğurlu, E., Duysak, Ö., Saygılı, E. İ., Sinem, U., & Sayın, S. (2020). Denizel Omurgasız Canlılardan Elde Edilen Kolajenler ve Kullanım Alanları. *Ecological Life Sciences* 15(1), 24-35,
- Yang, H., & Shu, Z., (2014). The Extraction of Collagen Protein From Pig Skin. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 6(2):683-687.

BÖLÜM 3

***CRITHMUM MARİTİMUM* L.: FİTOKİMYASAL ZENGİNLİK VE TERAPÖTİK PERSPEKTİFLER**

Arş. Gör. Zahide Yusra YILDIZ¹

Prof. Dr. Sema GÜRGÖZE²

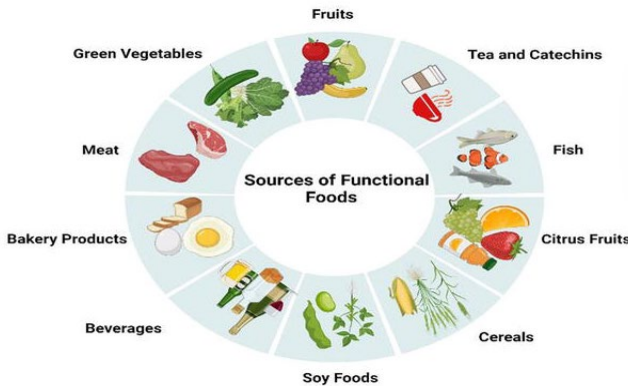
DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18039132>

¹ Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye. Mail: zyusra.ekinci@siirt.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-7792-2052.

²Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye. Mail: sgurgoze@dicle.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-1231-1431.

GİRİŞ

Fonksiyonel gıdalar, bitkisel ilaçlar ve bunların ürünleri insan sağlığı ve refahı üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle son zamanlarda büyük dikkat çekmektedir. Bu gıdalar meyveler, sebzeler, içecekler gibi bitki bazlı veya et, yoğurt, süt, balık ve deniz ürünleri gibi hayvansal bazlı olabilir. Yaşlanan nüfus, kentleşme, beslenme, hastalık önleme ve tedavi, sağlık ve ayrıca beslenme konusunda toplumun bilinçlenmesine yönelik artan ilgi bu ürünlerin geliştirilmesine ve piyasaya sürülmesine zemin hazırlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2005 yılında “bitkisel ilaç”, “geleneksel bitkisel ilaç” ve “fitomedisin” kavramlarını; kök, gövde, yaprak, kabuk, meyve, çiçek veya tohum gibi bitki parçalarının terapötik amaçlarla kullanımı şeklinde tanımlamıştır. Dünya nüfusunun yaklaşık %80 gibi büyük bir bölümü bitkisel ilaçları yıllardır birincil sağlık hizmetlerinde tercih etmektedir (Mudondo ve ark.; 2025, Prabhakar ve Mamoni; 2021). Tıbbi bitkilerin sağlık sorunlarının çözümünde önemi ve çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde etkinliği ve güvenliği artık yaygın olarak kabul edilmektedir. Bitkisel ilaçların tercih edilme nedenleri arasında; daha düşük maliyetli olmaları, bireylerin inanç ve değerleriyle daha uyumlu bulunmaları, sentetik ilaçların yol açabileceği yan etkilere ilişkin kaygıları azaltmaları, daha kişiselleştirilmiş bir sağlık yaklaşımı sunmaları yer almaktadır (Umaru ve ark.; 2020).



Şekil 1: Fonksiyonel gıdaların kaynakları (Ghazanfar ve ark.; 2022)

Araştırmalar, her bir bitkinin yüzlerce hatta binlerce kimyasal bileşen içerebileceğini ve bu bileşenlerin çoklu hedefler ve yollarla ağacılığıyla farmakolojik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Tıbbi bitkilerin çeşitliliği iklim, rakım, mevsimsel dalgalanmalar gibi birçok faktöre bağlıdır. Uzun yıllar yaşayan çok yıllık bitkiler tıbbi bileşiklere kaynak teşkil etmekte, diğer bazı bitkilerin ömrü ise mevsimsel, yıllık veya iki yıllık olabilmektedir. Tıbbi özellikler gösteren çok çeşitli mevsimsel bitkiler de vardır; bazı bitkiler yazın, bazıları kışın, bazıları ise sadece ilkbahar mevsiminde yetişir. Tıbbi bitkilerin çok yönlü ve geniş farmakolojik etkileri, tamamen fitokimyasal bileşenlerine bağlıdır. Fitokimyasallar, bitkiler tarafından doğal olarak sentezlenen ve çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahip bileşiklerdir. Bu maddeler yalnızca bitkilerin kendi metabolik süreçlerinde değil, insan sağlığı açısından da önemli roller üstlenmektedir. Günümüzde binlerce fitokimyasal tanımlanmış olup, başlıca gruplar arasında karotenoidler, polifenoller, izoprenoidler, fitosteroller, saponinler, diyet lifleri ve bazı polisakkaritler yer almaktadır. Bu bileşiklerin antimikrobiyal, antiviral, antialerjik, antienflamatuvar, antelmintik ve antidiyareik gibi çok yönlü biyolojik etkileri olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda fitokimyasalların klinik uygulamalarda destekleyici tedavi ajanları olarak kullanılmaları giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu tür doğal bileşiklerin sağlık sistemlerine entegre edilmesi, hem tedavi maliyetlerinin azaltılmasına katkı sağlamakta hem de sentetik ilaçların neden olabileceği yan etkilerin ve ilaç etkileşimlerinin önüne geçilmesine yardımcı olabilmektedir. Dolayısıyla fitokimyasallar, sağlıklı beslenmenin tamamlayıcı unsurları olarak görülmekte ve terapötik kullanımlar açısından dikkate değer bir potansiyel sunmaktadır (Pawase ve ark.; 2024).

Giderek derinleşen ve çeşitlenen bitkisel ilaç araştırmalarında Akdeniz bölgesi; zengin florası ve çok sayıda endemik türü nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir. Akdeniz ikliminin karakteristik çevre koşulları bitkilerde stres yanıtlarını tetikleyerek özellikle fenolik bileşikler, flavonoidler ve uçucu yağ asitleri gibi metabolitlerin üretimini artırır. Örneğin son taramalar, bölgesel bitki türlerinden elde edilen özütlerin yüksek fenolik içerik ve belirgin antioksidan/antienflamatuvar aktiviteler gösterdiğini raporlamaktadır. Bu nedenle Akdeniz kökenli

tıbbi bitkiler hem fonksiyonel gıda bileşenleri hem de farmasötik adaylar geliştirmek için umut vaat etmektedirler (Argentino ve ark.; 2025, Delgado ve ark.; 2023). Bu coğrafyanın dikkat çeken türlerinden biri de *Crithmum maritimum*'dur. Halk arasında “deniz rezenesi” olarak da bilinen bu aromatik bitki; Güney ve Batı Avrupa ülkelerinin kıyı bölgelerinde, Akdeniz kıyılarında, Kuzey Amerika, Orta ve Batı Asya'da yaygın olarak görülmektedir. (Kraouia ve ark.; 2023). *C. maritimum*. (Apiaceae), terapötik açıdan dikkate değer potansiyele sahip olmasına rağmen literatürde nispeten az incelenmiş bitki türlerinden biridir. Bu tür, *Crithmum* cinsinin bilinen tek temsilcisidir. Bitki, farklı coğrafyalarda çeşitli yerel isimlerle tanınır ve bu durum onun kültürel olarak da geniş bir yayılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Örneğin, Yunanistan'da “Kritmo”, İngiltere'de ise “Rock Samphire” ya da “St. Peter's Herb” isimleriyle bilinmektedir. “*Crithmum*” sözcüğü Yunanca kökenli olup, bitkinin tohum yapısının arpa tanelerine olan benzerliğinden dolayı bu şekilde adlandırıldığı düşünülmektedir. Tür adında yer alan “maritimum” terimi ise, bitkinin doğal yaşam alanlarını yani deniz kıyılarını ve tuzlu bölgeleri ifade etmektedir. Akdeniz ve Karadeniz çevresindeki kayalık kıyılar, kumluk alanlar ve tuzlu deniz kenarları bitkinin en sık gözlendiği habitatlardır. Bu adaptif ekolojik özellikleri, onun halofit (tuz seven) bir tür olarak sınıflandırılmasına neden olmuştur (Dzhoglova ve ark.; 2025).

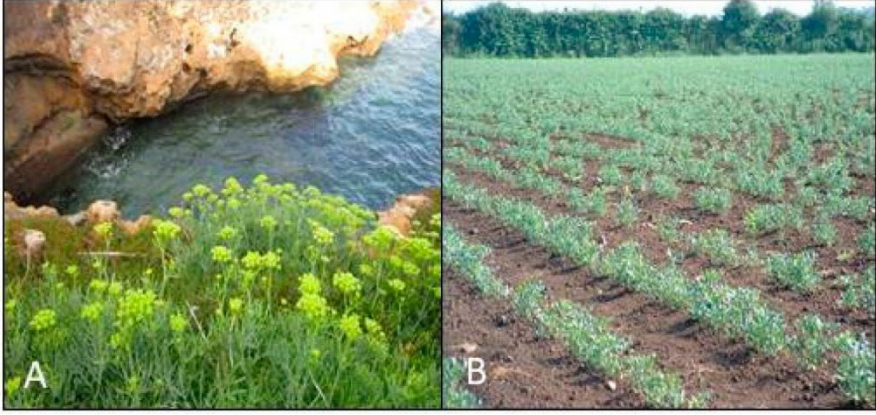


Şekil 2: Taze deniz rezenesi (Turan ve ark.; 2020)

Apiaceae familyasına ait bu aromatik ve çiçekli bitki, farklı iklim koşullarına ve hem biyotik hem de abiyotik stres faktörlerine karşı gösterdiği yüksek uyum kabiliyeti sayesinde, marjinal ekosistemlerde sürdürülebilir tarım açısından potansiyel yeni bir ürün olarak değerlendirilmektedir. Günümüzde beslenme çeşitliliğine duyulan ilginin artması ve özellikle vegan, vejetaryen beslenme şekli ile ekolojik sertifikalı gıdalara yönelik tüketici talebinin yükselmesi, halofit ve kserofit bitkilerin tarımsal üretim sistemlerine dâhil edilmesini cazip hale getirmiştir. Bu türlerin yetiştiriciliği, tatlı su kaynaklarının azalması, toprak tuzluluğunun artması ve çölleşme gibi küresel çevre sorunlarına karşı uygulanabilir ve sürdürülebilir bir çözüm olarak görülmektedir. Tuz toleransı sayesinde dikkat çeken *C. maritimum*, yalnızca stres koşullarına dayanıklılığıyla değil, aynı zamanda gıda, ilaç ve kozmetik endüstrileri açısından değer taşıyan doğal biyoaktif bileşiklerin önemli bir kaynağı olmasıyla da bilimsel ve ekonomik açıdan ilgi görmektedir (Correia ve ark.; 2024). Ayrıca, bitkinin hava ile temas eden kısımları,

karakteristik aromatik bileşenler bakımından zengin olup, bu özellikleri nedeniyle Akdeniz ülkelerinde salata, sos ve çorbalarda taze ya da kurutulmuş olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, haşlanmış veya konserve şeklinde baharat ve aroma verici olarak geleneksel kullanım alanına da sahiptir (Pereira ve ark.; 2020). *C. maritimum* mineral, vitamin (A, C, E), karotenoid, flavonoid ve uçucu yağ asitleri ile birlikte, zeytinyağında olduğu gibi yüksek seviyede oleik asit (%81) içermektedir. Bu bağlamda, *C. maritimum*; içerdiği biyoaktif doğal bileşenler sayesinde hem nutrasötik ürünlerin geliştirilmesinde hem de gıda takviyesi olarak gelecek vaat eden yenilebilir yabancı bir bitki türü olarak değerlendirilmektedir (Lemoine ve ark.; 2024, Souid ve ark.; 2021, Turcios ve ark.; 2021).

C. maritimum bitkileri, genellikle 60 cm'ye kadar uzanabilen çok sayıda dallanmış gövdeye ve etli, sulu yapraklara sahiptir. Bitki, Haziran ile Eylül ayları arasında çiçeklenme dönemine girer; meyveler ise genellikle Ekim–Kasım aylarında olgunlaşma evresine ulaşır (Renna; 2018). Yapılan karşılaştırmalı analizlerle, *C. maritimum*'un yaygın rezene türlerine kıyasla daha düşük su içeriğine, buna karşılık daha yüksek lipid ve protein oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Her iki türün toplam karbonhidrat düzeyleri benzer görünmekle birlikte, deniz rezenesi daha düşük şeker içeriği ve nispeten daha yüksek lif miktarı ile dikkat çekmektedir. Mineral bileşimi açısından yapılan değerlendirmelerde, yabancı *C. maritimum* örneklerinde sodyum ve kalsiyum miktarlarının kültüre alınmış örneklere göre daha yüksek, buna karşın potasyum ve magnezyum düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (Bianco ve ark.; 2018, Renna; 2018).



Şekil 3: Deniz kayalıklarında yetişen deniz rezene bitkileri (A) ve açık alanda yetiştirilen deniz rezene bitkileri (B) (Lemoine ve ark.; 2024).

C. maritimum doğal antioksidan ve terapötik ajanların potansiyel bir kaynağı olarak bilimsel literatürlerde kendine giderek daha fazla yer bulmaktadır. Yapılan çalışmalarda, *C. maritimum* özütlerinin reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize ettiği, mikroorganizmalara karşı inhibe edici etkilerinin bulunduğunu, enflamatuvar süreçlerin düzenlenmesi ve hücre koruyucu mekanizmaların desteklenmesi gibi çok yönlü biyolojik aktiviteler sergilediği gösterilmiştir. Bitkinin bu farmakolojik etkileri, büyük ölçüde içerdiği fenolik asitler, flavonoidler, uçucu yağ bileşenleri (limonen, sabinen, γ -terpinen vb.) ve yağ asidi türevleri ile ilişkilendirilmektedir. Dolayısıyla *C. maritimum*, yalnızca gıda değeri taşıyan bir tür değil, aynı zamanda doğal biyoaktif bileşiklerin terapötik potansiyellerinin araştırılabileceği bir bitki olarak öne çıkmaktadır (Nabet ve ark.; 2017, Radman ve ark.; 2024). Bu bitki, antik çağlardan beri insanlar tarafından bilinmekte olup, idrar söktürücü, gaz giderici ve antelmintik özellikleri sayesinde geleneksel tıpta kendine uzun bir kullanım geçmişi yaratmıştır. Sınırlı verilere göre, iskorbüt hastalığının önlenmesi ve tedavisinde de kullanılmıştır (Nartea ve ark.; 2023).

Souid ve ark. (2020) karbon tetraklorür (CCl₄) ile karaciğer hasarı oluşturulan sıçanlarda *C. maritimum* özütünün, antioksidan ve hepatoprotektif etki gösterdiğini, lipid peroksidasyonunu anlamlı düzeyde azaltırken, antioksidan savunma enzimlerini (SOD, CAT, GSH) artırdığını saptamışlardır. *C. maritimum*'un antioksidan potansiyeli yalnızca biyolojik sistemlerde değil, kimyasal analiz düzeyinde de güçlü bir şekilde desteklenmektedir. Ashim ve ark. (2025) *C. maritimum*'un farklı çözücü ekstraktlarının yüksek serbest radikal süpürme kapasitesi sergilediğini ve toplam fenolik içeriğin bu etkiyle güçlü bir korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Benzer şekilde, Radman ve ark. (2024) Hırvatistan kaynaklı çiçekler üzerinde yaptıkları analizlerde, yüksek klorojenik asit içeriğinin güçlü antioksidan kapasite ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, *C. maritimum*'un doğal bir antioksidan kaynak olarak hem hücresel düzeyde koruyucu etki hem de potansiyel terapötik değer taşıdığı anlaşılmaktadır (Ashim ve ark.; 2025, Radman ve ark.; 2024). Bunun yanında Lemoine ve ark. bitkinin polar bileşenleri ile biyoaktiviteleri hakkında sınırlı bilgi bulunmasından yola çıkarak *C. maritimum* (*L.*) yapraklarının hidrometanolik ekstresini fraksiyonlara ayırmış ve bu fraksiyonları in vitro koşullarda değerlendirmişlerdir. Çalışmada *C. maritimum*'un özellikle fenolik asitler (klorojenik asit, ferulik asit, kafeik asit) ve flavonoidler (rutin, kersetin, luteolin türevleri) açısından zengin olduğu, bu bileşiklerin bitkinin antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve antienzimatik aktivitelerinin temel kaynağını oluşturduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, bitki ekstraktlarının α -glukozidaz ve asetilkolinesteraz enzimlerini anlamlı düzeyde inhibe ettiği, dolayısıyla *C. maritimum*'un hem antidiyabetik hem de nöroprotektif potansiyel taşıdığı vurgulanmıştır (Lemoine ve ark.; 2024).

Son yıllarda doğal bitki ekstrelerinin doku yenilenmesi ve yara iyileşmesi süreçlerindeki rollerine dikkat çekilmektedir. Bu kapsamda yapılan bir çalışmada, *C. maritimum*'un tam bileşenli ekstresi, cilt yenilenmesi üzerindeki potansiyel etkileri açısından değerlendirilmiştir. Araştırmada bitki ekstresinin, epidermal hücre proliferasyonu ve migrasyonunu desteklediği, ayrıca deri bariyer fonksiyonunun yeniden yapılmasına katkı sağladığı belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, *C.*

maritimum'un içerdiği fenolik bileşikler, flavonoidler ve yağ asitlerinin hücre yenilenmesi sürecinde sinerjistik biçimde etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ekstre, özellikle oksidatif stresi azaltarak hücresel hasarı önlemekte ve keratinosit aktivitesini artırarak epidermal tabakanın onarımını hızlandırmaktadır. Bu çalışma, *C. maritimum*'un yalnızca antioksidan veya antiinflamatuvar özellikleriyle değil, aynı zamanda rejeneratif dermatoloji alanında kullanılabilir doğal bir biyoaktif kaynak olduğunu göstermesi bakımından dikkat çekicidir. Bulgular, bitkinin kozmetik ve yara iyileştirici formülasyonlarda kullanımına yönelik bilimsel bir temel oluşturmakta ve gelecekte yapılacak in vivo ve klinik çalışmalar için önemli bir referans niteliği taşımaktadır (Huang ve ark.; 2025). Benzer şekilde, *C. maritimum*'un biyolojik etkileri üzerine yeni yaklaşımlar da literatürde yer almaktadır. Nitekim soya fosfatidilkolin liposomları kullanılarak geliştirilen bir çalışmada, bitki ekstresinin bu taşıyıcı sistem içine enkapsüle edilmesiyle biyoyararlanımın ve bağırsak emiliminin anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir. Liposomal formülasyon, ekstrenin fenolik bileşenlerini kararlı hale getirerek gastrointestinal koşullarda parçalanmadan kalmasını sağlamış; bu sayede *C. maritimum*'un antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri belirgin biçimde güçlenmiştir. Özellikle proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve IL-6 gibi) düzeylerinde gözlenen azalma, bitkinin bağırsak epitelinde oksidatif stres kaynaklı hücresel hasarı azalttığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, *C. maritimum*'un sistemik antiinflamatuvar ajan olarak da değerlendirilebileceğini göstermektedir. Ayrıca nanoenkapsülasyon teknolojilerinin, bu bitkinin fonksiyonel gıda ve farmasötik ürünlerde etkin biçimde kullanılmasına olanak sağlayabileceği belirtilmiştir (Alemán ve ark.; 2022).

Bunlara ek olarak, *C. maritimum*'un kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri de dikkat çekicidir. Yapılan çalışmalar, bitkinin hem uçucu yağ asitlerinin hem de etanolik ekstraktlarının vazodilatör etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle sıçan aort halkalarında gerçekleştirilen deneylerde, ekstraktların damar düz kaslarını gevşettiği ve böylece kan akışının artmasına katkı sağladığı rapor edilmiştir. Bu etkide başlıca rol oynayan bileşenler arasında klorojenik asit, monoterpenler (özellikle limonen) ve bazı flavonoidler yer almaktadır.

Vazodilatör etki, yalnızca damar tonusunu düşürmekle kalmayıp, aynı zamanda endotel hücre fonksiyonlarını iyileştirerek oksidatif stres ve enflamasyon kaynaklı vasküler hasarın azalmasına da katkıda bulunmaktadır. Bu bulgular, bitkinin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri ile sinerjik bir şekilde çalışarak hem topikal hem de sistemik sağlık etkilerini güçlendirdiğini göstermektedir (Generalic Mekinić ve ark.; 2016). *C. Maritimum* bitkisinin uçucu yağları ve hidrosolü, aynı zamanda antifungal aktivite de göstermektedir. Analizlerde, uçucu yağın γ -terpinene, timol metil eter ve sabinen gibi monoterpen bileşenlerce zengin olduğu ve bu bileşiklerin mantar hücre duvarı sentezini inhibe ederek antifungal etki sağladığı belirlenmiştir. Bu özellik, *C. maritimum*'un potansiyel bir doğal antifungal ajan olarak farmasötik ve kozmetik uygulamalarda kullanılabileceğini desteklemektedir (Alves-Silva ve ark.; 2020).



Şekil 4: *Crithmum maritimum*'un biyolojik aktiviteleri

SONUÇ

Araştırmalar, *C. maritimum*'un biyoyararlanımını artırmak ve etkilerini en iyi hâle getirmek için modern formülasyon tekniklerinin önemini ortaya koymaktadır. *Crithmum maritimum* L., geleneksel kullanımının yanı sıra çok yönlü biyolojik özellikleriyle gıda, kozmetik ve ilaç sanayilerinde ürün geliştirme çalışmaları için gelecek vaat eden önemli potansiyele sahip doğal bir bitkidir. Gelecekte *C. maritimum* üzerinde yapılacak deneysel çalışmaların artırılması, bu potansiyelin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacak ve bitkinin sağlık destek ürünleri ve fonksiyonel gıdalarda kullanımını güçlendirecektir.

KAYNAKÇA

- Alemán, A., Marín-Peñalver, D., de Palencia, P. F., Gómez-Guillén, M. D. C., & Montero, P. (2022). Anti-inflammatory properties, bioaccessibility and intestinal absorption of sea fennel (*Crithmum maritimum*) extract encapsulated in soy phosphatidylcholine liposomes. *Nutrients*, *14*(1), 210.
- Alves-Silva, J. M., Guerra, I., Gonçalves, M. J., Cavaleiro, C., Cruz, M. T., Figueirinha, A., & Salgueiro, L. (2020). Chemical composition of *Crithmum maritimum* L. essential oil and hydrodistillation residual water by GC-MS and HPLC-DAD-MS/MS, and their biological activities. *Industrial Crops and Products*, *149*, 112329.
- Argentino, G., Di Leo, E. G., Stranieri, C., Negri, S., Commisso, M., Guzzo, F., ... & Friso, S. (2025). Screening of Mediterranean Plant-Derived Extracts for Antioxidant Effect in Cell-Free and Human Cell Line Models. *Antioxidants*.
- Ashim, A., Ismaiel, L., Fanesi, B., Nartea, A., Maoloni, A., Orhotohwo, O. L., ... & Loizzo, M. R. (2025). Food-grade polar extracts from sea fennel (*Crithmum maritimum* L.) by-products: Unlocking potential for the food industry. *Foods*, *14*(13), 2304.
- Bianco, V. V., Renna, M., & Santamaria, P. (2018). Ortaggi liberati. Dieci prodotti straordinari della biodiversità pugliese (pp. 1-168). Università degli Studi di Bari Aldo Moro.
- Correia, I., Antunes, M., Tecelão, C., Neves, M., Pires, C. L., Cruz, P. F., ... & Campos, M. J. (2024). Nutritive value and bioactivities of a halophyte edible plant: *Crithmum maritimum* L. (Sea Fennel). *Plants*, *13*(3), 427.
- Delgado, A., Gonçalves, S., & Romano, A. (2023). Mediterranean diet: the role of phenolic compounds from aromatic plant foods. *Foods*, *12*(4), 840.
- Dzhoglova, V., Ivanova, S., Shishmanova-Doseva, M., & Saracheva, K. (2025). *Crithmum maritimum* L.: Phytochemical Profile, Biological Activities, and Therapeutic Potential. *Molecules*, *30*(13), 2832.

- Generalić Mekinić, I., Blažević, I., Mudnić, I., Burčul, F., Grga, M., Skroza, D., ... & Katalinić, V. (2016). Sea fennel (*Crithmum maritimum* L.): Phytochemical profile, antioxidative, cholinesterase inhibitory and vasodilatory activity. *Journal of food science and technology*, 53(7), 3104-3112.
- Ghazanfar, S., Muhammad Ali, G., Abid, R., Farid, A., Akhtar, N., Akhtar Batool, N., ... Hameed, Y. (2022). An Overview of Functional Food. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.103978
- Huang, H., Qian, J., Zeng, L., Zhang, J., Peng, X., Tang, X., ... & Lu, Z. (2025). Full-component extract of *Crithmum maritimum* and its effect on epidermal regeneration. *RSC advances*, 15(3), 1713-1720.
- Kraouia, M., Nartea, A., Maoloni, A., Osimani, A., Garofalo, C., Fanesi, B., ... & Pacetti, D. (2023). Sea fennel (*Crithmum maritimum* L.) as an emerging crop for the manufacturing of innovative foods and nutraceuticals. *Molecules*, 28(12), 4741.
- Lemoine, C., Rodrigues, M. J., Dauvergne, X., Cérantola, S., Custódio, L., & Magné, C. (2024). A characterization of biological activities and bioactive phenolics from the non-volatile fraction of the edible and medicinal halophyte sea fennel (*Crithmum maritimum* L.). *Foods*, 13(9), 1294.
- Mudondo, J., Happy, K., Gang, R., Ban, Y., & Kang, Y. (2025). From nature to nutrition: exploring the synergistic benefits of functional foods and herbal medicines for holistic health. *Applied Biological Chemistry*, 68(1), 17.
- Nabet, N., Boudries, H., Chougui, N., Loupassaki, S., Souagui, S., Burló, F., ... & Larbat, R. (2017). Biological activities and secondary compound composition from *Crithmum maritimum* aerial parts. *International Journal of Food Properties*, 20(8), 1843-1855.
- Nartea, A., Orhotohwo, O. L., Fanesi, B., Lucci, P., Loizzo, M. R., Tundis, R., ... & Pacetti, D. (2023). Sea fennel (*Crithmum maritimum* L.) leaves and flowers: Bioactive compounds, antioxidant activity and hypoglycaemic potential. *Food Bioscience*, 56, 103417.

- Pawase, P. A., Goswami, C., Shams, R., Pandey, V. K., Tripathi, A., & Rustagi, S. (2024). A conceptual review on classification, extraction, bioactive potential and role of phytochemicals in human health. *Future Foods*, 9, 100313.
- Pereira, A. G., Fraga-Corral, M., García-Oliveira, P., Jimenez-Lopez, C., Lourenço-Lopes, C., Carpena, M., ... & Simal-Gandara, J. (2020). Culinary and nutritional value of edible wild plants from northern Spain rich in phenolic compounds with potential health benefits. *Food & function*, 11(10), 8493-8515.
- Prabhakar, P., & Mamoni, B. (2021). Technical problems, regulatory and market challenges in bringing herbal drug into mainstream of modern medicinal practices. *Res J Biotechnol*, 16, 3.
- Radman, S., Mastelić, L., Ljubenkov, I., Lazarevski, S., Politeo, O., Podrug, R., ... & Mekinić, I. G. (2024). Sea fennel (*Crithmum maritimum* L.) flowers as an emerging source of bioactive compounds. *Polish journal of food and nutrition sciences*, 74(3), 221-231.
- Radman, S., Mastelić, L., Ljubenkov, I., Lazarevski, S., Politeo, O., Podrug, R., ... & Mekinić, I. G. (2024). Sea fennel (*Crithmum maritimum* L.) flowers as an emerging source of bioactive compounds. *Polish journal of food and nutrition sciences*, 74(3), 221-231.
- Renna, M. (2018). Reviewing the prospects of sea fennel (*Crithmum maritimum* L.) as emerging vegetable crop. *Plants*, 7(4), 92.
- Soud, A., Croce, C. M. D., Pozzo, L., Ciardi, M., Giorgetti, L., Gervasi, P. G., ... & Longo, V. (2020). Antioxidant properties and hepatoprotective effect of the edible halophyte *Crithmum maritimum* L. against carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *European Food Research and Technology*, 246(7), 1393-1403.
- Soud, A., Della Croce, C. M., Frassinetti, S., Gabriele, M., Pozzo, L., Ciardi, M., ... & Longo, V. (2021). Nutraceutical potential of leaf hydro-ethanolic extract of the edible halophyte *Crithmum maritimum* L. *Molecules*, 26(17), 5380.
- Turan, F., Sangun, M. K., & Ergenler, A. (2020). Chemical composition

of the essential oil of sea fennel seed (*Crithmum maritimum* L.) from Turkey. *Black Sea Med. Environ*, 26, 17-25.

Turcios, A. E., Cayenne, A., Uellendahl, H., & Papenbrock, J. (2021). Halophyte plants and their residues as feedstock for biogas production—Chances and challenges. *Applied Sciences*, 11(6), 2746.

Umaru, I. J., Shuaibu, S. I., Adam, R. B., Habibu, B., Umaru, K. I., Haruna, D. E., & David, B. C. (2020). Effect of herbal medicine and its biochemical implication. *Int. J. Adv. Biochem. Res*, 4, 46-57.

BÖLÜM 4

HAŞERE Mİ, ŞİFA MI? *PERİPLANETA AMERİCANA*'NIN GELENEKSEL ÇİN TIBBINDAKİ BENZERSİZ TIBBİ ROLÜ

Prof. Dr. Sema GÜRGÖZE ¹

Arş. Gör. Dilara AYDOĞAN YAĞIZ ²

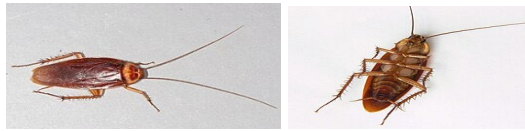
DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18039166>

¹Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi , Biyokimya ABD, Diyarbakır,Türkiye. sgurgoze@dicle.edu.tr, orcid id: 0000-0003-1231-1431

¹Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya ABD, Diyarbakır, Türkiye. vet.hekim.dilara@gmail.com, orcid id: 0009-0001-9238-1968

1.GİRİŞ

Hamam böcekleri Insecta sınıfının Blattodea takımının hemimetabolos böceklerinden olup atalarının yaklaşık 300-350 milyon yıl önce ortaya çıktığı kabul edilmektedir (Tinker ve Ottesen, 2021 ; Wang ve ark., 2017). Bugüne kadar yaklaşık 4700 hamamböceği türü tespit edilmiştir ve bu sayının en az iki katı kadar türün bilinmediği tahmin edilmektedir (Beccaloni, 2014). Hamam böcekleri "en dayanıklı" böceklerden birisidir. Bir aya kadar yiyeceksiz, yaklaşık 45 dakika havasız ve 30 dakika boyunca da su altında kalabilirler. Bu canlılar insanlara kıyasla 15 kat daha fazla yüksek dozda radyasyona dayanabilirler (Lee ve ark., 2012). Tipik olarak sosyal veya sürü halinde yaşayan bir tür olarak kabul edilen hamam böceklerinin çok çeşitli yiyeceklerle beslenme alışkanlıkları diğer böceklerden ve insanlardan farklı olarak çok sayıda mikroorganizmadan oluşan oldukça çeşitli ve karmaşık bir bağırsak mikrobiyomuna sahip olmalarını sağlar. Bu durum hamam böceklerinin günlük yaşamlarında diyetlerinde meydana gelebilecek değişikliklere karşı bağırsak mikrobiyomunu korumak için yeni yöntemler geliştirdikleri anlamına gelmektedir (Chen ve ark., 2020). Bu avantajlı durum onlara çeşitli habitatlarda hayatta kalma ve olumsuz koşullara uyum sağlama yeteneğini kazandırmıştır. Hamam böceklerinin dayanıklılıkları, çeşitlilikleri ve yüzyıllardır hayatta kalmaları onları, antimikrobiyal, antibakteriyel, antikanser ilaçların üretiminde kullanılan yeni biyoaktif moleküllerin ve antibiyotiklerin elde edilebileceği kaynaklar bakımından çekici hale getirmiştir (Siddiqui, ve ark., 2022).



P. americana, üstten görünümü(Vikipedi) *P. americana* alt tarafı(Vikipedi)



P. americana, yandan görünüm(Vikipedi)

İnsan yaşam alanlarında yaygın olarak bulunan Periplaneta cinsinin en büyük böceklerinden Amerikan hamam böceği (*Periplaneta americana*) Afrika'ya özgü bir ev zararlısıdır ve özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde dünya çapında yayılmıştır. (Zhao ve ark., 2017) Geleneksel Çin tıbbının karakteristik bir parçası olan bu türün tıbbi amaçlı kullanımı binlerce yıl öncesine dayanmaktadır (Qijuan ve ark., 2018). Çalışmalar, *P. americana* ekstraktlarının polioller, dopamin, amino asitler, peptitler, polisakkaritler, nükleozitler, yağ asitleri, kumarin, epidermal büyüme faktörleri ve birçoğu da henüz tanımlanmamış olmakla birlikte geniş bir aktif bileşen yelpazesi içerdiğini göstermektedir (Qijuan ve ark., 2018, Nguyen ve ark.2020). Bunlar arasında amino asitler en yüksek orana sahiptir (Zhang ve ark., 2018; Li ve ark.,2019). Modern farmakolojik çalışmalarda, *P. americana* özütlerinin doku onarımını ve rejenerasyonu teşvik etme, antibakteriyel, antifibrotik, antiviral, antiinflamatuvar, antikanser, antioksidan ve nöroprotektif aktiviteler de dahil olmak üzere çok işlevsel oldukları gösterilmiştir (Nguyen ve ark., 2023; Rao ve ark., 2024). *P. americana* 'nın kurutulmuş bedeni geleneksel bir ilaç olarak, genellikle ülser, yanık, bebeklerde boğaz enfeksiyonu, çıban, böcek ve yılan ısırıkları gibi durumlarda kullanılmakla birlikte yüzlerce yıldır kan durgunluğu sendromu ve karın kitlelerinin tedavisinde de tercih edilmektedir (Liu ve ark., 2022; Lu ve ark.,2022; Zhou ve ark., 2023; Yang ve ark.,2024;) Bunların yanı sıra mevcut araştırmalar genellikle *P. americana* özütlerinin tedavi ve onarım etkilerine odaklanmış olup ön koruyucu etkileri üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır (Lu ve ark., 2022). Çin'de 20 yılı aşkın süredir klinik uygulamalarda kullanılan Kangfuxin (KFX), *P. americana*'nın kurutulmuş gövdesinden elde edilen bir etanol ekstraktıdır ve çok değerli alkoller, antibakteriyel peptitler, amino asitler, nükleik asitler ve müsin gibi birçok aktif bileşen içermektedir. Bu bileşenler; inflamasyonu baskılama, insan deri fibroblastlarında kolajen üretimini uyarma, epidermal hücre büyümesini kolaylaştırma, granülasyon dokusunun proliferasyonunu artırarak hasarı onarma ve böylece yara iyileşmesini hızlandırma gibi biyolojik işlevlere sahiptir. (Lu ve ark., 2021) KFX sıvısının özellikle mide ve duodenum ülseri, bası yaraları ve yanıklarda tedavi edici etkisi iyi olmakla birlikte, belirgin bir yan etkisi bulunmamıştır (Zhang ve ark., 2017)

Bu derlemenin amacı, *P. americana*'nın çeşitli farmakolojik etkilerini bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirerek antitümör, antioksidatif ve yara iyileştirici etkileriyle birlikte, nöroprotektif, iskemik inme ve osteoporozdaki terapötik potansiyelini güncel literatürler ışığında ortaya koymaktır.

***P. americana* 'nın Antitümör Etkileri**

Son yıllarda, kanserojen faktörlerin artmasıyla birlikte kanser vakalarının görülme sıklığı da artmış ve kanser, insan sağlığını tehdit eden birinci dereceden ölüm nedeni haline gelmiştir. Bu hastalıkta mevcut tedavi yöntemleri sınırlı olmakla birlikte pek çok kanser türü için ana tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur (Teng ve ark., 2020). Ancak pek çok kanser türünde teşhis ileri evrede konulmakta ve cerrahi tedavi için uygun zaman kaçırılmaktadır. Bu aşamada, ileri evre kanser vakalarının tedavisinde kullanılan çoğu kemoterapötik ilaç, sınırlı etkiye ve çeşitli derecelerde yan etkilere sahiptir (Li ve ark., 2015). Bu nedenle, yeni tedavi hedeflerini keşfetmek ve belirgin etkileri olan, sınırlı yan etkilere sahip ilaçlar bulmak özellikle kritik bir önem taşımaktadır (Ma ve ark., 2022). Son yıllarda, *P. americana* 'nın antitümör aktivitesi giderek daha fazla araştırmacının dikkatini çekmiş ve tümör tedavisinde iyi bir uygulama potansiyeli göstermiştir. Antitümör etkilerinin başlıca mekanizmaları; tümör hücresi büyümesinin baskılanması, hücre döngüsünün durdurulması, tümör hücrelerinin apoptozunun indüklenmesi, anjiyogenezisin engellenmesi, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve tümör ilaç direncinin tersine çevrilmesi şeklinde özetlenebilir. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi dünya genelinde kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemler, bireysel faktörlerin patolojik süreçle etkileşimini etkili bir şekilde değiştiremez. Bu nedenle, tümör nüksü ve metastazını tamamen engellemek zordur. Bu yöntemlerle yapılan uzun süreli tedavi, ilaç direncini kolaylaştırabilir ve hastalarda ciddi yan etkilere neden olabilir (He ve ark., 2008). Geleneksel Çin Tıbbında kullanılan ilaçlar, yüksek etkinlik ve düşük toksisite geçmişine sahiptir (Nie ve ark., 2016). Bu ilaçların in vitro ve in vivo olarak tümör hücrelerinin büyümesini engelleyebileceği (Xu ve ark., 2016) ve tümör oluşumunun çeşitli

aşamalarında kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu tedavilerdeki ilaçların mekanizması, tümör hücrelerinin DNA, RNA ve protein sentezini inhibe edebilmesi ve enerji metabolizmasını engelleyebilmesidir (Cheng ve ark., 2013). *P. americana* ekstresi KFX'in, insanlarda akciğer (Wang ve ark., 2014), karaciğer (Dong ve ark., 2012) ve mide kanserlerinde (Ma ve ark., 2018) hücre çoğalmasını inhibe ederek ve apoptozu indükleyerek antikanser etkiler sergilediği söylenmektedir. Tümör büyümesi ve metastazı için damarlar tarafından sağlanan besinler ve oksijen gereklidir. Bu nedenle anjiyogenez, tümör oluşumunda hayati bir rol oynar (Hanahan ve ark., 2011). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), anjiyogeneze büyük katkıda bulunur; endotelial hücrelerin çoğalmasını ve göçünü teşvik eder ve vasküler geçirgenliği artırır (Hoeben ve ark., 2004) *P. americana* polipeptitlerinin, tümör büyümesini önemli ölçüde inhibe ettiği, tümör mikro damar yoğunluğunu azalttığı ve VEGF ekspresyonunu düşürdüğü rapor edilmiştir (Liang ve ark., 2016). Bu kanıtlar, *P. americana*'nın antitümör etkisinin muhtemelen anjiyogenezin inhibisyonuyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bağışıklık vücut sağlığının güvenliği için önemlidir ve iç ortamın dengesiyle yakından ilişkilidir. Organizmanın bağışıklığı düştüğünde homeostaz bozulmakta, bu da tümörlerin ortaya çıkmasına ve yayılmasına katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla, vücut bağışıklığını artırmak, antitümör etkisi sağlayabilir (Papaioannou ve ark., 2016). *P. americana* ekstrelerinin, T lenfositlerin çoğalmasını teşvik etmek, makrofajların fagositik işlevini güçlendirmek, IL-2, IL-6, IL-12 ve TNF- α seviyelerini artırmak suretiyle (Zhang ve ark., 2015) önemli bir antitümör aktivite gösterdiği rapor edilmektedir. Bununla birlikte, *P. americana* 'nın antikanser aktivitelerinin spesifik aktif bileşenleri ve kesin mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılammıştır. *P. americana* 'dan elde edilen antikanser ilaçlarının daha fazla araştırılması, bu türün klinik kullanımına sağlam bilimsel bir temel sağlayacak ve yüksek etkinliğe ve düşük toksisiteye sahip yeni antikanser ilaçlarının geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. (Zhao ve ark., 2017)

***P. americana* 'nın Antioksidatif Etkileri**

Oksidatif stres, serbest radikallerin, diğer adıyla reaktif oksijen türleri (ROS) veya oksidanların üretimi ile bunların antioksidatif koruma sistemleri tarafından eliminasyonu arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır. Antioksidan enzimler, enzimatik olmayan antioksidanlarla birlikte ROS seviyelerindeki artışa direnç gösterir (Durackova ve ark.,2010). Diquat (1,10-etilen-2,20-bipiridilium), redoks döngüsü gerçekleştiren bir bileşiktir ve kolaylıkla serbest radikale dönüşür. Bu serbest radikal, moleküler oksijenle reaksiyona girerek süperoksit anyonu (O_2^-) üretir ve ardından hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH) gibi diğer oksijen ürünlerini oluşturur (Jones ve ark., 2000). Diquat, günümüzde in vivo ve in vitro olarak oksidatif stresi indüklemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle diquat ile oksidatif stres oluşturulan farelerde *P. americana* özütünün oksidatif stres, inflamasyon ve bağırsak mikropları üzerindeki ön koruyucu etkileri araştırılmış, özütün oksidatif stresi önemli ölçüde hafiflettiği ve oksidatif stres kaynaklı apoptoz (kaspaz-3 aktivasyonu) üzerinde belirli bir baskılayıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. *P. americana* özütünün ön tedavisi, lipid peroksidasyon ürünü (MDA) seviyesini önemli ölçüde azaltmış, antioksidan enzimlerin (SOD ve CAT) aktivitesini artırarak ve antioksidanların (GSH) üretimini teşvik ederek toplam antioksidan kapasiteyi iyileştirmiştir. Araştırma sonuçları, *P. americana* özütünün önceden uygulanmasının, bağırsakta ve karaciğerde diquat kaynaklı oksidatif stresi etkili bir şekilde azaltabileceğini ve inflamasyonu, esas olarak antiinflamatuvar kapasiteyi artırarak, yani IL-10/JAK1/STAT3 sinyal yolunu aktive ederek hafifletebileceğini göstermiştir. Buna ek olarak, bu çalışmanın yeni bir bulgusu, *P. americana* özütünün bağırsakta "yeni nesil probiyotik" olarak kabul edilen *A. muciniphila* düzeyini önemli ölçüde artırabileceği ve bunun da oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtları azaltmaya daha fazla yardımcı olabileceğidir (Lu ve ark., 2022).

***P. americana*'nın Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri**

Yanıklar, haşlanmalar, zor iyileşen ülserler ve kesik yaraları gibi tüm cilt yaralanmaları, cilt dokusunun yapı ve fonksiyonunu bozar. Travmatik yaralanmaların tedavisinde yara örtüleri kullanmak, yara enfeksiyonunu etkili şekilde azaltabilir, aşırı inflamatuvar yanıtları hafifletebilir ve yara onarımını teşvik edebilir. Yara örtüleri, fiziksel koruma sağlamakta, akıntıları emerek nemli bir mikro ortam oluşturmakta ve sterilizasyon sağlayarak tedaviye katkıda bulunmaktadır (Rezvani Ghomi ve ark., 2019). Ancak yara örtüleri geçici koruma sağladığı için, sık sık değiştirilmesi hastaya ağrı verebilir ve ikincil travma ile enfeksiyona yol açarak cilt yenilenmesini olumsuz etkileyebilir (Li ve ark., 2023). Bu nedenle yara örtüsünün hızlı biyobozunur olması ve bozunma ürünlerini kolayca emerek inflamatuvar reaksiyonlara neden olmaması gerekir. Son zamanlarda çevresel faktörler göz önüne alınarak, bilim insanları yenilenebilir ve biyobozunur doğal kaynaklardan hazırlanan biyomalzemeleri araştırmaktadır (Tiboni ve ark., 2022). Hızlı bozunan doğal biyomalzemeler, bozunurken yara iyileşmesini destekler ve örtü değişim sıklığını azaltır. İdeal bir biyobozunur malzemenin, toksik olmayan ve vücutta kolayca metabolize edilip atılabilen bozunma ürünlerine sahip olması gerekir. *P. americana* kitosanı ve polisakkaritlerinden hazırlanan kompozit film (PAPCF) uygulandıktan sonra yarada yavaş yavaş parçalanıp emilebilir, bu sayede çoklu uygulamalardan kaynaklanabilecek olası yara enfeksiyonlarını önleyerek yaranın kuru kalmasını sağlar. Ayrıca mükemmel antioksidan ve antibakteriyel özellikleriyle oksidatif stresi ve inflamatuvar yanıtı azaltarak yara iyileşmesini mümkün kılan bir ortam yaratır (Li ve ark., 2023). Diyabetik yara tedavisi üzerine yapılan bir çalışmada *P. americana* polisakkaritlerinin kolajen birikimini, M2 makrofaj polarizasyonunu ve anjiyogenezi teşvik ederek yara iyileşmesini hızlandırdığı rapor edilmiştir (Wang ve ark., 2020). *P. americana*'dan hazırlanan KFX, 1980'lerde, Vietnam savaşında yaralanan askerlerin yaralarını tedavi etmek için kullanılmış ve "Ordunun Mükemmel Ürünü" unvanı ile ödüllendirilmiştir. PAPCF'in yara kapanmasını ve kolajen birikimini

artırdığı, ROS seviyelerini azalttığı ve inflamatuvar yanıtı hafiflettiği gösterilmiş, farelerde inflamatuvar fazdan proliferatif faza geçişte hızlı yara iyileşmesi sağlanmıştır. Ayrıca, PAPCF sadece bir kez uygulanmış, bu da çoklu uygulamalardan kaynaklanan enfeksiyon riskini azaltmıştır (Liao ve ark., 2022).

***P. americana*'nın Nörodejeneratif Hastalıklar Üzerine Etkileri**

Nörodejeneratif hastalıkların etiyojileri oldukça karmaşık olup, gen mutasyonları, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, anormal bağışıklık yanıtları, inflamasyon ve eksitotoksisite gibi birden çok faktörü içermektedir. Bu hastalıklarda oluşan patolojiler geri dönüşümsüzdür. Hastalığın ilerlemesi sırasında, hastalar yavaş yavaş günlük aktivitelerini gerçekleştirme yeteneklerini kaybederler ve sonunda komplikasyonlar nedeniyle yaşamlarını yitirebilirler (Bally ve ark., 2004). Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar, aileler ve toplum üzerinde derin etki yaratarak küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Royea ve ark., 2020). Alzheimer hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada elde edilen sonuçlar *P. americana* özütünün (PAS840) mitokondriyal morfolojiyi ve fonksiyonu koruyarak oksidatif stres hasarını hafifletebileceğini, nörotoksisiteyi baskılayarak sinir hücrelerini koruyabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, *P. americana* özütünün üzerinde daha fazla araştırma yapılması konusunda dikkatleri üzerine çekmektedir (Zhou ve ark., 2025). Parkinson hastalığı (PD), dünya genelinde Alzheimer hastalığından sonra en yaygın ikinci nörodejeneratif bozukluktur ve son otuz yılda prevalansı keskin bir şekilde artmıştır. PD'nin etiyojisi tam olarak anlaşılammış olup, çevresel ve genetik faktörlerin karmaşık etkileşimleriyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Genetik mutasyonlar, protein yanlış katlanması, oksidatif stres, nöroinflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve bağırsak mikrobiyomu bozukluğu gibi mekanizmalar, dopaminerjik nöronların kaybına yol açarak PD'nin gelişimine yol açabilir. PD'nin karmaşık patogenezi, ilaç geliştirme sürecinde büyük zorluklar yaratmakta ve dopaminerjik nöron dejenerasyonunun kesin mekanizmalarının daha fazla araştırılmasını acil hale getirmektedir. Aynı zamanda, sınırlı mevcut tedaviler bu hastalık

için yeni tedavilerin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır (Cao ve ark., 2024). *P. americana*'nın PD'na karşı koruyucu etkilerini araştıran bir çalışmada, *P. americana* etanol ekstraktının hücre ölümünü etkili bir şekilde engelleyebildiği, ayrıca farelerde motor bozuklukları iyileştirdiği ve dopaminerjik nöron kaybını önleyebildiği rapor edilmiştir. Bu süreçte *P. americana* 'nın nöroprotektif etkilerini muhtemelen ROS aracılı ER stresini inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir. Çalışmada kullanılan *P. americana* özütü bir karışımdır; koruyucu etkilerinde hangi madde(lerin) ana rol oynadığı hala belirsizdir. Bu nedenle *P. americana*'da bulunan biyoaktif bileşenlerin nöroprotektif etkinlikleri açısından ayrıştırılması ve tanımlanmasıyla birlikte, *P. americana* özütü'nün klinik uygulamaya dönüştürülmesi için elde edilen verilerin daha fazla Parkinsonlu hayvan modelinde doğrulanması gerekmektedir (Cao ve ark., 2024).

***P. americana*'nın İskemik İnme Üzerine Etkileri**

Dünya genelinde en yaygın hastalıklardan biri olan inmenin ortaya çıkışında önemli risk faktörleri arasında akut psikolojik stres, sigara, ateroskleroz, hipertansiyon ve hiperlipidemi yer alır (Prasad ve ark., 2020). İskemik inmede (IS) yoğun oksidatif stres ve inflamatuvar reaksiyonlar (Wang ve ark., 2022), akut iskemide ise bir dizi nörolojik hasarlar görülmektedir (Xu ve ark., 2021). Klinik uygulamada, erken tedavi olarak intravenöz tromboliz ve endovasküler girişimlerden faydalanılır. Ancak bu iki tedavi yaklaşımı da kanama riskini artırmaktadır. Burada tromboliz tedavisinin hem hastanın yaşına göre değerlendirilmesi gerektiği hem de tedavinin ancak belirli zaman periyodunda uygulanabileceği unutulmamalıdır (Powers ve ark., 2018). Bu nedenle, IS başlangıcında daha az nörolojik hasarla hastaların fiziksel sağlığını artırmak, komplikasyon riskini azaltmak ve hastaların yaşam kalitesini yükseltmek büyük önem taşır. Çalışmalar, *P. americana* özütünün antiinflamatuvar özellikler sergilediğini, doku onarımını teşvik ettiğini, kan damarlarını genişlettiğini, kan basıncını düşürdüğünü ve yeni damar oluşumunu desteklediğini göstermektedir (Zhang ve ark., 2023). Bu farmakolojik etkiler, özütün içerdiği antimikrobiyal peptitler, yağ asitleri, amino asitler ve diğer bileşenler sayesinde olabilir ve

bağırsak mikrobiyotası üzerinde faydalı etkiler oluşturabilir (Ma ve ark., 2021). Bağırsak mikrobiyotası ve mikrobiyota metabolitlerindeki değişiklikler; bağırsak fonksiyonu, tromboz, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarla yakından ilişkilidir (Zhu ve ark., 2016). Bu nedenle, bağırsak mikrobiyota meabolitlerini ve bağırsak bariyer fonksiyonunu değiştirerek kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkları tedavi etmek, IS'in tedavisinde ve önlenmesinde değerli bir stratejidir (Rao ve ark., 2023). özütünün inme sonrası beyin hücrelerini koruyarak beyin fonksiyonlarının iyileşmesini hızlandırdığını söylerken, (Liu ve ark., 2023) *P.americana* özütünün bağırsaktaki zararlı mikrobiyomu inhibe ettiğini, bağırsak mikrobiyota zenginliğini düzenleyerek bağırsak hastalıklarını hafiflettiğini, sıçanlarda kaygı ve depresif davranışları iyileştirdiğini rapor etmişlerdir (Yang ve ark., 2024). iskemik sıçanların beyin dokularındaki patolojik değişiklikleri inceledikleri bir diğer çalışmada, PAS840 tedavisinin IS kaynaklı beyin hasarını iyileştirebildiğini, kanda MDA seviyesini düşürdüğünü, SOD aktivitesini artırdığını, trombosit aktivitesini azalttığını ve oksidatif stresi hafiflettiğini saptamışlardır. Araştırmacıların bulguları arasında probiyotik florada artış, zararlı florada azalma ve bağırsak mikrobiyotasında iyileşmelerde bulunmaktadır. (Yang X ve ark.2024) elde ettikleri bulgulara dayanarak *P.americana* özütünün bağırsak-beyin eksenini üzerinde düzenleyici bir etki gösterdiğini, IS'nin önlenmesinde ve tedavi edilmesinde etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. PAS840'ın bağırsak mikrobiyotasını ve ürünlerini nasıl düzenlediği ve bunların IS'yi önleme ve tedavi etmede sinerjik etkiler oluşturmak için nasıl işlev gördüğünü belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Yang ve ark., 2024).

***P. americana*'nın Osteoporoz Üzerine Etkileri**

Osteoporoz, kemik yoğunluğunda ve kütlesinde azalma ile birlikte kemik mikro yapısının bozulmasıyla karakterize sistemik bir hastalıktır. Fizyolojik olarak kemik dokusu, osteoklastlar tarafından gerçekleştirilen kemik rezorpsiyonu ve osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen kemik oluşumunun koordinasyonu şeklinde sürekli bir yeniden yapılanma sürecinden geçer (Liu ve ark., 2016). Kemik rezorpsiyonu ve kemik

yenilenmesi arasındaki denge bozulduğunda, osteoklastların kemik rezorpsiyonu osteoblastların kemik yeniden inşasından daha güçlü olur ve bunun sonucunda kemik kırılabilirliğinde artma, ağrı ve bir dizi belirti ortaya çıkar. Bu durumda osteoklastik farklılaşmayı ve işleyişi etkili bir şekilde inhibe etmek kritik önem taşır. Osteoklastik farklılaşma, bir dizi moleküler faktör ve sinyal yollarını içeren karmaşık ve son derece iyi düzenlenmiş bir süreçtir (Sharma ve ark., 2021). Bu mekanizmaya dayanarak osteoklastik farklılaşmayı inhibe eden terapötik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bununla birlikte, mevcut tedavilerin yan etkileri ve uzun dönem etkilerinin yetersizliği küresel kaygıya yol açmıştır. Örneğin, kimyasal temelli bir ajan olan bifosfonatlar osteoklast aktivitesini inhibe edebilir ancak femur kırığı, çene osteonekrozu veya hipokalsemi riskini artırabilir (Oryan ve ark., 2021). Daha az yan etkiye ve daha uzun süreli etkiye sahip osteoklastogenez inhibitörleri geliştirmek hâlâ zorluk teşkil etmektedir. Giderek artan kanıtlar, geleneksel Çin tıbbının osteoporoz gibi durumlarda kemik rezorpsiyonunu azaltabileceğini göstermektedir. Flavonoidler ve saponinler gibi Çin bitkisel ilaçlarının antirezorptif aktivitelerde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak bu bitkisel bileşenler karmaşık olduğundan daha etkili ve daha güvenli seçeneklere ihtiyaç vardır. *P. americana*'dan elde edilen KFX sıvısının yara iyileşmesi, böbrek ve kardiyovasküler hastalıklar gibi durumların tedavisindeki etkinlikleri iyi bilinmektedir (Zhao ve ark., 2023). Osteoporozda inflamasyonun görülmesi de muhtemeldir. Bu nedenle, tedavide strateji olarak inflamatuvar faktörlerin salınımını ve inflamasyonla ilişkili genlerin ekspresyonunu azaltmak denenebilir. (Qi ve ark., 2022). Bin *P. americana* özütünün osteoklastların farklılaşması inhibe ederek, osteoklast oluşumunu azalttığını ve fonksiyonlarını yavaşlattığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, 10 mg/mL *P. americana* özütünün IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın salınımını belirgin şekilde inhibe ettiği, özütün inflamatuvar yanıtı azaltma amacıyla kullanılabileceği bildirilmektedir (Zhao ve ark., 2023). Genel olarak, özüt osteoklastik aktiviteyi ve kemik rezorpsiyonunu etkili bir şekilde baskılayabilir ve osteoporotik kemik hastalıkları için güçlü bir farmakolojik etki sağlayabilir. Ancak diğer yandan, *P. americana* özütünün osteoporozda klinik uygulamaya

geçmeden önce güvenliği ve etkinliği konusunda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Zhao B ve ark., 2023).

Sonuç olarak; Bu derlemede sunulan bulgular, *Periplaneta americana*'nın antitümör, antioksidatif, antiiskemik, antiosteoporotik, rejeneratif ve nöroprotektif etkileriyle çok yönlü bir terapötik potansiyel taşıdığını göstermektedir. Geleneksel Çin tıbbında bu türün uzun yıllardan beri kullanımı ve modern bilimsel çalışmalardan elde edilen verilerin tedavi sonuçlarını olumlu yönde desteklemesi, farmasötik geliştirme çalışmalarında üzerinde önemle durulması gereken güçlü bir aday olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, etkili bileşenlerin tanımlandığı ve klinik etkinliğin doğrulandığı ileri araştırmalar, *P. americana*'nın terapötik değerinin tam olarak anlaşılmasında kritik önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Bally, O. (2004). Über eine eigenartige Eiskrystallbildung. *Helvetica Chimica Acta*, 18, 475–476.
- Beccaloni, G. W. (2014). *Cockroach species file online*. <http://cockroach.speciesfile.org/>
- Cao, T., Wang, X.-l., Rao, J.-y., Zhu, H.-f., Qi, H.-y., & Tian, Z. (2024). *Periplaneta americana* L. extract exerts neuroprotective effects by inhibiting endoplasmic reticulum stress via AKT-dependent pathway in Parkinson's disease models. *Chinese Medicine*, 19, 157.
- Chen, Z., Yang, B., Ou, P., & Jin, X. (2020). Diversity and structural differences of gut microbiome in various life stages of *Periplaneta americana*. (Dergi bilgisi eksik)
- Cheng, Y., & Zhang, L. (2013). Study progress on drug research and anti-tumor mechanisms of Chinese medicine. *Chinese Pharmacology*, 22, 103–104.
- Dong, J., Wei, Z., & Wang, J. (2012). Apoptosis and related mechanisms of *Periplaneta americana* extract on human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells. *Shandong Medical Journal*, 52, 32–34.
- Durackova, Z. (2010). Some current insights into oxidative stress. *Physiological Research*, 59, 459–469.
- Elmowafy, E., Tiboni, M., El-Derany, M. O., et al. (2022). A combination of sugar esters and chitosan to promote in vivo wound care. *International Journal of Pharmaceutics*, 616, 121508.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144, 646–674.
- He, G., Liu, J., Wang, J., & Xie, S. (2008). Anti-tumor mechanism research status of traditional Chinese medicine. *Journal of Sichuan Traditional Chinese Medicine*, 26, 47–49.
- Hoeben, A., Landuyt, B., Highley, M. S., Wildiers, H., Van Oosterom, A. T., & De Bruijn, E. A. (2004). Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacological Reviews*, 56, 549–580.

- Jones, G. M., & Vale, J. A. (2000). Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of diquat poisoning. *Clinical Toxicology*, 38(2), 123–128.
- Lee, S., Siddiqui, R., & Khan, N. A. (2012). Animals living in filthy environments as potential sources of antimicrobials. *Pathogens and Global Health*, 106, 218–223.
- Li, Y., Gao, Z. H., & Qu, X. J. (2015). Adverse effects of sorafenib in patients with advanced cancers. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 116(3), 216–221.
- Li, X., Liu, Y., Song, H., Zhao, M., & Song, Q. (2023). Antioxidant and anti-inflammatory *Periplaneta americana* chitosan/polysaccharide composite films. *International Journal of Biological Macromolecules*, 237, 124068.
- Li, Z. G., & Zhu, H. (2019). Research progress on chemical constituents and pharmacological activity of Kangfuxin solution. *World Latest Medical Information*, 19, 26–27.
- Liao, Q., Pang, L., Li, J.-J., et al. (2022). Characterization and diabetic wound healing benefits of protein–polysaccharide complexes from *Periplaneta americana* L. *International Journal of Biological Macromolecules*, 195, 466–474.
- Liu, W., Zhou, L., Zhou, C., et al. (2016). GDF11 decreases bone mass by stimulating osteoclastogenesis and inhibiting osteoblast differentiation. *Nature Communications*, 7, 12794.
- Lu, K., Wu, C., & Bao, J. (2021). Molecular modeling and wound-repair activity of platelet-derived growth factor from *Periplaneta americana*. *Process Biochemistry*, 110, 151–162.
- Lu, S., Xu, S., Chen, L., Deng, Y., & Feng, J. (2022). *Periplaneta americana* extract reduces oxidative stress and inflammation in diquat-induced mice. *Antioxidants*, 11, 1806.
- Ma, H., Li, X., Che, J., et al. (2022). Anti-hepatocellular carcinoma activity of *Periplaneta americana*. *Journal of Ethnopharmacology*, 291, 114884.
- Ma, J., Yang, Y., Su, L., et al. (2021). Antifungal effects of Kangfuxin in vulvovaginal candidiasis. *Letters in Applied Microbiology*, 74(4), 564–576.

- Ma, X., Sun, J., Ye, W., et al. (2018). Pro-apoptotic effects of Kangfuxin on stomach cancer cells. *Oncology Letters*, 16(1), 931–939.
- Nguyen, T., Chen, X., Chai, J., et al. (2020). Antipyretic and anti-inflammatory activities of *Periplaneta americana*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 123, 109753.
- Nguyen, T. T., Deng, Z., Guo, R. Y., et al. (2023). *Periplaneta americana* extract ameliorates LPS-induced acute lung injury. *Current Medical Science*, 43(3), 445–455.
- Nie, J., Zhao, C., Deng, L., et al. (2016). Efficacy of traditional Chinese medicine in cancer treatment. *Biomedical Reports*, 4, 3–14.
- Oryan, A., & Sahviah, S. (2021). Effects of bisphosphonates on osteoporosis: Zoledronate focus. *Life Sciences*, 264, 118681.
- Papaioannou, N. E., Beniata, O. V., Vitsos, P., Tsitsilonis, O., & Samara, P. (2016). Harnessing the immune system to improve cancer therapy. *Annals of Translational Medicine*, 4, 261.
- Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., et al. (2018). Guidelines for early management of acute ischemic stroke. *Stroke*, 49, e233–e234.
- Prasad, M., Khanna, P., Katyal, V. K., & Verma, R. (2020). Acute psychological stress as a trigger for stroke. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 29(6), 104799.
- Qi, X., Lin, W., Wu, Y., et al. (2022). CBD promotes oral ulcer healing via CMPK2 inhibition. *Journal of Dental Research*, 101(2), 206–215.
- Qijuan, L., Zhanguo, W., Qiao, L., Yu, X., & Huiling, H. (2018). Research status of *Periplaneta americana*. *China Journal of Traditional Chinese Medicine*, 43, 1507–1516.
- Rao, J., Li, H., Zhang, H., et al. (2024). *Periplaneta americana* activates ERK/CREB/BDNF for neuroregeneration. *Journal of Ethnopharmacology*, 321, 117400.
- Rezvani Ghomi, E., Khalili, S., Nouri Khorasani, S., et al. (2019). Wound dressings: Advances and future directions. *Journal of Applied Polymer Science*, 136(27).
- Royea, J., & Hamel, E. (2020). Brain angiotensin receptors as Alzheimer's targets. *Geroscience*, 5, 1237–1256.

- Sharma, A., Sharma, L., & Goyal, R. (2021). Molecular signaling in bone remodeling. *Current Drug Targets*, 22(1), 77–104.
- Siddiqui, R., Elmashak, Y., & Khan, N. A. (2022). Cockroaches as sources of novel bioactive molecules. *Entomological Research*, 58(1), 1–11.
- Teng, W. F., Mao, Q. Q., Yu, D. S., et al. (2020). Clinical effects of Xiaozheng Yigan tablet with mFOLFOX6. *Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine*, 38(4), 204–208.
- Tinker, K. A., & Ottesen, E. A. (2021). Gut microbiome differences in omnivorous cockroaches. *Frontiers in Microbiology*, 12, 703785.
- Wang, J. (2014). Effect of *Periplaneta americana* extract on lung cancer H125 cells. *Chinese Journal of Public Health*, 30, 1400–1402.
- Wang, L., Ren, W., Wu, Q., et al. (2022). NLRP3 inflammasome as a therapeutic target in ischemia-reperfusion injury. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 847440.
- Wang, T., Liao, Q., Wu, Y., et al. (2020). Composite hydrogels with *P. americana* polysaccharides for diabetic wounds. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 3846–3857.
- Wang, Z., Shi, Y., Qiu, Z., Che, Y., & Lo, N. (2017). Reconstructing Blattodea phylogeny. *Scientific Reports*, 7, 1–8.
- Xu, J., Song, Z., Guo, Q., & Li, J. (2016). Synergistic effects of traditional Chinese medicine on cancer microenvironment. *Biomedical Research International*, 2016, 1490738.
- Xu, J., Zhou, Y., Yan, C., et al. (2021). Neurosteroids in stroke treatment. *Journal of Neurochemistry*, 160(1), 113–127.
- Yang, X., Hong, C., Guan, T., et al. (2024). Multi-omics analysis of *Periplaneta americana* in ischemic stroke. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1429960.
- Yang, X., Hong, C., Guan, T., et al. (2025). *Periplaneta americana* protects against glutamate-induced neuronal damage. *Biology*, 14(2), 193.
- Zhang, D., Sun, Y., Li, M., et al. (2015). Effects of *P. americana* polypeptide extracts on tumor growth. *Chinese Journal of New Drugs*, 24, 681–686.

- Zhang, H. Q., Yao, M., Wu, D. X., et al. (2018). Chemical constituents of *P. americana*. *Progress in Veterinary Medicine*, 39, 107–110.
- Zhang, J., Dong, F., Wang, Y., et al. (2023). N-acetyldopamine oligomers from *P. americana*. *Journal of Ethnopharmacology*, 318, 116989.
- Zhao, B., Zhang, Y., Xu, J., et al. (2023). *P. americana* extract inhibits osteoclastic differentiation. *Cell Proliferation*, 56, e13341.
- Zhao, Y., Yang, A., Tu, P., & Hu, Z. (2017). Anti-tumor effects of *P. americana*. *Chinese Medicine*, 12, 26.
- Zhou, X., Yang, M., Jin, J., Chen, J., & Li, Z. (2022). *P. americana* and organ fibrosis: A mini review. *Medicine*, 101(51).

BÖLÜM 5

***ASPERGILLUS NIGER* İNÜLİNAZ ENZİMİNİN KARBOKSİLE ÇOK DUVARLI KARBON NANOTÜPLER ÜZERİNDE KOVALENT İMMOBİLİZASYONU**

Doç. Dr. Yakup ASLAN¹
İpek ALPER²

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18039200>

¹Department of Food Engineering, Faculty of Engineering, Siirt University, Kezer Campus, 56100, Siirt, Türkiye, dr_yakup@siirt.edu.tr, ORCID: 0000-0001-9668-9559; uaipekalper@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9925-1605.

1. GİRİŞ

Fruktooligosakaritler (FOS), en önemli prebiyotik karbonhidratlar arasındadır (Roberfroid, 2007). Genel olarak FOS başta Kudüs enginarı olmak üzere elma, soğan, sarımsak, pancar, muz, buğday, enginar ve domates, gibi bitkilerde bol miktarda bulunur (Oliveira ve ark., 2011; Rolim, 2015). Yüksek çözünürlükte olup, tatlılığı sukrozun yaklaşık olarak % 30-50'si kadardır (Sangeetha ark., 2005).

En önemli prebiyotik olan FOS'un birçok avantajı olup, sükrozun kullanıldığı bütün ürünlerde kullanılabilir. Çoğu gelişmiş ülkelerde, yüksek miktarlarda FOS üretilmekte olup dondurma, içecek, bisküvi, yoğurt ve kahvaltılık yiyecekler dâhil birçok gıdada prebiyotik katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (Gibson, 2004).

İnsan sindirim sistemi tarafından sindirilemeyen FOS kalın bağırsaktaki probiyotik mikroorganizmaların çoğalmasını teşvik ederek insan sağlığı üzerinde dolaylı olarak önemli olumlu etkileri olduğu bir çok bilimsel çalışma ile gösterilmiştir (Demirci ve ark., 2017).

Prebiyotikler fermente edilebilir karbonhidratların kaynağıdır (Reddy, 1998). Prebiyotikler bağırsak pH'ını azaltarak birçok mineralin çözünürlüğünü ve emilimini büyük ölçüde artırır (Lamprecht ve ark. 2003). Bağırsaktaki probiyotiklerin sayısını özellikle bebeklerde artırdığı için gıda kaynaklı alerjileri önlerler (Ishibashi, 1993). Prebiyotikler, zararlı bakterileri inhibe eder ve ishal gelişme riski ve kolon kanserini en aza indirir ve önler (Coşkun, 2006). Prebiyotikler bifidobakterilerin sayılarını artırarak bu bakterilerin sağlığa faydalı etkilerini ortaya çıkarırlar (Ishibashi ve ark., 1993). Aynı zamanda prebiyotikler, patojen bakterileri inhibe ederler, insülinin düşmesini sağlayarak diyabetten korunmaya sağlarlar (Coşkun, 2006).

FOS üretiminde, inülinaz veya fruktofuranoziltransferaz enzimleri suda çözünmüş enzimlerin dezavantajarı nedeniyle immobilize formlarında kullanılmaktadırlar.

İmmobilizasyon, suda çözünmüş enzimleri aktif formlarında bir polimerik jel veya kapsül içerisinde hapsederek veya katı bir polimer üzerine kimyasal bağlar ile bağlayarak hareketlerinin kısıtlanmasıdır (Sirisha ve ark., 2016).

Enzim immobilizasyonundaki en önemli hedefler, % 100 bağlanma verimliliğine ek olarak mümkün olan en yüksek aktivite verimliliğini elde etmek ve immobilize edilmiş enzimin etkinliğini mümkün olan en uzun süre boyunca korumaktır.

Enzim immobilizasyonunda organik ve inorganik yapıda çok sayıda doğal veya yapay matriks kullanılmaktadır. Eupergit'ler, kalsiyum alginat ($C_6H_7O_6Ca$)_n, jel ve kapsülleri, aktif karbon ve karbon nanotüpleri yaygın olarak kullanılan matrikslerdendir. (Drevon, 2002)

İmmobilizasyon teknolojisinde, daha önce diğer matrikslerle immobilize edilmiş enzimleri yeni matrikslerle immobilize ederek aktiviteyi daha fazla artırma çabaları devam etmektedir.

İlgili literatürde, önceki çalışmalarda *Aspergillus niger* inulinaz için elde edilen en yüksek aktivite verimi % 400 olarak saptanmıştır (De Oliveira Kuhn ve ark., 2016). Ancak, bu immobilize enzimler düşük kullanım ve depolama kararlılığına sahiptirler. Geniş bir yüzey alanına sahip olan karboksillenmiş çok duvarlı karbon nanotüpler (c-MWCNT) de yeni üretilmiş matrikslerdir ve literatürde enzim immobilizasyon çalışmalarında % 500 (Jamie ve ark., 2016) -1200 (Zniszczoł ve ark., 2016) oranında aktivite artışları bildirilmiştir. Bu nedenle, bu tezde, ticari olarak temin edilecek olan *Aspergillus niger* inulinaz (ANI) enziminin c-MWCNT üzerine kovalent bağlanma yöntemi ile immobilizasyon koşulları optimize edilerek, aktivite verimini artırma imkânları incelenecektir.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyaller

ANI, Bio-Cat firmasından (Troy, Amerika Birleşik Devletleri), saflığı % 99, dış çapı 28-48 nm ve uzunluğu 0.5-2 µm olan c-MWCNT'ler Nanografi Co. Ltd. şirketinden (Ankara, Türkiye) satın alındı. Nitroselüloz membran filtreler (por çapı 0.45 µm, membran çapı 47 mm) ISO-LAB (Wertheim, Germany) firmasından satın alındı. UV-VIS Spektrometresi (UV-6300PC), VWR firmasından (Radnor, USA); pH metre ISO-LAB firmasından (Wertheim, Germany), manyetik karıştırıcı ISO-LAB firmasından (Wertheim, Germany), saf su cihazı (Mini Pure 1, MDM-0170), MDM Co. Ltd. firmasından (Suwon-si,

Güney Kore), hassas terazi (Shimadzu-ATX224), Shimadzu Corporation firmasından (Kyoto, Japonya), orbital çalkalamalı ısıtmalı inkübatör (Mipro-MCI), Protek Lab Grup Profesyonel Laboratuvar Çözümleri firmasından (Ankara, Türkiye), vakum pompası (Biobase, GM-0.50A), Biobase Biodustry Co. Ltd. firmasından (Shandong, Çin) satın alındı. İnülin, abcr GmbH firmasından (Karlsruhe, Germany) satın alındı. Bovine serum albumin (BSA), sodyum hidroksit, sodyum dihidrojen fosfat, hidro klorik asit, 3,5-dinitrosalisilik asit (DNSA), sodyum potasyum tartarat ve Bradford boyası ise Sigma-Aldrich firmasından (Taufkirchen, Germany) ve sodyum azid, Merck Millipore firmasından (Darmstad, Almanya) satın alınmıştır.

2.2. Yöntemler

2.2.1. Çözeltilerin hazırlanması

2.2.1.1. Sodyum tampon çözeltisi

Sodyum dihidrojen fosfattan 120 g tartılıp 1000 mL saf suda çözüldürüldü (pH 5.0) böylece stok çözelti hazırlandı. Stok çözeltiliden (1M, pH: 5.0) ise 100 mL alınıp hacim saf su ile 1000 mL'ye tamamlanarak 0.1 M 1000 mL tampon çözelti hazırlandı (Jamie ve ark., 2016).

2.2.1.2. Glutaraldehit (GA) çözeltisi

25 mL GA üzerine 0.5 M 12.5 mL fosfat tamponu (pH: 5.0,) eklenip, 250 mL'ye saf su ile tamamlandı. İmmobilizasyon çözeltisi hazırlandı.

2.2.1.3. Substrat (inülin) çözeltisi

1000 mL % 2'lik (w/v) inülin çözeltisi, 20 g inülin ve 0.02 g sodyum azitin (mikrobiyal bozunmayı önlemek için) 25 mM'lık tampon çözeltide (pH 5.0) çözülerek hacmin aynı tampon ile 1000 mL'ye tamamlanmasıyla hazırlandı.

2.2.1.4. Glukoz standart çözeltisi

1000 µg g/mL'lik standart glukoz çözeltisinden seri seyreltme yöntemi ile 0, 100, 200, 400, 600, 800 ve 1000 µg/mL derişimlerinde 10'ar mL standart glukoz çözeltileri hazırlandı.

2.2.1.5. BSA stok çözeltisi

0.10 g Bovine serum albümin üzerine 50 mL saf su eklenerek hazırlanan 50 ml 2000 µg/mL BSA stok çözeltisinden seri seyreltme yöntemi ile 100, 200, 400, 600, 800,1000 ve 1200 µg/mL BSA standart çözeltileri hazırlandı.

2.2.1.6. Di-nitro salisilik asit çözeltisi

1000 mL % 1'lik (w/v) DNS çözeltisi 1 g dinitro salisilik asit (DNS), 2 g fenol, 0.5 g sodyum sülfid ve 10 g sodyum hidroksitinin saf suda çözülerek hacmin 1 litreye tamamlanmasıyla hazırlandı.

2.2.1.7. Rochelle tuzu (sodyum potasyum tartarat) çözeltisi

1000 mL % 1'lik Rochelle tuzu çözeltisi, 10 g sodyum potasyum tartarat tuzunun eterli miktarda saf suda çözülmesinden sonra hacmin 1000 mL'ye tamamlanması ile hazırlandı.

2.2.2. ANI'nın c-MWCNT'ler ile immobilizasyonu

İmmobilizasyonlar, kovalent bağlama yöntemine göre 100'er µL ANI çözeltileri ve c-MCNCNT'lerin optimum pH'taki 5'er mL sodyum fosfat tamponları içerisinde, bir inkübatörde 150 rpm hızla çalkalayarak belirli sürelerde inkübe edilmesiyle gerçekleştirildi.

İmmobilizasyon sonunda, immobilize enzimler, nitroselüloz membran filtreler kullanılarak vakum altında süzöldü. 1 defa 5'er mL 0.1 M'lık fosfat tamponu ile ve 2 defa da 5'er mL saf su ile yıkandıktan sonra immobilizasyon tamponunda ve ilk süzöntülerde UV spektrometresi ile 595 nm'de absorbanları ölçölerek protein miktarı tayin edildi.

Belirlenen protein miktarları kullanılarak immobilizasyon verimleri hesaplandı.

Standart aktivite tayin metoduna göre tayin edilen serbest ve immobilize enzimlerin bağlı aktiviteleri kullanılarak da aktivite verimleri hesaplandı.

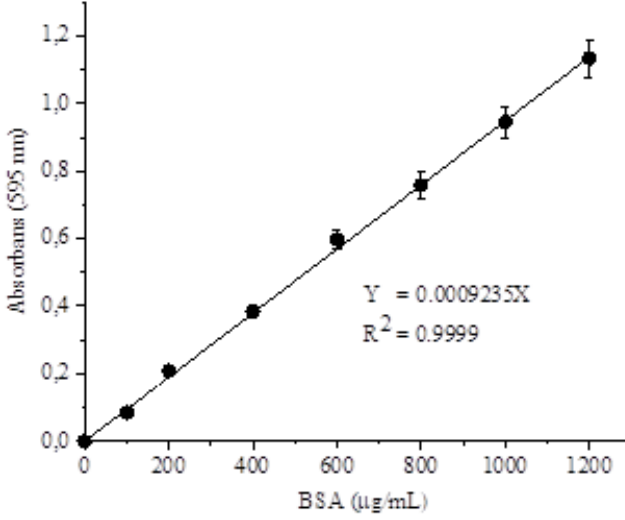
2.2.3. Protein (enzim) tayini

Protein derişimlerinin tayini, 0.25-1.4 mg/mL aralığındaki derişimlerde hazırlanan Bovine Serum Albümin Standart çözeltilerinin çift ışık yollu UV spektrometresinde 595 nm dalga boyunda ölçülen absorbanları kullanılarak oluşturulan standart grafiğine (Şekil 1) ait doğru denklemine (1) göre yapıldı (Bradford, 1976).

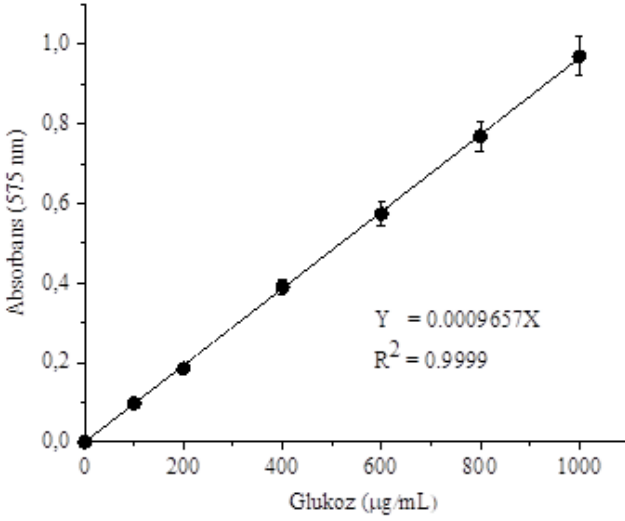
$$Y=0.0009235X \quad (1)$$

2.2.4. ANI aktivitesinin tayini

ANI aktivitesi, 25 mM'lık sodyum fosfat tamponunda (pH serbest ANI için 6.0, immobilize ANI için 8.0) çözümlenerek hazırlanan 100 µL serbest ANI çözeltisi ve 5 mL % 2 (w/v)'lik inülin çözeltisi standart koşullarda (pH serbest ANI için 6.0, immobilize ANI için 8.0; sıcaklık 45 °C; süre 15 dakika; ve çalkalama hızı 150 rpm) yapılan reaksiyonu ile belirlendi. Bir IU ANI aktivitesi, standart koşullarda, 5 mL % 2 (w/v)'lik inülin çözeltisinde 1 dakikada 1 µmol D-glukoz oluşturan enzim miktarı (mg) olarak tanımlandı. Oluşan indirgen şeker derişimleri, DNS metoduna göre (Miller, 1959) Şekil 2'de görülen D-glukoz standart



Şekil 1. BSA standart grafiği



Şekil 2. Glukoz standart grafiği

grafiğine ait doğru denklemi 2 kullanılarak hesaplandı. ANI aktivitesi ise denklem 3'ten hesaplandı.

$$Y=0.0009657X \quad (2)$$

$$\text{Aktivite (IU)} = \frac{\text{İndirgen şeker } (\mu\text{mol})}{\text{Kullanılan enzim (mg) x reaksiyon süresi (dk)} \quad (3)$$

2.2.5. İmmobilizasyon ve aktivite verimlerinin hesaplanması

İmmobilizasyondan önce ve sonra immobilizasyon çözeltilerindeki enzim miktarları kullanılarak bağlanma verimi Denklem 4'ten, serbest ve immobilize enzimlerin güncel aktiviteleri kullanılarak aktivite verimi Denklem 5'ten hesaplandı.

$$\text{İmmobilizasyon Verimi (\%)} = \frac{A-B}{A} \times 100 \quad (4)$$

A: İmmobilizasyon için kullanılan serbest enzim (mg)

B: Süzüntüde kalan serbest enzim (mg)

$$\text{Aktivite Verimi (\%)} = \frac{A_i \text{ (IU)}}{A_s \text{ (IU)}} \times 100 \quad (5)$$

A_i: İmmobilize enzimin güncel aktivitesi

A_s: Serbest enzimin güncel aktivitesi

2.2.6. HPLC ile kantitatif karbohidrat tayini

Kantitatif karbohidrat tayini, Silva ark. (2013)'nin metoduna göre yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) cihazı, refraktif indeks dedektörü, amino kolon, hacimce % 70/30 oranında asetonitril ve sudan oluşan mobil faz ve 20 µL hacimde numuneler kullanılarak yapıldı.

2.2.7. Karbohidrat tayini için standart grafiğinin oluşturulması

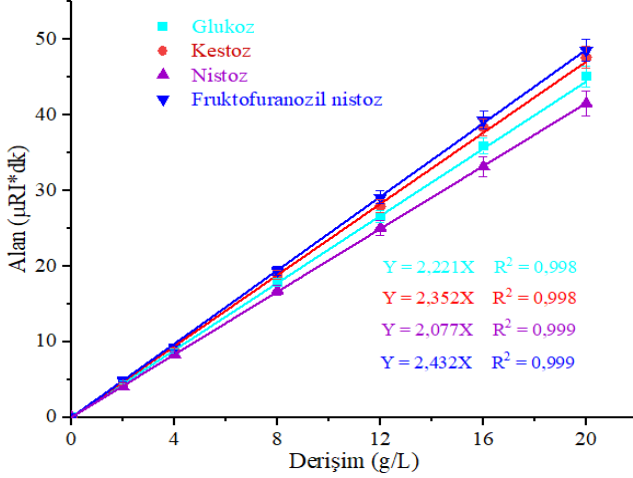
Karbohidrat tayini için standart grafiği, farklı derişimlerde (2-4-8-12-16-20 g/L) glukoz, kestoz, nistoz ve fruktofuranozil nistoz standart çözeltileri kullanılarak HPLC'de okunan pik alanlarının derişime karşı grafiği çizilerek (Şekil 3) elde edildi.

2.2.8. İmmobilizasyon koşullarının optimizasyonu

2.2.8.1. Glutaraldehit derişiminin fonksiyonelleştirme etkinliğine etkisi

Fonksiyonelleştirme: 50'şer mg MWCNT-COOH, farklı derişimlerde glutaraldehit içeren 5 mL 25 mM sodyum fosfat tamponunda (pH 6.0) 150 rpm çalkalama hızıyla 0.5 saat inkübe edilerek gluaraldehit ile fonksiyonelleştirildi ve ileriki çalışmalar için F-MWCNT olarak

etiketlendi. F-MWCNT'ler iki defa 5 mL saf su ile ve bir kere de 5 mL sodyum fosfat tamponu çözeltisi ile vakum altında yıkanarak nitroselülöz membran filtre ile süzüldü.



Şekil 3. HPLC ile kantitatif karbonhidrat tayini için standart grafiği

İmmobilizasyon: Süzülen F-MWCNT'ler 100'er µL inülinaz çözeltileri ile 5 mL 25 mM sodyum fosfat tamponu çözeltilerinde (pH 6) 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda süzüntülerde Bradford (1976) metoduna göre protein tayini yapıldı. İmmobilize enzimler aynı filtrasyon sisteminde süzülerek aktivite tayininde kullanıldı.

Aktivite tayini: 100 µL serbest ve 0.316 mg immobilize ANI 25 mM sodyum fosfat tampon çözltisi ile hazırlanmış 5mL % (w/v) 2'lik İnkübasyondan sonra reaksiyon karışımlarından 200'er µL alınarak tıpalı vida kapaklı 10 mL'lik şişelerdeki 1800 µL saf suya eklenerek kaynar su banyosunda 10 dakika bekletilerek enzim inaktive edildi. Kaynatılan numunelerdeki indirgen şeker miktarları Miller (1959) yöntemi ile tayin edildi. İndirgen şeker derişimleri kullanılarak da aktivite (IU) hesaplandı.

2.2.8.2. Tampon çözelti pH'sının fonksiyonelleştirme etkinliğine etkisi

Fonksiyonelleştirme: 50'şer mg c-MWCNT'ler, 0.5 M glutaralehit içeren farklı pH'lardaki 5'er mL 25 mM sodyum fosfat tamponu çözeltilerinde 150 rpm çalkalama hızıyla çalkalanan ısıtmalı ve orbital çalkalayıcılı bir inkübatörde oda sıcaklığında 2 saat inkübe

edilerek gluaraldehit ile fonksiyonelleştirildi. Fc-MWCNT'ler iki defa 5 mL saf su ile ve bir kere de 5 mL sodyum fosfat tamponu çözeltisi ile vakum altında yıkanarak nitroselülöz membran filtre ile süzüldü.

İmmobilizasyon: 316'şar mg ıslak Fc-MWCNT'ler 100'er µL *FANI* çözeltileri ile 5'er mL 25 mM sodyum fosfat tamponu çözeltilerinde (pH 6.0) 150 rpm çalkalama hızıyla çalkalanan ısıtmalı ve orbital çalkalayıcılı bir inkübatörde oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda süzüntülerde Bradford (1976) metoduna göre protein tayini yapıldı. İmmobilize enzimler aynı filtrasyon sisteminde süzülerek aktivite tayininde kullanıldı.

Aktivite tayini: 100 µL *FANI* çözeltisi ve 316'şar mg ıslak *IANI*'lar 25 mM sodyum fosfat tamponu çözeltisi (pH 6.0) ile hazırlanmış 5'er mL % (w/v) 2'lik inülin çözeltileri ile 150 rpm çalkalama hızıyla çalkalanan ısıtmalı ve orbital çalkalayıcılı bir inkübatörde 60 °C sıcaklıkta 1 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra reaksiyon karışımlarından 200'er µL alınarak tıpalı vida kapaklı 10 mL'lik şişelerdeki 1800 µL saf suya eklenip kaynar su banyosunda 10 dakika bekletilerek enzim inaktive edildi. Kaynatılan nünunelerdeki indirgen şeker miktarları Miller (1959) yöntemi ile tayin edildi. İndirgen şeker derişimleri kullanılarak da aktivite (IU) hesaplandı.

2.2.8.3. c-MWCNT ile glutraldehit reaksiyonu süresinin fonksiyonelleştirme etkinliğine etkisi

Fonksiyonelleştirme: 50'şer mg MWCNT-COOH, 0.5 M glutraldehit içeren 5 mL 25 mM sodyum fosfat tamponlarında (pH = 6.0) 150 rpm çalkalama hızıyla farklı sürelerde inkübe edilerek glutraldehit ile fonksiyonelleştirildi. F-MWCNT'ler iki defa 5 mL saf su ile ve bir kere de 5 mL sodyum fosfat tamponu çözeltisi ile vakum altında yıkanarak nitroselülöz membran filtre ile süzüldü.

İmmobilizasyon: Süzülen F-MWCNT'ler 100'er µL inülinaz çözeltileri ile 5 mL 25 mM sodyum fosfat tamponu çözeltilerinde (pH 6) 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda süzüntülerde Bradford (1976) metoduna göre protein tayini yapıldı. İmmobilize enzimler aynı filtrasyon sisteminde süzülerek aktivite tayininde kullanıldı.

Aktivite tayini: 100 µL serbest ve 0.316 g immobilize ANI 25 mM sodyum fosfat tampon çözeltisi ile hazırlanmış 5 mL % (w/v) 2'lik inülin çözeltisi ile 60 °C sıcaklıktaki ısıtmalı orbital çalkalayıcı inkübatörde 150 rpm hızla çalkalanarak 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra reaksiyon karışımlarından 200'er µL alınarak tıpalı vida kapaklı 10 mL'lik şişelerdeki 1800 µL saf suya eklenerek kaynar su banyosunda 10 dakika bekletilerek enzim inaktive edildi. Kaynatılan nünunelerdeki indirgen şeker miktarları Miller (1959) yöntemi ile tayin edildi. İndirgen şeker derişimleri kullanılarak da aktivite (IU) hesaplandı.

2.2.8.4. İmmobilizasyon tamponu pH'sının immobilizasyon etkinliğine etkisi

İmmobilizasyon: 316'şar mg ıslak Fc-MWCNT'ler 100'er µL serbest FANI çözeltileri ile farklı pH'lardaki 5'er mL 25 mM sodyum fosfat tamponu çözeltilerinde 150 rpm çalkalama hızıyla çalkalanan ısıtmalı ve orbital çalkalayıcı bir inkübatörde oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda süzütülerde Bradford (1976) metoduna göre protein tayini yapıldı. İmmobilize enzimler aynı filtrasyon sisteminde süzülerek aktivite tayininde kullanıldı.

Aktivite tayini: 100 µL FANI çözeltisi ve 316'şar mg ıslak IANI'lar 25 mM sodyum fosfat tamponu çözeltisi (pH 6.0) ile hazırlanmış 5'er mL % (w/v) 2'lik inülin çözeltileri ile 150 rpm çalkalama hızıyla çalkalanan ısıtmalı ve orbital çalkalayıcı bir inkübatörde 60 °C sıcaklıkta 1 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra reaksiyon karışımlarından 200'er µL alınarak tıpalı vida kapaklı 10 mL'lik şişelerdeki 1800 µL saf suya eklenip kaynar su banyosunda 10 dakika bekletilerek enzim inaktive edildi. Kaynatılan nünunelerdeki indirgen şeker miktarları Miller (1959) yöntemi ile tayin edildi. İndirgen şeker derişimleri kullanılarak da aktivite (IU) hesaplandı.

2.2.8.5. İmmobilizasyon tamponu derişiminin immobilizasyon etkinliğine etkisi

İmmobilizasyon: 316'şar mg ıslak Fc-MWCNT'ler 100'er µL serbest *FANI* çözeltileri ile farklı derişimlerdeki 5'er mL sodyum fosfat tamponu çözeltilerinde (pH 8.0) 150 rpm çalkalama hızıyla çalkalanan ısıtmalı ve orbital çalkalayıcılı bir inkübatörde oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda süzüntülerde Bradford (1976) metoduna göre protein tayini yapıldı. İmmobilize enzimler aynı filtrasyon sisteminde süzülerek aktivite tayininde kullanıldı.

Aktivite tayini: 100 µL *FANI* çözeltisi ve 316'şar mg ıslak *IANI*'lar 25 mM sodyum fosfat tamponu çözeltisi (pH 6.0) ile hazırlanmış 5'er mL % (w/v) 2'lik inülin çözeltileri ile 150 rpm çalkalama hızıyla çalkalanan ısıtmalı ve orbital çalkalayıcılı bir inkübatörde 60 °C sıcaklıkta 1 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra reaksiyon karışımlarından 200'er µL alınarak tıpalı vida kapaklı 10 mL'lik şişelerdeki 1800 µL saf suya eklenip kaynar su banyosunda 10 dakika bekletilerek enzim inaktive edildi. Kaynatılan nünunelerdeki indirgen şeker miktarları Miller (1959) yöntemi ile tayin edildi. İndirgen şeker derişimleri kullanılarak da aktivite (IU) hesaplandı.

2.2.8.6. c-MWCNT miktarının immobilizasyon etkinliğine etkisi

İmmobilizasyon: Farklı miktarlarda ıslak Fc-MWCNT'ler 100'er µL *FANI* çözeltileri ile 5'er mL 100 mM sodyum fosfat tamponu çözeltilerinde (pH 8.0) 150 rpm çalkalama hızıyla çalkalanan ısıtmalı ve orbital çalkalayıcılı bir inkübatörde oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda süzüntülerde Bradford (1976) metoduna göre protein tayini yapıldı. İmmobilize enzimler aynı filtrasyon sisteminde süzülerek aktivite tayininde kullanıldı.

Aktivite tayini: 100 µL *FANI* çözeltisi ve farklı kütlelerdeki ıslak *IANI*'lar 25 mM sodyum fosfat tamponu çözeltisi (pH 6.0) ile hazırlanmış 5'er mL % (w/v) 2'lik inülin çözeltileri ile 150 rpm çalkalama hızıyla çalkalanan ısıtmalı ve orbital çalkalayıcılı bir inkübatörde 60 °C sıcaklıkta 1 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra reaksiyon karışımlarından 200'er µL alınarak tıpalı vida kapaklı 10

mL'lik şişelerdeki 1800 µL saf suya eklendikten sonra kaynar su banyosunda 10 dakika bekletilerek enzim inaktive edildi. Kaynatılan numunelerdeki indirgen şeker miktarları Miller (1959) yöntemi ile tayin edildi. İndirgen şeker derişimleri kullanılarak da aktivite (IU) hesaplandı.

2.2.8.7. İmmobilizasyon süresinin immobilizasyon etkinliğine etkisi

İmmobilizasyon: 632'şer mg ıslak Fc-MWCNT'ler 100'er µL *FANI* çözeltileri ile 5'er mL 100 mM sodyum fosfat tamponu çözeltilerinde (pH 8.0) 150 rpm çalkalama hızıyla çalkalanan ısıtmalı ve orbital çalkalayıcı bir inkübatörde oda sıcaklığında farklı sürelerde inkübe edildi. İnkübasyon sonunda süzüntülerde Bradford (1976) metoduna göre protein tayini yapıldı. İmmobilize enzimler aynı filtrasyon sisteminde süzülerek aktivite tayininde kullanıldı.

Aktivite tayini: 100 µL *FANI* çözeltisi ve 632'şer mg ıslak *IANI*'lar 25 mM sodyum fosfat tamponu çözeltisi (pH 6.0) ile hazırlanmış 5'er mL % (w/v) 2'lik inülin çözeltileri ile 150 rpm çalkalama hızıyla çalkalanan ısıtmalı ve orbital çalkalayıcı bir inkübatörde 60 °C sıcaklıkta 1 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra reaksiyon karışımlarından 200'er µL alınarak tıpalı vida kapaklı 10 mL'lik şişelerdeki 1800 µL saf suya eklenip kaynar su banyosunda 10 dakika bekletilerek enzim inaktive edildi. Kaynatılan numunelerdeki indirgen şeker miktarları Miller (1959) yöntemi ile tayin edildi. İndirgen şeker derişimleri kullanılarak da aktivite (IU) hesaplandı.

2.2.8.8. Desorpsiyonu yöntemi ile kovalent bağlamanın doğrulanması

Desorpsiyon: 632'şer mg ıslak Fc-MWCNT'ler 5'er mL 100 mM sodyum klorür çözeltilerinde 150 rpm çalkalama hızıyla çalkalanan ısıtmalı ve orbital çalkalayıcı bir inkübatörde oda sıcaklığında 4 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda süzüntülerde Bradford (1976) metoduna göre protein tayini yapıldı. Islak *IANI*'lar ise aktivite tayininde kullanıldı.

İmmobilizasyon: 632'şer mg ıslak Fc-MWCNT'ler 100'er µL *FANI* çözeltileri ile 5'er mL 100 mM sodyum fosfat tamponu

çözeltilerinde (pH 8.0) 150 rpm çalkalama hızıyla çalkalanan ısıtmalı ve orbital çalkalayıcılı bir inkübatörde oda sıcaklığında farklı sürelerde inkübe edildi. İnkübasyon sonunda süzüntülerde Bradford (1976) metoduna göre protein tayini yapıldı. İmmobilize enzimler aynı filtrasyon sisteminde süzülerek aktivite tayininde kullanıldı.

Aktivite tayini: 100 µL *FANI* çözeltisi ve 632'şer mg ıslak *IANI*'lar 25 mM sodyum fosfat tamponu çözeltisi (pH 6.0) ile hazırlanmış 5'er mL % (w/v) 2'lik inülin çözeltileri ile 150 rpm çalkalama hızıyla çalkalanan ısıtmalı ve orbital çalkalayıcılı bir inkübatörde 60 °C sıcaklıkta 1 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra reaksiyon karışımlarından 200'er µL alınarak tıpalı vida kapaklı 10 mL'lik şişelerdeki 1800 µL saf suya eklenip kaynar su banyosunda 10 dakika bekletilerek enzim inaktive edildi. Kaynatılan numunelerdeki indirgen şeker miktarları Miller (1959) yöntemi ile tayin edildi. İndirgen şeker derişimleri kullanılarak da aktivite (IU) hesaplandı.

2.2.9. Serbest ve immobilize ANI'ların karakterizasyonu

Serbest ve immobilize ANI'lar optimum pH, optimum sıcaklık, pH ve ısıl kararlılık ve kinetik sabitler sırayla belirlenerek karakterize edildi (Tanrıseven ve Aslan, 2005).

2.2.9.1. Optimum pH

Bağıl aktiviteler, 10 mL'lik vida kapaklı tıpalı cam şişelerde hazırlanan çözeltiler ile belirlendi. 100'er µL (0.44 IU) serbest ve 632 mg ıslak immobilize enzimlerin 5'er mL 25 mM'lık farklı pH'lardaki (3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0 ve 8.0) fosfat tamponu ile hazırlanmış % 2 (w/v)'lik inülin çözeltileri ile reaksiyona sokuldu. 150 rpm hızla çalkalayan ısıtmalı orbital çalkalamalı inkübatörde 60 °C'de 15 dakika süreyle gerçekleştirilen reaksiyonları sonunda tayin edildi. Optimum pH aralığı, bağıl aktivite (%) - pH grafiğinden belirlendi.

2.2.9.2. Optimum sıcaklık

Bağıl aktiviteler, 10 mL'lik vida kapaklı tıpalı cam şişelerde 100'er µL serbest ve 632 mg ıslak immobilize ANI'ların 25 mM fosfat tamponu (pH 6.0) ile hazırlanmış 5'er mL % 2 (w/v)'lik inülin çözeltileri ile

reaksiyona sokuldu. 150 rpm hızla çalkalayan ısıtmalı orbital çalkalamalı inkübatörde farklı sıcaklıklarda (30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ve 80 °C) 15 dakika süreyle gerçekleştirilen reaksiyonları sonunda bağlı aktiviteler tayin edildi. Bağlı aktivite (%) - sıcaklık (°C) grafiğinden optimum sıcaklık aralığı belirlendi.

2.2.9.3. pH kararlılığı

100'er µL serbest ve 632 mg ıslak immobilize ANI'lar 10 mL'lik vida kapaklı tıpalı cam şişelerde, pH'ları farklı (3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0 ve 8.0) olan 5'er mL 25 mM'lık fosfat tamponu çözeltilerinde reaksiyona sokuldu.150 rpm hızla çalkalayan ısıtmalı orbital çalkalamalı inkübatörde oda sıcaklığında (25 °C) 15 dakika süreyle inkübe edildi. Daha sonra üzerlerine 0.1 g inülin eklenerek 60 °C'de 15 dakika süreyle gerçekleştirilen reaksiyonları sonunda, bağlı aktiviteler tayin edilerek, sıvı ve immobilize enzimin kararlı olduğu pH aralığı belirlendi.

2.2.9.4. Isıl kararlılık

100'er µL serbest ve 632 mg ıslak immobilize ANI'lar, 10 mL'lik vida kapaklı tıpalı cam şişelerde hazırlandı. pH'ları 6.0 olan 5 mL 25 mM'lık fosfat tamponu çözeltilerinde, 150 rpm hızla çalkalayan ısıtmalı orbital çalkalamalı inkübatörde farklı sıcaklıklarda (30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ve 80 °C) 15 dakika süreyle inkübe edildi. Daha sonra, üzerlerine 0.1 g inülin eklenerek 60 °C'de 15 dakika süreyle gerçekleştirilen reaksiyonları sonunda bağlı aktiviteler tayin edildi. Sıvı ve immobilize enzimin kararlı olduğu sıcaklık (°C) aralığı belirlendi.

2.2.9.5. Kinetik sabitler

100'er µL serbest ve 632 mg ıslak immobilize ANI'lerin başlangıç aktiviteleri, 10 mL'lik vida kapaklı tıpalı cam şişelerde, pH'sı 6.0 olan 25 mM'lık fosfat tamponu ile hazırlanmış farklı derişimlerdeki 5 - 50 - 100 - 200 - 400 - 600 g/L) 5'er mL inülin çözeltileri ile 150 rpm hızla çalkalayan ısıtmalı orbital çalkalamalı inkübatörde 60 °C'de 15 dakika süreyle gerçekleştirilen reaksiyonları sonunda tayin edilerek, çizilen Lineweaver-Burk Grafiğinden Vmax ve Km sabitleri hesaplandı.

2.2.10. İmmobilize ANI'nın kullanım kararlılığı

İmmobilize ANI'nın kullanım kararlılığı, standart koşullarda peş peşe 20 kez kullanımı sonunda tayin edilen bağlı aktiviteler kullanılarak çizilen grafik ile belirlendi. İmmobilize enzim her kullanımdan sonra nitroselüloz membran filtreler kullanılarak vakum altında iki kere 5 mL 0.1 M'lık fosfat tamponu ve bir kere de 5 mL saf su ile yıkandı.

2.2.11. İmmobilize ANI'nın depolama kararlılığı

İmmobilize ANI'nın depolama kararlılığı, 20 gün boyunca iki günde bir, standart metoda göre tayin edilen bağlı aktiviteleri kullanılarak çizilen grafik ile saptandı. İmmobilize enzim, her kullanımdan sonra saf su ile yıkanarak 5 mL 0.1 M'lık fosfat tamponu çözeltisi (pH 6.0) içerisinde buzdolabında +4 °C'de muhafaza edildi.

2.2.12. İmmobilize ANI'dan FOS üretimi

İmmobilize ANI miktarı ve hidroliz süresi FOS üretiminde verimi etkilediğinden, bu parametreler sırayla değiştirilerek etkileri belirlendi.

2.2.12.1. İmmobilize ANI miktarının FOS üretimine etkisi

20 mL'lik vida kapaklı tıpalı şişelerde, farklı miktarlarda (158, 316, 474, 632, 948, 1264 mg) ıslak immobilize ANI ve 20 g/L derişimde 5 mL inülin çözeltisi (pH 6.0) ile 60 °C sıcaklıkta 150 rpm hızla çalkalanan ısıtmalı orbital çalakalamalı bir inkübatörde 1 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonlarda üretilen FOS ve glukoz derişimleri HPLC cihazı kullanılarak tayin edildi.

2.2.12.2. İnülin derişiminin FOS üretimine etkisi

20 mL'lik vida kapaklı tıpalı şişelerde, farklı derişimlerde (5-50-100-200-400-600 g/L) 5'er mL inülin çözeltileri (pH 6.0) ve 948'şer mg ıslak immobilize ANI'lar ile 60 °C sıcaklıkta 150 rpm hızla çalkalanan ısıtmalı orbital çalakalamalı bir inkübatörde 1 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonlarda üretilen FOS ve glukoz derişimleri HPLC cihazı kullanılarak tayin edildi.

2.2.12.3. Reaksiyon süresinin FOS üretimine etkisi

20 mL'lik vida kapaklı tıpalı şişelerde, 600 g/L derişimde 5'er mL inülin çözeltileri (pH 6.0) ve 948'şer mg ıslak immobilize ANI'lar ile 60 °C sıcaklıkta 150 rpm hızla çalkalanan ısıtmalı orbital çalakalamalı bir inkübatörde farklı sürelerle gerçekleştirilen reaksiyonlarda üretilen FOS ve glukoz derişimleri HPLC cihazı kullanılarak tayin edildi.

2.2.13. İstatistiksel analiz ve grafiklerin oluşturulması

Üçer kez tekrarlanan deneylerin aritmetik ortalamaları ve standart hatalar, Microsoft Office Excel 2007 programı kullanılarak hesaplandı. Grafikler ve grafiklerdeki hata çubukları ise OriginPro-2019 grafik programı kullanılarak oluşturuldu.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Protein Tayini

Şekil 1'deki standart BSA grafiğinin doğru denklemine (Denklem 1) göre yapılan hesaplama sonucunda 5.1 mL reaksiyon karışımında 1.17 mg enzim bulunduğu anlaşılmaktadır. Reaksiyonda 0.1 mL serbest enzim (sıvı enzim preparasyonu) kullanıldığına göre sıvı enzim preparasyonunun enzim derişimi 11.7 mg/mL'dir.

3.2. ANI Aktivitesinin Tayini

Şekil 2'deki standart glukoz grafiğinin doğru denklemine (Denklem 2) göre yapılan hesaplama sonucunda 5.1 mL reaksiyon karışımında 38001.79 µg glukoz oluştuğu hesaplandı. Bu değeri glukozun mol kütlesi olan 180 g'a böldüğümüzde oluşan glukozun 211.12 µmol olduğu ortaya çıkar. Denklem 3'e göre, serbest ANI aktivitesi 140.75 IU/mL olarak hesaplandı. 1 mL'de 11.7 mg serbest ANI olduğuna göre, serbest ANI'nın spesifik aktivitesi 12.03 IU/mg olarak da

ifade edilebilir. Buna göre, 1 IU aktiviteye sahip olan serbest anı ANI miktarının 0.083 mg olduğu ortaya çıkar.

3.3. İmmobilizasyon Koşullarının Optimizasyonu

3.3.1. Glutaraldehit derişiminin fonksiyonelleştirme etkinliğine etkisi

Tablo 1’de görüldüğü gibi, GA derişimi arttıkça immobilizasyon verimi artmaktadır. GA derişimi artınca immobilizasyon veriminin artması, matrise daha çok ANI molekülünün bağlanmış olması ile açıklanabilir. Yüksek GA derişimlerinde enzim moleküllerinin matrise çok noktadan bağlanmasının enzimin üç boyutlu yapısını bozarak aktivite kaybına neden olduğu iyi bilinmektedir (Smalla ve ark., 1988; Chen ve ark., 2013; López-Gallego ve ark., 2013; Zhang ve ark., 2013; Zaak ve ark., 2017;). Ayrıca, matris üzerinde immobilize enzim moleküllerinin kalabalıklaşması sonucu enzim moleküllerinin substratın enzimin aktif bölgesine ulaşmasına engel olduğu bilinmektedir (Zhang ve ark., 2013). En yüksek aktivite verimi 0.5 M GA kullanıldığında elde edilmiş olması nedeniyle, fonksiyonelleştirme için en uygun glutaraldehit derişiminin 0.5 M olduğu görülmektedir. Benzer şekilde, Ansari ve ark., (2013) de *Kluyveromyces lactis* β -galactosidase enziminin MWCNT ile immobilizasyonunda en yüksek verimi 0.5 M GA kullandıklarında elde etmişlerdir.

Tablo 1. Glutaraldehit derişiminin fonksiyonelleştirme etkinliğine etkisi

Glutaraldehit Derişimi (M)	İmmobilizasyon Verimi (%)	Aktivite Verimi (%)
0.25	22.43 \pm 0.02	2.44 \pm 0.05
0.50	36.12 \pm 0.04	3.06 \pm 0.02
0.75	38.52 \pm 0.03	2.30 \pm 0.03
1.00	53.57 \pm 0.05	1.75 \pm 0.04

3.3.2. Tampon çözelti pH’sının fonksiyonelleştirme etkinliğine etkisi

Tablo 2’ye göre, pH arttıkça immobilizasyon verimi artmaktadır. Bu sonuç, artan pH ile matrise daha çok glutaraldehitin bağlandığını ve sonuç olarak daha fazla enzim molekülünün immobilize olmasına imkân

sağladığını göstermektedir. Tabloya göre ayrıca, aktivite verimi pH 6'ya kadar artmakta ve daha yüksek pH'larda ise azalmaktadır. C-MWCNT üzerinde amino grupları olmadığından GA matris üzerindeki karboksil gruplarının hidroksil (OH) grupları ile hemiasetal reaksiyonu vererek kovalent bağ oluşturmaktadır. Bilindiği üzere hemiasetal oluşumu fizyolojik pH'da meydana gelen geri dönüşümlü biyokimyasal reaksiyonlardır (Soderberg, 2021). Tablodaki veriler de bu bilgiyi doğrulamaktadır. Aktivite veriminin pH 6'dan yüksek pH'larda azalması, muhtemelen matris üzerinde artan GA derişimi ile birlikte enzim moleküllerinin üç boyutlu yapılarının çoklu noktalardan bağlanma sonucu bozulmasından kaynaklanmaktadır. Çoklu noktalardan bağlanmanın enzimlerin aktivitelerinden sorumlu üç boyutlu yapılarını bozduğu çok iyi bilinmektedir (Smalla ve ark., 1988; Barbosa ve ark., 2014).

Tablo 2. Tampon çözelti pH'sının fonksiyonelleştirme etkinliğine etkisi

Tampon Çözelti pH'sı	İmmobilizasyon Verimi (%)	Aktivite Verimi (%)
4.0	25.63 ± 0.02	1.31 ± 0.05
5.0	31.36 ± 0.05	1.61 ± 0.04
6.0	36.12 ± 0.04	3.06 ± 0.02
7.0	40.13 ± 0.06	1.48 ± 0.05
8.0	43.56 ± 0.03	1.19 ± 0.03

3.3.3. c-MWCNT ile glutaraldehit reaksiyonu süresinin fonksiyonelleştirme etkinliğine etkisi

Tablo 3'te görüleceği gibi, reaksiyon süresi arttıkça immobilizasyon verimi ve aktivite verimi artmaktadır. Bu sonuç gayet doğaldır, çünkü zaman ilerledikçe daha çok GA bağlanmaktadır.

3.3.4. Tampon çözelti pH'sının immobilizasyon etkinliğine etkisi

Tablo 4 immobilizasyon çözeltisi pH'sının artmasıyla immobilizasyon verimi ve aktivite veriminin arttığını göstermektedir. Bu sonuç, artan pH ile birlikte enzimin yapısındaki amino asitlerin yan gruplarında yer amino gruplarının kovalent bağlanma için uygun olan protonlanmış forma (NH_2) daha fazla geçtiğini göstermektedir. Çünkü bilindiği üzere, GA öncelikle amino grupları ile özellikle ılımlı pH değerlerinde reaksiyon vermektedir (Dos Santos, 2015; Soderberg, 2021). Asidik pH'lardan ılımlı pH'lara yükseldikçe immobilizasyon veriminin artması bu bilgiyi doğrulamaktadır.

Tablo 3. c-MWCNT ile glutaraldehit reaksiyonu süresinin fonksiyonelleştirme etkinliğine etkisi

Reaksiyon Süresi (Saat)	İmmobilizasyon Verimi (%)	Aktivite Verimi (%)
2.0	38.39 ± 0.04	3.06 ± 0.02
4.0	54.89 ± 0.04	4.54 ± 0.02
6.0	57.35 ± 0.03	9.13 ± 0.04
8.0	60.12 ± 0.02	10.88 ± 0.05

3.3.5. Tampon çözelti derişiminin immobilizasyon etkinliğine etkisi

Tablo 4.5'e göre, 50 mM'dan daha yüksek tampon çözelti derişimlerinin immobilizasyon verimi üzerine etkisi olmazken aktivite verimini arttırmaktadır. Bu sonuca göre, artan derişimle matrisle

Tablo 4. Tampon çözelti pH'sının immobilizasyon etkinliğine etkisi

Tampon Çözelti pH'sı	İmmobilizasyon Verimi (%)	Aktivite Verimi (%)
4.0	42.22 ± 0.02	4.14 ± 0.05
5.0	50.24 ± 0.05	5.04 ± 0.04
6.0	56.55 ± 0.04	9.49 ± 0.02
7.0	62.64 ± 0.06	11.60 ± 0.05
8.0	67.26 ± 0.03	13.84 ± 0.03

Tablo 5. Tampon çözelti derişiminin immobilizasyon etkinliğine etkisi

Tampon Çözelti Derişimi (mM)	İmmobilizasyon Verimi (%)	Aktivite Verimi (%)
25	67.26 ± 0.03	13.84 ± 0.03
50	76.66 ± 0.04	15.98 ± 0.02
75	76.66 ± 0.03	17.55 ± 0.03
100	76.66 ± 0.05	34.33 ± 0.04

bağlanan enzim miktarı değişmezken aktivite veriminin artması, artan derişimdeki tuz iyonlarının matrise bağlanan enzim moleküllerinin üç boyutlu yapılarının korunmasına yardım ettiğini göstermektedir. Enzimlerin üç boyutlu yapılarının ortamdaki tuz iyonlarının derişimine oldukça bağlı olduğu iyi bilinmektedir (Smalla ve ark., 1988; Martin ve ark., 2003).

3.3.6. Islak Fc-MWCNT miktarının immobilizasyon etkinliğine etkisi

Tablo 6'ya göre, ıslak Fc-MWCNT miktarı iki katına çıktığında immobilizasyon verimi ve aktivite verimi artmıştır. Daha yüksek miktarlarda ise immobilizasyon verimi az da olsa artmasına karşılık aktivite verimi azalmaktadır. Bunun nedeni sabit enzim miktarına karşılık artan matrisin üzerindeki artan GA gruplarının enzim moleküllerini çoklu noktalardan matrise bağlaması sonucu enzim

Tablo 4.6. Islak Fc-MWCNT miktarının immobilizasyon etkinliğine etkisi

Islak Fc-MWCNT Miktarı (mg)	İmmobilizasyon Verimi (%)	Aktivite Verimi (%)
316	76.66 ± 0.05	34.33 ± 0.04
632	81.88 ± 0.04	37.99 ± 0.02
948	85.53 ± 0.03	33.67 ± 0.04
1264	86.16 ± 0.02	30.75 ± 0.05

moleküllerinin aktivite için gerekli olan üç boyutlu yapının kısmen bozulması olabilir.

3.3.7. İmmobilizasyon süresinin immobilizasyon etkinliğine etkisi

Tablo 7'ye göre, immobilizasyon süresi arttıkça immobilizasyon etkinliği artmaktadır. Dört saat sonra % 100 immobilizasyon ve % 82.60 aktivite verimi elde edilmiştir. Farklı matrisler ve yöntemler ile yapılmış önceki çalışmalarda elde edilen aktivite verimleri % 66 (Nguyen ve ark., 2011), % 145 (de Oliveira Kuhn ve ark., 2013), % 83 (Yewale ve ark., 2013), % 81 (Beran ve ark., 2016), % 400 (de Oliveira Kuhn ve ark., 2016), % 100 (Karimi ve ark., 2018), % 92 (Torabizadeh ve Mahmoudi, 2018) ve % 60.7 (Singh ve ark., 2019) şeklinde sıralanabilir. Kovalent bağlama yönteminde genelde aktivite verimi % 100'ün altında olması nedeniyle, bu çalışmada elde ettiğimiz aktivite veriminin endüstriyel üretim için yeterli olduğu söylenebilir.

Tablo 4.7. İmmobilizasyon süresinin immobilizasyon etkinliğine etkisi

Süre (Saat)	İmmobilizasyon Verimi (%)	Aktivite Verimi (%)
1	81.88 ± 0.04	37.99 ± 0.02
2	83.22 ± 0.04	42.70 ± 0.02
3	94.09 ± 0.04	51.19 ± 0.02
4	100.00 ± 0.03	82.60 ± 0.04

3.3.8. Desorpsiyon yöntemi ile kovalent bağlamanın doğrulanması

Darzi ve ark., (2019)'nın metoduna göre, 632 mg immobilize ANI 5 mL 100 mM sodyum klorür çözeltilerinde 150 rpm çalkalama hızıyla

çalkalanan ısıtmalı ve orbital çalkalayıcı bir inkübatörde oda sıcaklığında immobilizasyon süresi kadar (4 saat) inkübe edildi. İnkübasyon sonunda İmmobilize enzimler iki defa 5 mL saf su ile ve bir kere de 5 mL sodyum fosfat tamponu çözeltisi ile vakum altında yıkanarak nitroselülöz membran filtre ile süzüldü. Tablo 8’de de görüleceği gibi, süzüntülerde protein bulunmaması ve immobilize enzimlerin aktivitelerinde herhangi bir azalma olmaması, immobilizasyonun kovalent bağlanma ile gerçekleştiğini göstermektedir.

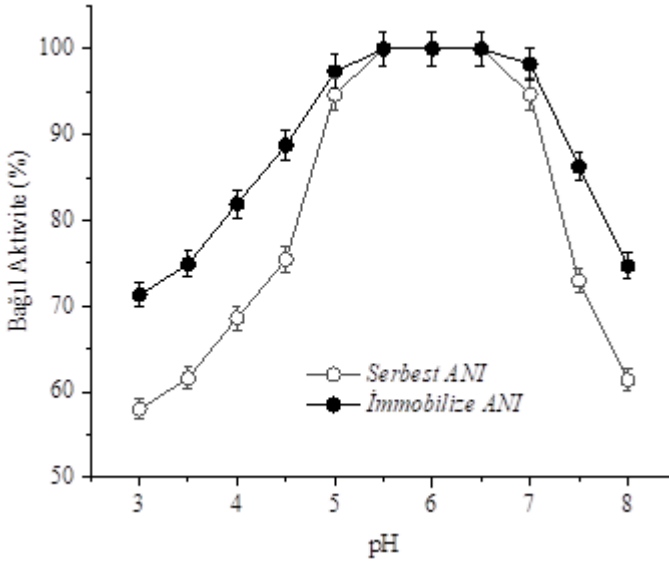
3.4. Sıvı ve İmmobilize ANI’nın Karakterizasyonu

3.4.1. Optimum pH

Şekil 4’te görüldüğü gibi, immobilizasyon ANI’nın optimum pH aralığını (5.5-6.5) değiştirmemiştir. Singh ve ark., (2019)’nın çalışmasında da ANI’nın immobilizasyonunda optimum pH (5.0) değişmemiştir. Bu, değişen iyonik mikro-ortam nedeniyle etkilenmeyen karbon nanotüplerin kararlılığına bağlanabilir (Singh ve ark., (2019). Ayrıca, verilere göre, düşük ve yüksek pH aralıklarında da immobilize

Tablo 8. Desorpsiyon yöntemi ile kovalent bağlamanın doğrulanması

Desorpsiyon	İmmobilizasyon Verimi (%)	Aktivite Verimi (%)
Öncesi	100.00 ± 0.03	82.60 ± 0.04
Sonrası	100.00 ± 0.03	82.60 ± 0.04

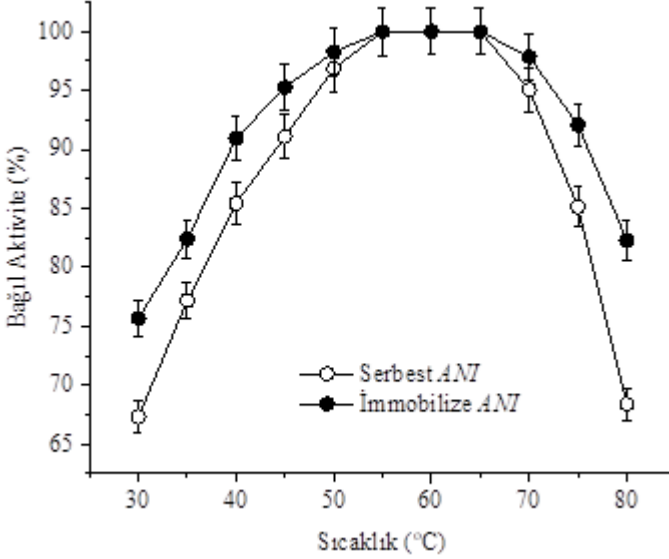


Şekil 4. pH'nın serbest ve immobilize ANI'nın aktivitesine etkisi

ANI serbest ANI'dan daha yüksek aktivite göstermektedir. Örneğin, pH 3'te, serbest ANI aktivitesinin % 40'tan fazlasını kaybetmişken immobilize ANI aktivitesinin % 70'ini korumuştur. pH 8'de ise, serbest ANI aktivitesinin % 40'ını kaybetmişken immobilize ANI aktivitesinin % 75'ini korumuştur. Çok iyi bilindiği üzere, immobilizasyon enzimin aktiviteden sorumlu üç boyutlu yapısını koruyarak şiddetli koşullarda aktivite kaybını önlemektedir (Cao, 2006; Guisan, 2013).

3.4.2. Optimum sıcaklık

Şekil 5'e göre immobilizasyondan sonra ANI'nın optimum sıcaklık aralığı (55-65 °C) değişmemiştir. Singh ve ark., (2019) immobilize ANI'nın optimum sıcaklığının immobilizasyondan sonra 55 °C'den 60 °C'ye kaydığını bildirmişlerdir. Optimum sıcaklığın değişmesinin nedeni, protein moleküllerinin peptid bağları arasındaki katılığın sıkılaşmasına bağlanabilir.

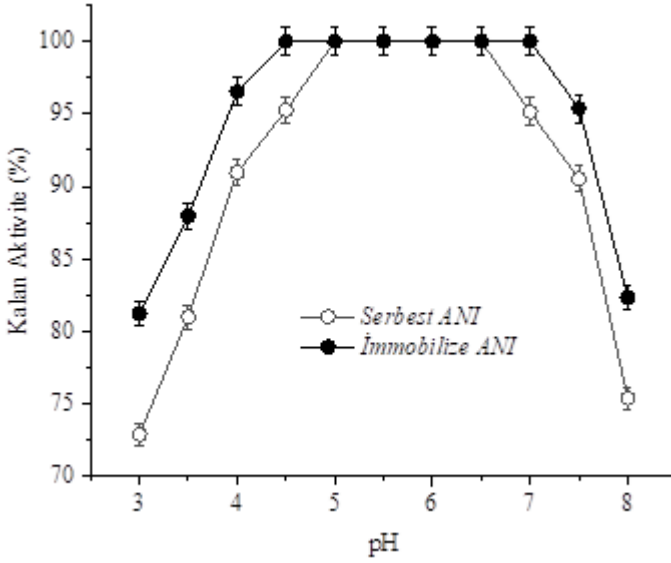


Şekil 5. Sıcaklığın serbest ve immobilize ANI'nın aktivitesine etkisi

Bu sertlik, enzimdeki konformasyonel değişiklikleri daha yüksek sıcaklığa karşı kısıtlar, böylece reaksiyonu yüksek sıcaklıkta daha verimli bir şekilde katalize etme yeteneğini artırır (Singh ve ark., 2019).

4.4.3. pH kararlılığı

Şekil 6'da görüldüğü gibi, immobilize ANI serbest ANI'ya göre daha geniş bir aralıkta daha yüksek kararlılığa sahiptir. Serbest ANI 5.0 ile 6.5 aralığında en yüksek kararlılığa sahipken, immobilize ANI 4.5 ile 7.0 aralığında en yüksek kararlılığa sahiptir. Ayrıca, immobilize ANI serbest ANI'ya göre test edilen düşük ve yüksek pH aralıklarında da daha yüksek kararlılığa sahip olduğu görülmektedir. Örneğin, serbest ANI pH 3.0 ve 8.0'da aktivitesinin sırasıyla % 22.5 ve % 20'sini kaybetmişken immobilize ANI aynı pH'larda aktivitesinin sadece % 20'sini kaybetmiştir.

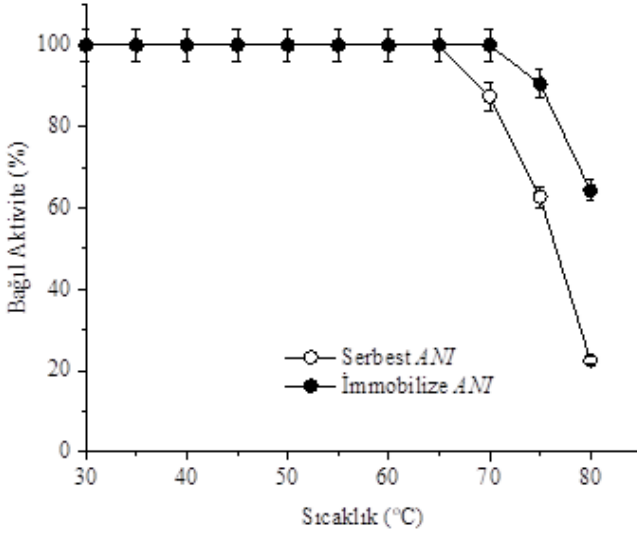


Şekil 6. pH'nın serbest ve immobilize ANI'nın kararlılığına etkisi

İnulinazın immobilizasyondan sonra pH stabilitesindeki artış, karbon nanotüpler ve enzim kısmı arasındaki güçlü etkileşimden kaynaklanabilir. Bir enzimin geniş pH aralığında kararlı-integral konformasyonuna sahip olması endüstriyel prosesler için önemlidir (Singh ve ark., 2019).

3.4.4. Isıl kararlılık

Şekil 7'de görüleceği gibi, immobilizasyon ANI'nın ısıl kararlılığını artırmıştır. Serbest ANI 70 °C'de aktivitesinin % 10'dan fazlasını kaybederken, immobilize ANI aynı sıcaklıkta aktivitesinin tamamını korumaktadır. Ayrıca, serbest ANI 80 °C'de aktivitesinin % 80'ini kaybederken, immobilize ANI aynı sıcaklıkta aktivitesinin % 60'tan fazlasını korumaktadır. İnulinazın immobilizasyondan sonra termal stabilitesindeki artış, karbon nanotüpler ve inulinaz arasındaki iyi etkileşimin bir sonucudur (Singh ve ark., 2019). Karbon nanotüplerin

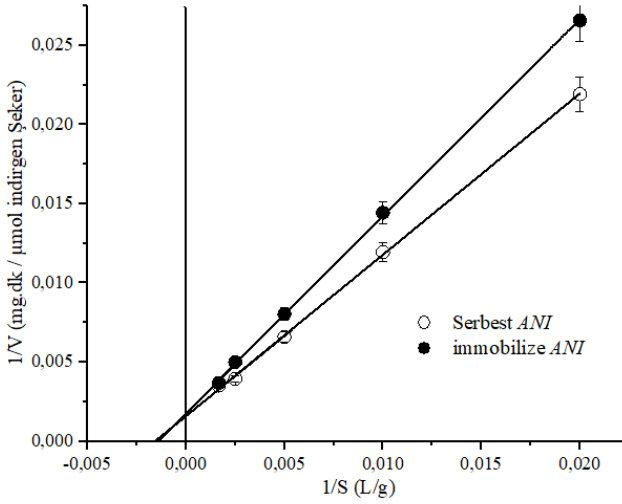


Şekil 7. Sıcaklığın serbest ve immobilize ANI'nın kararlılığına etkisi

kendisi, gerilme mukavemetlerinde ve elastik modüllerinde herhangi bir hareketlenme olmaksızın yüksek sıcaklıkta daha uzun bir süre dayanabilir. Bu nedenle, üzerlerine immobilize edilen biyokatalizör, sonunda bu termal kararlılık özelliğine de ulaşır. Kaolin kili (Garuba, ve Onilude, 2018), kitin (Gill ve ark., 2006), dokunmamış kumaşlar (Mohamed ve ark., 2014), vb. diğer matrisler üzerinde immobilize edilen inulinazların termal stabilitesinde 60 °C'ye kadar artış rapor edilirken, bu tez çalışmamızda c-MWCNT'ler üzerine immobilize edilen ANI'ninkinden daha düşüktür.

3.4.5. Kinetik sabitler

Şekil 8'de serbest ve immobilize ANI'nın Lineveawer-Burk grafiği görülmektedir. Grafikten elde edilen verilere göre Serbest ve immobilize ANI için elde edilen maksimum hız (V_{max}) sırasıyla 671.1 $\mu\text{mol}/\text{mg}\cdot\text{dk}$ ve 568.2 $\mu\text{mol}/\text{mg}\cdot\text{dk}$ iken Michaelis – Menten Sabiti (K_m)

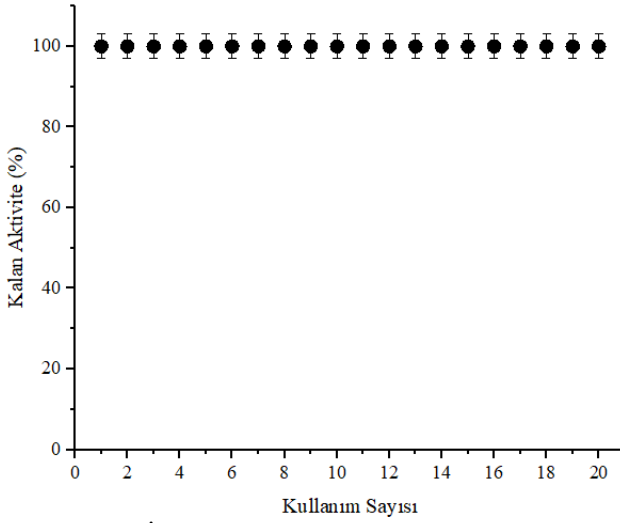


Şekil 8. Serbest ve immobilize ANI'nın kinetik sabitleri

sabiti sırasıyla 662.3 g/L ve 699.3 g/L olarak tayin edildi. K_m arttıkça enzimin substrata olan ilgisi azalmaktadır (Segel, 1975). Bu sonuçlar immobilizasyonda elde edilen verileri doğrulamaktadır. İmmobilizasyonda % 82.6 aktivite verimi elde edilmişti. Maksimum hızların oranı da yaklaşık aynı (% 82.4) çıkmaktadır. Maksimum hızdaki azalma enzimin substrata olan ilgisinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Bunun nedeni, enzim molekülleri ile matris arasındaki kuvvetli kovalent bağlanma sonucu enzimin aktif bölgesindeki katalitik grupların aktivite için uygun olan konformasyonunun kısmen bozulması olabilir.

3.5. İmmobilize ANI'nın kullanım kararlılığı

Şekil 9'a göre immobilize ANI birbirini takip eden 20 tekrar kullanım boyunca aktivitesini kaybetmemiştir. İmmobilize enzimlerin kullanım kararlılığı endüstriyel uygulamalar için çok önemlidir. Ürün



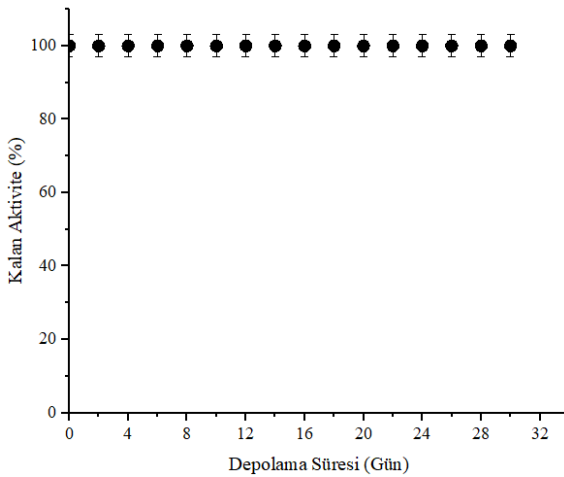
Şekil 9. İmmobilize ANI'nın kullanım kararlılığı

maliyeti, tekrar kullanım sayısı ile ters orantılı olarak azalır (Cao, 2006; Guisan, 2013). ANI'nın immobilizasyonu ile ilgili önceki çalışmalara göre, bu çalışmada c- MWCNT üzerine kovalent bağlama yöntemi ile immobilize ettiğimiz ANI'nın en iyi kullanım kararlılığına sahip olduğu açıkça görülmektedir. Karimi ve ark., (2014), ANI'yı 50, 100 ve 200 nm amino fonksiyonlu silika NP'lerle yaptıkları immobilizasyon çalışmasında immobilize ANI'nın, 7 kullanım sonunda başlangıç aktivitesinin % 17'sini kaybettiğini göstermişlerdir. de Oliveira Kuhn ve ark., (2016), poliüretan köpük içinde immobilize edilmiş ANI'nın, 24 kullanım sonunda başlangıç aktivitesinin yaklaşık % 49'unu koruduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada, Torabizadeh ve Mahmoudi (2018) tarafından, buğday gluten hidrolizatları (WGHs), ile fonksiyonel hale getirilmiş Fe₃O₄ manyetik nanoparçacıkları üzerinde kovalent olarak immobilize edilen ANI 12 kullanım sonunda başlangıç aktivitesinin % 70'ini korumuştur. Son olarak, Singh ve ark., (2019) tarafından 3-aminopropil-trietoksisilan (APTES) ile aktifleştirilen, hidroksillenmiş MWCNT üzerine kovalent olarak immobilize edilmiş olan ANI, peşpeşe 10 kullanım sonunda başlangıç aktivitesinin % 72'sini kaybetmiştir.

3.6. İmmobilize ANI'nın depolama kararlılığı

İmmobilize ANI depolama koşullarında (+4 °C de pH'sı 6.0 olan 0.1 M'lık sodyum fosfat tamponunda) 30 gün boyunca aktivitesini korumuştur (Şekil 10). Bu sonuç literatürde yer alan daha önceki sonuçlarla karşılaştırıldığında, bu çalışmada c-MWCNT üzerine kovalent bağlama yöntemi ile immobilize ettiğimiz ANI'nın endstriyel uygulamalar için oldukça iyi bir avantaja sahip olduğunu göstermektedir. Yewale ve ark., (2013) tarafından yapılan çalışmada, immobilize ANI, başlangıç aktivitesini 6 gün süresince korumuştur. c-MWCNT (safılık % 88, çap 50–80 nm, uzunluk 100-200 nm) üzerine adsorpsiyon yöntemi ile immobilize edilen ANI başlangıçtaki aktivitesini oda sıcaklığında depolama koşullarında beş hafta korumuştur (Garlet ve ark., 2014). Başka bir çalışmada poliüretan köpük içinde immobilize edilmiş ANI ise, 42 gün boyunca başlangıç aktivitesinin sadece % 49'unu korumuştur (de Oliveira Kuhn ve ark., 2016).

Son olarak, mikro polihidroksi bütirat (PHB) lifleri üzerine immobilize edilen ANI kuru şartlarda depolandığında başlangıç aktivitesini 3 ay boyunca korumuştur (Beran ve ark., 2016). Bu sonuçlarla kıyaslandığında, bu çalışmada elde ettiğimiz immobilize ANI'nın oldukça yüksek bir depolama kararlılığına sahip olduğu açıkça görülmektedir.

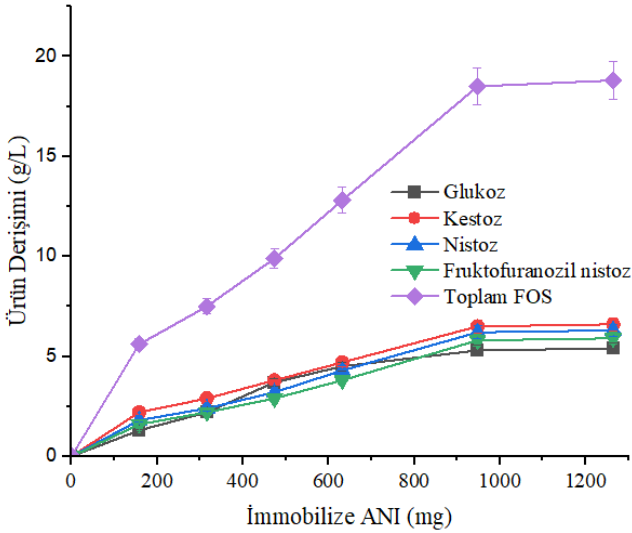


Şekil 10. İmmobilize ANI'nın depolama kararlılığı

3.7. İmmobilize ANI'dan FOS üretimi

3.7.1. İmmobilize ANI miktarının FOS üretimine etkisi

Kütle/hacimce % 2'lik 5 mL inülin çözeltisi farklı miktarlarda immobilize ANI ile optimum pH (6.0) ve optimum sıcaklıkta (60 oC) bir saat reaksiyona sokularak ürün bileşimi incelendiğinde immobilize ANI miktarı arttıkça ana ürün olan bütün FOS bileşenleri kestoz, nistoz ve frukofuranozil nistoz ile yan ürün olan glukoz derişimi önce doğrusal olarak artmakta ve daha sonra sabit kalmaktadır (Şekil 11). Örneğin, immobilize ANI miktarı 158 mg olduğunda oluşan toplam FOS derişimi 6 g/L civarındayken immobilize ANI miktarı 948 mg'a yükseltildiğinde FOS derişimi yaklaşık 18 g/L'ye yükselmiş ve 1264 mg immobilize ANI kullanıldığında FOS derişimi değişmemiştir. Bu sonuca göre FOS üretiminde optimum immobilize enzim miktarının 948 mg olduğu



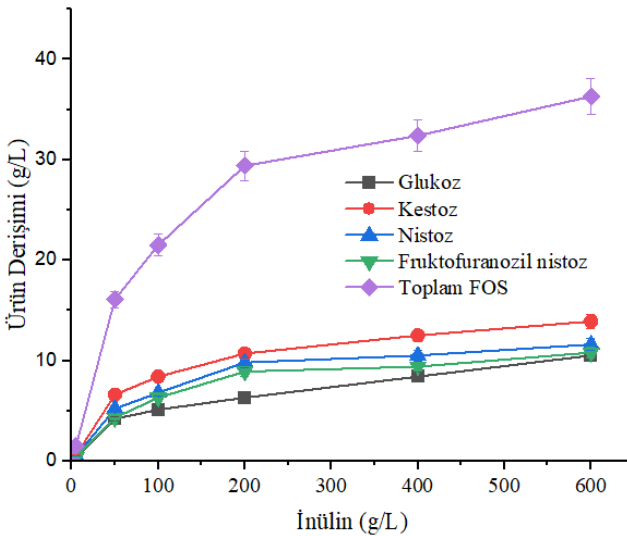
Şekil 11. İmmobilize ANI miktarının FOS üretimine etkisi.

anlaşılmış ve daha sonraki deneylerde bu miktarda immobilize enzim kullanılmıştır.

3.7.2. İnülin derişiminin FOS üretimine etkisi

Farklı derişimlerde (5, 50, 100, 200, 400 ve 600 g/L) inülin çözeltileri 948 gram immobilize ANI ile optimum pH (6.0) ve optimum sıcaklıkta (60 °C) bir saat reaksiyona sokularak ürün bileşimi incelendi.

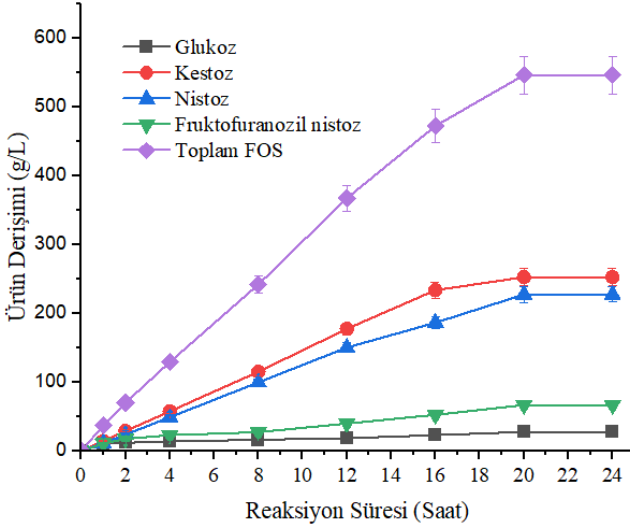
Şekil 12'ye bakıldığında inülin derişimine karşılık, FOS üretiminin klasik Michaelis-Menten Grafiğine uygun bir profil çizdiği görülmektedir. Örneğin, 5 g/L inülin kullanıldığında yaklaşık 2 g/L olan toplam FOS derişimi elde edilmesine karşılık 200, 400 ve 600 g/L inülin kullanıldığında elde edilen toplam FOS derişimi sırasıyla; 30, 32 ve 36 g/L'ye yükselip sabit kalmıştır. Bu sonuca göre en uygun inülin derişiminin 600 g/L olduğuna karar verilerek sonraki deneyde bu derişimde inülin çözeltisi kullanılmıştır.



Şekil 12. İnülin derişiminin FOS üretimine etkisi.

3.7.3. Reaksiyon süresinin FOS üretimine etkisi

600 g/L inülin çözeltisi ile 948 g immobilize ANI optimum koşullarda (pH 6.0 ve sıcaklık 60 °C) reaksiyona sokularak ürün bileşimi 24 saat boyunca izlendi. Şekil 13 incelendiğinde, 16. saate kadar bütün FOS bileşenleri doğrusal olarak artmış ve daha sonra artış hızı yavaşlayarak 20. saatte sabitlenmiştir. FOS üretim koşullarının optimize edilmesiyle 20 saatlik reaksiyon sonunda % 91.15 dönüşüm oranıyla 546.9 g/L derişimde FOS üretildi. İnulinden FOS üretiminde ulaşılan bu oran, daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarla (200 g/L – 540 g/L) karşılaştırıldığında endüstriyel FOS üretimi için en yüksek orandır.



Şekil 13. Reaksiyon süresinin FOS üretimine etkisi.

4. SONUÇLAR

Bu çalışmada immobilizasyon koşulları optimize edilerek, ANI % 100 bağlanma verimi ve % 82.6 aktivite verimi ile c-MWCNT üzerine kovalent olarak immobilize edilmiştir. İmmobilizasyon, ANI'nın optimum pH'sını (5.5-6.5) ve optimum sıcaklığını (55-65 °C) değiştirmemiştir. İmmobilizasyon, K_m sabitini 662.3 g/L'den 699.3 g/L'ye yükseltirken, V_{max} 'ı 671.1 $\mu\text{mol} / \text{mg.dk}$ 'dan 568.2 $\mu\text{mol/mg.dk}$ 'ya düşürmüştür. İmmobilize enzim, optimum koşullarda yirmi kez tekrarlanan kullanım ve 30 günlük depolama süresince aktivitesini kaybetmemiş, yüksek bir kullanım ve depolama kararlılığı göstermiştir. İmmobilize ANI kullanılarak 20 saat sonunda 600 g/L inülin çözeltisinden % 91.15 dönüşüm oranıyla 546.9 g/L FOS şurubu üretilmiştir. Literatürde yer alan önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında, bu çalışmada elde edilen immobilize ANI'nın, endüstriyel olarak inülinde FOS şurubu üretiminde kullanılabileceği söylenebilir.

TEŞEKKÜRLER

Yazarlar, bu çalışmayı, TOVAG 219O034 proje kodu ile 1002-A Hızlı Destek kapsamında finansal olarak destekleyen TÜBİTAK'A

candan teşekkür ederler. Yazarlar ayrıca, bu çalışmada kullanılan *Aspergillus niger* inülinaz enzimini ücretsiz numune olarak gönderen Bio-Cat firmasına (Troy, Amerika Birleşik Devletleri) teşekkürü borç bilirlir.

5.KAYNAKLAR

- Ansari, S.A., Satar, R., Chibber, S., Khan, M.J., 2013. Enhanced stability of *Kluyveromyces lactis* β -galactosidase immobilized on glutaraldehyde modified multiwalled carbon nanotubes, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 97, 258–263.
- Barbosa, O., Ortiz, C., Berenguer-Murcia, Á., Torres, R., Rodrigues, R.C., Fernandez-Lafuente, R. 2014. Glutaraldehyde in biocatalysts design: a useful crosslinker and a versatile tool in enzyme immobilization, *Rsc Advances*, 4(4), 1583-1600.
- Beran, M., Pinkrova J., Urban M., Drahorad, J., 2016. Immobilisation of endoinulinase on polyhydroxybutyrate microfibrils, *Czech Journal of Food Sciences*, 34(6), 541–546.
- Bradford, M.M., 1976. A Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding, *Analytical Biochemistry*, 72, 248–254.
- Cao, L., 2006. Introduction: immobilized enzymes: past, present and prospects, In: Cao, L. (ed.) *Carrier-bound immobilized enzymes*, Weinheim, WILEY-VCH Verlag GmbH Co. KGaA.
- Chen, H., Zhang, Q., Dang, Y., Shu, G. 2013. The effect of glutaraldehyde cross-linking on the enzyme activity of immobilized β -galactosidase on chitosan bead, *Advance Journal of Food Science and Technology*, 5(7), 932-935.
- Coşkun, T. 2006. Pro-, Pre- ve Sinbiyotikler, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 49, 128-14.
- Demirci, M., Sağdıç, O., Çavuş, M., Pehlivanoglu, H., Çağlar, M.Y., Yılmaz, M.T., 2017. Prebiyotik Oligosakkaritlerin Kaynakları, Üretimleri ve Gıda Uygulamaları, *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 6, 20-31.
- Dos Santos, J.C.S.; Barbosa, O., Ortiz, C., Berenguer-Murcia, A., Rodrigues, R.C., Fernandez-Lafuente, R., 2015. Importance of the support properties for immobilization or purification of enzymes, *Chem Cat Chem*, 7(16), 2413–2432.
- Drevon, G.F., 2002. Enzyme Immobilization Into Polymers and Coatings, Ph. D Thesis, *University of Pittsburgh*, 1-245.

- Garlet, T.B., Weber, C.T., Klaic, R., Foletto, E.L., Jahn, S.L., Mazutti, M.A., Kuhn, R.C. 2014. Carbon nanotubes as supports for inulinase immobilization, *Molecules*, 19, 14615-14624.
- Garuba, E.O. and Onilude, A., 2018. Immobilization of thermostable exo-inulinase from mutant thermophilic *Aspergillus tamarii*-U4 using kaolin clay and its application in inulin hydrolysis, *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 16(2), 341-346.
- Gibson, G.R., 2004. Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept), *Clinical Nutrition Supplements*, 1(2), 25-31.
- Guisan, J.M., 2013. Immobilization of Enzymes and Cells, *New opportunities for immobilization of enzymes*, Third ed., Totowa, NJ, Humana
- Ishibashi, N. and Shimamura, S., 1993. Bifidobacteria: Research and development in Japan, *Food Technol*, 47, 126-135.
- Jamie, A., Alshami, A.S., Maliabari, Z.O., Ateih, M.A., Al Hamouz, O.C.S., 2016. Immobilization and enhanced catalytic activity of lipase on modified MWCNT for oily wastewater treatment, *Environmental Progress Sustainable Energy*, 35(5), 1-9.
- Karimi, M., Chaudhury, I., Jianjun, C., Safari, M., Sadeghi, R., Habibi-Rezaei, M., Kokini, J., 2014. Immobilization of endo-inulinase on non-porous aminofunctionalized silica nanoparticles, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 104 (2014) 48–55.
- Lamprecht, S.A., Lipkin, M., 2003. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: Molecular mechanisms, *Nat. Rev. Cancer*, 3, 601-614.
- Martin, M.T., Plou, F.J., Alcalde, M., Ballesteros, A., 2003. Immobilization on Eupergit C of cyclodextrin glucosyltransferase (CGTase) and properties of the immobilized biocatalyst, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 21(4-6), 299-308.
- Miller, G.L., 1959. Use of dinitrosalicylic acid reagent for determination of reducing sugar, *Analytical Chemistry*, 31, 426-428.
- Mohamed, T.M., El-Souod, S.M.A., Ali, E.M., El-Badry, M.O., El-Keiy, M.M., Aly, A.S., 2014. Immobilization and characterization of inulinase from *Ulocladium atrum* on nonwoven fabrics, *Journal of Biosciences*, 39(5), 785-793.

- Oliveira Kuhn, G., Rosa, C.D., Silva, M.F., Treichel, H., de Oliveira, D., Oliveira, J.V., 2013. Synthesis of fructooligosaccharides from *Aspergillus niger* commercial inulinase immobilized in montmorillonite pretreated in pressurized propane and LPG, *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 169 (3), 750-760.
- Oliveira Kuhn, G., Silva, M.F., Mulinari, J., Golunski, S., Dallago, R.M., Rosa, C.D., Valério, A., Oliveira, D., Oliveira, J.V., Mossi, A.J., Treichel, H., 2016. *Aspergillus niger* inulinase immobilized in polyurethane foam and treated in pressurized LPG: A potential catalyst for enzymatic synthesis of fructooligosaccharides, *Biocatalysis and Biotransformation*, 291-294.
- Oliveira, R.P.Z., Perego, P., Oliveira, M.N., Converti, A., 2011. Effect of inulin as prebiotic and synbiotic interactions between probiotics to improve fermented milk firmness, *Journal of Food Engineering*, 107 (1) 36–40.
- Reddy, B.S., 1998. Prevention of colon cancer by pre- and probiotics: evidence from laboratory studies, *British Journal of Nutrition*, 80, 219-223.
- Rolim, P.M., 2015. Development of prebiotic food products and health benefits, *Food Science and Technology (Campinas)*, 35(1), 3-10.
- Segel, I.H., 1975. Biochemical calculations, how to solve mathematical problems in general biochemistry, 2th Ed, *John Wiley & Sons*, New York, 208-214.
- Silva, M.F., Golunski, S.M., Rigo, D., Mossi, V., Kuhn, G., Marco Di Luccio, J., Débora de Oliveira, H.T., 2013. Fructooligosaccharides production using inulinase of *Aspergillus niger* after treatment with fluid pressurized in two different means, In III Iberoamerican Conference on Supercritical Fluids Cartagena de Indias (Colombia) (pp. 1-7).
- Singh, R.S., Chauhan, K., Kennedy, J.F., 2019. Fructose production from inulin using fungal inulinase immobilized on 3-aminopropyltriethoxysilane functionalized multiwalled carbon nanotubes, *International Journal of Biological Macromolecules*, 125, 41–52.

- Sirisha, V.L., Jain, A., Jain, A., 2016. Enzyme immobilization: an overview on methods, support material, and applications of immobilized enzymes, *Advances in Food and Nutrition Research*, 79, 179-211
- Smalla, K., Turkova, J., Coupek, J., Hermann, P., 1988. Influence of salts on the covalent immobilization of proteins to modified copolymers of 2-hydroxyethyl methacrylate with ethylene dimethacrylate, *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 10, 21-31.
- Soderberg, T., 2021. Hemiacetals, Hemiketals and Hydrates, [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Book%3A_Organic_Chemistry_with_a_Biological_Emphasis_v2.0_\(Soderberg\)/10%3A_Nucleophilic_Carbonyl_Addition_Reactions/10.03%3A_Hemiacetals_Hemiketals_and_Hydrates](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Book%3A_Organic_Chemistry_with_a_Biological_Emphasis_v2.0_(Soderberg)/10%3A_Nucleophilic_Carbonyl_Addition_Reactions/10.03%3A_Hemiacetals_Hemiketals_and_Hydrates) [Erişim Tarihi: 28 Ağustos 2021].
- Tanriseven, A. and Aslan, Y., 2005. Immobilization of pectinex ultra SP-L to produce fructooligosaccharides, *Enzyme and Microbial Technology*, 36 (2005) 550–554.
- Torabizadeh, H. and Mahmoudi A., 2018. Inulin hydrolysis by inulinase immobilized covalently on magnetic nanoparticles prepared with wheat gluten hydrolysates, *Biotechnology Reports*, 17 (2018), 97-103.
- Yewale, T., Singhal, S.S., Vaidya, A.A., 2013. Immobilization of inulinase from *Aspergillus niger* NCIM 945 on chitosan and its application in continuous inulin hydrolysis, *Source Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 96-101,
- Zaak, H., Peirce, S., De Albuquerque, T.L., Sassi, M., Fernandez-Lafuente, R., 2017. Exploiting the versatility of aminated supports activated with glutaraldehyde to immobilize β -galactosidase from *Aspergillus oryzae*, *Catalysts*, 7(9), 250.
- Zhang, D.H., Yuwen, L.X., Peng, L.J., 2013. Parameters affecting the performance of immobilized enzyme, *Journal of Chemistry*, 1-7.
- Zniszczoł, A., Herman, A.P., Szymanska, K., Mrowiec-Białon, J., Krzysztof, Z., Walczak, Jarzebski, A., Boncel, S., 2016. Covalently immobilized lipase on aminoalkyl, carboxy and hydroxy-multi-

wall carbon nanotubes in the enantioselectivesynthesis of solketal,
Enzyme and Microbial Technology, 87-88, 61–69.

BÖLÜM 6

GRAFEN OKSİT VE TÜREVLERİ ÜZERİNE ENZİM İMMOBİLİZASYON ÇALIŞMALARI VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Doç. Dr. Yakup ASLAN¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18039264>

¹Siirt Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü Kezer Kampüsü, 56100, Siirt, Türkiye, dr_yakup@siirt.edu.tr, ORCID: 0000-0001-9668-9559

1.GİRİŞ

Enzimler, canlı sistemlerde biyokimyasal reaksiyonları gerçekleştiren biyolojik katalizörlerdir. Biyoteknoloji ve moleküler ayırma tekniklerindeki gelişmeler sayesinde, enzimler artık canlı sistemlerden çıkarılıp saflaştırılmakta ve teşhis ve tedavi gibi tıbbi uygulamaların yanı sıra gıda, kimya, tekstil, ilaç ve deterjan gibi endüstriyel uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Sirisha et al., 2016, Wohlgemuth, 2010)

Endüstriyel enzimler bitkisel ve hayvansal kaynaklardan elde edilebilmesine rağmen, aşırı pH'larda ve yüksek sıcaklıklarda daha yüksek aktiviteleri ve daha yüksek stabiliteyi nedeniyle genellikle bakteri, maya ve küf mantarlarından üretilirler (Illanes et al., 2012). Enzimler, endüstriyel uygulamalarda gerçekleştirilen biyokimyasal reaksiyonları, kimyasal katalizörlere göre daha ılımlı koşullarda gerçekleştirirler (Guisan, 2013). Ayrıca, enzimatik reaksiyonlar daha az adım gerektirir ve tehlikeli kimyasallara ve çözücülere ihtiyaç duymayabilir ve böylece süreçleri daha ucuz ve çevre dostu hale getirir (Cowan and Fernandez-Lafuente, 2011).

Enzimler endüstriyel uygulamalarda çoğunlukla çözünür formda kullanılır. Çözünebilir enzimleri üründen ayırmak çok zor ve pahalı olduğundan, belirli bir çözünür enzim örneği endüstriyel bir uygulamada yalnızca bir kez kullanılabilir (Ahmad and Sardar, 2015). Ayrıca, genellikle aşırı pH ve yüksek sıcaklık gerektiren uygulamalarda kararlılıklarını ve aktivitelerini uzun süre koruyamazlar ve sürekli üretim süreçlerine uygun olmadıkları için yalnızca kesikli işlemlerde kullanılabilirler. Enzimler genellikle pahalı olduğundan, endüstriyel uygulamalarda çözünür enzim kullanımı ürün maliyetini artırır. Tıbbi uygulamalar hariç, (Tamer M et al., 2016). Çözünebilir enzimlerin bu dezavantajlarının üstesinden gelmenin en etkili yolu immobilize enzimler kullanmaktır. Bu bölümde nanomateryallerin tanımı, sınıflandırılması, fiziksel ve kimyasal özelliklerinin karşılaştırılması, enzim immobilizasyonu için matris olarak kullanılan klasik materyallere kıyasla avantajları ve nano immobilize enzimlerin uygulamaları ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

2.1. Enzim İmmobilizasyonu

Enzim immobilizasyonu, enzim moleküllerinin kimyasal bağlarla katı bir destek yüzeyine bağlanarak veya bir jel matris ağında hapsedilerek hareketlerinin sınırlandırılması olarak tanımlanabilir (Sirisha et al., 2016). Enzim immobilizasyonu için en önemli ve yaygın olarak kullanılan tekniklerden biri, enzimlerin reaksiyon ortamında çözünmeyen katı bir taşıyıcıya bağlandığı kovalent bağlamadır (Jesionowski et al., 2014).

Enzim immobilizasyonunun önemini anlamak için, doğal sistemlerdeki enzimlerin genellikle hücre zarına bağlı, yüksek stabilite ve aktivite gösteren immobilize enzimler olarak var olduğunu belirtmek faydalıdır (Celik et al., 2018). İmmobilizasyonun en büyük avantajı, çeşitli reaksiyon koşulları altında biyomoleküllerin stabilitesini önemli ölçüde iyileştirmesi ve ardışık katalitik döngüler boyunca biyomoleküllerin yeniden kullanılabilirliğini artırmasıdır (Zhang et al., 2015). Dahası, enzim moleküllerine bağlandıktan sonra, katalizörler homojen formdan heterojen forma dönüşür, bu da biyokatalitik sistemin reaksiyon karışımından kolayca ayrılmasını kolaylaştırır ve daha yüksek saflıkta ürünlerle sonuçlanır (Marzadori et al., 1998, Mateo et al., 2007).

2.2. Enzim İmmobilizasyonunun Tarihçesi

İmmobilize biyokatalizörlerin geliştirilmesi dört aşamada özetlenebilir. İlk aşamada, yirminci yüzyılın başlarında, hareketsizleştirilmiş mikroorganizmalar sirke üretimi ve atık suyun berraklaştırılması için kullanılıyordu (Hartmeier, 1988). Öte yandan, ilk hareketsizleştirilmiş enzim, sakarozdan invert şeker üretiminde kullanılan invertazdı (Nelson and Griffin, 1916). Modern enzim hareketsizleştirmesinin tarihi 1940'ların sonlarına kadar uzanmasına rağmen, erken dönem çalışmalarının çoğu, disiplinin diğer dergilerinde yayınlandığı için biyokimyacılar tarafından büyük ölçüde göz ardı edildi (Cao, 2006). 1960'ların başında hareketsizleştirilmiş enzimler üzerine yapılan öncü çalışmalar mevcut teknolojilerin temelini oluşturduğundan, bu alanda 10.000'den fazla makale ve patent yayınlandı (Tosa et al., 1966). İkinci aşamada, yalnızca tek immobilize enzimler kullanıldı, ancak 1970'lerde kofaktör rejenerasyonu ve canlı hücreler kullanılarak

iki enzim reaksiyonu olan daha karmaşık sistemler geliştirildi (Brodelius and Mosbach, 1987). Örnek olarak, L-amino asit dehidrogenaz ile stereoselektif indirgeyici aminasyon ile α -keto asitlerden L-amino asitlerin üretilmesine başvurulabilir. İşlem, NADH'de tüketimi ve ikinci enzim katalizli reaksiyon olan koenzim rejenerasyonu, amini formik asidin karbondioksite enzimatik oksidasyonu ve NAD^+ 'nın NADH'ye indirgenmesiyle birleştirilerek dehidrogenazı oluşturur. Son zamanlarda, geçtiğimiz birkaç on yılda, immobilize enzim teknolojisi klinik, endüstriyel ve çevresel örneklerle ilgili uygulamalarla ilgili çok disiplinli bir araştırma alanı haline geldi (Khan and Alzohairy, 2010). İmmobilize bir enzim sisteminin ana bileşenleri şunlardır: enzim, enzimin desteği ve bağlanması. Katı faz, katı destek, destek, taşıyıcı ve matris terimleri eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (Brena et al., 2013).

2.4. Enzim İmmobilizasyonunda Kullanılan Klasik Yöntemler

Şekil 1'de görüldüğü gibi enzim immobilizasyonunda kullanılan klasik yöntemler genel olarak dört sınıfa ayrılmıştır: 1. Adsorpsiyon, 2. Kovalent bağlama, 3. Tuzaklama/Kapsülleme, 4. Çapraz bağlama (Nguyen and Kim, 2017, Tamer M et al., 2016). İmmobilizasyon tekniklerinin geliştirilmesiyle bu dört sınıf da alt sınıflara ayrılmıştır (Cao, 2006, Nguyen and Kim, 2017, Sirisha et al., 2016).

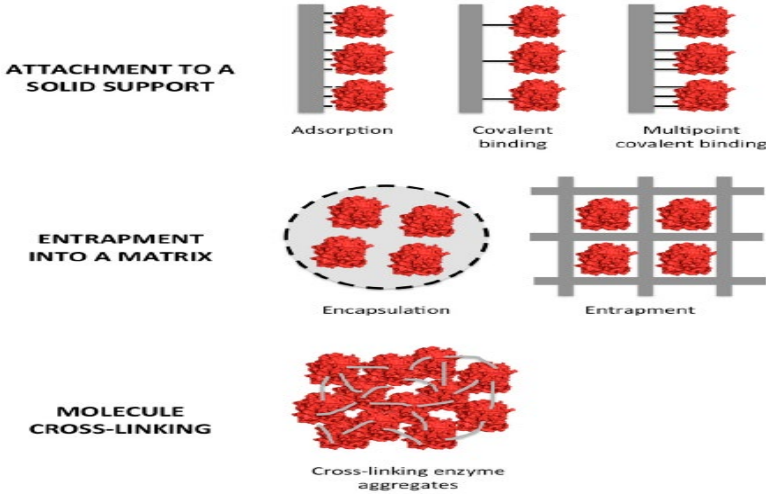
2.4.1. Adsorpsiyon

Enzim immobilizasyon yöntemlerinden ilki adsorpsiyondur (Cao, 2006). Bu yöntemde, enzim molekülleri hidrofobik etkileşimler ve çeşitli tuz köprülerinin oluşumuyla destek matrisinin yüzeyine bağlanır. Oluşan bağlar zayıf kuvvetlerdir, çoğunlukla elektrostatik, van der Waals kuvvetleri, iyonik bağ ve hidrojen bağı etkileşimleridir. Bu kuvvetler çok zayıf olsa da, matrise çok sayıda enzim molekülü yüklemek için yeterlidir (Tamer M et al., 2016).

İşlem, destek matrisinin enzimle (Sirisha et al., 2016) optimum pH, iyonik şiddet vb. koşullarda bir süre askıya alınmasını içerir (Tamer M et al., 2016). Bu yöntem, enzim ve matrise zarar vermemesi, kolay, ucuz, hızlı ve yenilenebilir olması gibi avantajlar sağlamasına rağmen, enzimin matristen kolayca sızması nedeniyle aktivitenin hızlı bir şekilde kaybolması nedeniyle endüstriyel uygulamalarda çok önemli bir dezavantaja sahiptir (Brena et al., 2013, Brodelius and Mosbach, 1987, Cao, 2006, Tamer M et al., 2016).

2.4.2. Kovalent Bağlanma

Bu yöntem enzim ile destek materyali arasında kovalent bağ oluşumudur (Kok et al., 2001). Enzim ile matris arasındaki kovalent bağ oluşumu, enzimin amino asit kalıntılarının yan zincirindeki fonksiyonel gruplar ile matris üzerinde bulunan reaktif gruplar arasında meydana gelir (D'souza, 1999). Ancak enzim moleküllerinin aktif bölgesinde bulunan amino asit kalıntılarında fonksiyonel grupların bulunması, immobilize edilmiş enzimin aktivitesinin azalmasına yol açar. Bu nedenle, enzimin substratı eklenerek aktif bölge amino asit kalıntılarının fonksiyonel grupları bloke edilerek etkili immobilize enzim aktiviteleri elde edilebilir (Pierre et al., 2006). Kovalent immobilizasyon yöntemleri, üründe enzimin bulunmamasının kesin bir gereklilik olduğu durumlarda kullanılır (Kok et al., 2001).



Şekil 1. Enzim immobilizasyonu için klasik yöntemler (Graebin et al., 2016).

Enzim molekülleri, destek üzerinde bulunan reaktif gruplara (örneğin amino, amid, karboksil, hidroksil grupları) doğrudan bağlanabileceği gibi, çeşitli kimyasal reaksiyonlar (örneğin diazotizasyon, Schiff bazı, imin bağı oluşumu) yoluyla matrise yapay olarak bağlanan bir ara kol aracılığıyla da bağlanabilir (Dwevedi, 2016). Sınırlı enzim hareketliliği, enzim aktivitesinin azalması, hücrelerin immobilizasyonunda daha az etkili olması ve yenilenemez olması gibi dezavantajları olmasına rağmen, kovalent bağlama yönteminin güçlü bağlanma, yüksek ısı kararlılığı, daha uzun süre saklanabilirlik, yüzlerce kez tekrar kullanılabilirlik gibi avantajları da vardır (Es et al., 2015).

2.4.3. Tuzaklama/Kapsülleme

Tuzaklama/kapsülleme yöntemi, enzimin substrat ve ürünlerin geçişine izin veren ancak enzimi koruyan bir polimerik ağ veya kapsüller içinde hapsedilmesine dayanır (O'Driscoll, 1976). En kolay immobilizasyon tekniklerinden biri, enzimlerin bir jel ağı veya kapsüller içinde hapsedilmesidir. Kalsiyum aljinat son yıllarda immobilizasyon destek materyali olarak dikkat çekmiştir. Çeşitli hücre tipleri, hücre altı organellerin, çok bileşenli sistemlerin ve enzimlerin immobilizasyonu için kullanılmıştır. Jel formundaki bu matrisin fizikokimyasal özellikleri, jelde tutulan biyolojik olarak aktif maddenin hapsedilme reaksiyonları

üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bir matris seçerken kritik parametre gözenek boyutudur (Zaborsky, 1976). Ancak adsorpsiyon tekniği ile adsorpsiyon ve kovalent bağlanma arasındaki fark, enzimin hareket halinde bir jel kafes yapısı ile sınırlı olması ancak çözeltide serbest olmasıdır (Mohy Eldin, 2005). Jel kafesinin gözenek boyutu, enzim veya hücre kaybını önleyecek kadar sıkı bir yapıya sahip olmasını ve ayrıca substrat ve ürünün serbestçe hareket etmesini sağlayacak şekilde kontrol edilir. Destek, kütle transferini engelleyebilir ve zararlı hücreler, proteinler, enzimler ve immobilize edilen biyokatalizörler arasındaki etkileşimi engelleyebilir; ancak bunun ciddi reaksiyon kinetiği etkileri olabilir (Brodellu, 1985, O'Driscoll, 1976).

2.4.4. Çapraz bağlama

Bu immobilizasyon yöntemi yalnızca enzime bağlıdır ve destek gerektirmez ve enzimi (veya hücreleri) birleştirerek büyük, üç boyutlu karmaşık bir yapı hazırlamak için kimyasal veya fiziksel olarak uyumludur (Ms et al., 2016). Kimyasal çapraz bağlama normalde, örneğin glutaraldehit ve toluen diizosiyanat gibi iki veya çok işlevli bir reaktif aracılığıyla hücreler veya enzimler arasında kovalent bağ oluşumunu içerir. Ancak, zararlı maddeler nedeniyle bu yöntemde birçok enzim ve canlı hücre için sınırlayıcı faktörler kullanılabilir. Tek enzimin çapraz bağlanması nedeniyle bulunabilecek ani sorunları en aza indirmek için hem albümin hem de jelatin kullanılmıştır.

2.3. Enzim İmmobilizasyonunda Matris Olarak Kullanılan Materyaller

Yirminci yüzyılın başından bu yana, enzim immobilizasyonu çalışmaları üzerine binlerce araştırma makalesi, patent ve yüzlerce kitap yayınlanmış olup, bu çalışmalarda çok çeşitli doğal veya sentetik polimerler, inorganik ve kompozit veya hibrit materyaller enzim immobilizasyonu için matris olarak kullanılmıştır. Enzim immobilizasyonu için matris olarak kullanılan materyaller iki sınıfa ayrılabilir: klasik materyaller ve yeni materyaller (Zdarta et al., 2018).

2.3.1. Klasik Materyaller

Hem inorganik hem de organik kökenli çok çeşitli materyaller, biyokatalizörler için etkili destekler olarak kabul edilmiş ve bu çalışma kapsamında Klasik materyaller olarak sınıflandırılmıştır. Klasik materyaller son yıllarda daha az sıklıkla uygulanmış olsa da, enzimlerin immobilizasyonu için kullanılan önemli bir materyal grubu olmaya devam etmektedir (Zdarta et al., 2018).

2.3.2. Yeni Materyaller

İmmobilize enzimlerin pratik uygulama olanakları artmaya devam etmektedir. Bu nedenle, belirli enzimlere göre istenen özelliklere sahip yeni materyallerin keşfi ve kullanımı son zamanlarda çok önemli hale gelmiştir. Hem organik hem de inorganik olan bu materyaller, olağanüstü termal ve kimyasal kararlılık ve çok iyi mekanik özellikler ile karakterize edilir. Dahası, bu destek materyalleri, genellikle nano ölçekte, enzimlerle kullanıma uygun, kontrol edilebilir parçacık boyutlarına sahip çeşitli morfolojik formlarda üretilir. Dahası, bu materyaller, enzimlerin bağlanmasını ve yüzey modifikasyonunu artıran proteinlerin kimyasal gruplarına karşılık gelen çeşitli fonksiyonel gruplara sahiptir (Singh et al., 2016). Bununla birlikte, son on yılda, her iki kompozit öncül türünün özelliklerini birleştiren ve böylece avantajlarını en üst düzeye çıkaran hibrit ve kompozit materyallere bilimsel ilgi gösterilmiştir (Grigoras, 2017). Böylelikle, hem yeni materyallerin matris olarak kullanılması hem de enzim immobilizasyonunda yeni tekniklerin kullanılmasıyla, immobilize edilen enzimlerin katalitik etkinliği artmakta ve reaksiyon ürünlerinin saflığı ve kalitesi, geleneksel materyaller kullanılarak inaktif enzimlerle katalizlenen prosedürlere kıyasla artmaktadır.

2.5. Enzim immobilizasyonu için taşıyıcı ve yöntem seçimi

Seçilecek taşıyıcının inertlik, mekanik dayanıklılık, kararlılık, rejenerasyon yeteneği, aktiviteyi artırma yeteneği, yan ürün inhibisyonunu önleme, mikrobiyal saldırıya karşı direnç (Singh, 2012), toksik olmama, yüksek enzim yükleme kapasitesi, her türlü reaktöre uyumluluk (Katchalski-Katzir and M Kraemer, 2000), biyouyumluluk ve düşük maliyet (Buchholz and Klein, 1987, Brodelius and Mosbach,

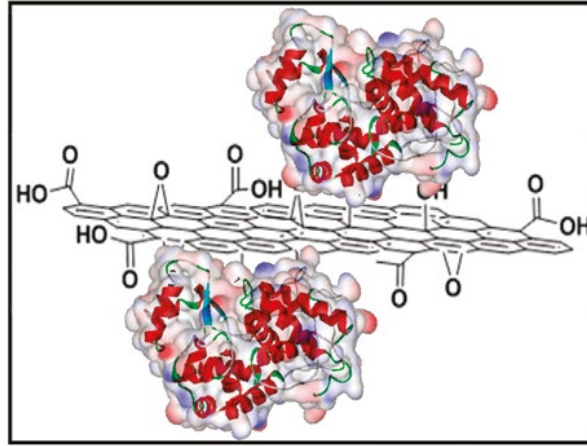
1987, Khan and Alzohairy, 2010). Katı desteklerde immobilizasyon yerleşik bir teknoloji olmasına rağmen, (Brena et al., 2013). Her yöntemin kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır. Bu nedenle pratikte, planlanan uygulamalara göre her enzimin immobilizasyonu için uygun bir matris ve yöntem bulmak önemlidir (Tamer M et al., 2016).

3. ENZİM İMMOBİLİZASYON DESTEĞİ OLARAK GRAFEN OKSİT VE TÜREVLERİ

Şekil 2'de görüldüğü gibi, grafen oksit (GO), her iki yüzeyinde hidroksil, karboksil, epoksit gibi oksijen içeren fonksiyonel gruplar taşıyan tek bir grafen tabakasından oluşur. GO, tabakanın her iki tarafında çok büyük bir özgül yüzey alanına (2.630 m²/g) sahip olduğundan, yüksek miktarda enzim yüklemesine izin verir (Stoller et al., 2008). Enzimler, GO üzerinde van der Waals kuvvetleri, hidrojen bağları, elektrostatik etkileşimler ve 1-Etil-3-(3'-dimetilaminopropil) karbodiimid, HCl (EDAC, HCl) ve N-hidroksisüksinimid (NHS) gibi birleştirme reaktifleri kullanılarak kovalent bağlanma yoluyla immobilize edilmiştir (Zhang et al., 2010). Amino asit kalıntılarının amino grupları, enzim moleküllerinde GO yüzeyindeki karboksil gruplarıyla kovalent amit bağları oluşturabilir, ancak kuplaj reaktifleri kullanılmadığı sürece bu reaksiyon genellikle çok yavaş gerçekleşir (Gao and Kyrtzis, 2008). Yukarıda belirtilen avantajlara rağmen, enzimlerin GO üzerine immobilizasyonu ile ilgili yalnızca birkaç çalışma yayınlanmıştır. Sonuç olarak, farklı teknikler kullanılarak diğer enzimlerin GO üzerine immobilizasyonu hala açık bir araştırma alanıdır.

3.1. Grafen oksit ve türevleri üzerine immobilizasyon çalışmaları

Tablo 1'de sunulan çalışmalar incelendiğinde, GO tabanlı nanomateryallerin farklı enzim sınıflarına geniş bir uyumluluk gösterdiği ve hem kovalent bağlama hem de adsorpsiyon yöntemleriyle yüksek aktivite verimleri sağladığı görülmektedir.



Şekil 2. GO ile hareketsizleştirilmiş HRP'nin çizimi (Zhang et al., 2010) (American Chemical Society Publications'ın izniyle)

Tablo 1. GO ve türevleri üzerine enzim immobilizasyonu çalışmaları

Enzim	Materyal	Metot	Aktivite verimi (%)	Tekrar Kullanım Sayısı (Kalan % aktivite)	Kaynak
<i>S. chromofuscus</i> Fosfolipaz D	Grafen oksit (GO) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂	Kovalent bağlama	84.4	10 (78.3)	(Shang et al., 2025)
L-asparajinaz (Leunase)	Grafen oksit (GO-Asp-Fe ₃ O ₄)	Kovalent bağlama	73.2	8 (80)	(Monajati et al., 2024)
<i>C. rugosa</i> lipaz	Magnetic GO	Kovalent bağlama	100	8 (76.5)	(Hou et al., 2024)
<i>C. rugosa</i> lipaz	Magnetic GO	Kovalent bağlama	40	8 (20)	(Pinto et al., 2023)
Cellic CTec 2 (Selülaz) (@Novozymes, Denmark)	Magnetic GO	Kovalent bağlama	40	8 (8)	(Pinto et al., 2023)
<i>A. oryzae</i> lipaz	Magnetic GO	Kovalent bağlama	75.9	8 (80.2)	(Yu et al., 2022)
<i>B. licheniformis</i> lipaz	Aktifleştirilmiş GO/kitosan/selüloz	Kovalent bağlama	88	10 (80)	(Badoei-Dalfard et al., 2022)
Cellic CTec 2 (@Novozymes, Denmark)	Magnetic GO	Kovalent bağlama	88	10 (70)	(Paz-Cedeno et al., 2021)
PersiManXyn1	Magnetic GO	Kovalent bağlama	100	15 (94)	(Ariaeenejad et al., 2021)
<i>E. coli</i> laktaz	Magnetic GO	Kovalent bağlama	152	20 (83.1)	(Li et al., 2021)
Horseradish peroksidazı	Magnetic GO	Kovalent bağlama	76.9	8 (68.1)	(Rong et al., 2019)
Dekstranaz	Magnetic GO	Kovalent bağlama	83.67	20 (85.78)	(Wang et al., 2019)
Horseradish peroksidazı	GO	Kovalent bağlama	80	12 (90)	(Sahu et al., 2019)
<i>C. boidinii</i> format dehidrojenaz	GO	Kovalent bağlama	86.7	8 (63.8)	(Lin et al., 2018)
Horseradish peroksidazı	İndirgenmiş GO	Kovalent bağlama	63.4	10 (70)	(Vineh et al., 2018)

Lakkaz	Magnetic GO	Kovalent bağlama	114	10 (89.4)	(Samak et al., 2018)
Horseradish peroksidazi	GO	Kovalent bağlama	38	10 (60)	(Besharati Vineh et al., 2018)
<i>C. rugosa</i> lipaz	GO	Adsorpsiyon	160	10 (85)	(Asmat and Husain, 2018)
<i>T. versicolor</i> Lakkaz	İndirgenmiş GO	Adsorpsiyon	112	10 (92.6)	(Patel et al., 2017)
<i>T. versicolor</i> Horseradish peroksidazi	İndirgenmiş GO	Adsorpsiyon	89.8	10 (92.6)	(Patel et al., 2017)
Naringinaz	Grafen	Adsorpsiyon	92.2	10 (85.51)	(Gong et al., 2017)
<i>A. niger</i> lipaz	GO nanokompozitler	Kovalent bağlama	88.5	11 (86)	(Asmat et al., 2017)
<i>T. versicolor</i> lakkaz	Manyetik GOX	Kovalent bağlama	97.9	11 (59.8)	(Chen et al., 2017)
<i>C. rugosa</i> lipaz	GO(GO/ZnO)	Adsorpsiyon	81	14 (90)	(Zhang et al., 2017)
<i>C. fumago</i> kloroperoksidaz	GO	Kovalent bağlama	93.68	8 (52)	(Ding et al., 2017)
<i>E. coli</i> BL21(DE3) γ -laktamaz	GO nanosheets	Kovalent bağlama	58.43	15 (70)	(Li et al., 2016)
<i>T. lanuginosus</i> ksilanaz	Süperparamanyetik demir oksit	Kovalent bağlama	88	10 (70)	(Royvaran et al., 2016)
<i>A. oryzae</i> β -galaktozidaz	Gr@Fe ₃ O ₄ NCs	Adsorpsiyon	89	8 (83)	(Khan et al., 2016)
<i>T. aestivum</i> α -Amilaz	Grafen tabakaları	Kovalent bağlama	85.16	10 (73)	(Singh et al., 2015)
<i>C. rugosa</i> lipaz	Pul pul dökülmüş grafen oksit (EGO)	Kovalent bağlama	816	30 (50)	(Patel et al., 2015)
<i>Porcine pancreatic</i> lipaz	GO-bazlı manyetik	Kovalent bağlama	97.9	10 (87)	(Shao et al., 2015)

3.1.1. Kovalent Bağlama Yönteminde Gözlenen Sonuçlar

Pek çok çalışmada kovalent bağlamanın adsorpsiyona kıyasla daha yüksek stabilite sağladığı görülmektedir. Örneğin, *S. chromofuscus* fosfolipazın GO-Fe₃O₄@SiO₂ üzerine immobilizasyonu ile % 84.4 aktivite korunumu elde edilmiş ve 10 tekrar kullanım sonunda aktivitenin % 78.3'ü korunmuştur (Shang et al., 2025). Bu durum, manyetik çekirdek-silika kabuk yapısının enzim için hem güçlü bir bağlama ortamı hem de geri kazanım kolaylığı sağladığını göstermektedir.

Benzer şekilde L-asparajinazın GO-Asp-Fe₃O₄ üzerine bağlanması, % 73.2 aktivite verimi ve 8 döngü sonunda % 80 aktivite kalımı ile yüksek performans göstermiştir (Monajati et al., 2024). Manyetik desteklerin tekrarlı kullanım stabilitesini belirgin biçimde artırdığı bu sonuçlar ile tutarlıdır.

C. rugosa lipazın manyetik GO taşıyıcılara immobilizasyonu, birden fazla çalışmada % 40–88 arasında değişen aktivite verimleriyle verilmiştir (Pinto et al., 2023, Hou et al., 2024). En yüksek stabiliteyi sağlayan çalışma, manyetik GO'nun uygun yüzey fonksiyonelleştirilmesine bağlanmıştır.

B. licheniformis lipazın aktive edilmiş GO/kitosan/sellüloz kompozitleri üzerine immobilizasyonu, % 88 aktivite verimi ve 10 döngü sonunda % 80 kalım ile yüksek performans göstermiştir (Badoei-Dalfard et al., 2022). Bu durum hibrit biyopolimer matrislerin enzim uyumluluğunu artırdığını göstermektedir.

3.1.2. Adsorpsiyon Yöntemi ile Elde Edilen Sonuçlar

Adsorpsiyon, kovalent bağlamaya göre daha kolay uygulanabilir olsa da enzim–taşıyıcı etkileşiminin zayıf oluşu nedeniyle stabilite genellikle daha düşüktür. Ancak bazı GO türevleri ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Örneğin *T. versicolor* lakkazın indirgenmiş GO üzerine adsorpsiyonu, % 82 aktivite verimi ve 10 döngü sonunda % 90 aktivite kalımı ile literatürdeki en başarılı adsorpsiyon çalışmalarından biridir (Patel et al., 2016). Bu sonuç, indirgenmiş GO'nun yüksek hidrofobik etkileşim ve π - π istiflenmesi sağlayarak lakkazı stabilize ettiğini göstermektedir.

C. rugosa lipazın GO üzerine adsorpsiyonu, nispeten daha düşük aktivite (yaklaşık % 49) ve orta düzeyde stabilite sağlamıştır (Asmat and Husain, 2018). Bu durum, lipazın hidrofobik doğasının GO yüzeyiyle tam uyum sağlayamamasıyla açıklanabilir.

3.1.3. Manyetik GO ve Nanokompozitlerin Genel Performansı

Tablo incelendiğinde manyetik GO'nun farklı enzimler üzerinde tutarlı şekilde yüksek stabilite sağladığı görülmektedir:

Horseradish peroksidaz / manyetik GO % 63.4 aktivite, % 70 stabilite (Vineh et al., 2018). *E. coli* laktaz / manyetik GO % 100 aktivite, % 80 stabilite (Li et al., 2021). Lakkaz / manyetik GO nanosheets % 58.43 aktivite, % 79 stabilite (Gao and Yan, 2016).

- Manyetik desteklerin avantajları şunlardır:
- Kolay geri kazanım → santrifüj veya mıknatısla hızlı ayrılma
- Yapısal dayanım → tekrar kullanımlarda taşıyıcı bütünlüğünün korunması
- Fonksiyonelleştirme kolaylığı → enzim için optimize yüzey kimyası

Bu nedenle manyetik GO, özellikle endüstriyel sürekli reaktörlerde tercih edilen bir taşıyıcı konumundadır.

3.1.4. En Yüksek Aktivite Verimleri

Bazı çalışmalar özellikle dikkat çekicidir:

Magnetic GO – Lakkaz (% 114) (Samak et al., 2018). GO-bazlı manyetik destek – *P. pancreatic* lipaz (% 97.9) (Shao et al., 2015). GO-O₂ nanosheets – *T. versicolor* lakkaz (% 93) (Patel et al., 2017). GO nanokompozitler – *A. niger* lipaz (%) 88 (Asmat et al., 2017).

Bu değerler, GO yüzeyinin enzim için hem yeterli bağlanma hem de düşük denatürasyon potansiyeli sunduğunu göstermektedir.

3.1.5. Tekrar Kullanım Stabilitesi Üzerine Yorum

Çoğu çalışma 10–14 döngü arasında test yapmış olup aktivite kalım oranları % 60–95 arasında değişmektedir.

Özellikle; Lakkaz – indirgenmiş GO (% 92.6) (Patel et al., 2017), Horseradish peroksidaz – GO (adsorpsiyon) (% 90) (Besharati Vineh et al., 2018). *P. pancreatic*a lipaz – manyetik GO (% 87) (Shao et al., 2015).

Bu değerler GO'nun: enzim–taşıyıcı bağlarının güçlü olduğunu, yüzeyin enzim konformasyonunu bozmadığını, tekrar kullanıma uygun stabilite sunduğunu göstermektedir.

4.SONUÇLAR

Genel sonuç olarak, GO ve türevleri çok geniş bir enzim yelpazesinde başarılı immobilizasyon performansı göstermektedir.

Manyetik GO, hem aktivite verimi hem de tekrar kullanım açısından en başarılı taşıyıcılardan biridir.

Kovalent bağlama, özellikle endüstriyel stabilite ve tekrar kullanım açısından adsorpsiyondan daha üstündür.

Adsorpsiyon yöntemi, indirgenmiş GO veya fonksiyonel yüzeylerde yüksek performans gösterebilmektedir.

En yüksek aktivite verimleri lakkaz, lipaz ve peroksidaz sınıfı enzimlerde elde edilmiştir.

Tüm çalışmalar, GO'nun yüksek yüzey alanı, fonksiyonel gruplar ve uyarlanabilir yüzey kimyası sayesinde enzim immobilizasyonunda geleceğe dönük çok güçlü bir platform sunduğunu göstermektedir.

5. KAYNAKLAR

- AHMAD, R. & SARDAR, M. 2015. Enzyme Immobilization: An Overview on Nanoparticles as Immobilization Matrix. *Biochemistry & Analytical Biochemistry*, 4 (2), 178-185.
- ARIAEENEJAD, S., MOTAMEDİ, E. & SALEKDEH, G. H. 2021. Application of the immobilized enzyme on magnetic graphene oxide nano-carrier as a versatile bi-functional tool for efficient removal of dye from water. *Bioresource Technology*, 319, 124228.
- ASMAT, S. & HUSAIN, Q. 2018. Exquisite stability and catalytic performance of immobilized lipase on novel fabricated nanocellulose fused polypyrrole/graphene oxide nanocomposite: characterization and application. *International journal of biological macromolecules*, 117, 331-341.
- ASMAT, S., HUSAIN, Q. & AZAM, A. 2017. Lipase immobilization on facile synthesized polyaniline-coated silver-functionalized graphene oxide nanocomposites as novel biocatalysts: stability and activity insights. *RSC Advances*, 7, 5019-5029.
- BADOEI-DALFARD, A., TAHAMI, A. & KARAMI, Z. 2022. Lipase immobilization on glutaraldehyde activated graphene oxide/chitosan/cellulose acetate electrospun nanofibrous membranes and its application on the synthesis of benzyl acetate. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 209, 112151.
- BESHARATI VINEH, M., SABOURY, A. A., POOSTCHI, A. A. & MAMANI, L. 2018. Physical adsorption of horseradish peroxidase on reduced graphene oxide nanosheets functionalized by amine: a good system for biodegradation of high phenol concentration in wastewater. *International Journal of Environmental Research*, 12, 45-57.
- BRENA, B., GONZALEZ POMBO, P. & BATISTA-VIERA, F. 2013. *Immobilization of Enzymes: A Literature Survey*.
- BRODELIU, P. 1985. In: Benjamin/Cummings Pub. Co., Advanced Book Program.

- BRODELIUS, P. & MOSBACH, K. 1987. Section II. Immobilization techniques for cells/organelles. *In: MOSBACH, K. (ed.) Methods in Enzymology*. London: Academic Press.
- BUCHHOLZ, K. & KLEIN, J. 1987. Characterization of immobilized biocatalysts. *Methods in Enzymology*, 135, 3-30.
- CAO, L. 2006. Introduction: Immobilized Enzymes: Past, Present and Prospects. *In: CAO, L. (ed.) Carrier-bound Immobilized Enzymes*.
- CELIK, C., TASDEMİR, D., DEMIRBAS, A., KATı, A., GUL, O. T., CIMEN, B. & OCSOY, I. 2018. Formation of functional nanobiocatalysts with a novel and encouraging immobilization approach and their versatile bioanalytical applications. *RSC Advances*, 8, 25298-25303.
- CHEN, J., LENG, J., YANG, X., LIAO, L., LIU, L. & XIAO, A. 2017. Enhanced performance of magnetic graphene oxide-immobilized laccase and its application for the decolorization of dyes. *Molecules*, 22, 221.
- COWAN, D. & FERNANDEZ-LAFUENTE, R. 2011. Enhancing the functional properties of thermophilic enzymes by chemical modification and immobilization. *Enzyme and microbial technology*, 49 (4), 326-346.
- D'SOUZA, S. 1999. Immobilized enzymes in bioprocess. *Current Science*, 69-79.
- DING, Y., CUI, R., HU, M., LI, S., ZHAI, Q. & JIANG, Y. 2017. Well-oriented bioarchitecture for immobilization of chloroperoxidase on graphene oxide nanosheets by site-specific interactions and its catalytic performance. *Journal of Materials Science*, 52, 10001-10012.
- DWEVEDI, A. 2016. Basics of Enzyme Immobilization. *In: DWEVEDI, A. (ed.) Enzyme Immobilization: Advances in Industry, Agriculture, Medicine, and the Environment*. Switzerland: Springer Nature.
- ES, I., VIEIRA, J. & AMARAL, A. 2015. Principles, techniques, and applications of biocatalyst immobilization for industrial application. *Applied microbiology and biotechnology*, 99 (5), 2065–2082.

- GAO, L. & YAN, X. 2016. Nanozymes: an emerging field bridging nanotechnology and biology. *Science China. Life Sciences*, 59, 400.
- GAO, Y. & KYRATZIS, I. 2008. Covalent Immobilization of Proteins on Carbon Nanotubes Using the Cross-Linker 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide—a Critical Assessment. *Bioconjugate Chemistry*, 19, 1945-1950.
- GONG, A., ZHU, C.-T., XU, Y., WANG, F.-Q., TSABING, D. A. K., WU, F.-A. & WANG, J. 2017. Moving and unsinkable graphene sheets immobilized enzyme for microfluidic biocatalysis. *Scientific Reports*, 7, 4309.
- GRAEBIN, N. G., SCHÖFFER, J. D. N., ANDRADES, D. D., HERTZ, P. F., AYUB, M. A. Z. & RODRIGUES, R. C. 2016. Immobilization of Glycoside Hydrolase Families GH1, GH13, and GH70: State of the Art and Perspectives. *Molecules*, 21, 1074.
- GRIGORAS, A. G. 2017. Catalase immobilization—A review. *Biochemical Engineering Journal*, 117, 1-20.
- GUISAN, J. M. 2013. New Opportunities for Immobilization of Enzymes. In: GUIBAN, J. M. (ed.) *Immobilization of Enzymes and Cells*. Third ed. Totowa, NJ: Humana Press.
- HARTMEIER, W. 1988. General Principles. In: HARTMEIER, W. (ed.) *Immobilized Biocatalysts: An Introduction*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- HOU, H., XU, F., DING, X., ZHENG, L. & SHI, J. 2024. Magnetic biocatalytic nanoreactors based on graphene oxide with graded reduction degrees for the enzymatic synthesis of phytosterol esters. *Carbon*, 226, 119170.
- ILLANES, A., CAUERHFF, A., WILSON, L. & CASTRO, G. 2012. Recent trends in biocatalysis engineering. *Bioresource Technology*, 115, 48-57.
- JESIONOWSKI, T., ZDARTA, J. & KRAJEWSKA, B. 2014. Enzyme immobilization by adsorption: a review. *Adsorption*, 20, 801-821.
- KATCHALSKI-KATZIR, E. & M KRAEMER, D. 2000. *Eupergit (R) C, a carrier for immobilization of enzymes of industrial potential*.

- KHAN, A. & ALZOHAIYR, M. 2010. Recent Advances and Applications of Immobilized Enzyme Technologies: A Review. *Research Journal of Biological Sciences*, 5(8), 565-575.
- KHAN, M., HUSAIN, Q. & NAQVI, A. H. 2016. Graphene based magnetic nanocomposites as versatile carriers for high yield immobilization and stabilization of β -galactosidase. *RSC Advances*, 6, 53493-53503.
- KOK, F. N., BOZOGLU, F. & HASIRCI, V. 2001. Immobilization of acetylcholinesterase and choline oxidase in/on pHEMA membrane for biosensor construction. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 12 (11), 1161-1176.
- LI, W., WEN, H., SHI, Q. & ZHENG, G. 2016. Study on immobilization of (+) γ -lactamase using a new type of epoxy graphene oxide carrier. *Process Biochemistry*, 51, 270-276.
- LI, Y., WANG, B., WU, M., HUAN, W. & LI, J. 2021. Magnetic graphene oxide nanocomposites as an effective support for lactase immobilization with improved stability and enhanced photothermal enzymatic activity. *New Journal of Chemistry*, 45, 5939-5948.
- LIN, P., ZHANG, Y., REN, H., WANG, Y., WANG, S. & FANG, B. 2018. Assembly of graphene oxide-formate dehydrogenase composites by nickel-coordination with enhanced stability and reusability. *Engineering in Life Sciences*, 18, 326-333.
- MARZADORI, C., MILETTI, S., GESSA, C. & CIURLI, S. 1998. Immobilization of jack bean urease on hydroxyapatite: urease immobilization in alkaline soils. *Soil Biology and Biochemistry*, 30, 1485-1490.
- MATEO, C., PALOMO, J. M., FERNANDEZ-LORENTE, G., GUISAN, J. M. & FERNANDEZ-LAFUENTE, R. 2007. Improvement of enzyme activity, stability and selectivity via immobilization techniques. *Enzyme and Microbial Technology*, 40, 1451-1463.
- MOHY ELDIN, M. S., HASSAN, E.A., EL-AASSAR, M. 2005. β - Galactosidase Covalent Immobilization on the Surface of Alginate Beads and its Application in Lactose Hydrolysis. *Deutsche*

- Lebensmittel-Rundschau: Zeitschrift für Lebensmittelkunde und Lebensmittelrecht*, 101 (6), 255-259.
- MONAJATI, M., ARIAFAR, N., ABEDI, M., BORANDEH, S. & TAMADDON, A. M. 2024. Immobilization of L-Asparaginase on biofunctionalized magnetic graphene oxide nanocomposite: A promising approach for Enhanced Stability and reusability. *Heliyon*, 10.
- MS, A., N LOTFY, S., M KAMIL, M. & HASSAN, M. 2016. Effect of microencapsulation on chemical composition and antioxidant activity of cumin and fennel essential oils. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 7(3), 1565-1574.
- NELSON, J. M. & GRIFFIN, E. G. 1916. ADSORPTION OF INVERTASE. *Journal of the American Chemical Society*, 38, 1109-1115.
- NGUYEN, H. H. & KIM, M. 2017. An Overview of Techniques in Enzyme Immobilization. *Appl. Sci. Conver. Technol.*, 26 (6), 157-163.
- O'DRISCOLL, K. F. 1976. Techniques of enzyme entrapment in gels. *Methods in Enzymology*, 44, 169-183.
- PATEL, S. K., CHOI, S. H., KANG, Y. C. & LEE, J.-K. 2017. Eco-friendly composite of Fe₃O₄-reduced graphene oxide particles for efficient enzyme immobilization. *ACS applied materials & interfaces*, 9, 2213-2222.
- PATEL, V., GAJERA, H., GUPTA, A., MANOCHA, L. & MADAMWAR, D. 2015. Synthesis of ethyl caprylate in organic media using *Candida rugosa* lipase immobilized on exfoliated graphene oxide: Process parameters and reusability studies. *Biochemical Engineering Journal*, 95, 62-70.
- PATEL, V., SHAH, C., DESHPANDE, M. & MADAMWAR, D. 2016. Zinc Oxide Nanoparticles Supported Lipase Immobilization for Biotransformation in Organic Solvents: A Facile Synthesis of Geranyl Acetate, Effect of Operative Variables and Kinetic Study. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 178, 1630-1651.

- PAZ-CEDENO, F. R., CARCELLER, J. M., IBORRA, S., DONATO, R. K., GODOY, A. P., DE PAULA, A. V., MONTI, R., CORMA, A. & MASARIN, F. 2021. Magnetic graphene oxide as a platform for the immobilization of cellulases and xylanases: ultrastructural characterization and assessment of lignocellulosic biomass hydrolysis. *Renewable Energy*, 164, 491-501.
- PIERRE, S. J., THIES, J. C., DUREAULT, A., CAMERON, N. R., VAN HEST, J. C. M., CARETTE, N., MICHON, T. & WEBERSKIRCH, R. 2006. Covalent Enzyme Immobilization onto Photopolymerized Highly Porous Monoliths. *Advanced Materials*, 18, 1822-1826.
- PINTO, G. C., LUCENA, G. N., PIAZZA, R. D., COSTA, J. M. L., E SILVA, E. T. C. C., GU, Y., DE PAULA, A. V., SILVA, N. J. O. & MARQUES, R. F. C. 2023. Evaluation of the alternating magnetic field (AMF) influence in catalytic activities of enzymes immobilized into magnetic graphene oxide: A new approach. *Materials Today Communications*, 36, 106441.
- RONG, J., ZHOU, Z., WANG, Y., HAN, J., LI, C., ZHANG, W. & NI, L. 2019. Immobilization of horseradish peroxidase on multi-armed magnetic graphene oxide composite: Improvement of loading amount and catalytic activity. *Food technology and biotechnology*, 57, 260-271.
- ROYVARAN, M., TAHERI-KAFRANI, A., ISFAHANI, A. L. & MOHAMMADI, S. 2016. Functionalized superparamagnetic graphene oxide nanosheet in enzyme engineering: a highly dispersive, stable and robust biocatalyst. *Chemical Engineering Journal*, 288, 414-422.
- SAHU, S., SHERA, S. S. & BANIK, R. M. 2019. Enhanced reusability of horseradish peroxidase immobilized onto graphene oxide/magnetic chitosan beads for cost effective cholesterol oxidase assay. *The Open Biotechnology Journal*, 13.
- SAMAK, N. A., TAN, Y., SUI, K., XIA, T.-T., WANG, K., GUO, C. & LIU, C. 2018. CotA laccase immobilized on functionalized magnetic graphene oxide nano-sheets for efficient biocatalysis. *Molecular Catalysis*, 445, 269-278.

- SHANG, H., WANG, J., GUO, B., ZHU, H. & LI, H. 2025. Immobilization of Phospholipase D on Fe₃O₄@ SiO₂-Graphene Oxide Nanocomposites: A Strategy to Improve Catalytic Stability and Reusability in the Efficient Production of Phosphatidylserine. *Molecules*, 30, 912.
- SHAO, Y., JING, T., TIAN, J. & ZHENG, Y. 2015. Graphene oxide-based Fe₃O₄ nanoparticles as a novel scaffold for the immobilization of porcine pancreatic lipase. *RSC Advances*, 5, 103943-103955.
- SINGH, B. D. 2012. *Biotechnology: Expanding Horizons*, Kalyani Publishers.
- SINGH, K., SRIVASTAVA, G., TALAT, M., SRIVASTAVA, O. N. & KAYASTHA, A. M. 2015. α -Amylase immobilization onto functionalized graphene nanosheets as scaffolds: Its characterization, kinetics and potential applications in starch based industries. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 3, 18-25.
- SINGH, V., SRIVASTAVA, P., SINGH, A., SINGH, D. & MALVIYA, T. 2016. *Polysaccharide-Silica Hybrids: Design and Applications*.
- SIRISHA, V. L., JAIN, A. & JAIN, A. 2016. Enzyme Immobilization: An Overview on Methods, Support Material, and Applications of Immobilized Enzymes. *Advances in Food and Nutrition Research*, 79, 179-211.
- STOLLER, M. D., PARK, S., ZHU, Y., AN, J. & RUOFF, R. S. 2008. Graphene-Based Ultracapacitors. *Nano Letters*, 8, 3498-3502.
- TAMER M, T., OMER, A. & HASSAN, M. 2016. *Methods of Enzyme Immobilization*.
- TOSA, T., MORI, T., FUSE, N. & CHIBATA, I. 1966. Studies on continuous enzyme reactions. I. Screening of carriers for preparation of water-insoluble aminoacylase. *Enzymologia*, 31, 214-24.
- VINEH, M. B., SABOURY, A. A., POOSTCHI, A. A., RASHIDI, A. M. & PARIVAR, K. 2018. Stability and activity improvement of horseradish peroxidase by covalent immobilization on functionalized reduced graphene oxide and biodegradation of high

- phenol concentration. *International journal of biological macromolecules*, 106, 1314-1322.
- WANG, Y., WANG, Q., SONG, X. & CAI, J. 2019. Hydrophilic polyethylenimine modified magnetic graphene oxide composite as an efficient support for dextranase immobilization with improved stability and recyclable performance. *Biochemical Engineering Journal*, 141, 163-172.
- WOHLGEMUTH, R. 2010. *Biocatalysis—Key to sustainable industrial chemistry*.
- YU, D., LI, Z., ZHOU, X., WANG, W., WANG, L., LIU, T. & DU, J. 2022. Study on the modification of magnetic graphene oxide and the effect of immobilized lipase. *International Journal of Biological Macromolecules*, 216, 498-509.
- ZABORSKY, O. R. 1976. Immobilized enzymes—miscellaneous methods and general classification. *Methods in Enzymology*, 44, 317-332.
- ZDARTA, J., MEYER, A., JESIONOWSKI, T. & PINELO, M. 2018. *A General Overview of Support Materials for Enzyme Immobilization: Characteristics, Properties, Practical Utility*.
- ZHANG, J., ZHANG, F., YANG, H., HUANG, X., LIU, H., ZHANG, J. & GUO, S. 2010. Graphene Oxide as a Matrix for Enzyme Immobilization. *Langmuir*, 26, 6083-6085.
- ZHANG, S., SHI, J., DENG, Q., ZHENG, M., WAN, C., ZHENG, C., LI, Y. & HUANG, F. 2017. Preparation of carriers based on ZnO nanoparticles decorated on graphene oxide (GO) nanosheets for efficient immobilization of lipase from *Candida rugosa*. *Molecules*, 22, 1205.
- ZHANG, Y., GE, J. & LIU, Z. 2015. Enhanced Activity of Immobilized or Chemically Modified Enzymes. *ACS Catalysis*, 5, 4503-4513.

BÖLÜM 7

ABIYOTİK STRES FAKTÖRLERİ VE BİTKİLERDE OLUŞTURDUĞU ANTİOKSİDAN YANITLAR

Doç. Dr. Sevinç AYDIN¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18039347>

¹ Tunceli Vocational School, Munzur University, Tunceli, Turkey
E-Posta: sevincaydin2380@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8597-8064

1.GİRİŞ

Çevre koşullarının bitkiler için uygun olmadığı durumlar, bitkinin yaşamını (metabolizmasını, büyümesini ve gelişimini) olumsuz yönde etkilemektedir. Bu etkiye sebep olan faktörler stres olarak adlandırılmaktadır. Biyotik (enfeksiyon oluşturan mikroorganizmalar; fungus, bakteri ve virus, zararlı hayvanlar; böcekler, nematodlar ve diğer organizmalarla rekabet) ve abiyotik (kuraklık, sıcaklık, su, radyasyon, kimyasal maddeler, manyetik ve elektriksel alanlar gibi çevre faktörler) olarak iki kısımda incelenmektedir. Bu etkenlerden birinin optimum toleransı aşması durumunda, bitkide stres durumunu oluşturur. Bu stresle karşı karşıya kalan bitki, stres koşullarından ya kaçarak ya da stres koşullarına direnç göstererek cevap verir. Bu şekilde stresin yarattığı olumsuz etkileri en aza indirir. Bu süreçte bitkiler moleküler düzeyde yanıt vererek, sekonder metabolitleri (ucucu yağ, flavonoid, alkaloid, saponin, tanen ve reçine) meydana getirirler. Bu sekonder metabolitlerin ise antioksidan etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Yani stres faktörleri bitkilerde ikincil metabolitlerin oluşumunda önemli bir rol oynadığı için, eğer stres faktörleri bitkilere kontrollü şekilde uygulanırsa, biyoaktif bileşiklerin etkili üretimi sağlanarak ilaç keşfi uygulamaları için farmasotik ve terapötik potansiyelleri artırılabilir.

Günümüze kadar yapılan birçok çalışma göstermiştir ki, bitkilerin fitokimyasal kompozisyonunun oluşumunda, genetik özelliklerinin, anatomik, morfolojik gelişimlerinin yanında stres faktörlerinin de rolü söz konusudur (Lakušić ve ark., 2013). Bunun nedeni olarak, stresle ilişkili metabolizmanın diğer tüm metabolik olayları büyük ölçüde etkileyerek, sekonder metabolitlerin sentezi ve birikimini etkilemesi gösterilmiştir (Selmar ve Kleinwächter, 2013). Bu etki göz önüne alındığında, bitkilerde çeşitli stres faktörleri etkilerinin değerlendirilip incelenmesi bitki ıslahında dayanıklı çeşitlerin elde edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

2.ABIYOTİK STRES FAKTÖRLERİ

Abiyotik stres faktörleri; kuraklık, sıcaklık, ışık, tuzluluk, ağır metaller, hava kirleticileri gibi çevresel etkenlerden oluşmaktadır. Tüm dünyadaki tarım arazilerinin maruz kaldığı stres faktörleri

karşılaştırıldığında, kuraklık stresinin %26 ile en büyük paya sahip olduğu görülmektedir. Kuraklığı sırasıyla %20 ile mineral madde (besin elementi) stresi ve %15 ile düşük sıcaklık ile don stresleri takip etmektedir. Geriye kalan %29'luk kısmın ise çeşitli diğer abiyotik stres faktörlerinin olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte dünya genelindeki tarım alanların yaklaşık %10'luk bir bölümünün herhangi bir stres faktöründen etkilenmediği ifade edilmiştir (Kadioğlu, 2016). Ayrıca rekabet ortamına bağlı olarak stres olaylarının yoğunluğu daha da artış gösterebilmektedir. Bu nedenle bitkilerin yaşamları için normal bir olay sayılan ılımlı stres, abiyotik faktörlerle ilişkilidir. Stres canlıların hayatı boyunca var olan bir yaşam döngüsü olduğu için, özellikle bitkilerin dış etmen kaynaklı strese karşı savunma oluşturarak dayanıklılığını artırması; gelecekte çevreye daha iyi adapte olmuş genotiplerin oluşmasına büyük olanak sağlayacaktır. (Volkan Gül, 2022).

3.ABİYOTİK STRES FAKTÖRLERİNİN BİTKİDEKİ ANTİOKSİDAN YANITLARI

3.1.Kuraklık Stresine Karşı Antioksidan Yanıtlar

Bir bölgedeki yağış oranının, uzun yıllar ortalamasının (normal yağış ortalaması) altına düşmesi sonucunda oluşan yağış açığı kuraklık olarak tanımlanmıştır (Mansori ve ark., 2019). Bitkiler kökleriyle yeterli su alamadığında veya terleme oranı çok yüksekse kuraklık stresine maruz kalırlar (Güneş ve ark., 2006). Bu durum, bitki gelişimini etkileyen en önemli stres faktörlerinden biridir. Çünkü su olmadan besin ve mineral madde taşınması ve bitki bünyesinde gerçekleşen pek çok metabolik faaliyet gerçekleşemez. İstenmeyen bir durum olan kuraklık stresi, bitki hücrelerinde su potansiyelini ve turgor basıncını azaltarak konsantrasyonunda değişiklikler oluşturarak; gaz ve iyon değişimi, karbon asimilasyonu, solunum, fotosentez, hormon dengesi, yağ sentezi, protein sentezi gibi bitki için birçok yaşamsal faaliyeti etkileyebilmektedir. Bütün bu metabolik etkiler bitkiye zarar vermekte, ileri aşamada bitkinin ölümüne dahi neden olabilmektedir (Yurdcu, 2019).

Bununla birlikte, biyoteknolojik gelişmelerle paralel olarak bitki büyüme düzenleyicilerinin de bitkinin verimi üzerine etkili olduğu

görülmüştür. Bitkinin doğasında bulunan veya sentetik takviye olarak alınan bu bileşikler, bitkide tohumun çimlenme gücünü arttırarak, çiçeklenmeyi teşvik ederek veya geciktirerek, soğuğa ve hastalıklara karşı direnci arttırarak, olgunlaşmayı hızlandırarak birçok fizyolojik olayı kontrol edebilir veya düzenleyebilir. Bu bitki düzenleyicilerinin başlıcaları; oksinler, sitokininler, gibberellinler, etilen, Indol-Butirik Asit (IBA) ve Naftalin Asetik Asit (NAA)'tir (Kumlay ve Eryiğit, 2011). Yapılan stres odaklı çalışmalarla bitkide doğal olarak bulunan bu düzenleyicilerde meydana gelen değişiklikler araştırılmıştır. Bitkilerin köklerinin algıladığı su kıtlığının gövdeye iletimi absisik asit (ABA), sitokinler, etilen ve malat gibi faktörler tarafından yapılmaktadır. ABA, potasyum iyonlarının (K⁺) akışını değiştirerek ve stomaların daralmasını veya kapanmasını sağlayarak etki göstermektedir (Anjum ve ark., 2011; Öztürk, 2015). Stomaların daralarak veya kapanarak bitkinin terleme ile su kaybının engellemesi, adaptasyon mekanizmasının ilk yanıtıdır (Osakabe ve ark., 2014).

Yapılan araştırmalarla şiddetli su stresine maruz kalan bitkilerin büyüme ile ilgili parametrelerinin orta dereceli su stresine maruz kalan bitkilerden daha az olduğu gösterilmiştir (Bettaieb ve ark., 2009). Ayrıca başka çalışmalarla, orta dereceli kuraklık stresine maruz kalan bitkilerin kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek oranda uçucu yağ içeriği, uçucu yağ verimleri ve yüksek terpen konsantrasyonları gösterdikleri rapor edilmiştir (Nowak ve ark., 2010; Sönmez, 2015; Yurdcu, 2019). Bazı araştırmacılar bu uçucu yağ artışının nedenini; kuraklık stresi altında, yaprak alanındaki azalmaya bağlı olarak yağ bezlerinin yüksek yoğunluğunun birikmesi olarak gösterirken (García-Caparrós ve ark., 2019), bazı araştırmacılar ise kuraklık stresinde uçucu yağ içeriğinin artmasının nedenini, toprak üstü kısımlarının kuraklığa karşı toleransının yaprakların zengin polifenol içeriği ile ilişkilendirmiştir. Bu nedenle polifenol biriktirme kapasitesinin bitkinin kuraklık toleransına katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir (Bettaieb ve ark., 2011; Selmar ve Kleinwächter, 2013; Govahi ve ark., 2015). Aslında kuraklık stresinin metabolik arka planı oldukça karmaşıktır. Kuraklık stresiyile karşılaşan bitkinin yapraklarının absorbe ettiği ışık miktarı ile yararlanılan ışık arasındaki denge bozularak fotosentez metabolizması inhibe olur (Foyer

ve Noctor, 2000). Fotosentez aktivitesi engellenince, dolayısıyla fotosistem II'de elektronların oluşumu ve kullanımı arasındaki denge de bozulur. Kloroplastlarda meydana gelen bu fotokimyasal değişimler sonucu, fotosistem II'de çok fazla miktarda biriken ve kullanılmayan ışık enerjisiyle dokularda süperoksit, oksijen, hidrojen peroksit ve hidroksil gibi aktif oksijen türevleri meydana gelir (Peltzer ve ark., 2002). Stomalar kapandığı için yaprakların mezofil dokularındaki CO₂ seviyesi hızla düşer, böylece artan süperoksit radikalleri (O₂⁻) ile bitki dokularında moleküler oksijen ile rekabet eden NADP'ler indirgenir ve NADPH birikmeye başlar. Miktarı azalan NADP, oksijenin alternatif elektron alıcısı olarak görev yapar. Bu olayların devamında bitki dokularında Haber-Weiss adı verilen reaksiyon meydana gelerek, aktif oksijen çeşitleri olan hidrojen peroksit (H₂O₂), süperoksit radikalleri (O₂⁻) ve hidroksil (OH⁻) radikalleri oluşur. Aslında bu radikaller, hücre metabolizmasının doğal bir yan ürünüdür ancak aşırı birikimleri bitki hücresinde membran ve lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna, enzim inhibisyonuna, klorofil parçalanmasına, RNA ve DNA gibi yapılarda bozulmaya yol açarak, hücre hasarına veya hücre ölümlerine sebep olurlar (Anjum ve ark., 2011; Öztürk, 2015). Oksidatif stres sebebi olan bu reaktiflerin etkilerinin engellenmesi; enzimatik (süperoksit dismutaz (SOD), askorbat peroksidaz (APX), katalaz (CAT), glutatyon redüktaz (GR), peroksidaz (POD), monodehidroksiaskorbat redüktaz (MDAR), dehidroksiaskorbat redüktaz (DHAR) ve glutatyon peroksidaz (GPX) gibi) veya enzimatik olmayan (askorbat, glutatyon (GSH), atokoferoller, karotenoidler ve fenolik bileşikler gibi) düşük molekül ağırlıklı antioksidan bileşikler aracılığıyla gerçekleşir (Güneş ve ark., 2006). Stres durumunda enzimatik antioksidan moleküller reaktif bileşikleri indirgeyerek birikimlerini engellerken, enzimatik olmayan antioksidan moleküller ise, fotosentetik membranların korunmasında görevlidir (Anjum ve ark., 2011; Dolferus, 2014; Osakabe ve ark., 2014; Öztürk, 2015).

Bunlara ek olarak, bitkiler kuraklık stresinde değişen ozmotik durumlarını düzenlemek için ozmolit olarak adlandırılan (glisin, betain, prolin, organik asitler ve polioller gibi) düşük moleküler ağırlıklı çözünür madde sentezleyip biriktirirler. Bu ozmolitler bitkide kuraklık

toleransına doğrudan katkı yapmasa da turgor kaybını dengeleyerek, stoma iletkenliğini arttırarak ve fotosentez devamlılığını sağlayarak dolaylı olarak katkıda bulunur. Bu şekilde bir anlamda stres koşullarında hücreye, metabolik faaliyetlerinin devamı için kısa süreli dayanıklılık kazandırılır (Öztürk, 2015; Mansori ve ark., 2019).

3.2. Tuz Stresine Karşı Antioksidan Yanıtlar

Tarım bölgelerindeki toprağın verimini, bitkinin büyümesini, verimini ve kalitesini etkileyerek tarımın sürdürülebilirliğini zorlaştıran en önemli sorunlardan biri de tuzluluktur (Aziz ve ark., 2013; Torun, 2019). Özellikle de yağış oranının yetersiz ve buharlaşmanın fazla olduğu, kurak ve yarı kurak bölgelerde sıkça görülmektedir. Bunun yanında; bilinçsiz sulama ve yanlış toprak işlenmesi, hatalı ve gereksiz gübreleme işlemleri sonucu da ortaya çıkabilmektedir. NaCl içeriği ile ilişkilendirilmekle birlikte; klorür, sülfat, nitrat, karbonat, bikarbonat ve borat bileşikleri de diğer nedenleridir (Eroğlu, 2007; Kulak ve ark., 2020). Bu etmenler bitkinin ozmotik potansiyelini azaltarak; su, besin ve mineral alımını zorlaştırır, toksisiteye yol açarak; fizyolojik ve biyokimyasal metabolizmada bozulmalara sebep olur (Jouyban, 2012). Tuzluluk üzerine yapılan çalışmalarda bitkilerin, tuzu bünyeye almayarak, tuzu seyrelterek, tuzu elimine ederek ve tuzun yeniden dağılımı şeklinde savunma mekanizmaları geliştirerek tuz stresine karşı koyabildikleri bildirilmiştir. Ayrıca tuz stresine karşı; iyonların seçici olarak biriktirilerek veya atılarak, kökten alınan iyonun sürgüne iletimi sağlanarak, iyonların vakuollerde biriktirilerek ve ozmotik düzenleyicilerin sentezi yapılarak dolaylı savunma mekanizmalarının geliştirildiği bildirilmiştir (Çulha ve Çakırlar, 2011).

Tuzluluk stresi bitkilerde sıklıkla ozmotik dengesizliğe ve iyonik toksisiteye neden olduğu için sitoplazmada membran bozulmasına ve hücresel dehidrasyona yol açar (Haider ve ark., 2023). İyonik ve ozmotik bileşenlerdeki bu değişiklikler, bitki ikincil metabolitlerinin birikiminde artış veya azalmaya neden olabilir. İn vitro çalışmalar, tuza duyarlı türlerde antosiyanin birikiminde bir azalma olduğunu ortaya koymuştur (Daneshmand ve ark., 2010). Tuz stresini koşulları altında fenolik, antosiyanin ve flavonoid içeriğindeki azalmanın ise, tuza toleranslı

türlerde daha az olduğu bildirilmiştir (Parmar ve ark., 2017). Stres sinyallerini düzenleyen ve ozmotik tampon, enerji havuzu ve membran ve proteinlerin koruyucusu olarak görev yapan prolin'in tuz stresi altında yonca köklerinde artan şekilde birikim gösterdiği rapor edilmiştir (Alagoz ve ark., 2023). *Hordeum vulgare* ve *Cakile maritima* gibi bitkilerde yapılan çalışmalarda tuzluluk stresi altında polifenol ve flavonoid birikiminin olduğu bildirilmiştir (Ali ve ark., 2003; Ksouri ve ark., 2007). Transkripsiyon faktörleri GmCAM4 ve GmERFo57'nin *Glycine max* türünde tuzluluk stresine karşı direnç sağlamada önemli roller oynadığı (Rao ve ark., 2014), *Spinacia oleracea* türünün 20-Hidroksiecdizon (20E) üretimini artırarak tuzlu toprağa karşı direnç gösterdiği (Muchate ve ark., 2018), *Catharanthus roseus* ve *Rauvolfia tetraphylla* türlerinde ise sırasıyla vinkristin ve reserpin gibi alkaloidlerin tuzlu koşullar altında arttırılarak yanıt oluşturdıkları rapor edilmiştir (Ahl ve ark., 2011).

Salvia officinalis bitkisiyle yapılan çalışmalarda ise kinetin, kobalt, çinko ve selenyum uygulamalarıyla, tuzluluğun neden olduğu stres semptomlarının dengelendiği veya hafifletildiği gösterilmiştir (Hendawy ve Khalid, 2005; Tounekti ve ark., 2011; Torun, 2019; Çamlıca ve ark., 2019). Yine aynı bitkiyle yapılan başka bir çalışmada tuzlu koşullarda çinko ile muamele edilince bitkinin vejetatif büyüme karakterlerinin kontrol grubuna (sadece tuzlu toprak koşullarında yetiştirilen) göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Hendawy ve Khalid, 2005). Diğer bir çalışmada ise tuz+kobalt uygulamasının fenolik bileşikleri arttırdığı, ozmotik potansiyeli ve nispi büyüme oranını daha az etkilediği ve kobaltın tuz stresinin olumsuz etkilerini hafiflettiği bildirilmiştir (Torun, 2019).

3.3. Sıcaklık Stresine Karşı Antioksidan Yanıtlar

Yüksek sıcaklıkların bitkilerde gelişmenin azalmasına ve erken yaprak yaşlanmasına yol açtığı, antioksidan cevap olarak bilinen ikincil metabolitlerin üretimi üzerindeki etkisinin ise farklı bitki türleri arasında değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (Li ve ark., 2020; Jamloki ve ark., 2021). Isı işlemleri enzim inaktivasyonuna neden olmakta ve gerçekleşen lipid ve protein denatürasyonu sonucu membran bütünlüğü bozulmaktadır. Yapılan çalışmalarda, sıcaklık stresi altında, Brassicaceae'de karotenoid ve α -karoten birikiminin azaldığı (Li ve ark., 2020), kıllı kök kültüründe asidik pH ile yüksek sıcaklık birleşiminin *Silybum marianum*'da flavonolignan birikimini teşvik ettiği (Rahimi ve ark., 2016), *Melastoma malabathricum* gibi bazı bitkilerin, daha yüksek sıcaklıklara kıyasla daha düşük sıcaklıklarda antosiyanin ve biyokütle üretiminde artış gösterdiği (Chan ve ark., 2010), *Daucus carota*'nın ısı şokuna terpen birikimini artırarak yanıt verirken, aynı sıcaklıkta α -terpinolen üretim seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir. Kısa süreli sıcaklık uygulamasının, ısı şokunun olumsuz etkilerini gidermeye yardımcı olduğuna inanılan nonmevalonat yolu (MEP) aracılığıyla sentezlenen izopren üretimini artırdığı bildirilmiştir (Okereke ve ark., 2022; Singasaas ve ark., 2000). Yine benzer bir çalışmada farklı sıcaklık aralıklarının *Amaranthus cruentus*'ta ikincil metabolitlerin seviyesini önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir (Cawood ve ark., 2018). Ayrıca, çiçekli bitkilerde salisilik asit ve fenolik içeriğinin (Sivadasan ve ark., 2018) ve gymnospermelerde fenolik bileşiklerin (Zhang ve ark., 2018) artan sıcaklıkla birlikte azaldığı, çay bitkilerinde, daha yüksek sıcaklıklarla işlem gördüğünde kateşin seviyelerinin konsantrasyonun arttığı rapor edilmiştir (Yao ve ark., 2005).

Bitki hücrelerinde sıcaklık çok hızlı artabildiğinden sıcaklık stresinin etkisi, diğer streslerden daha hızlı bir şekilde bitkiyi etkileyebilmektedir (Larcher, 2000). Düşük veya yüksek sıcaklık stresi bitkinin yaşam döngüsü boyunca aralıklı olarak farklı zamanlarda meydana gelebilir. Bitkilerde stres olaylarının arasındaki zaman aralığı önemli bir faktördür. Çünkü bitkilerin bir sonraki gelen strese daha hızlı ve/veya daha verimli bir şekilde yanıt vermesini sağlayan mekanizma, bir önceki stresin izini hafızasında tutma kapasitesine bağlıdır (Bruce ve

ark., 2007). Bu şekilde bitkilerin morfolojisinde oluşan değişimlerin, anahtar sinyal proteinleri ve transkripsiyon faktörü değişimlerinin, bitkinin sonraki streslere yanıtında uzun vadeli değişiklikler sağlayarak stres "hafızasında" rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Bruce ve ark., 2007; Galis ve ark., 2009). Bu durumla ilişkili olarak *Salvia officinalis* bitkisinin sıcaklık stresine karşı yanıtının araştırıldığı bir çalışmada, bitki ilk kez sıcaklık stresine maruz kaldığında ABA, MDA (malondialdehit) ve α -tokoferol seviyeleri yükselirken, yaprak bağıl su içeriği ve Fv/Fm seviyelerinin düştüğü; bununla birlikte bitki ikinci kez sıcaklık stresine maruz kaldığında ABA ve Fv/Fm seviyelerinde hafif bir düşüş, klorofil, α -tokoferol ve MDA seviyelerinin ise sabit kaldığı gözlenmiştir. Bu durum devam eden stres koşulunda daha düşük bir oksidatif stres yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Ardışık olarak strese maruz kalan *Salvia officinalis* bitkisinin biyokimyasal mekanizmaların ve fito hormonların, sıcaklık stresinin izini sürdürüp "hafıza" etkisi uygulayabileceği ileri sürülmüştür (Asensi-Fabado ve ark., 2013). Birçok bitki türünde, orta dereceli sıcaklıklara önceden maruz kalmayla elde edilen termo toleransın; sonrasında gelen daha şiddetli ısı stresine karşı, ısı şoku proteinlerinin gen ekspresyonu ve biyosentezi, antioksidan enzimlerin artan aktiviteleri ve ilgili genlerin ekspresyonu, daha yüksek antioksidan, çözünen şeker ve prolin seviyeleri de dahil olmak üzere bir dizi metabolik süreçte görev alarak bitki toleransını arttırdığı bildirilmiştir (Wang ve ark., 2011). Yani diğer bir ifadeyle stres izini sürdürme yeteneği, bitkilerin sonraki stres olayına daha verimli bir şekilde yanıt vermesine olanak tanımaktadır (Heil ve Baldwin, 2002).

3.4. Işık, UV ve İyonlaştırıcı Radyasyon Stresine Karşı Antioksidan Yanıtlar

Işık bitkilerde ikincil metabolitlerin üretiminde kritik bir rol oynamaktadır. Kararlı bir ışık miktarı, fotosentez ve kuru madde birikimini düzenlemektedir. Ancak, anormal ışık düzeyi foto hasara yol açabilir ve fotosentetik reaksiyon merkezlerini olumsuz etkileyerek foto inhibisyona neden olabilir. Bu olay ise bitkinin hayatta kalmasını, büyümesini ve gelişimini sınırlar (Szymańska ve ark, 2017). Çeşitli öncü elementlerden ikincil metabolitlerin üretimi ve birikimi, ışık

yoğunluğuna ve foto periyodun uzunluğuna bağlıdır (Verma ve ark., 2015; Kong ve ark., 2016). Farklı bitki türleri, foto periyodun (gün uzunluğu) kalitesine, yoğunluğuna ve uzunluğuna farklı tepkiler verir (Givnish, 1988). Uygun ışık yoğunluğu, flavonoidlerin, alkaloidlerin, sperminin ve heksadekanonik asidin birikimini ve kalitesini düzenler (Kong ve ark., 2016; Li ve ark., 2018). Örneğin, farklı ışık yoğunluklarına ve tam ışınım veya tam karanlığa maruz bırakılan *Melastoma malabathricum* hücre kültürlerinde antosiyanin verimi ve biyokütle birikiminde farklılıklar gözlemlenmiştir (Chan ve ark., 2010). *Hyptid marrubioides*'in in vitro kültürlenmiş fidelerinde kırmızı ışıkta flavonoid üretiminde artış, beyaz ve mavi ışıkta ise rutin birikiminde artış gözlemlenmiştir (Pedroso ve ark., 2017). Bitkilerde 24 saatlik periyotta, aydınlık ve karanlık evrelerin koordinasyonu ile rezervlerin büyümesi ve dönüşümü, metabolizmayı düzenleyen sirkadiyen saat tarafından sağlanır (Kılıç ve Bölükbaşı, 2020). Sirkadiyen saat, bitkilerde hücre bölünmesini organize ederek, stomalarda gelişim ve farklılaşma süreçlerinde değişiklikler meydana getirir. Bu şekilde bitkiler aydınlık/karanlık arasındaki değişikliklere adaptasyon sağlayarak ve çeşitli metabolik faaliyetleri düzenleyerek geliştirdiği fizyolojik adaptasyon sayesinde, büyüme ve gelişimlerini sürdürmeye devam ederler. Bunlara ek olarak, karbon fiksasyonu, terleme, çiçeklenme zamanı, gen ekspresyonu gibi fizyolojik olaylar da sirkadiyen saat tarafından düzenlenmektedir (McClung, 2008).

Bitkilerde ışığın neden olduğu stresin etkilediği bir diğer unsur ise fotosentez verimliliğidir (Fv/Fm). Düşük ışık miktarı ile iki fotosistem (PS I ve II) arasında dengelenen ışık toplama ve/veya elektron taşınması yoluyla, çoğunlukla bitkilerdeki ışık reaksiyonlarının oranı düşmektedir. Bu nedenle az ışık (karanlık) karbon fiksasyonunu ve genel fotosentez oranını sınırlamaktadır (Maxwell ve Johnson 2000).

UV ışık uygulamasının genellikle ikincil metabolitlerin sentezi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu, bununla birlikte yüksek miktarda UV-C ve UV-B ışınlama dozlarında bazı bitkilerde büyümede azalmaya, anormal metabolik aktiviteye ve fotosenteze sebep olabilmektedir (Katerova ve ark., 2017). *Asparagus officinalis* türü UV-B'ye maruz bırakılınca, peroksidaz ve fenilalanin amonyak-liyaz

aktivitesinde artışın olduğu ve bunun sonucunda da kuersetin-40-O-monoglukozit birikiminin arttığı bildirilmiştir (Eichholz ve ark., 2012). *Catharanthus roseus* bitki türünde ise UV-B ışığına maruz kalmanın, lösemi ve lenfoma tedavisinde kullanılan vinblastin ve vinkristin üretimini önemli ölçüde etkilediği rapor edilmiştir (Binder ve ark., 2009). Ayrıca, UV ışığının (280–320 nm) kırmızı ışıkla kombinasyonunun *Malus domestica* türünde antosiyanin üretimini uyardığı (Arakawa ve ark., 1985), *Fagopyrum esculentum*'da ise UV ışınlamasının kuersetin içeriğini artırdığı rapor edilmiştir (Regvar ve ark., 2012). Birçok çalışma ile UV ışığı tedavisinin, fenolik bileşiklerin ve ROS temizleme sistemlerinin artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Spitaler ve ark., 2016).

Bunlara ek olarak, ışığa maruz kalma süresinin ikincil metabolit konsantrasyonunu etkilemede rol oynadığı, örneğin, ışık yoğunluğu ve dalga boyunun, *Flourensia cernua* yapraklarında ikincil metabolitlerin birikimi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Estell ve ark., 2016). Yine benzer şekilde, *Ipomea batatus* türünün daha uzun ışık süresine maruz kalındığında, artan seviyelerle fenolik bileşiklerin ve flavonoidlerin konsantrasyonu üzerinde farklı etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (Carvalho ve ark., 2010). Yeşil alg türü olan *Dunaliella baradawil*' de ise melatonin ve serotonin gibi indolaminlerin birikiminin farklı foto periyot uygulamalarında arttığı gösterilmiştir (Ramakrishna ve ark., 2011).

3.5. Ozon Stresine Karşı Antioksidan Yanıtlar

Troposferik ozon (O₃) gazı, değişen iklim koşulları ve antropojenik faaliyetler nedeniyle oluşan, seviyesinin artması beklenen gaz halindeki en önemli kirleticidir. Ozon gazı stresinin bitkilerde neden olduğu fizyolojik etkiler; hücrede ultra yapısal ve metabolik değişiklikler, hücresel entegrasyonun parçalanması, fotosentetik aktivitenin azalması ve klorofilin bozulması sonucu oluşan yaşlanmadır (Munné Bosch ve Alegre, 2004). Ozon gibi abiyotik stresler sırasında, üretimi artan reaktif oksijen türleri (ROS)'nin atılması veya inaktive edilmesi için fenolik bileşiklerle birlikte ozmoprotektan adlı uyumlu çözünebilen maddeler de yüksek miktarlarda birikebilmektedir. Ayrıca foto inhibitör hasarlarından

korunmada, karotenoidlerin ozon stresindeki görevi ve önemi araştırılmış; ROS' a karşı karotenoidlerin fotosentetik membranların koruyucuları olarak görev yaptığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmayla, ozon stresinde *Salvia officinalis* türünün ksantofil döngüsünün aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (Pellegrini ve ark., 2015). Bunlara ek olarak, ozonun membran yağ asitleri ile reaksiyonu sonucu tiyobarbutirik asit reaktif madde konsantrasyonunun artmasıyla belirlenen peroksitatif süreçleri uyardığı ve bitkinin oksidatif hasarı en aza indirmek için hücrel antioksidan mekanizmaları indükleyerek salisilik asit, jasmonik asit ve absisik asit artışını tetiklediği bildirilmiştir (Marchica ve ark., 2019).

3.6. Ağır Metal Stresine Karşı Antioksidan Yanıtlar

Bitkiler metal toksisitesine farklı tepkiler verirler. Bu durum ağır metallerin farklı hareketliliğinden kaynaklanan ikincil metabolitlerin birikimi ve üretiminde farklılıklara yol açarak, bitki bileşenlerini değiştirerek bitki savunma bileşiklerinin biyosentezini azaltmaktadır. (Yaashikaa ve ark., 2022). Ağır metal stresine karşı adaptasyon ve tolerans, bitkilerde ikincil metabolitlerin sentezi ve birikiminden sorumlu sinyal molekülleriyle ilişkilendirilmiştir (Jan ve ark., 2021). Yapılan bir çalışmayla *Hypericum perforatum* nikel stresine maruz bırakıldığında hiperisin ve psödo hiperisin birikiminin azaldığı bildirilmiştir (Murch ve ark., 2003). Nikelin farklı bitki türlerinde antosiyanin içeriğinin sentezini ve birikimini arttırabileceği veya engelleyebileceği öne sürülmüştür (dos Reis ve ark, 2017; Merlot, 2020). Başka bir çalışmada Fe, Mn ve Cr ile muamele edilen *Brassica juncea* türünde ise bitki yağı içeriğinde artış olduğu bildirilmiştir (Singh ve Sinha, 2005). Benzer diğer çalışmalarda, yüksek miktarda bakır klorür (CuCl₂) koşulları altında toksisitenin *Viburnum ichangense* türünde savunma mekanizmasını aktive ederek ichangoside ve fenolik diglikozit birikimine ve biyosentezine yol açarken (Wu ve ark., 2011), *Salix purpurea* türünde Cu ve Ni stresinin, fenolik bileşiklerin ve salisilik asidin birikimine neden olduğu gösterilmiştir (Drzewiecka ve ark., 2017).

SONUÇ

Bitkilerin büyüme ve gelişmelerini devam ettirebilmeleri için enerji, su ve mineral gibi kaynaklara ihtiyacı vardır. Ancak bununla birlikte bitkinin karşı karşıya kaldığı stres faktörlerinin şiddeti, süresi, strese maruz kalınan bitkisel bölgeler, üretim ve verimi etkileyen faktörlerdir. Bu faktörlerin oluşturduğu olumsuzlukları telafi etmek veya engellemek için bitkiler, hücrelerinden başlayarak ekosistemine kadar değişebilen bir adaptasyon geliştirebilirler. Günümüzde gelişen teknolojik gelişmelerle, bu stres faktörlerinin etkisini minimuma indirecek savunma mekanizmalarına sahip bitki türlerinin geliştirilmesi ile bitki verimine önemli bir katkı sağlanacaktır.

KAYNAKLAR

- Ahl, S.A., Omer, E.A. (2011). Medicinal and Aromatic Plants Production under Salt Stress. A Review. *Herba Pol.* 57, 2.
- Alagoz, S.M., Lajayer, B.A., Ghorbanpour, M. (2023). Proline and Soluble Carbohydrates Biosynthesis and Their Roles in Plants under Abiotic Stresses. In *Plant Stress Mitigators*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, pp. 169–185.
- Ali, R.M., Abbas, H.M. (2003). Response of Salt Stressed Barley Seedlings to Phenylurea. *Plant Soil Environ.* 49, 158–162.
- Anjum, S.A., Xie, X.Y., Wang, L.C., Saleem, M.F., Man C, Lei. W. (2011). Morphological, physiological and biochemical responses of plants to drought stress. *African Journal of Agricultural Research*, 6 (9), 2026-2032.
- Arakawa, O., Hori, Y., Ogata, R. (1985). Relative Effectiveness and Interaction of Ultraviolet-B, Red and Blue Light in Anthocyanin Synthesis of Apple Fruit. *Physiol. Plant.* 64, 323–327.
- Asensi-Fabado, M.A., Oliván, A., Munné-Bosch, S. (2013). A comparative study of the hormonal response to high temperatures and stress reiteration in three Labiatae species. *Environmental and Experimental Botany*, 94, 57-65.
- Aziz, E.E., Sabry, R.M., Ahmed, S.S. (2013). Plant Growth and Essential Oil Production of Sage (*Salvia Officinalis* L.) and Curly-Leafed Parsley (*Petroselinum Crispum* Ssp. *Crispum* L.) Cultivated Under Salt Stress Conditions. *World Applied Sciences Journal*, 28, 785-796.
- Bettaieb, I., Zakhama, N., Wannes, W.A., Kchouk, M., Marzouk, B. (2009). Water Deficit Effects on *Salvia officinalis* Fatty Acids and Essential Oils Composition. *Scientia Horticulturae*, 120 (2), 271-275.
- Bettaieb, I., Hamrouni-Sellami, I., Bourgou, S., Limam, F., Marzouk, B. (2011). Drought Effects on Polyphenol Composition and Antioxidant Activities in Aerial Parts of *Salvia officinalis* L. *Acta Physiologiae Plantarum*, 33 (4), 1103-1111.

- Binder, B.Y.K., Peebles, C.A.M., Shanks, J.V., San, K.Y. (2009). The Effects of UV-Stress on the Production of Terpenoid Indole Alkaloids in *Catharanthus roseus* Hairy Roots. *Biotechnol. Prog.* 25, 861–865.
- Bruce, T.J., Matthes, M.C., Napier, J.A., Pickett, J.A. (2007). Stressful “memories” of plants: evidence and possible mechanisms. *Plant Science*, 173 (6), 603-608.
- Carvalho, I.S., Cavaco, T., Carvalho, L.M., Duque, P. (2010). Effect of Photoperiod on Flavonoid Pathway Activity in Sweet Potato (*Ipomoea batatas* (L.) Lam.) Leaves. *Food Chem.* 118, 384–390.
- Cawood, M.E., Allemann, I., Allemann, J. (2018). Impact of Temperature Stress on Secondary Metabolite Profile and Phytotoxicity of *Amaranthus cruentus* L. Leaf Extracts. *Acta Agric. Slov.* 111, 609–620
- Chan, L.K., Koay, S.S., Boey, P.L., Bhatt, A. (2010). Effects of Abiotic Stress on Biomass and Anthocyanin Production in Cell Cultures of *Melastoma malabathricum*. *Biol. Res.* 43, 127–135.
- Çamlıca, M., Yaldız, G., Özen, F., Başol, A., Aşkın, H. (2019). Effects of Selenium Applications on Salt Stress in Sage and Mountain Tea. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 7, 29-35.
- Çulha, Ş., Çakırlar, H. (2011). Tuzluluğun Bitkiler Üzerine Etkileri ve Tuz Tolerans Mekanizmaları. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 11 (2), 11-34.
- Daneshmand, F., Arvin, M.J., Kalantari, K.M. (2010). Physiological Responses to NaCl Stress in Three Wild Species of Potato in Vitro. *Acta Physiol. Plant.* 32, 91–101
- Dolferus, R. (2014). To grow or not to grow: a stressful decision for plants. *Plant Science*, 229, 247-261.
- dos Reis, A.R., de Queiroz Barcelos, J.P., de Souza Osório, C.R.W., Santos, E.F., Lisboa, L.A.M., Santini, J.M.K., dos Santos, M.J.D., Junior, E.F., Campos, M., de Figueiredo, P.A.M., et al. (2017). A Glimpse into the Physiological, Biochemical and Nutritional Status of Soybean Plants under Ni-Stress Conditions. *Environ. Exp. Bot.* 144, 76–87.

- Drzewiecka, K., Mleczek, M., Gałsecka, M., Magdziak, Z., Budka, A., Chadzinikolau, T., Kaczmarek, Z., Golin' ski, P. (2017). Copper and Nickel Co-Treatment Alters Metal Uptake and Stress Parameters of *Salix purpurea* _ *viminalis*. *J. Plant Physiol.* 216, 125–134.
- Eichholz, I., Rohn, S., Gamm, A., Beesk, N., Herppich, W.B., Kroh, L.W., Ulrichs, C., Huyskens-Keil, S. (2012). UV-B-Mediated FlavonoidS ynthesis in White Asparagus (*Asparagus officinalis* L.). *Food Res. Int.* 48, 196–201.
- Eroğlu, İ. (2007). Tuz Stresinin Bazı Fasulye (*Phaseolus vulgaris* L.) Kültür Çeşitlerinde Tohum Çimlenmesi ve Fide Gelişimi Üzerine Etkileri. Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Estell, R.E., Fredrickson, E.L., James, D.K. (2016). Effect of Light Intensity and Wavelength on Concentration of Plant Secondary Metabolites in the Leaves of *Flourensia cernua*. *Biochem. Syst. Ecol.* 65, 108–114.
- Foyer, C.H., Noctor, G. (2000). Tansley review No. 112: oxygen processing in photosynthesis: regulation and signalling. *New Phytologist*, 146 (3), 359-388.
- Galis, I., Gaquerel, E., Pandey, S.P., Baldwin, I.T. (2009). Molecular mechanisms underlying plant memory in JA-mediated defence responses. *Plant, Cell & Environment*, 32(6), 617-627.
- García-Caparrós, P., Romero, M.J., Llanderal, A., Cermeño, P., Lao, M.T., Segura, M.L. (2019). Effects of Drought Stress on Biomass, Essential Oil Content, Nutritional Parameters, and Costs of Production in Six Lamiaceae species. *Water*, 11 (3), 573.
- Givnish, T.J. (1988). Adaptation to Sun and Shade: A Whole-Plant Perspective. *Aust. J. Plant Physiol.* 15, 63–92.
- Govahi, M., Ghalavand, A., Nadjafi, F., Sorooshzadeh, A. (2015). Comparing different soil fertility systems in Sage (*Salvia officinalis*) under water deficiency. *Industrial Crops and Products*, 74, 20-27.
- Güneş, A., Adak, S., İnal, A., Alpaslan, M., Eraslan, F., Çiçek, N., Kayan, N., Soylyu, B. (2006). Mercimek ve Nohut Bitkilerinde Kuraklığa

- Bağlı Oksidatif Stres ve Fizyolojik Tolerans Mekanizmalarının Belirlenmesi. Bilimsel Araştırma Projesi Kesin Raporu.
- Haider, M.Z., Ashraf, M.A., Rasheed, R., Hussain, I., Riaz, M., Qureshi, F.F., Hafeez, A. (2023). Impact of Salinity Stress on Medicinal Plants. In Medicinal Plants: Their Response to Abiotic Stress; Springer: Singapore, pp. 199–239.
- Heil, M., Baldwin, I.T. (2002). Fitness costs of induced resistance: emerging experimental support for a slippery concept. *Trends in Plant Science*, 7 (2), 61-67.
- Hendawy, S., Khalid, K.A. (2005). Response of Sage (*Salvia officinalis* L.) Plants to Zinc Application Under Different Salinity Levels. *J. Appl. Sci. Res.* 1 (2), 147-155.
- Jamloki, A., Bhattacharyya, M., Nautiyal, M.C., Patni, B. (2021). Elucidating the relevance of high temperature and elevated CO₂ in plant secondary metabolites (PSMs) production. *Heliyon*, e07975.
- Jan, R., Asaf, S., Numan, M., Lubna Kim, K.M. (2021). Plant secondary metabolite biosynthesis and transcriptional regulation in response to biotic and abiotic stress conditions. *Agronomy*. 11, 968.
- Jouyban, Z. (2012). The effects of salt stress on plant growth. *Technical Journal of Engineering and Applied Sciences*, 2 (1), 7-10.
- Kadıoğlu, A. (2016). Bitki Fizyolojisi. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, ISBN: 978-605-4361-66-3. Trabzon. Bölüm 19: *Abiyotik Stres*, 359-398.
- Katerova, Z., Todorova, D., Sergiev, I. (2017). Plant Secondary Metabolites and Some Plant Growth Regulators Elicited by UV Irradiation, Light and/or Shade. In Medicinal Plants and Environmental Challenges; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, pp. 97–121.
- Kılıç, S., Bölükbaşı, M. (2020). Phytochemical accumulation with photomorphogenesis and physiology of *Salvia officinalis* L. *Acta Scientiarum Polonorum-Hortorum Cultus*, 19 (5), 101-113.
- Kong, D.X., Li, Y.Q., Wang, M.L., Bai, M., Zou, R., Tang, H., Wu, H. (2016). Effects of Light Intensity on Leaf Photosynthetic Characteristics, Chloroplast Structure, and Alkaloid Content of *Mahonia bodinieri* (Gagnep.) Laferr. *Acta Physiol. Plant.* 38, 120.

- Ksouri, R., Megdiche, W., Debez, A., Falleh, H., Grignon, C., Abdelly, C. (2007). Salinity Effects on Polyphenol Content and Antioxidant Activities in Leaves of the Halophyte *Cakile maritima*. *Plant Physiol. Biochem.* 45, 244–249.
- Kulak, M., Gul, F., Sekeroglu, N. (2020). Changes in growth parameter and essential oil composition of sage (*Salvia officinalis* L.) leaves in response to various salt stresses. *Industrial Crops and Products*, 145, 112078.
- Kumlay, A.M., Eryiğit, T. (2011). Bitkilerde büyüme ve gelişmeyi düzenleyici maddeler: bitki hormonları. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1 (2), 47-56.
- Lakušić, B., Ristić, M., Slavkovsk,a V., Stojanović, D., Lakušić, D. (2013). Variations in Essential Oil Yields and Compositions of *Salvia officinalis* (Lamiaceae) at Different Developmental Stages. *Botanica Serbica*, 37 (2), 127-139.
- Larcher, W. (2000). Temperature stress and survival ability of Mediterranean sclerophyllous plants. *Plant biosystems*, 134 (3), 279-295.
- Li, Y., Kong, D., Liang, H.L., Wu, H. (2018). Alkaloid Content and Essential Oil Composition of *Mahonia breviflora* Cultivated under Different Light Environments. *J. Appl. Bot. Food Qual.* 91, 171–179.
- Li, Y., Kong, D., Fu, Y., Sussman, M.R., Wu, H. (2020). The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. *Plant Physiol. Biochem.* 148, 80–89.
- Mansori, M., Farouk, I., Hsissou, D., El Kaoua, M. (2019). Seaweed extract treatment enhances vegetative growth and antioxidant parameters in water stressed *Salvia officinalis* L. *Journal of Materials and Environmental Sciences*, 10 (8), 756-766.
- Marchica, A., Lorenzini, G., Papini, R., Bernardi, R., Nali, C., Pellegrini, E. (2019). Signalling molecules responsive to ozone-induced oxidative stress in *Salvia officinalis*. *Science of The Total Environment*, 657, 568-576.

- Maxwell, K., Johnson, G.N. (2000). Chlorophyll fluorescence—a practical guide. *Journal of Experimental Botany*, 51 (345), 659-668.
- McClung, C.R. (2008). Comes a time. *Current Opinion in Plant Biology*, 11(5), 514-520.
- Merlot, S. (2020). Understanding Nickel Responses in Plants: More than Just an Interaction with Iron Homeostasis. *Plant Cell Physiol.* 61, 443–444.
- Muchate, N.S., Rajurkar, N.S., Suprasanna, P., Nikam, T.D. (2018). Evaluation of *Spinacia oleracea* (L.) for Phytodesalination and Augmented Production of Bioactive Metabolite, 20-Hydroxyecdysone. *Int. J. Phytoremediation.* 20, 981–994.
- Munné-Bosch, S., Alegre, L. (2000). Changes in carotenoids, tocopherols and diterpenes during drought and recovery, and the biological significance of chlorophyll loss in *Rosmarinus officinalis* plants. *Planta*, 210 (6),925-931.
- Murch, S.J., Haq, K., Rupasinghe, H.P.V., Saxena, P.K. (2003). Nickel contamination affects growth and secondary metabolite composition of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.). *Environ. Exp. Bot.* 49, 251–257.
- Nowak, M., Kleinwächter, M., Manderscheid, R., Weigel, H.J., Selmar, D. (2010). Drought stress increases the accumulation of monoterpenes in sage (*Salvia officinalis*), an effect that is compensated by elevated carbon dioxide concentration. *Journal of Applied Botany and Food Quality*, 83 (2), 133-136.
- Okereke, C.N., Kaurilind, E., Liu, B., Kanagendran, A., Pazouki, L., Niinemets, Ü. (2022). Impact of heat stress of varying severity on papaya (*Carica papaya*) leaves: Major changes in stress volatile signatures, but surprisingly small enhancements of total emissions. *Environ. Exp. Bot.* 195, 104777.
- Osakabe, Y., Osakabe, K., Shinozaki, K., Tran, L-S.P. (2014). Response of Plants to Water Stress. *Frontiers in Plant Science*, 5,86.
- Öztürk, N.Z. (2015). Bitkilerin kuraklık stresine tepkilerinde bilinenler ve yeni yaklaşımlar. *Turkish Journal Of Agriculture-Food Science And Technology*, 3 (5),307-315.

- Parmar, R.D., Mali, S.C., Patel, A.I., Patel, P.K. (2017). In Vitro Response of Promising Sugarcane Varieties for Salinity Tolerance through Callus Culture. *Int. J. Chem. Stud.* 5, 1180–1186.
- Pedroso, R.C.N., Branquinho, N.A.A., Hara, A.C.B.A.M., Costa, A.C., Silva, F.G., Pimenta, L.P., Silva, M.L.A., Cunha, W.R., Pauletti, P.M., Janeiro, A.H. (2017). Impact of Light Quality on Flavonoid Production and Growth of *Hyptis marrubioides* Seedlings Cultivated in Vitro. *Rev. Bras. Farmacogn.* 27, 466–470.
- Pellegrini, E., Francini, A., Lorenzini, G., Nali, C. (2015). Ecophysiological and antioxidant traits of *Salvia officinalis* under ozone stress. *Environmental Science and Pollution Research*, 22 (17), 13083-13093.
- Peltzer, D., Dreyer, E., Polle, A. (2002). Differential temperature dependencies of antioxidative enzymes in two contrasting species: *Fagus sylvatica* and *Coleus blumei*. *Plant Physiology and Biochemistry*, 40 (2), 141-150.
- Rahimi, S., Hasanloo, T. (2016). The Effect of Temperature and pH on Biomass and Bioactive Compounds Production in *Silybum marianum* Hairy Root Cultures. *Res. J. Pharmacogn.* 3, 53–59.
- Ramakrishna, A., Dayananda, C., Giridhar, P., Rajasekaran, T., Ravishankar, G.A. (2011). Photoperiod Influences Endogenous Indoleamines in Cultured Green Alga *Dunaliella bardawil*. *Indian J. Exp. Biol.* 49, 234–240.
- Rao, S.S., El-Habbak, M.H., Havens, W.M., Singh, A., Zheng, D., Vaughn, L., Haudenschild, J.S., Hartman, G.L., Korban, S.S., Ghabrial, S.A. (2014). Overexpression of GmCaM4 in Soybean Enhances Resistance to Pathogens and Tolerance to Salt Stress. *Mol. Plant Pathol.* 15, 145–160.
- Regvar, M., Bukovnik, U., Likar, M., Kreft, I. (2012). UV-B Radiation Affects Flavonoids and Fungal Colonisation in *Fagopyrum esculentum* and *F. tataricum*. *Cent. Eur. J. Biol.* 7, 275–283.
- Selmar, D., Kleinwächter, M. (2013). Influencing the product quality by deliberately applying drought stress during the cultivation of medicinal plants. *Industrial Crops and Products*, 42, 558-566.

- Singsaas, E.L. (2000). Terpenes and the Thermotolerance of Photosynthesis. *New Phytol.* 146, 1–2.
- Sivadasan, U., Chenhao, C., Nissinen, K., Randriamanana, T., Nybakken, L., Julkunen-Tiitto, R. (2018). Growth and Defence of Aspen (*Populus tremula*) after Three Seasons under Elevated Temperature and Ultraviolet-B Radiation. *Can. J. For. Res.* 48, 629–641.
- Singh, S., Sinha, S. (2005). Accumulation of metals and its effects in *Brassica juncea* (L.) Czern. (cv. Rohini) grown on various amendments of tannery waste. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 62, 118–127.
- Sönmez, Ç. (2015). Bitki-Su İlişkilerinin Tıbbi Adaçayı (*Salvia officinalis* L.)'nin Verim, Uçucu Yağ Üretimi ve Kalitesi Üzerine Etkileri: Biyometrik ve Fizyolojik İncelemeler. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
- Spitaler, R., Schlorhauser, P.D., Ellmerer, E.P., Merfort, I., Bortenschlager, S., Stuppner, H., Zidorn, C. (2006). Altitudinal Variation of Secondary Metabolite Profiles in Flowering Heads of *Arnica montana* cv. ARBO. *Phytochemistry*, 67, 409–417
- Szymańska, R., Slesak, I., Orzechowska, A., Kruk, J. (2017). Physiological and Biochemical Responses to High Light and Temperature Stress in Plants. *Environ. Exp. Bot.* 139, 165–177.
- Torun, H., 2019. Cobalt+ Salt-Stressed *Salvia officinalis*: ROS Scavenging Capacity and Antioxidant Potency. *International Journal of Secondary Metabolite*, 6 (1), 49-61.
- Tounekti, T., Hernández, I. Müller, M., Khemira, H., Munné-Bosch, S. (2011). Kinetin Applications Alleviate Salt Stress and Improve the Antioxidant Composition of Leaf Extracts in *Salvia officinalis*. *Plant Physiology and Biochemistry*, 49 (10), 1165-1176.
- Verma, N., Shukla, S. (2015). Impact of Various Factors Responsible for Fluctuation in Plant Secondary Metabolites. *J. Appl. Res. Med. Aromat. Plants*, 2, 105–113.
- Volkan, Gül. (2022). Stres Terminolojisi, Bitkilerde Abiyotik ve Biyotik Stres Yönetimi, İKSAD Publishing House, pp. 12-39, Ankara.

- Wang, X., Cai, J., Jiang, D., Liu, F., Dai, T., Cao, W. (2011). Pre-anthesis high-temperature acclimation alleviates damage to the flag leaf caused by post-anthesis heat stress in wheat. *Journal of Plant Physiology*, 168 (6), 585-593.
- Wu, B., Wang, K., Wu, X. (2011). A new phenolic diglycoside produced in response to copper toxicity and a new flavan dimer from the leaves of *Viburnum ichangense* (Hemsl.). *Rehd. Helv. Chim. Acta.* 94, 1677–1684.
- Yaashikaa, P.R., Kumar, P.S., Jeevanantham, S., Saravanan, R. (2022). A review on bioremediation approach for heavy metal detoxification and accumulation in plants. *Environ. Pollut.* 301, 119035.
- Yao, L., Caffin, N., D'Arcy, B., Jiang, Y., Shi, J., Singanusong, R., Liu, X., Datta, N., Kakuda, Y., Xu, Y. (2005). Seasonal Variations of Phenolic Compounds in Australia-Grown Tea (*Camellia sinensis*). *J. Agric. Food Chem.* 53, 6477–6483.
- Yurdcu, S. (2019). Bazı Tıbbi Adaçayı (*Salvia Officinalis* L.) Hatlarının Kuraklık Stresine Dayanıklılığının Belirlenmesi. Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Zhang, Y., Virjamo, V., Du, W.; Yin, Y., Nissinen, K., Nybakken, L., Guo, H., Julkunen-Tiitto, R. (2018). Effects of Soil Pyrene Contamination on Growth and Phenolics in Norway Spruce (*Picea abies*) are Modified by Elevated Temperature and CO₂. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 25, 12788–12799.

BÖLÜM 8

KÖPEKLERDE MİNİMAL İNVAZİV SPİNAL CERRAHİ

Dr. Öğr. Üyesi Şule MELEK¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18039370>

¹ Bingöl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, Cerrahi A.D., Bingöl, Türkiye, 0000-0002-0677-722X, sulemelek@gmail.com

GİRİŞ

Beşeri hekimlikte minimal invaziv (MI) cerrahi, birçok spinal cerrahisinde artık standart bir tedavi yaklaşımı haline gelmiştir. Minimal invaziv spinal cerrahide (MISC) özel retraktörler ve görselleştirme yardımcıları kullanılarak insizyon boyutu ve doku diseksiyonu azaltılmaktadır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, MI cerrahinin; cerrahi komplikasyonları, kan kaybını, iatrojenik yumuşak doku hasarını, post operatif ağrı ve ağrıkesici ilaç kullanımını azalttığı ve hastaların daha hızlı iyileştikleri bildirilmiştir. Her ne kadar bu yaklaşım veteriner tıbbında daha yeni bir alan olsa da çeşitli çalışmalar MISC'nin uygulanabilirliğini göstermiş ve benzer faydaların elde edileceğine dair kanıtlar sunmuştur (Dent et al., 2016; Duan et al., 2021; Kang et al., 2023; Kim et al., 2025).

Bu çalışmanın amacı; köpeklerde uygulanan MISC tekniklerini inceleyerek MISC'nin temel ilkelerini açıklamak, köpeklerde bugüne kadar yapılan uygulamaları ve literatürdeki güncel verileri derlemek, MISC'nin avantaj-dezavantajları ve farklı vertabral bölgeleri için MISC'nin uygulanabilirliğini ele almaktır. Bu çalışma hem veteriner cerrahlar hem de nöroloji alanında çalışan klinisyenler için MISC'nin mevcut durumu hakkında bilgi sağlamayı ve gelecekte yapılacak çalışmalara temel oluşturmayı hedeflemektedir.

MİNİMAL İNVAZİV SPİNAL CERRAHİNİN TEMEL İLKELERİ

MISC'in felsefesi cerrahın geleneksel cerrahilerdeki hedeflere ulaşmasını sağlarken bunu mümkün olan en az doku tahribatıyla ve gereksiz anatomik yapıların çıkarılmasından kaçınarak yapmasına odaklanır. Bu nedenle çevre dokulara verilen sekonder zararın sınırlandırılması sayesinde MISC açık cerrahi tekniklere (ACT) göre birçok avantaja sahiptir. Bu avantajlar arasında;

- preoperatif ve postoperatif süreçte daha düşük morbidite
- daha az cerrahi alan enfeksiyonu
- daha az kan kaybı ve daha az iatrojenik mekanik instabilite yer almaktadır

MISC temeli birbiriyle bağlantılı 6 ilkeye dayanır;

- 1- Hedef: MISC için uygun hasta ve prosedür seçimini ifade eder
- 2-Teknoloji: belirli bir MISC'ın uygulanmasına olanak sağlar/kolaylaştırır
- 3- Teknik: kullanılan cerrahi yöntemleri kapsar
- 4- Eğitim/Öğretim: cerrahın MISC'i gerçekleştirebilmesi için gerekli becerilerin hem edinilmesini hem de öğretilmesini ifade eder
- 5- Değerlendirme: cerrahi sonuçların eleştirel şekilde gözden geçirilmesi ve incelenmesidir
- 6- Yetenek: becerilerin geliştirilmesi ve ustalaşması anlamına gelir (Del Castillo-Calcaño et al., 2018).

KÖPEKLERDE KULLANILAN MISC TEKNİKLERİ

-Dorsal laminektomi

Dent ve ark. (2016) yaptıkları bir çalışmada (n=8) toplam 16 tane taze köpek kadavrası kullanarak açık cerrahi teknik ile MISC karşılaştırmıştır. Açık cerrahi teknikte 8 köpeğe lumbosakral aralıkta standart açık dorsal laminektomi ve parsiyel diskektomi uygulanmıştır. Dorsal orta hat deri insizyonları 6. lumbal vertebranın spinoz çıkıntısından sakral kristanın orta noktasına kadar palpasyonla belirlenerek yapılmış ve işlemlerin tamamlanabilmesi için gerekli olan büyüklükte genişletilmiştir. Yüzeysel ve derin fasial katmanlar kesilmiş ve alan gelpi retraktörlerle açık tutulmuştur. Yedinci lumbal ve birinci sakral vertabraların spinoz çıkıntılarındaki epaksiyal kas bağlantıları kaldırılmış ve bu çıkıntılar rongeur ile çıkarılmıştır. İnter arkuat kesilerek çıkarılmış ve laminektomi, 4 mm freze uçlu yüksek hızlı matkap kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Laminektomi 7. lumbal vertebranın ortasından başlayarak 2. ve 3. sakral vertebralara kadar ve lateralde artiküler çıkıntılarının tabanına kadar uzatılmıştır. Kauda equina bir sinir kancası ile yana alındıktan sonra dorsal anulus fibrosus ve nükleus pulposus rongeur ve bistüri ucu (no.11) kullanılarak parsiyel diskektomi gerçekleştirilmiştir. Minimal invaziv spinal cerrahi teknik: sekiz köpek kadavrasında lumbosakral aralığın MI dorsal laminektomisi ve parsiyel diskektomisi gerçekleştirilmiştir. Yaklaşım palpasyon ile belirlenen lumbosakral eklem üzerine yaklaşık 3 cm uzunluğunda küçük bir deri ve fasya insizyonu ile başlatılmış ve bu insizyondan yumuşak dokuların

geniştirilmesi için çapları giderek artan dilatörler sırasıyla yerleştirilmiştir. Operasyon bölgesi yeterince genişletildikten sonra bir lumbal retraktör dilatatörlerin üzerinden geçirilerek insizyona yerleştirilmiş ve rijit bir destek kolu ile sabitlenmiştir. Teleskopik rekraktör bıçakları vertebral laminalara temas edecek şekilde bir bıçak genişletici yardımıyla retraktör bıçakları arasındaki mesafe arttırılmıştır. Cerrahi alanın yeterli şekilde görülmesi sağlandıktan sonra dorsal laminektomi ve parsiyel diskektomi açık cerrahi tekniği grubundaki ile aynı protokol ve enstrümantasyon kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Dent et al., 2016).

- Hemilaminektomi

Kamishina ve ark. (2021) akut torakolumbal intervertebral disk ekstrüzyonu olan 11 köpekte mikroendoskopik mini-hemi laminektomi ve diskektomi uygulamıştır. Etkilenen intervertebral disk aralığının yeri lateral floroskopik görüntüleme ile doğrulanmıştır. Cerrahi bölgeye orta hattın lateralinden yaklaşık 2-3 cm uzunluğunda bir deri insizyonu yapılmış ve 5.2 mm dış çapa sahip bir dilatasyon manşonu spinöz çıkıntıya yaklaşık 70 derece açıyla laterale yöneltilerek hedeflenen intervertebral foramene yerleştirilmiştir. Giriş kanalını genişletmek amacıyla bu manşon üzerine artan çaplara sahip seri dilatasyon manşonları yerleştirilmiştir. Köpeğin boyutuna göre 15 mm veya 19 mm dış çapa sahip bir tübüler retraktör bu dilatasyon manşonlarının üzerine yerleştirilmiş ve pedikül üzerine konumlandırılmıştır. Tübüler rekraktör cerrahi masaya sabitlenmiş kilitlenebilir bir eklemlili kola tutturulmuş ve ardından tüm dilatasyon manşonları çıkarılmıştır. Cerrahi işlemin geri kalanı tübüler retraktör üzerinden gerçekleştirilmiştir. Pedikülü örten epaksiyal kaslar ve yumuşak dokular çıkarılmıştır. Aksesuar çıkıntı ve pedikül elmas uçlu yüksek hızlı bir matkap kullanılarak çıkarılmıştır. Vertebral kanal açıldıktan sonra epidural yağ dokusu görülür ve rongeur ile mini-hemilaminektomi tamamlanmıştır. Fıtıklaşmış disk materyali disk penseti ve mikroküret kullanılarak çıkarılmıştır (Kamishina et al., 2021).

-Foraminotomi

Lee ve ark. (2024) yaptıkları bir çalışmada büyük ırk köpek kadavralarında torakolumbal vertebrada intervertebral disk hernilerinin tedavisi için perkutan endoskopik foraminotomi (PEF) uygulanabilirliğini açık hemilaminektomi ile karşılaştırmalı değerlendirmişlerdir. PEF tekniği; spinöz çıkıntılarının yanındaki deriden hedeflenen intervertebral disk aralığının lateralindeki ertiküler çıkıntıya doğru 17 gauge'lık bir spinal iğne iletilerek floroskopi rehberliğinde palpasyonla yönlendirilmiştir. Spinal iğne daha sonra kaudal vertebranın kranial ucuna doğru ventral yönde yürütülmüştür. Yerleşim noktası doğru şekilde belirlendikten sonra spinal iğnenin içinden 8mm'lik bir K-teli yerleştirilip iğne çıkarılmıştır. Ardından K-telinin yerleştirildiği deri bölgesine <7 mm'lik küçük bir bistüri kesisi yapılmış, K-telinin üzerinden bir dilatatör ilerletilmiş ve sırasıyla dilatatörün üzerinden bir çalışma kılıfı yerleştirilmiştir. Son olarak K-teli ve dilatatör çıkarılmış ve endoskop çalışma kılıfının içine yerleştirilmiştir. Tüm PEF prosedürleri endoskop aracılığı ile sürekli lavaj altında gerçekleştirilmiştir. Epaksiyel kaslar dissektör, mikro-punchlar kullanılarak intervertebral foramen ve kaudal vertebranın pedikülü ortaya çıkacak şekilde kaldırılmıştır. Pedikül görüldüğünde foraminotomi işlemi burr kullanılarak iç kortikal kemik tabakası ortaya çıkana kadar yapılmıştır. İç kortikal kemik tabakası yeterince görüldüğünde bu tabaka burr, mikro-punch ve reamer kullanılarak dikkatlice çıkarılmış ve BA-jel ile omurilik açığa çıkarılmıştır. Kemik penceresi burr mikro-rouger ve mikro-kemik punchlarıyla tamamlandıktan sonra BA-jel mikro-rouger, keşif kancası ve keşif probu kullanılarak hassas bir şekilde çıkarıldıktan sonra deri ile fasya rutin şekilde dikilmiştir (Lee et al., 2024).

AVANTAJ-DEZAVANTAJLAR

ACT ile MISC karşılaştırması yapıldığında ortaya çıkan veriler şu şekildedir;

-ACT'de daha fazla yumuşak doku hasarı ve travma tespit edilirken MISC'de ise daha az doku manipülasyonu, sınırlı cerrahi alan sayesinde travmanın azaldığı,

-ACT'de daha geniş insizyonlar ve doku ayırımı olurken MISC'de anlamlı şekilde daha dar insizyonlar ve giriş yolu,

-ACT'de postoperatif sonuçlar daha fazla ağrı, iyileşme süresi daha uzun komplikasyon riski daha yüksek olabilirken, MISC'de daha az kanama daha az post operatif ağrı daha az yara komplikasyonu daha hızlı iyileşme süresi tespit edilmiştir

-Opere edilen bölge görüş alanı bakımından kıyaslandığında ACT'de geniş ve doğrudan görüş sağlanırken MISC'de görüşte kısıtlanmalar olabilir bazı durumlarda doku çıkarımı gerekebileceği ifade edilmiştir

-Ekipman bakımından kıyaslandığında ACT'de standart cerrahi ekipmanlar kullanılırken MISC'de özel MI retraktör sistemi ve uygun dilatatörler gereklidir

-Klinikte uygulanma potansiyeli bakımından kıyaslandığında ACT yerleşik ve yaygın kullanımda MISC klinik uygulama için umut verici özellikle büyük ve obez köpeklerde daha avantajlı olabileceği ifade edilmiştir

-Cerrahi süre bakımından kıyaslandığında ACT'de daha kısa MISC'de özellikle retraktörün yeniden konumlandırılması gerektiğinde daha uzun sürdüğü ifade edilmiştir (Dent et al., 2016)

Veteriner literatüründe spinal korda yönelik çalışmaların çoğu köpek kadavraları ya da klinik olarak normal köpekler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Torakolumbal vertebra bölgesi için endoskop destekli ve tam endoskopik prosedürler bildirilmiştir (Drury et al., 2019; Guevar, et al., 2020; MacQuiddy et al., 2024).

Kamishina ve ark. (2021) akut torakolumbal intervertebral disk ekstrüzyonu olan 11 köpekte mikroendoskopik mini-hemilaminektomi ve diskektomi uygulamış, tüm olgularda klinik sonuçlarının iyi olduğunu, daha önce bildirilen açık cerrahi sonuçlarıyla eşdeğer bulunmuş ve açık cerrahi tekniğine karşı etkili ve güvenli bir alternatif olabileceği ifade edilmiştir (Kamishina et al., 2021).

Kim ve ark (2025) köpeklerde torakolumbal intervertebral disk hernisinin tedavisinde biportal endoskopik spinal cerrahi yöntemini uygulamışlardır. Biportal endoskopik spinal cerrahi spinal kanal dekompresyonunun gerçekleştirilmesi için iki küçük portal kullanan

görece yeni bir tekniktir. Biportal endoskopik spinal cerrahi sistemi kullanılarak mini-hemilaminektomi uygulanmıştır. Operasyon süresi boyunca hiçbir vakada açık hemilaminektomiye geçiş gerekmediği ve postoperatif 6 hafta sonra tüm köpeklerde nörolojik fonksiyonların normale döndüğü, herhangi bir komplikasyonun gelişmediği ifade edilmiştir (Kim et al., 2025).

Wolfe ve ark. (2025) kadavra köpekler üzerinde T11-12 (n=4), T12-13 (n=5), T13-L1 (n=8), L1-2 (n=7), L2-3 (n=7) ve L3-4(n=5) seviyelerinde cerrahi işlemler gerçekleştirmişlerdir ve hedeflenen boyutlara tüm intervertebral disk seviyesinde ulaşıldığı ifade edilmiştir. Başlangıçta 48 operasyon planlanmış olsa da hatalı uygulamalar (örn: 6 operasyonu yanlış bölgede gerçekleştirme, deneyimsizlik nedeniyle endoskopik kanülü yerleştirmedeki zorluklar gibi) nedeniyle toplam 36 operasyon analize dahil edilmiştir (Wolfe et al., 2025).

MISC uygulanan vakalarda daha laterale yönlendirilmiş yaklaşımlar mini-hemilaminektomi ve parsiyel korpektomi için vertebral kanalın ventro-lateral kısmına etkili erişim sağladığı ifade edilmiştir (Salger et al., 2014; Medl et al., 2017; Svensson et al. 2017).

Itamoto ve ark. (2023) köpeklerde minimal invaziv diskektomiye değerlendiren bir çalışmada bu yöntemin geleneksel hemilaminektomiye göre inflamasyon ve post operatif ağrı ölçütlerinde anlamlı bir azalma sağladığını ortaya koymuştur (Itamoto et al., 2023).

SONUÇ

MISC son yıllarda hem insan hem de veteriner tıpta önemli gelişmeler kaydetmiş özellikle karmaşık vertebra patolojilerinin tedavisinde etkili ve tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Görüntüleme ve cerrahi teknolojilerindeki ilerlemelerle birlikte gelecekte MISC yöntemlerinin veteriner cerrahide rutin uygulamalara entegre edilmesi, daha geniş olgu yelpazesinde kullanılması ve klinik cerrahi başarıyla hastanın yaşam kalitesinde anlamlı artışlar olacağı ön görülmektedir.

KAYNAKÇA

- Del Castillo-Calcaño, J., Navarro-Ramirez, R., Gimenez-Gigon, M., Adjei, J., Damolla, A., Nakhla, J., ... & Hartl, R. (2018). Principles and fundamentals of minimally invasive spine surgery. *World Neurosurgery*, *119*, 465-471.
- Dent, B. T., Fosgate, G. T., & Hettlich, B. F. (2016). Minimally invasive approach to lumbosacral decompression in a cadaveric canine model. *New Zealand Veterinary Journal*, *64*(2), 71-75.
- Drury, A. G., Monnet, E., Packer, R. A., & Marolf, A. J. (2019). Determination of surgical exposure obtained with integrated endoscopic thoracolumbar hemilaminectomy in large-breed cadaveric dogs. *Veterinary Surgery*, *48*(S1), O52-O58.
- Duan, H., Pang, Y., Zhao, C., Zhou, T., Sun, C., Hou, M., ... & Feng, S. (2021). A novel, minimally invasive technique to establish the animal model of spinal cord injury. *Annals of translational medicine*, *9*(10), 881
- Guevar, J., Zidan, N., Durand, A., & Olby, N. J. (2020). Minimally invasive spine surgery in dogs: Evaluation of the safety and feasibility of a thoracolumbar approach to the spinal cord. *Veterinary surgery*, *49*, O76-O85.
- Itamoto, K., Itoh, H., Sunahara, H., Horikirizono, H., Nemoto, Y., Tani, K., ... & Nakaichi, M. (2023). Comparison of surgical invasiveness between micro-endoscopic discectomy/microscopic discectomy and conventional hemilaminectomy in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, *85*(6), 617-624.
- Kamishina, H., Nakano, Y., Nozue, Y., Nakata, K., Kimura, S., Drury, A. G., & Maeda, S. (2021). Microendoscopic Mini-Hemilaminectomy and discectomy in acute thoracolumbar disc extrusion dogs: a pilot study. *Veterinary Sciences*, *8*(10), 241.
- Kang, J., Lee, S., Heo, S., & Kim, N. (2023). Accuracy of a 3-dimensionally printed custom endoscopy port for minimally

- invasive ventral slot decompression in dogs: A cadaveric study. *Veterinary Surgery*, 52(8), 1158-1170.
- Kim, Y., Lim, J. H., Ryu, Y., & Choi, D. J. (2025). Biportal endoscopic spine surgery for treatment of thoracolumbar intervertebral disc herniation in 13 dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 12, 1638065.
- Lee, S. H., Choi, S. Y., Kwak, H. H., & Woo, H. M. (2024). Minimally invasive percutaneous endoscopic thoracolumbar foraminotomy in large-breed dogs—a comparative study. *Korean Journal of Veterinary Service*, 47(2), 61-72.
- MacQuiddy, B., Bartner, L., Marolf, A., Rao, S., Dupont, E., Adams, T., & Monnet, E. (2024). The use of a minimally invasive integrated endoscopic system to perform hemilaminectomies in chondrodystrophic dogs with thoracolumbar intervertebral disc extrusions. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1296051.
- Medl, S. C., Reese, S., & Medl, N. S. (2017). Individualized mini-hemilaminectomy-corpectomy (iMHC) for treatment of thoracolumbar intervertebral disc herniation in large breed dogs. *Veterinary surgery*, 46(3), 422-432.,
- Salger, F., Ziegler, L., Böttcher, I. C., Oechtering, G., Böttcher, P., & Flegel, T. (2014). Neurologic outcome after thoracolumbar partial lateral corpectomy for intervertebral disc disease in 72 dogs. *Veterinary surgery*, 43(5), 581-588.
- Svensson, G., Simonsson, U. S., Danielsson, F., & Schwarz, T. (2017). Residual spinal cord compression following hemilaminectomy and mini-hemilaminectomy in dogs: a prospective randomized study. *Frontiers in Veterinary Science*, 4, 42.
- Wolfe, M. M., Bartner, L. R., Monnet, E., & Neal, K. (2025). Integrated endoscopic thoracolumbar mini-hemilaminectomy and lateral corpectomy in cadaver dogs. *Veterinary Surgery*.

BÖLÜM 9

KANATLI, BALIK, DOMUZ, RUMİNANT, KÖPEK VE KEDİ BESLEMEDE BÖCEKLERİN KULLANIMI

Öğr. Görevlisi Dr. Fatma KARAGÖZOĞLU¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18039387>

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, fatma.karagozogl@deu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-7970-0306

GİRİŞ

Hayvancılık sektöründe böceklere olan ilgi, bulunabilirliği, besin içeriği ve sürdürülebilir tarım uygulamalarını geliştirme potansiyeli nedeniyle artmaktadır (Hancz ve ark., 2024). Bu ilgi, arzı ve üretimi sınırlı olan az sayıdaki geleneksel yem bileşenlerine olan talebin katlanarak artması ve iklim değişikliği konusundaki endişelerle daha da artmakta ve hayvancılık için alternatif besin kaynaklarının araştırılmasına yol açmaktadır (Chukwudi ve ark., 2023; Ahmed ve Nishida, 2023). Dünyada en bol bulunan tür olan böcekler, alternatif bir yem kaynağı olarak kabul edilmektedir (Zou ve ark., 2024). Böcekler, balık, kanatlıların ve daha az oranda domuz, köpek ve kedilerin doğal beslenmesinin bir parçasıdır. Son 15 yılda, hayvan yemi için büyük ölçekli böcek yetiştiriciliği hızla artmış ve sektöre 1.5 milyar dolardan fazla yatırım yapılmıştır. Böceklerle ilgili pazar genişlemekte, mevzuat daha elverişli hale gelmekte ve akademik ilgi de katlanarak artmaktadır (Van Huis ve ark., 2025). Bunun nedeni, böceklerin nispeten düşük değerli tarımsal gıda atıklarını yüksek kaliteli protein ve yağlara başarıyla dönüştürebilme kabiliyetleri sayesinde, böcek kaynaklı ürünlerin yalnızca umut verici değil, aynı zamanda sürdürülebilir yem bileşenleri olarak kabul edilmesidir (Finke ve Oonincx, 2023). Böcekler, ekilebilir arazi ve su kaynaklarına olan minimum ihtiyaçları nedeniyle, şu anda dünya çapında mevcut tarım arazilerinin yaklaşık %80'ini kullanan diğer hayvancılık türlerine kıyasla düşük ekolojik etkiye sahip gıda kaynakları olarak hizmet ederler (Herrero ve ark., 2015; Ritchie, 2017). Böcek yetiştirmek için daha az arazi ve suya ihtiyaç duyulmasının yanı sıra, geleneksel hayvancılık türlerine göre daha az sera gazı ve amonyak yayarlar (Oonincx ve De Boer, 2012; van Huis, 2015). Proteine ve enerji kaynaklarına olan artan talep, arazi ve suyun verimli kullanımı ve yenilenemeyen enerji kaynaklarının sınırlılıkları, böceklerin küresel önemini vurgulamaktadır (Hancz ve ark., 2024).

Böceklerin kimyasal bileşimi tür, gelişim aşaması, cinsiyet, beslenme ve işleme tekniği gibi çeşitli faktörler nedeniyle oldukça değişkenlik göstermektedir (Kieronczyk ve ark., 2022; Gasco ve ark., 2023b). Böcek ham protein içeriği kuru madde bazında %7.5 ile %91 arasında değişirken, ham yağ değerleri kuru madde bazında %46 ile %64

arasında değişmektedir (Finke ve Oonincx, 2023). *Acheta domesticus*, *Tenebrio molitor*, *Gryllus bimaculatus*, *Bombyx mori*, *Musca domestica*, *Lucilia sericata*, *Pachnoda marginata* ve *Hermetia illucens* yem amacıyla yetiştirilen başlıca böcek türleridir (Hancz ve ark., 2024). Sarı un kurtları (*Tenebrio molitor*), ev sineği (*Musca domestica*) ve kara asker sinekleri (*Hermetia illucens*), yem üretiminde en yaygın kullanılan böcekler arasındadır ve protein, esansiyel amino asitler, linolenik ve linoleik asitler gibi doymamış yağ asitleri ve çeşitli mineraller ve vitaminler açısından zengindir (Ahmed ve ark., 2021; Hong ve Kim, 2022; Zou ve ark., 2024). Böcekler ayrıca prebiyotik görevi gören kitin ve hayvanın bağışıklık sistemini destekleyen antimikrobiyal peptitler ve polisakkaritler gibi biyoaktif bileşenler içerir (Gasco ve ark., 2020a; Hancz ve ark., 2024). Böcek kaynaklı ürünler bu nedenle hayvan sağlığını koruyabilir, hastalıklara karşı dirençlerini artırabilir ve antibiyotik kullanımını azaltmak için kullanılabilir. Bu özellikler böcek kaynaklı ürünlere fayda sağlayabilir ve hayvan yemlerinde katkı maddesi olarak kullanımlarını destekleyebilir (Gasco ve ark., 2020a; Veldkamp ve ark., 2022). Böceklerin hayvan beslemede kullanılması önemli miktarda su ve arazi kullanımını gerektirmemesi nedeniyle olumlu çevresel etkiler de sağlayabilir (Van Huis ve Gasco, 2023; Zou ve ark., 2024). Böcekler, hayvan yemi üretiminin geleceğini şekillendirmede giderek daha önemli bir rol oynamaktadır (Van Huis ve ark. 2025). Bu avantajlara rağmen, prionların transferi konusundaki endişeler, birçok ülkede böceklerin sığır yemi olarak kullanılmasına kısıtlamalar getirmiştir. Ancak, araştırmalar böceklerde prionların varlığını henüz doğrulamamıştır (Hancz ve ark., 2024). Ayrıca, böcekleri yem olarak kullanmanın önündeki engeller arasında hayvansal ürünlerin değerlendirilmesi, böcek yetiştirme şartları, tüketici kabulü ve mevzuat yer almaktadır. Bu yüzden böcek bazlı rasyonlar hızla büyürken, daha fazla bilimsel veriye ihtiyaç duyulmaktadır (Zou ve ark., 2024).

Böcekler, günümüzde kanatlılar, balıklar, domuzlar ve evcil hayvanlar için en umut verici ve sürdürülebilir alternatif besin kaynakları arasında kabul edilmektedir (Gasco ve ark., 2020b; Hua, 2021; Prakoso ve ark., 2022) Ruminantlar söz konusu olduğunda, böceklerin kullanımı

şimdiye kadar çok daha az araştırılmıştır. Bu kısmen, şu anda çoğu gelişmiş ülkelerde uygulanan yasal çerçevenin bir sonucudur (Lecrenier ve ark., 2020). AB'nin ruminantlara uyguladığı kısıtlama, Bovine spongiform encephalopathy'den (BSE) kaynaklanmaktadır (Domingues ve ark., 2020). Aynı kısıtlama ABD, Kanada, Arjantin ve Japonya gibi diğer ülkelerde de geçerlidir (Ahmed ve ark., 2021). Ancak, hayvancılık üretim sistemlerinde böcek kullanımını düzenleyen mevzuat dünya genelindeki ülkeler arasında tutarlı değildir. Aslında, birçok Asya ve Afrika ülkesi ruminantların beslenmesinde böcek kullanımına herhangi bir sınırlama getirmemektedir (Jayanegara ve ark., 2020). Bu çalışmanın amacı kanatlı, balık, domuz, ruminant, kedi ve köpek beslemede böceklerin kullanımını ele almaktadır.

1. HAYVAN BESLEMEDE BÖCEKLERİN KULLANIMI

1.1. Kanatlı

Böcekler, kanatlılar için doğal beslenmesinin bir parçasıdır ve iyi bir lezzete sahiptir (Elahi ve ark., 2022). Böceklerin kanatlıların büyüme performansı, kan parametreleri, karkas özellikleri, yumurtlama performansı, et kalitesi ve bağırsak sağlığı üzerindeki etkilerini belirlemek için çeşitli araştırmalar yürütülmüştür (Schiafone ve ark., 2016; Jozefiak ve ark., 2020; Sedgh-Gooya ve ark., 2021; Auza ve ark., 2021).

Schiafone ve ark., (2016) piliç yemlerinde soya yağının kısmen (%50) veya tamamen (%100) *Hermetia illucens* (HI) larva yağı ile değiştirilmesinin büyüme performansını, yem tüketimini, kan parametrelerini, karkas özelliklerini ve et kalitesini olumsuz etkilemediğini bildirmiştir. Etlik piliçlerin göğüs etinin yağ asidi bileşimi, rasyona dahil edilen HI miktarından önemli ölçüde etkilenmiştir. HI ekleme oranı arttıkça, doymuş yağ asitlerinin oranı artarken, çoklu doymamış yağ asidi fraksiyonu azalmıştır. HI'nin eklenmesinin verimlilik, karkas özellikleri ve genel et kalitesini sağladığı sonucuna varılmıştır. Başka bir çalışmada %75 oranında HI unu, sindirim sistemi organlarının uzunluğunu, ince bağırsak villuslarının histomorfolojik özelliklerini ve tavuklarda karkas parçalarının oranını iyileştirmede etkili olmuştur (Auza ve ark., 2021). Broyler rasyonlarına

%15'e kadar HI unu eklenmesi, et kalitesini, duyu kaliteyi ve karkas özelliklerini etkilememiştir (Pieterse ve ark., 2019). Maurer ve ark., (2016) soya küspesinin HI unu ile değiştirilmesinin, yumurtacı tavuğun yem verimliliğini, metabolizmasını ve sağlık durumunu etkilemeden soya küspesine değerli bir alternatif olduğunu bildirmiştir. *Tenebrio molitor*'un (TM) yumurtacı tavuklar için yem olarak kullanılması, tavukların beslenme gereksinimlerini karşılayabilir ve maliyetleri düşürürken yumurta kalitesini etkilemeden yumurta üretim oranını önemli ölçüde iyileştirebilir (Sedgh-Gooya ve ark., 2021). Yapılan bazı çalışmalarda TM'nin piliç yetiştiriciliği için bir protein kaynağı olarak kullanıldığı, piliçlerin ortalama vücut ağırlıklarını ve ortalama günlük ağırlık artışlarını önemli ölçüde artırabileceğini ve piliçlerin büyüme performansını bozmadan önemli ölçüde iyileştirebileceğini ortaya koymuştur (Ramos-Elorduy ve ark., 2002; De Marco ve ark., 2015). Benzertiha ve ark.'na (2020a) göre, ton başına 2 veya 3 kg T. molitor ve Z. morio tam yağlı yem takviyesi, yemden yararlanma oranı üzerinde olumsuz bir etki olmaksızın, canlı ağırlık artışı ve yem alımı dahil olmak üzere büyüme performansı sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirebilir. Bu bulgu, piliç yemine %0.4 T. molitor veya Z. morio eklendikten sonra canlı ağırlık kazancında iyileşme bildiren İslam ve ark. (2016) ile uyumludur. Józefiak ve ark. (2018), tam yağlı böcek ununun etlik piliçlerin gastrointestinal sistemlerindeki performans ve mikrobiyota kompozisyonu üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Çalışmaya, %0.05 ile %0.2 arasında değişen oranlarda *Gryllodes sigillatus*, *Shelfordella lateralis*, *Gryllus assimilis*, T. molitor ve H. illucens dahil edilmiştir. Bu çalışma, etlik piliçlerin rasyonlarına böcek ununun eklenmesinin büyüme performansları üzerinde hiçbir etkisi olmadığını, ancak yem alımında bir artış gözlemlendiğini bulmuştur. Böceklerin eklenmesi, hem kursakta hem de sekumda pH seviyelerini düşürmüştür. Bununla birlikte, etlik piliç rasyonlarına eklenen S. lateralis miktarı arttıkça, kursak ve ileumdaki mikrobiyota sayısı da artmıştır. Z. morio unu (%0.2 takviye), Bifidobacteriaceae ailesi de dahil olmak üzere Actinobacteria ve Lactobacillus agilis sayısını artırırken, T. molitor unu, özellikle Ruminococcaceae olmak üzere Clostridia sayısını artırmıştır (Jozefiak ve ark., 2020). Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası kompozisyonu, özellikle

H. illucens larva yağının dahil edilmesinden olumsuz etkilenmez. H. illucens larva yağı, diğer omurgasız türlerine kıyasla, baskın laurik asit (C12:0) konsantrasyonu en yüksek orta zincirli yağ asidi içeriğine sahiptir. Laurik asit, *Pasteurella multocida*, *Yersinia enterocolitica* ve *Listeria monocytogenes* gibi patojenler de dahil olmak üzere gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı önemli inhibitör aktivite gösterir (Dabbou ve ark., 2020). Ayrıca, genç hindi yemlerinde %0.3 H. illucens tam yağlı yemlerin uygulanması, yaygın olarak kullanılan monensine göre daha etkili anti-enflamatuar, bağışıklık sağlayıcı ve antioksidan etkilere yol açmıştır (Kozłowski ve ark., 2021). Sayed ve ark. (2019), Japon bildircinleri için yem bileşeni olarak Afrika pamuk yaprak kurdu (*Spodoptera littoralis*) ve şeftali meyve sineğinin (*Bactrocera zonata*) etkisini, soya küspesi ile karşılaştırmış ve bildircin civcivlerinin büyüme performansı, yem performans parametreleri, karkas özellikleri ve biyokimyasal parametrelerde iyileşme gösterdiğini bulmuşlardır. Başlangıç ve büyüme döneminde farklı *Musca domestica* (MD) unu konsantrasyonları eklenmesi vücut ağırlığını, kilo alımını, yem alımını, karkas oranını, et lezzetini ve et aromasını iyileştirmiştir (Hamani ve ark., 2022). MD'nin rasyonda %20 kullanımı, etin yumuşaklığını ve lezzetini iyileştirmiştir, ancak %50 MD ise piliç canlı ağırlığını ve yem alımını azaltabilir (Khan ve ark., 2018). Kovitvadhi ve arkadaşları (2019), ördek rasyonunda Sarı un kurdu larvaları, dev un kurdu larvaları (*Zophobas morio*), küçük balmumu güvesi larvaları (*Achroia grisella*), ev sineği larvaları, dut ipekböceği pupaları (*Bombyx mori*) ve Amerikan hamamböceği larvaları (*Periplaneta americana*) yüksek sindirilebilirlik göstermiştir ve bu nedenle ördekler için mükemmel alternatif protein kaynakları olarak kabul edilmiştir. Başka bir çalışmada ipekböceği pupalarının (*Samia ricini*), rasyonun %15'ine kadar dahil edilmesinin olumsuz bir etkiye sebep olmadığı gözlenmiştir (Kongsup ve ark., 2023).

Genel olarak, kümes hayvanları rasyonlarına böcekler %10 veya daha düşük dahil edildiğinde olumlu etkileri gözlemlenmiştir (Gasco ve ark., 2020a). Böceklerde bulunan kitin ve antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) kanatlıların büyüme performansını, sindirim sistemi mikrobiyotasını ve bağışıklık sistemini olumlu yönde etkileyebilir (Gasco ve ark., 2020a; Jozefiak ve Engberg, 2017). Çalışmalar, kanatlı

hayvanları için doğal beslenmesinin bir parçası böceklerin, kanatlıların performansını, sindirilebilirliğini, sağlığını ve ürün kalitesini garanti altına almak veya iyileştirmek ve maliyetleri düşürmek için yemlere uygulanabilir ve sürdürülebilir bir alternatif protein ve enerji kaynağı olarak eklenebileceğini göstermiştir (Dörper ve ark., 2021).

1.2. Balık

Su ürünleri yetiştiriciliği endüstrisinde balık üretiminin gelişimi, balık ununun yüksek maliyetinden olumsuz etkilenmektedir (Saleh, 2020). Balık üretim maliyetlerini düşürmek ve kârlılığı en üst düzeye çıkarmak için balık ununa daha ucuz ancak besinsel olarak yeterli bir alternatif protein kaynağına ihtiyaç vardır (Hua, 2021). Böcekler, sürdürülebilir bir su ürünleri yetiştiriciliğinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabilir. Bu yüzden balıkların besin sindirilebilirliğini, büyüme performansını, ürün kalitesini ve balık sağlığı üzerindeki etkisini değerlendirmek için denemeler yapılmıştır (Hua, 2021; Liland ve ark., 2021; Prakoso ve ark., 2022; Tran ve ark., 2022; Maulu ve ark., 2022].

Belghit ve ark. (2019)'a göre, balık ununun %100'ünün HI unu ile değiştirilmesi bile, Atlantik somonunun büyüme performansı veya yem tüketimi üzerinde herhangi bir olumsuz etki yaratmadan kullanmak mümkündür. Weththasinghe ve ark., (2021) tarafından farklı sonuçlar bildirilmiş ve balık ununun %25'inin H. illucens unu ile değiştirilmesinin daha düşük canlı vücut ağırlığı, spesifik büyüme hızı, protein verimlilik oranı ve daha yüksek yemden yararlanma ile sonuçlandığı görülmüştür. Bazı literatürler, HI'nın %30'a kadar balık unu ikamesi seviyesinin bu parametreler üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olmadığını belirtirken (Jozefiak ve ark., 2019; Terova ve ark., 2019), diğerleri ise besinlerin sindirilebilirliği ve yem kullanımı üzerinde çeşitli olumsuz etkiler bildirmiştir (Melenchon ve ark., 2021; Hua, 2021; Prakoso ve ark., 2022) ancak büyüme performansı yine de etkilenmemiştir. MD unu ve Silkworm pupae (SP) yem olarak balık ununun yerini kısmen alacak şekilde kullanılması, maliyetleri düşürmede ve balıkların büyüme hızını ve üretimini artırmada etkili olmuştur (Buhroo ve ark., 2018). Çipura ve Nil tilapisi için balık unu yerine TM kullanılması, büyüme

performanslarını olumsuz etkilememiştir (Piccolo ve ark., 2017; Tubin ve ark., 2020). TM ununun %2.5'ten %65'e kadar kullanımı büyüme performansını olumsuz etkilememiştir (Hua, 2021). TM unu ile beslenen yayın balığı (*Ameiurus melas* Raf.) türlerinin büyüme performansı, balık unu ile beslenenlere göre daha düşük performans göstermiştir (Roncarati ve ark., 2015). Somon, gökkuşağı alabalığı, levrek veya çipurada, ham proteinin sindirilebilirliği %25 böcek yemi içerme seviyesinde azalmaya başlamıştır (Liland ve ark., 2021) ve bu durum genellikle spesifik büyüme hızını ve yemden yararlanma oranını kötüleştiren kitinin (%2 ila %3'ün üzerinde) artışıyla ilişkilendirilmiştir (Tran ve ark., 2022). Melenchon ve arkadaşları (2021), gökkuşağı alabalığı rasyonlarına TM eklenmesinin, MUFA'larda ve n-6 yağ asitlerinde artış ve n-3'te azalma nedeniyle et kalitesini etkileyebileceğini kanıtlamıştır. Çipura (*Sparus aurata*), kadife balığı (*Tinca*) ve gökkuşağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) için, rasyonda böcek unu oranı arttıkça, balıklarda eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) seviyelerinin düşmesine neden olabilir (Fabrikov ve ark., 2021). Buna karşılık, HI yağı, gökkuşağı alabalığı rasyonlarında büyüme performanslarını, hayatta kalma oranlarını veya DHA/EPA oranlarını olumsuz etkilemeyen uygun bir alternatif yağ kaynağıdır (Fawole ve ark., 2021).

Balık yetiştiriciliğinde, %25 ila %30'a kadar böcek yemi ekleme seviyelerinin iyi büyüme performanslarını desteklediğini söylemek mümkündür (Hua, 2021; Liland ve ark., 2021), ancak optimum ekleme seviyesinin balığa ve böcek türüne bağlı olduğu görülmektedir (Nairuti ve ark., 2021; Gasco ve ark., 2023a). Yazarlar, farklılıkların yalnızca böcek türlerinden değil, aynı zamanda böcek yemi üretim tekniklerinden de kaynaklandığını belirtmişlerdir. Böceklerin daha yüksek düzeylerin ise protein sindirilebilirliğini azalttığını, amino asit profilini dengesizleştirdiğini ve doymuş yağ asitleri seviyelerini artırdığını belirttiler (Liland ve ark., 2021). Böceklerin sadece öğün yerine geçen besinler değil, aynı zamanda kitin ve AMP'lerin varlığı nedeniyle prebiyotikler olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, nispeten düşük seviyelerde bile olsa böcek ununun balık rasyonlarına

dahil edilmesi, balıkların bağışıklık sistemini iyileştirebilir ve performanslarını artırabilir (Nogales-Mérida ve ark., 2018).

1.3. Domuz

Böcek bazlı bileşenler domuz yeminde yeni bir protein türüdür ve domuz üretiminin sürdürülebilirliğini artırmak için daha sürdürülebilir yem bileşenlerine doğru bir geçişe yol açabilir (DiGiacomo ve ark., 2019). Biasato ve arkadaşları (2019), soya unu yerine süttan kesilmiş domuzların rasyonuna %0, %30 ve %50 oranlarında HI larvalarını kullanıldığı çalışmada, günlük yem alımında doğrusal bir artış olurken büyüme üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Altmann ve arkadaşlarının sonuçları (2019), büyüyen domuzların rasyonlarındaki soya unu yerine %50, %75 ve %100 oranında kısmen yağsızlaştırılmış HI unu kullanılmasının domuz eti kalitesi ve duyuusal parametreleri üzerinde olumsuz bir etkisi olmamıştır. HI larva unu eklenmesinin, çoklu doymamış yağ asitlerini artırarak ve doymuş yağ asitlerini ve tekli doymamış yağ asitlerini azaltarak domuz etinin kalitesini iyileştirdiği öne sürülmektedir. Aynı zamanda, karkas verimi üzerinde herhangi bir olumsuz etki bulunmamıştır. Chia ve ark. (2021) tarafından domuzlar üzerinde yapılan bir başka çalışma, balık ununun HI (%50 ila %100) ile değiştirilmesinin, daha yüksek yemden yararlanma, vücut ağırlığı artışı ve karkas özelliklerini artırdığı için domuz rasyonunda uygun bir alternatif protein kaynağı olduğunu göstermiştir. Yu ve arkadaşları (2020a), çalışmanın 28. gününe kadar %2 oranında HI eklenmesinin, süttan kesilmiş domuz yavrularında proinflatuarları (interferon-g, IFN-g) azalttığını ve anti-inflatuar (interlökin-10, IL-10) faktörlerin konsantrasyonunu artırdığını göstermiştir. Ayrıca, HI'in süttan kesilmiş domuz yavrusu gastrointestinal sistem mikrobiyotası üzerindeki ana etkisi kolonda gözlemlenirken, ileal mikro ekosistem özellikle Lactobacillus ve Bifidobacterium popülasyonlarının artması açısından değişmiştir (Yu ve ark., 2020b). Jin ve arkadaşları (2016), soya unu yerine %1.5, %3, %4.5 ve %6 oranında TM larvalarını kullanmışlardır ve bu da süttan kesilmiş dişi domuz yavrularında büyüme ve sindirilebilirlik parametrelerinde doğrusal bir artışa neden olmuştur. Ayrıca süttan kesilen domuzlarda ishal oranı veya bağışıklık fonksiyonu

üzerinde önemli bir etkisi gözlenmemiştir. Büyüyen domuzlar, %10 TM larvalarıyla beslendiklerinde, geleneksel hayvansal proteinlerle beslendiklerine göre daha fazla ileal amino asit sindirilebilirliği sergilemiştir (Hong ve Kim, 2022). Ringseis ve ark. (2021), büyüyen domuzların rasyonundaki TM larva ununun oksidatif strese neden olmadığını veya temel metabolik dokularda stresi aktive etmediğini göstermiştir. Lestingi (2024) bir inceleme makalesinde, %10'a kadar HI ve TM'nun, büyüme performansını ve besin sindirilebilirliğini etkilemeden, domuz yemlerinde kullanılabileceği sonucuna varmıştır. Ek olarak Ao ve Kim (2019), Ptectious tenebrifer ile beslenen sütten kesilen domuzlarda kuru madde ve azotun sindirilebilirliğinde azalma gözlemlenmiştir; ancak, olumsuz etki yalnızca %50 oranında balık unu yerine koyma sırasında gözlemlenmiştir.

Domuz ırkına, yaşına ve böcek türüne bağlı olarak, %2 ila %10 arasındaki dahil etme seviyeleri performansı etkilememiştir, ancak %100'e kadar dahil etme seviyeleri bildirilmiştir (DiGiacomo ve Leury, 2019). Sonuç olarak, yetiştirme sürecinin tüm aşamalarında domuz rasyonlarına çeşitli böceklerin dahil edilmesinin büyüme performansı, ürün kalitesi, sindirim sistemi sağlığı ve bağışıklık üzerindeki olumlu etkisi nedeniyle, ekonomik kayıplara yol açmadan, bu çevre dostu ürünler domuz beslenmesinde kullanılabilir (Kieronczyk ve ark., 2022).

1.4. Ruminant

Böceklerin ruminantların rasyonlarında kullanılabilecek uygun protein ve yağ kaynakları olduğu gösterilmiş olsa da, böcek kullanımının ruminant rasyonlarına dahil edilmesinin sindirilebilirlik ve performans üzerindeki etkileri hakkında çok az bilgi mevcuttur. Bunun önemli bir nedeni, böceklerin prionları taşıyıp bulaştırdığına dair bugüne kadar hiçbir kanıt olmamasına rağmen, ruminant rasyonlarında böcek kullanımının şu anda dünya çapında birçok ülkede yasaklanmış olmasıdır (Renna ve ark., 2022a) Olumlu bir nokta olarak, AB böceklerin ruminantlar için kullanımını yasaklasa da böcek yağları için herhangi bir kısıtlama uygulanmamaktadır (Renna ve ark., 2023).

Astuti ve ark. (2019), sütten kesilmeden önceki ve sonraki oğlaklara yönelik rasyonlara cırcır böceği unu eklenmesini

değerlendirmiştir. Tam yağlı yetişkin *Gryllus bimaculatus* unu içeren bir süt tozuyla besleme, keçi oğlaklarında fizyolojik parametreler üzerinde olumsuz bir etki göstermemiş ve keçi sütüyle beslenen gruba kıyasla daha yüksek yem tüketimi, vücut ağırlığı ve ortalama günlük ağırlık artışı, ancak daha düşük yemden yararlanma göstermiştir. Sütten kesildikten sonra oğlaklara, konsantre yemde %15 ve %30 cırcır böceği unu (sırasıyla soya küspesinin %50 ve %100'ünün yerine) kullanılması, rumen fermantasyon profilleri ve büyüme performansları üzerinde olumsuz bir etki olmaksızın umut verici sonuçlar göstermiştir. Ahmed ve ark. (2021), süt koyunların rasyonunda soya küspesi yerine *Acheta domesticus* (ev cırcır böceği), *Brachytrupes portentosus* (yabani tarla cırcır böceği), *Bombyx mori* (ipekböceği) ve *Gryllusbi maculatus* (iki benekli cırcır böceği) unu kullanmanın besin sindirilebilirliği ve rumen fermantasyon profili üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını bulmuştur. Ayrıca, ruminantların rasyonuna *Bombyx mori* (ipekböceği) ve *Gryllusbi maculatus* (iki benekli cırcır böceği) unu eklenmesi, metan (CH₄) üretimini sırasıyla %16 ve %18'e kadar azaltma potansiyeli göstermiştir. Renne ve arkadaşları (2022) tarafından *Hermetia illucens*, *Musca domestica* ve *Tenebrio molitor* unları kullanılarak keçilerde yürütülen *in vitro* çalışma, ruminant kaynaklı gıda ürünlerinin kalitesini iyileştirmek için ilgi çekici bir özellik olan çoklu doymamış yağ asitlerinin arttığını tespit etmiştir. Jayanegara ve ark. (2017) tarafından yapılan *in vitro* çalışmada, farklı türlerin (*Gryllus assimilis*, *Tenebrio molitor* ve *Hermetia illucens* larvaları) unları soya küspesi ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük *in vitro* kuru madde sindirilebilirliği, *in vitro* organik madde sindirilebilirliği ve toplam gaz üretimi tespit edilmiştir. Phesatcha ve arkadaşları (2022), soya küspesinin yağsız cırcır böceği unu ile değiştirilmesinin, kuru maddenin sindirilebilirliğini artırarak ve metan üretimini ve asetat:propiyonat oranını azaltarak ruminal fermantasyonu iyileştirdiğini bildirmiştir. Beş böcek türünden (*H. illucens*, *Z. morio*, *T. molitor*, *G. Bimaculatus*, *Oecophylla smaragdina* Fabricius) kimyasal olarak elde edilen yağların, yağ asitleri profillerindeki farklılıklara rağmen, hem yüksek kaba yem (70:30 F:C) hem de yüksek konsantre yem (30:70 F:C) rasyonlarına eklendiğinde enterik metan emisyonlarını azaltabildiği gösterilmiştir

(Jayanegara ve ark., 2020). Geviş getiren hayvanlar için enterik metan emisyonlarının bir enerji kaybı olarak rolü göz önüne alındığında, CH₄ üretiminin azaltılmasının hayvan performansı ve yem verimliliği üzerindeki etkileri de aynı derecede önemlidir (Renna ve ark., 2023). Toral ve arkadaşları, (2022) rumende sindirilmeyen N'nin in vitro bağırsak sindirilebilirliğinin *A. diaperinus*'ta %64 ile *T. molitor*'da %78 arasında değiştiğini bulmuştur; bu da test edilen dört böceğin (*T. molitor*, *Zophobas morio*, *Alphitobius diaperinus* ve *A. domesticus*) geviş getiren hayvanlar için alternatif yem olarak potansiyelini göstermektedir. Fukuda ve ark. (2022), HI larvalarını tüketen sığırlarda yem tüketiminin arttığını ve canlı ağırlık artışını desteklediğini bulmuşlardır. Sindirilebilirlik açısından, böcek ununun eklenmesinin rumen amonyak-N üretimi, uçucu yağ asidi üretimi ve rumen pH'ı üzerinde olumsuz bir etkisi olmamıştır. HI larvaları gibi böceklerin, genç geviş getirenlerde antibiyotik büyüme hızlandırıcılarının yerini alabilecek probiyotik potansiyeline sahip *Lactococcus lactis* de dahil olmak üzere farklı mikroorganizma türlerini barındırdığı gösterilmiştir (Wynants ve ark., 2019; Astuti ve Wiryawan, 2022). Yüksek esansiyel amino asit profiline sahip HI, antibakteriyel olarak laurik asit ve probiyotik olarak laktik asit bakterileri, geviş getiren hayvanlar için fonksiyonel yem olarak kullanılabilir (Astuti ve Wiryawan, 2022). Hervás ve ark., (2022) göre, böcek yağları (örneğin *A. domesticus* ve *B. mori*'den), ruminantların rasyonlarının enerji yoğunluğunu iyileştirmek ve rumen biyohidrojenasyonunu düzenlemek için soya yağının yerine kullanılabilir.

Böceklerin geviş getiren hayvanların beslenmesinde geleneksel bitkisel yemlere alternatif protein ve yağ kaynakları olarak potansiyel kullanımlarına dair mevcut veriler cesaret verici olsa da, bu konudaki araştırmalar hala çok sınırlı olduğundan, şimdiye kadar kesin bir yorum yapılamamaktadır. Böceklerin ruminantlarda niceliksel ve niteliksel yönleri ile bu hayvanların sağlığı üzerindeki etkilerini değerlendirmek için daha fazla çalışma önerilmektedir. Son olarak, güvenlik konuları da ele alınmalıdır. Böceklerin, BSE riski algısı nedeniyle, şu anda dünya çapında birçok ülkede ruminantlar için yem olarak kullanılması yasaklanmıştır. Bugüne kadar böceklerin prionları taşıyıp iletmesine dair

bir kanıt olmasa da (DiGiacomo ve Leury, 2019; Lalander ve Vinnerås, 2022) bu konuda daha fazla spesifik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

1.5. Köpek ve Kedi

Böcekler, köpek ve kedilerin atalarının doğal besin kaynaklarından biridir ve piyasada böcek bazlı evcil hayvan mamaları bol miktarda bulunmaktadır. (Behrendorff ve ark., 2016; Tiralla ve ark., 2021; Woolle ve ark., 2020). Çok çeşitli böcek türlerine rağmen, köpek ve kedi mamalarında daha çok kullanılan böcek türleri kara asker sineği larvaları, un kurtları, ipekböceği pupaları ve cırcır böcekleridir. Çoğunlukla toz, yağ, dondurularak kurutulmuş vb. formlarda bulunurlar ve hipoalerjenik, sürdürülebilirlik, yüksek protein ve besin değeri gibi avantajlara sahiptirler (Valdés ve ark., 2022).

Genel olarak endüstriyel olarak üretilen böcek bazlı evcil hayvan mamaları güvenli kabul edilir ve sağlığı geliştirici etkilere sahip olabilir (Siddiqui ve ark., 2023). Tam tahıllı böcek yemleri, atopik dermatitli köpeklerin semptomlarını ve tüy kalitesini iyileştirebilir (Böhm ve ark., 2018). Lee ve ark.'na (2021) göre, köpeklere 12 hafta boyunca verilen yağsız TM, deri lezyonlarını ve deri bariyeri disfonksiyonunu azaltma potansiyeline sahiptir. Ayrıca, atopik dermatitli köpeklerde 2 haftalık böcek bazlı diyet uygulamasından sonra lezyon skorlarının ve tüy kalitesinin iyileştirilmesi üzerinde olumlu bir etki gözlenmiştir (Böhm ve ark., 2018). Benekli hamamböcekleri, Madagaskar tıslayan hamamböcekleri ve solucan larvalarının yetişkin kedilerin besin sindirimi, dışkı özellikleri ve genel sağlıkları üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur (Hu, 2020). Ev cırcır böceklerinin (*Acheta domesticus*) ve ipekböceği pupalarının (*Bombyx mori*) köpek mamalarına sırasıyla %14 ve %20 oranında dahil edilmesi, kan parametreleri ve dışkı mikrobiyotası üzerinde güvenli ve herhangi bir olumsuz etki göstermemiştir (Areerat ve ark., 2021, 2023). HI larva ununun, %1 veya %2'nin eklenmesi, kuru maddenin (72% - %75) ve ham proteinin (73% - %78.5) sindirilebilirliğini iyileştirmiştir ve bağışıklık (tümör nekroz faktörü- α [TNF- α]) ve antioksidan durum (glutatyon peroksidaz) üzerinde olumlu bir etkiye sahip olmuştur (Lei ve ark., 2019). Yamka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, %20 HI unu veya %5 yağ içeren

tüm mamaların köpeklerde ideal dışkı kıvamına yol açtığını ve kedilerde kontrol mamasına kıyasla dışkı kıvamını etkilemediğini bildirmiştir (Bosch ve Swanson, 2021). *H. illucens*, *M. domestica* ve *T. molitor* larvalarının *in vitro* kuru madde sindirilebilirlik değerleri (sindirilebilirlik oranları sırasıyla %81.4, %88.6 ve %92.3), köpek beslenmesinin kullanımında herhangi bir engel olmadığını göstermektedir (Bosch ve ark., 2016). Köpeklerin diyetlerine %24 oranında bantlı cırcır böceği (*Gryllodes siggillus*) eklendikten sonra, alfa ve beta mikrobiyal çeşitlilik etkilenmezken, yalnızca birkaç spesifik taksonundu, yani *Catenibacterium*, *Lachno spiraceae*, *Faecalitalea*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium* ve *Lachno spiraceae* etkilenmiştir (Jarett ve ark., 2019). Köpeklere %8, %16 veya %24 oranında *G.siggillus* içeren ekstrüde mamalar verildiğinde, hematoloji ve biyokimya profilleri sağlıklı köpekler için belirlenen referans aralıkları içinde olduğu gözlenmiştir ve köpeklerde yem alımını olumsuz etkilememiştir. Dışkıların kıvamı normal ve fekal N sindirilebilirlik değerleri sırasıyla %84, %86 ve %82 olarak bulunmuştur (Kilburn ve ark., 2020). Lisenko ve ark. (2018), köpek diyetlerinde *Nauphoeta cinerea*, *Gromphadorhina portentosa* ve *Zophobas morio* larvalarının besin sindirilebilirliği, dışkı metabolitleri veya dışkı mikrobiyotası üzerinde olumsuz bir etki olmaksızın %15'e kadar kullanımının mümkün olduğunu gözlemlemiştir.

Köpek ve kedilerde böcek bazlı evcil hayvan mamalarının yeterliliğini ve güvenliğini değerlendirmek için daha uzun vadeli çalışmalara ve ayrıca böceklerin sağlığı geliştirici biyofonksiyonelliklerinin varlığına odaklanan çalışmalara hala ihtiyaç duyulmaktadır. Böcek uygulamalarını hipoalerjenik evcil hayvan mamalarının ötesine taşımak için, böceklerin güvenli ve kaliteli içerikler olduğundan emin olmak ve çeşitli sağlık geliştirici özelliklerinin araştırılması önemli olacaktır (Bosch ve Swanson, 2021).

SONUÇ

Sonuç olarak kanatlı, balık, domuz, ruminant, kedi ve köpek rasyonlarında böcekler alternatif protein ve yağ kaynağı olarak kullanılabilir. Hayvancılık sektöründe böceklere olan ilgi,

bulunabilirliği, besin içeriği ve sürdürülebilir tarım uygulamalarını geliştirme potansiyeli nedeniyle artmaktadır. Böceklerle ilgili pazar genişlemekte, mevzuat daha elverişli hale gelmekte ve akademik ilgi de katlanarak artmaktadır. Böceklerde bulunan biyoaktif bileşikler, antimikrobiyal ajanlara umut verici bir doğal alternatif ve antimikrobiyal direncin giderilmesi için olası bir çözüm sunmaktadır. Böceklerin hayvan yemlerinde kullanımının avantajlarına rağmen, prionların transferi konusundaki endişeler, birçok ülkede böceklerin sığır yemi olarak kullanılmasına kısıtlamalar getirmiştir. Ancak, araştırmalar böceklerde prionların varlığını henüz doğrulamamıştır. Ayrıca, böcekleri yem olarak kullanmanın önündeki engeller arasında hayvansal ürünlerin değerlendirilmesi, böcek yetiştirme şartları, tüketici kabulü ve mevzuat yer almaktadır. Bu yüzden böcek bazlı rasyonlar hızla büyürken, daha fazla bilimsel veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Böcek kaynaklı ürünlerin antibesinsel etkileri ile sağlığı geliştirici etkileri arasındaki denge ve bu ürünlerin hayvan beslenmesinde en uygun katılım düzeyini belirlemek için etki mekanizması daha ayrıntılı olarak incelenmelidir.

KAYNAKÇA

- Ahmed, E., Fukuma, N., Hanada, M., & Nishida, T. (2021). Insects as novel ruminant feed and a potential mitigation strategy for methane emissions. *Animals* 11(9), 2648.
- Ahmed, E., & Nishida, T. (2023). Optimal Inclusion Levels of Cricket and Silkworm as Alternative Ruminant Feed: A Study on Their Impacts on Rumen Fermentation and Gas Production. *Sustainability* 15(2), 1415.
- Altmann, B.A., Neumann, C., Rothstein, S., Liebert, F., & Mörlein, D. (2019). Do dietary soy alternatives lead to pork quality improvements or drawbacks? A look into micro-alga and insect protein in swine diets. *Meat Sci.* 153, 26-34.
- Ao, X., & Kim, I.H. (2019). Effects of dietary dried meal- worm (*Ptecticus tenebrifer*) larvae on growth performance and nutrient digestibility in weaning pigs. *Livest. Sci.* 230, 103815.
- Areerat, S., Chundang, P., Lekcharoensuk, C. & Kovitvadh, A. (2021). Possibility of using house cricket (*Acheta domestica*) or mulberry silkworm (*Bombyx mori*) pupae meal to replace poultry meal in canine diets based on health and nutrient digestibility. *Animals* 11(9), 2680.
- Areerat, S., Chundang, P., Lekcharoensuk, C., Patumcharoen pol, P. & Kovitvadh, A. (2023). Insect-based diets (house crickets and mulberry silkworm pupae): a comparison of their effects on canine gut microbiota. *Veterinary World* 16(8), 1627-1635.
- Astuti, D.A., & Wiryawan, K.G. (2022). Black soldier fly as feed ingredient for ruminants. *Anim. Biosci.* 35(2), 356-363.
- Astuti, D.A., Anggraeny, A., Khotijah, L., Suharti, S., & Jayanegara, A. (2019). Performance, physiological status, and rumen fermentation profiles of pre-and post-weaning goat kids fed cricket meal as a protein source. *Trop. Anim. Sci. J.* 42(2), 145-151.
- Auza, F.A., Purwanti, S., Syamsu, J.A., & Natsir, A. (2021). The effect of substitution of fish meal by maggot meal (*Hermetia illucens* L) on the relative length of digestive tract, histomorphology of small

- intestines, and the percentage of carcass parts in native chickens. *J. World's Poult. Res.* 11(1), 36-46.
- Behrendorff, L., Leung, L.K-P., McKinnon, A., Hanger, J., Belonje, G., Tapply, J., Jones, D., & Allen, B.L. (2016). Insects for breakfast and whales for dinner: the diet and body condition of dingoes on Fraser Island (K'gari). *Sci Rep.* 24, 6:23469.
- Belghit, I., Liland, N.S., Gjesdal, P., Biancarosa, I., Menchetti, E., Li, Y., Waagbø, R., Krogdahl, Å., & Lock, E.J. (2019). Black soldier fly larvae meal can replace fish meal in diets of sea-water phase Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Aquaculture* 503, 609-619.
- Benzertiha, A., Kieronczyk, B., Kołodziejski, P., Pruszyńska-Oszmałek, E., Rawski, M., Jozefiak, D., & Jozefiak, A. (2020a). *Tenebrio molitor* and *Zophobas morio* full-fat meals as functional feed additives affect broiler chickens' growth performance and immune system traits. *Poult Sci* 99(1), 196-206.
- Biasato, I., Renna, M., Gai, F., Dabbou, S., Meneguz, M., Perona, G.,... & Gasco L. (2019). Partially defatted black soldier fly larva meal inclusion in piglet diets: Effects on the growth performance, nutrient digestibility, blood profile, gut morphology and histological features. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 10, 1-11.
- Bosch, G., Vervoort, J.J.M., & Hendriks, W.H. (2016). In vitro digestibility and fermentability of selected insects for dog foods. *Anim Feed Sci Technol* 221, 174-184.
- Bosch, G., & Swanson, K.S. (2021). Effect of using insects as feed on animals: pet dogs and cats. *Journal of Insects as Food and Feed* 7(5), 795-805.
- Böhm, T.M.S.A., Klinger, C.J., Gedon, N., Udraitė, L., Hiltenkamp, K., & Mueller, R.S. (2018). Effect of an insect protein-based diet on clinical signs of dogs with cutaneous adverse food reactions. *Tieraerztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heimtiere* 46(5), 297-302.
- Buhroo, Z.I., Bhat, M.A., Malik, M.A., Kamili, A.S., Ganai, N.A., & Khan, I.L. (2018). Trends in development and utilization of sericulture resources for diversification and value addition. *Int. J. Entomol. Res.* 6(1), 27-47.

- Chia, S.Y., Tanga, C.M., Osuga, I.M. et al. (2021). Black soldier fly larval meal in feed enhances growth performance, carcass yield and meat quality of finishing pigs. *J. Insect. Food Feed* 7(4), 433-447.
- Chukwudi, P., Udeh, V.C., Owolabi, S.J., Dahunsi, P.O., Ikeh, N.E. & Ogwuegbu, M.C. (2023). Edible Insects As An Alternative Protein Source In Human And Animal Nutrition. *Journal of Tropical Agriculture, Food, Environment and Extension* 22(1), 61-70.
- Dabbou, S., Ferrocino, I., Gasco, L., Schiavone, A., Trocino, A., Xiccato, G.,...& Dicke M. (2020). Antimicrobial effects of black soldier fly and yellow mealworm fats and their impact on gut microbiota of growing rabbits. *Animals* 10(8), 1292.
- De Marco, M., Martínez, S., Hernandez, F., Madrid, J., Gai, F., Rotolo, L., ... & Schiavone, A. (2015). Nutritional value of two insect larval meals (*Tenebrio molitor* and *Hermetia illucens*) for broiler chickens: apparent nutrient digestibility, apparent ileal amino acid digestibility and apparent metabolizable energy. *Anim. Feed Sci. Technol.* 209, 211-218.
- DiGiacomo, K., & Leury, B.J. (2019). Review: insect meal: a future source of protein feed for pigs? *Animal* 13(12), 3022-3030.
- Domingues, ChdF., Borges, J.A.R., Ruviaro, C.F., Guidolin, D.G.F., & Carrijo, J.R.M. (2020). Understanding the factors influencing consumer willingness to accept the use of insects to feed poultry, cattle, pigs and fish in Brazil. *PLoS One* 15(4), e0224059.
- Dörper, A., Veldkamp, T. & Dicke, M. (2021). Use of black soldier fly and house fly in feed to promote sustainable poultry production. *Journal of Insects as Food and Feed* 7(5), 761-780.
- Elahi, U., Xu, C.C., Wang, J., Lin, J., Wu, S.G., Zhang, H.J., & Qi, G.H. (2022). Insect meal as a feed ingredient for poultry. *Animal Bioscience* 35(2), 332-346.
- Fabrikov, D., Barroso, F.G., S´anchez-Muros, M.J., Hidalgo, M.C., Cardenete, G., Tomas-Almenar, C., Melenchon, F., & Guil-Guerrero, J.L. (2021). Effect of feeding with insect meal diet on the fatty acid compositions of sea bream (*Sparus aurata*), tench

- (Tinca tinca) and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) filets. *Aquaculture* 545, 737170.
- Fawole, F.J., Labh, S.N., Hossain, M.S., Overturf, K., Small, B.C., Welker, T.L., Hardy, R.W., & Kumar, V. (2021). Insect (black soldier fly larvae) oil as a potential substitute for fish or soy oil in the fish meal-based diet of juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Anim Nutr* 7(4), 1360-1370.
- Finke, M.D., & Oonincx D.G.A.B. (2023). Insects as food for insectivores. In: Morales-Ramos, J.A., M.G. Rojas, D.I. Shapiro-Ilan, editors. Mass production of beneficial organisms. 2nd ed. Academic Press, Cambridge, MA, USA.
- Fukuda, E.P., Cox, J.R., Wickersham, T.A., & Drewery, M.L. (2022). Evaluation of black soldier Fly larvae (*Hermetia illucens*) as a protein supplement for beef steers consuming low-quality forage. *Translat. Anim. Sci.* 6(1), 1-6.
- Gasco, L., Biancarosa, I., & Liland, N.S. (2020b). From waste to feed: a review of recent knowledge on insects as producers of protein and fat for animal feeds. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* 23, 67-79.
- Gasco, L., Józefiak, A. & Henry, M. (2020a). Beyond the protein concept: health aspects of using edible insects on animals. *Journal of Insects as Food and Feed* 7(5), 1-28.
- Gasco, L., Biasato, I., Enes, P. & Gai, F. (2023a). Chapter 16– Potential and challenges for the use of insects as feed for aquaculture. In: Morales-Ramos, J.A., Rojas, M.G. and Shapiro-Ilan, D.I. (eds.) Mass production of beneficial organisms. 2nd ed. Academic Press, Cambridge, MA, USA, pp. 465-492.
- Gasco, L., S. Bellezza Oddon, G.W. Vandenberg, T. Veldkamp, & I. Biasato. (2023b). Factors affecting the decision-making process of using insect-based products in animal feed formulations. *J. Insects Food Feed.* 10, 1707-1718.
- Hamani, B., Taffa, A.G., Issa, S., Mahamadou, C., Dettleux, J., & Moula, N. (2022). Effects of feeding housefly (*Musca domestica*) larvae on the butchery skills and meat sensory characteristics of local chickens in Niger. *Veterinary Sciences* 9(10), 553.

- Hancz, C., Sultana, S., Nagy, Z., & Biró, J. (2024). The Role of Insects in Sustainable Animal Feed Production for Environmentally Friendly Agriculture: A Review. *Animals* 14, 1009.
- Herrero, M., Wirsenius, S., Henderson, B., Rigolot, C., Thornton, P., Havlík, P., de Boer I., & Gerber, P.J. (2015). Livestock and the environment: What have we learned in the past decade? *Ann. Rev. Environ. Resour.* 40(1), 177-202.
- Hervás, G., Boussalia, Y., Labbouz, Y., Della Badia, A., Toral, P.G. & Frutos, P. (2022). Insect oils and chitosan in sheep feeding: effects on in vitro ruminal biohydrogenation and fermentation. *Animal Feed Science and Technology* 285, 115222.
- Hong, J., & Kim, Y.Y. (2022). Insect as feed ingredients for pigs. *Anim Biosci* 35, 347-355.
- Hu, Y. (2020). Insect Meals as Novel Protein Sources in Retorted Pet Food for Adult Cats. University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, Illinois.
- Hua, K. (2021). A meta-analysis of the effects of replacing fish meals with insect meals on growth performance of fish. *Aquaculture* 530, 735732.
- Islam, M.M., Mun, H.S., Bostami, A., & Yang, C.J. (2016). Effect of dried mealworm larvae probiotics on quality and oxidative stability of meat in broilers. *J Poult Sci* 4, 462-7.
- Jarett, J.K., Carlson, A., Rossoni Serao, M., Strickland, J., Serfilippi, L., & Ganz, H.H. (2019). Diets with and without edible cricket support a similar level of diversity in the gut microbiome of dogs. *PeerJ* 10, 7:e7661.
- Jayanegara, A., Novandri B., Yantina N., & Ridla M. (2017). Use of black soldier fly larvae (*Hermetia illucens*) to substitute soybean meal in ruminant diet: an in vitro rumen fermentation study. *Vet. World.* 10(12), 1439-1446.
- Jayanegara, A., Gustanti, R., Ridwan, R. & Widyastuti, Y. (2020). Fatty acid profiles of some insect oils and their effects on in vitro bovine rumen fermentation and methanogenesis. *Italian Journal of Animal Science* 19(1), 1310-1317.

- Jin, X.H., Heo, P.S., Hong, J.S., Kim, N.J., & Kim, Y.Y. (2016). Supplementation of dried mealworm (*Tenebrio molitor* larva) on growth performance, nutrient digestibility and blood profiles in weaning pigs. *Asian-Australas. J. Anim. Sci.* 29(7), 979-986.
- Jozefiak, A., Benzertiha, A., Kieronczyk, B., Łukomska, A., Wesołowska, I., & Rawski, M. (2020). Improvement of cecal commensal microbiome following the insect additive into Chicken Diet. *Animals* 10(4), 577.
- Jozefiak, A., & Engberg, R.M. (2017). Insect proteins as a potential source of antimicrobial peptides in livestock production. A review. *J Anim Feed Sci* 26, 87e99.
- Jozefiak, A., Nogales-Merida, S., Mikołajczak, Z., Rawski, M., Kieronczyk, B., & Mazurkiewicz, J. (2019). The utilization of full-fat insect meal in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) nutrition: the effects on growth performance, intestinal microbiota and gastrointestinal tract histomorphology. *Ann Anim Sci* 19(3), 747-765.
- Józefiak, A., Kieronczyk, B., Rawski, M., Mazurkiewicz, J., Benzertiha, A., Gobbi, P., Nogales-Merida, S., Swiatkiewicz, S., & Józefiak, D. (2018). Full-fat insect meals as feed additive—the effect on broiler chicken growth performance and gastrointestinal tract microbiota. *J. Anim. Feed. Sci.* 27, 131-139.
- Khan, M., Chand, N., Khan, S., Khan, R.U., & Sultan, A. (2018). Utilizing the house fly (*Musca domestica*) larva as an alternative to soybean meal in broiler ration during the starter phase. *Rev. Bras. Cienc. Avic* 20 (1), 9-14.
- Kieronczyk, B., Rawski, M., Mikołajczak, Z., Homska, N., Jankowski, J., Ognik, K., Jozefiak, A., Mazurkiewicz, J., & Jozefiak, D. (2022). Available for millions of years but discovered through the last decade: Insects as a source of nutrients and energy in animal diets. *Animal Nutrition* 11, 60-79.
- Kilburn, L.R., Carlson, A.T., Lewis, E., & Rossoni Serao, M.C.R. (2020). Cricket (*Grylloides sigillatus*) meal fed to healthy adult dogs does not affect general health and minimally impacts apparent total tract digestibility. *Journal of Animal Science* 98(3), skaa083.

- Kongsup, P., Lertjirakul, S., Chotimanothum, B., Chundang, P., & Kovitvadhi, A. (2023). Effects of eri silkworm (*Samia ricini*) pupae inclusion in broiler diets on growth performances, health, carcass characteristics and meat quality. *Animal Bioscience* 35(5), 711-720.
- Kovitvadhi, A., Chundang, P., Thongprajukaew, K., Tirawattanawanich, C., Srikachar, S., & Chotimanothum, B. (2019). Potential of Insect Meals as Protein Sources for Meat-Type Ducks Based on In Vitro Digestibility. *Animals* 9(4), 155.
- Kozłowski, K., Ognik K., Stepniowska, A., Juskiewicz, J., Zdunczyk, Z., Kieronczyk, B.,... & Jankowski, J. (2021). Growth performance, immune status and intestinal fermentative processes of young turkeys fed diet with additive of full fat meals from *Tenebrio molitor* and *Hermetia illucens*. *Anim Feed Sci Technol* 278, 114994.
- Lalander, C., & Vinnerås, B. (2022). Actions needed before insects can contribute to a real closed-loop circular economy in the EU. *Journal of Insects as Food and Feed* 8(4), 337-342.
- Lecrenier, M.C., Veys, P., Fumière, O., Berben, G., Saegerman, C., & Baeten, V. (2020). Official feed control linked to the detection of animal byproducts: past, present, and future. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 68(31), 8093-8103.
- Lee, K.I., Chae, Y., Yun, T., Koo, Y., Lee, D., Kim, H., ...& Kang, B.T. (2021). Clinical application of insect-based diet in canine allergic dermatitis. *Korean J Vet Res* 61, e36.
- Lei, X.J., Kim, T.H., Park, J.H., & Kim, I.H. (2019). Evaluation of supplementation of defatted black soldier fly (*Hermetia illucens*) larvae meal in beagle dogs. *Ann Anim Sci* 19(3), 767-777.
- Lestingi, A. (2024). Alternative and sustainable protein sources in pig diet: a review. *Animals* 14(2), 310.
- Liland, N.S., Araujo, P., Xu, X.X., Lock, E.J., Radhakrishnan, G., Prabhu, A.J.P., & Belghit, I. (2021). A meta-analysis on the nutritional value of insects in aquafeeds. *Journal of Insects as Food and Feed* 7(5), 743-759.

- Lisenko, K., de Godoy, M., Oliveira, M., Silva, T., Fontes, T., Costa D.,... & Saad, F. (2018). PSXIII-26 compositional analysis and effects of dietary supplementation of insect meals on nutrient digestibility and gut health of adult dogs. *J Anim Sci* 96, 158-159.
- Maulu, S., Langi, S., Hasimuna, O.J., Missinhoun, D., Munganga, B.P., Hampuwo, B.M.,... & Dawood, M.A.O. (2022). Recent advances in the utilization of insects as an ingredient in aquafeeds: a review. *Animal Nutrition* 11, 334-349.
- Maurer, V., Holinger, M., Amsler, Z., Früh, B., Wohlfahrt, J., Stamer, A., & Leiber, F. (2016). Replacement of soybean cake by *Hermetia illucens* meal in diets for layers. *J. Insect. Food and Feed* 2 (2), 83-90.
- Melenchon, F., Larran, A.M., de Mercado, E., Hidalgo, M.C., Cardenete, G., Barroso, F.G.,... & Tomás-Almenar, C. (2021). Potential use of black soldier fly (*Hermetia illucens*) and mealworm (*Tenebrio molitor*) insect meals in diets for rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquac Nutr* 27, 491-505.
- Nairuti, R.N., Musyoka, S.N., Yegon, M.J., & Opiyo, M.A. (2021). Utilization of black soldier fly (*Hermetia illucens* Lin naeus) larvae as a protein source for fish feed: a review. *Aquaculture Studies* 22(2), AQUAST697.
- Nogales-Mérida, S., Gobbi, P., Józefiak, D., Mazurkiewicz, J., Dudek, K., Rawski, M., Kieronczyk, B., & Józefiak, A. (2018). Insect meals in fish nutrition. *Rev. Aquac.* 11, 1080-1103.
- Ooninx, D.G.A.B., & De Boer, I.J.M. (2012). Environmental impact of the production of mealworms as a protein source for humans-a life cycle assessment. *PLoS ONE* 7(12), e51145.
- Phesatcha, B., Phesatchan, K., Viennaxay, B., Matra, M., Totakul, P., & Wanapat, M. (2022). Cricket meal (*Gryllus bimaculatus*) as a protein supplement on in vitro fermentation characteristics and methane mitigation. *Insects* 13(2), 129.
- Piccolo, G., Iaconisi, V., Marono, S., Gasco, L., Loponte, R., Nizza, S., Bovera, F., & Parisi, G. (2017). Effect of *Tenebrio molitor* larvae meal on growth performance, in vivo nutrients digestibility,

- somatic and marketable indexes of gilthead sea bream (*Sparus aurata*). *Anim. Feed Sci. Technol.* 226, 12-20.
- Pieterse, E., Erasmus, S.W., Uushona, T., & Hoffman, L.C. (2019). Black soldier fly (*Hermetia illucens*) pre-pupae meal as a dietary protein source for broiler production ensures a tasty chicken with standard meat quality for every pot. *J. Sci. Food Agric.* 99(2), 893-903.
- Prakoso, V.A., Irawan A., Iswantari A., Maulana F., Samsudin R., & Jayanegara A. (2022). Evaluation of dietary inclusion of black soldier fly (*Hermetia illucens*) larvae on fish production performance: a meta-analysis. *J. Insects Food Feed* 8(11), 1373-1384.
- Ramos-Elorduy, J., Gonzalez, E.A., Hernandez, A.R., & Pino, J.M. (2002). Use of *Tenebrio molitor* (Coleoptera: tenebrionidae) to recycle organic wastes and as feed for broiler chickens. *J. Econ. Entomol.* 95(1), 214-220.
- Renna, M., Rastello, L., Veldkamp, T., Toral, P.G., Gonzalez-Ronquillo, M., Jimenez, L.E.R., & Gasco, L. (2023). Are insects a solution for feeding ruminants? Legislation, scientific evidence, and future challenges. *Animal Frontiers*, 13(4), 102-111.
- Renna, M., Coppa, M., Lussiana, C., Morvan, A.L., Gasco, L., & Maxin, G. (2022). Full-fat insect meals in ruminant nutrition: in vitro rumen fermentation characteristics and lipid biohydrogenation. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 13, 138.
- Renna, M., Rastello L., & Gasco L. (2022a). Can insects be used in the nutrition of ruminants? *J. Insects Food Feed* 8(10), 1041-1045.
- Ringseis, R., Peter, L., Gessner, D.K., Meyer, S., Most, E. & Eder, K. (2021). Effect of *Tenebrio molitor* larvae meal on the antioxidant status and stress response pathways in tissues of growing pigs. *Arch. Anim. Nutr.* 75(4), 237-250.
- Ritchie, H. (2017). How much of the world's land would we need in order to feed the global population with the average diet of a given country? [https:// ourworldindata.org/agricultural-land-by-global-diets](https://ourworldindata.org/agricultural-land-by-global-diets).

- Roncarati, A., Gasco, L., Parisi, G., & Terova, G. (2015). Growth performance of common catfish (*Ameiurus melas* Raf.) fingerlings fed mealworm (*Tenebrio molitor*) diet. *J. Insects as Food and Feed* 1(3), 233-240.
- Saleh, H.H.E. (2020). Review on using of housefly maggots (*Musca domestica*) in fish diets. *J. Zool. Res.* 2(4), 39-46.
- Sayed, W.A.A., Ibrahim, N.S., Hatab, M.H., Zhu, F., & Rumpold, B.A. (2019). Comparative study of the use of insect meal from *spodoptera littoralis* and *bactrocera zonata* for feeding Japanese quail chicks. *Animals* 9(4), 136.
- Schiavone, A., Cullere, M., De Marco, M., Meneguz, M., Biasato, I., Bergagna, S., Dezzutto, D., Gai, F., Dabbou, S., Gasco, L., & Zotte A.D. (2016). Partial or total replacement of soybean oil by black soldier fly larvae (*Hermetia illucens* L.) fat in broiler diets: Effect on growth performances, feed-choice, blood traits, carcass characteristics and meat quality. *Ital. J. Anim. Sci.* 16, 93-100.
- Sedgh-Gooya, S., Torki, M., Darbemamieh, M., Khamisabadi, H., & Abdolmohamadi, A. (2021). Effect of dietary inclusion of yellow mealworm (*Tenebrio molitor*) larvae meal on productive performance, egg quality indices and blood parameters of laying hens. *Anim. Prod. Sci.* 61(13), 1365-1372.
- Siddiqui, S.A., Brunner, T.A., Tamm, I., Van der Raad, P., Patekar, G., Alim Bahmid, N., Aarts, K., & Aman, P. (2023). Insect-based dog and cat food: a short investigative review on market, claims and consumer perception. *Journal of Asia-Pacific Entomology* 26(1), 102020.
- Terova, G., Rimoldi, S., Ascione, C., Gini, E., Ceccotti, C., & Gasco, L. (2019). Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) gut microbiota is modulated by insect meal from *Hermetia illucens* prepupae in the diet. *Rev Fish Biol Fish* 29, 465-486.
- Tiralla, N., Holzapfel, M., & Ansorge, H. (2021). Feeding ecology of the wolf (*Canis lupus*) in a near-natural ecosystem in Mongolia. *Mamm Biol* 101, 83-89.
- Toral, P.G., Hervás, G., González-Rosales, M.G., Mendoza A.G., Robles Jiménez, L.E., & Frutos, P. (2022). Insects as alternative

- feed for ruminants: com parison of protein evaluation methods. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 13(1), 1-8.
- Tran, H.Q., Nguyen, T.T., Prokešová, M., Gebauer, T., Doan, H.V., & Stejskal, V. (2022). Systematic review and meta-analysis of production performance of aquaculture species fed dietary insect meals. *Reviews in Aquaculture* 14, 1637-1655.
- Tubin, J.S.B., Paiano, D., Hashimoto, G.S.d.O., Furtado, W.E., Martins, M.L., Durigon, E., & Emerenciano, M.G.C. (2020). Tenebrio molitor meal in diets for Nile tilapia juveniles reared in biofloc system. *Aquaculture* 519, 734763.
- Valdes, F., Villanueva, V., Duran, E., Campos, F., Avendano, C., Sanchez, M., Domingoz-Araujo, C., & Valenzuela, C. (2022). Insects as feed for companion and exotic pets: a current trend. *Animals* 12(11), 1450.
- van Huis, A. (2015). Edible insects contributing to food security? *Agric. Food Sec.* 4, 20.
- Van Huis, ve ark. (2025). From traditional to industrial use of insects as feed: a review. *Journal of Insects as Food and Feed* 11(1), 115-137.
- Van Huis, A., & Gasco, L. (2023). Insects as feed for live stock production. *Science* 379, 138-139.
- Veldkamp, T., Dong, L., Paul, A., & Govers, C. (2022). Bioactive properties of insect products for monogastric animals – a review. *J. Insects Food Feed* 8, 1027-1040.
- Weththasinghe, P., Hansen, J.Ø., Nøkland, D., Lagos, L., Rawski, M., & Øverland, M. (2021). Full-fat black soldier fly larvae (*Hermetia illucens*) meal and paste in extruded diets for Atlantic salmon (*Salmo salar*): effect on physical pellet quality, nutrient digestibility, nutrient utilization and growth performances. *Aquaculture* 530, 735785.
- Woolley, L-A., Murphy, B.P., Geyle, H.M., Legge, S.M., Palmer, R.A., Dickman, C.R., ... & Woinarski, J.C.Z. (2020). Introduced cats eating a continental fauna: invertebrate consumption by feral cats (*Felis catus*) in Australia. *Wildl Res* 47, 610-623.

- Wynants, E., Frooninckx, L., Crauwels, S., Verreth, C., Smet, J.D., Sandrock, C., ... & Campenhout, L.V. (2019). Assessing the microbiota of black soldier fly larvae (*Hermetia illucens*) reared on organic waste streams on four different locations at laboratory and large scale. *Microb. Ecol.* 77 (4), 913-930.
- Yu, M., Li, Z., Chen, W., Rong, T., Wang, G., Wang, F., & Ma, X. (2020a). Evaluation of full-fat *Hermetia illucens* larvae meal as a fishmeal replacement for weanling piglets: effects on the growth performance, apparent nutrient digestibility, blood parameters and gut morphology. *Anim Feed Sci Technol* 264, 114431.
- Yu, M., Li, Z., Chen, W., Wang, G., Rong, T., Liu, Z., Wang F., & Ma X. (2020b). *Hermetia illucens* larvae as a fishmeal replacement alters intestinal specific bacterial populations and immune homeostasis in weanling piglets. *J Anim Sci* 98(3), skz395.
- Zou, X., Liu, M., Li, X., Pan, F., Wu, X., Fang, X., Zhou, F., Peng, W., & Tian, W. (2024). Applications of insect nutrition resources in animal production. *Journal of Agriculture and Food*

BÖLÜM 10

TÜRKİYE'DE OLAĞAN DIŞI DURUMLAR VE SAĞLIK SİSTEMİ: GEÇMİŞ, GÜNÜMÜZ VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Uzm. Dr. Saadet EREN VARLI¹
Dr. Öğr. Üyesi Adem YAĞAN²

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18039441>

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Van, Türkiye. Mail: saadeterenvarli@gmail.com, Orcid ID: 0009-0005-8090-7810.

² Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Van, Türkiye. Mail: ademyagan@yyu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-9216-8254.

1.GİRİŞ

Olağan dışı durumlar (ODD), mevcut kaynak ve kapasitenin yetersiz kaldığı; toplumun fiziksel, ruhsal, sosyal ve ekonomik bütünlüğünü tehdit eden ani ve yıkıcı olaylar olarak tanımlanmaktadır (Baxter; 2002, Rose, 2007). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Federal Acil Durum Yönetim Ajansı (Federal Emergency Management Agency, FEMA) ve Birleşmiş Milletler Afet Riskini Azaltma Ofisi (United Nations Office for Disaster Risk Reduction, UNDRR) gibi uluslararası kuruluşlar, ODD'leri yalnızca acil müdahale gerektiren olaylar olarak değil, aynı zamanda uzun vadeli sağlık etkileri, hizmet sürekliliği sorunları ve sistem dayanıklılığı açısından değerlendirilmesi gereken çok boyutlu süreçler olarak ele almaktadır.

Türkiye, Alp-Himalaya deprem kuşağında yer alması (Ergünay; 2009), hızlı ve plansız kentleşme (Yıldız ve Çelik; 2020), iklim değişikliğine bağlı aşırı hava olayları (Özcan ve Duru; 2021) ve bölgesel çatışmaların etkisiyle çoklu tehlike (multi-hazard) yapısına sahip bir ülkedir. 1999 Marmara Depremi, 2011 Van Depremi ve 2023 Kahramanmaraş merkezli depremler; sağlık sisteminin fiziksel altyapı, insan gücü, koordinasyon ve sürdürülebilirlik açısından kırılma noktalarını göstermiştir (AFAD, 2025; T.C. İçişleri Bakanlığı, 2025). Bunun yanında COVID-19 pandemisi, kitlesel göç hareketleri ve teknolojik bağımlılığın artması, olağan dışı durumların niteliğini daha karmaşık hale getirmiştir (Ciotti ve ark.; 2020; UNHCR; 2017, BBC; 2016).

ODD'ler yalnızca akut travma ve acil müdahale gerektiren tablolara sınırlı değildir. Kronik hastalık yönetiminde aksama, ruh sağlığı sorunlarında artış (Eisma ve ark.; 2019, Matsubara ve ark.; 2014), sağlık çalışanlarında tükenmişlik (Bulut; 2023), tedarik zinciri kırılmaları (Çalik; 2014), bilgi sistemlerinde kesintiler (Yaylacı; 2015) ve hizmet sunumunda eşitsizlikler gibi uzun vadeli etkiler de sağlık sisteminin dayanıklılığını belirleyen kritik unsurlardır.

Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde çalışan asistan hekimler, hem klinik hizmetlerin önemli bir bölümünü yürüten genç hekimler olmaları hem de afet ve kriz anlarında ön cephede yer almaları nedeniyle afet yönetiminin temel bileşenlerinden biridir. Bu bölümün temel verilerini oluşturan çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun

Odabaş Tıp Merkezinde görev yapan asistan hekimlerin olağan dışı durumlara ilişkin bilgi düzeyi, kişisel hazırlık, kurumsal planlardan haberdarlık ve kriz yönetimi becerilerini değerlendirmektedir. Çalışmanın bulguları, asistan hekimlerin önemli bir bölümünün afet yönetimi konusunda eğitim, iletişim, kaynak yönetimi ve psikososyal dayanıklılık alanlarında kendilerini yetersiz gördüğünü ortaya koymakta ve literatürle uyumludur (Ayyad ve ark.; 2025, Rajapaksha ve ark.; 2023, Shanableh ve ark.; 2023).

Bu bölümünde Türkiye'nin olağan dışı durum profili, sağlık sisteminin yapısal özellikleri, karşılaşılan temel sorunlar, geleceğe yönelik stratejik öneriler bütüncül bir çerçevede ele alınacaktır. Amaç, Türkiye'de afetlere dirençli bir sağlık sistemi oluşturulmasına katkı sağlayacak bilimsel temelli bir değerlendirme sunmaktır.

2.TÜRKİYE'NİN AFET VE OLAĞAN DIŞI DURUM PROFİLİ

Türkiye, jeolojik, coğrafi, iklimsel ve jeopolitik özellikleri nedeniyle çok çeşitli afet türlerine maruz kalan, çoklu tehlike (multi-hazard) yapısına sahip bir ülkedir. Depremler, seller, taşkınlar, orman yangınları, kuraklık, salgınlar, savaşlar, kitlesel göçler ve teknolojik kazalar; hem sıklığı hem de etkileri giderek artan olağan dışı durum örnekleridir (AFAD; 2025, Ergünay; 2009, Rose; 2007). Türkiye'nin afet risk profili üç ana başlık altında ele alınmaktadır: jeolojik ve coğrafi riskler, iklim değişikliği ve çevresel afetler, insan kaynaklı olağan dışı durumlar.

2.1. Jeolojik ve Coğrafi Riskler

Türkiye, dünyanın en aktif deprem kuşaklarından biri olan Alp-Himalaya kuşağında yer almakta ve çok sayıda diri fay hattına sahiptir (Ergünay; 2009). Bu nedenle depremler, ülkenin afet risk profilinde ilk sırada yer almaktadır. 1999 Marmara Depremi, 2011 Van Depremi ve 2023 Kahramanmaraş merkezli depremler; yapı stokunun kırılganlığı, şehir planlamasındaki yetersizlikler, sağlık tesislerinin dayanıklılığı ve sağlık çalışanlarının hazırlık düzeyi gibi alanlarda önemli zafiyetleri

ortaya koymuştur (Bulut; 2023, Özcan ve Duru; 2021, Yıldız ve Çelik; 2020).

Bu büyük depremler sonrasında hastanelerin hasar görmesi, yoğun bakım ve ameliyathane kapasitesinin hızla yetersiz kalması, sağlık çalışanlarının hem afetzede hem de müdahale eden konumunda eşzamanlı etkilenmesi; afet öncesi hazırlık ve risk azaltma çalışmalarının kritik önemini göstermiştir (AFAD; 2025, Erkan; 2010, Işık ve ark.; 2012). Ayrıca, deprem sonrası sağlık hizmetlerinin sürekliliğini sağlamak için saha hastaneleri, mobil birimler ve geçici sağlık ünitelerinin etkin kullanımının gerekliliği de vurgulanmıştır (Rose; 2007).

2.2. İklim Değişikliği, Çevresel Afetler ve Kentsel Kırılganlık

İklim değişikliğinin etkileri, Türkiye’de son yıllarda giderek daha görünür hale gelmiştir. Aşırı yağışlar, seller, taşkınlar, orman yangınları, sıcak hava dalgaları ve uzun süreli kuraklık dönemleri; özellikle kırılgan bölgelerde yaşayan nüfuslar için ciddi sağlık riskleri oluşturmaktadır (Altun; 2018, Özcan ve Duru; 2021). Hükümetlerarası İklim Değişikliği Paneli (IPCC) projeksiyonları, Türkiye’de 2050’ye kadar sıcaklık artışı, yağış rejiminde düzensizlik ve ekstrem hava olaylarında belirgin artış beklendiğini göstermektedir.

Hızlı ve plansız kentleşme, dere yataklarının yapılaşmaya açılması, altyapı yetersizlikleri ve yeşil alan kaybı; iklimle ilişkili afetlerin etkisini artıran temel faktörlerdir (Yıldız ve Çelik; 2020). Bu tür olaylar, acil servis başvurularında artış, travma ve yaralanmalar, su ve gıda kaynaklı enfeksiyonlar, kronik hastalık alevlenmeleri ve ruh sağlığı sorunlarında yükseliş gibi sonuçlara yol açarak sağlık sisteminin yükünü ağırlaştırmaktadır (Bulut; 2023, Ergünay; 2009).

2.3. İnsan Kaynaklı Olağan Dışı Durumlar: Savaş, Göç, Teknolojik Kazalar ve Salgınlar

İnsan eliyle oluşan olağan dışı durumlar; savaşlar, iç çatışmalar, terör eylemleri, kimyasal ve endüstriyel kazalar, siber saldırılar ve kitlesel göç hareketlerini kapsamaktadır. Türkiye, coğrafi konumu gereği özellikle bölgesel çatışmalar ve göç hareketlerinden doğrudan

etkilenmektedir. Suriye iç savaşı sonrası milyonlarca mültecinin ülkeye kabulü, sağlık sisteminin hem vatandaşlara hem de göçmen nüfusa eşzamanlı hizmet sunma zorunluluğunu beraberinde getirmiştir (BBC; 2016, UNHCR; 2017).

Teknolojik ve endüstriyel kazalar, kimyasal sızıntılar, hastane yangınları ve kritik altyapılara yönelik siber saldırılar da modern sağlık sistemleri için yükselen riskler arasındadır (Güler ve Çobanoğlu; 1994, Yıldız ve Çelik; 2020). Sağlık tesislerinin enerji, su, bilgi teknolojileri ve tıbbi cihaz altyapısına yüksek bağımlılığı, bu tür olaylarda fonksiyon kaybı riskini artırmaktadır.

COVID-19 pandemisi ise Türkiye de dahil olmak üzere tüm dünyada sağlık sistemlerinin sınırlarını zorlayan, uzun süreli ve karmaşık bir olağan dışı durum örneği olmuştur. Pandemi; yoğun bakım kapasitesi, kişisel koruyucu ekipman tedariki, test ve tanı kapasitesi, aşılama organizasyonu ve sağlık çalışanlarının tükenmişliği gibi alanlarda kırılğanlıkları görünür kılmıştır (Ciotti ve ark.; 2020, Eisma ve ark.; 2019, Matsubara ve ark.; 2014). Ayrıca kronik hastalıkların takibinde aksamalara, rutin hizmetlerin ertelenmesine ve ruh sağlığı sorunlarında artışa yol açmıştır.

3.TÜRKİYE SAĞLIK SİSTEMİNİN OLAĞAN DIŞI DURUMLAR AÇISINDAN YAPISAL ÖZELLİKLERİ

Türkiye’de sağlık sisteminin olağan dışı durumlara yanıt kapasitesi; kurumsal yapı, basamaklar arası entegrasyon, insan gücü, eğitim ve kurumsal kültür gibi çok boyutlu unsurlardan oluşmaktadır. Bu bölümde Türkiye’nin afet ve olağan dışı durum yönetiminde rol alan kurumları, sağlık hizmeti basamaklarının entegrasyonu ve sağlık çalışanlarının hazırlık düzeyi ele alınmaktadır.

3.1. Kurumsal Yapı: AFAD, Sağlık Bakanlığı ve Diğer Aktörler

Türkiye’de afet ve olağan dışı durum yönetiminin ulusal düzeyde ana sorumlusu, 2009 yılında kurulan Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı’dır (AFAD). AFAD; risk azaltma, hazırlık, müdahale ve iyileştirme süreçlerini kapsayan bütüncül afet yönetimi döngüsünün koordinasyonundan sorumludur. Türkiye Afet Müdahale Planı (TAMP), Türkiye Afet Risk Azaltma Planı (TARAP) ve Ulusal Deprem Stratejisi ve Eylem Planı (UDSEP) gibi politika dokümanları, ulusal afet yönetiminin çerçevesini belirlemektedir (AFAD; 2022, AFAD; 2025).

Sağlık Bakanlığı ise Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü ve ilgili birimler aracılığıyla afet sağlık hizmetlerini yürütmektedir. 112 acil sağlık hizmetleri, Ulusal Medikal Kurtarma Ekibi (UMKE) ekipleri ve Hastane Afet Planları (HAP), Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik ve Nükleer (KBRN) birimleri ve saha sağlık hizmetleri Bakanlığın afetlerdeki temel bileşenleridir. (Işık ve ark.; 2012, T.C. Sağlık Bakanlığı, n.d.). Bakanlık, AFAD ile ulusal düzeyde koordinasyon sağlarken, il sağlık müdürlükleri ve valilikler aracılığıyla yerel düzeyde planlamayı yürütmektedir.

Türk Kızılayı, belediyeler, üniversiteler, meslek örgütleri (TTB vb.) ve sivil toplum kuruluşları da afet öncesi hazırlık, afet sırasında müdahale ve afet sonrası iyileştirme süreçlerinde kritik roller üstlenmektedir (Koçak; 2019, Yılmaz, 2019). Ancak bu çok aktörlü yapı, rollerin net tanımlanmadığı durumlarda yetki karmaşası ve koordinasyon sorunlarına yol açabilmektedir.

3.2. Birinci, İkinci ve Üçüncü Basamak Arasındaki Entegrasyon

Sağlıkta Dönüşüm Programı ile güçlenen birinci basamak (aile hekimliği sistemi), olağan dışı durumlarda toplum temelli müdahaleler, risk iletişimi, kronik hastalık izlemi, aşılama ve ruhsal destek gibi alanlarda önemli bir potansiyele sahiptir (Sarıkaya ve Civaner, n.d., Yılmaz; 2019). Ancak afet anında aile sağlığı merkezlerinin (ASM)

elektrik, su, iletişim ve kayıt sistemlerinde yaşanan kesintiler, hizmet sürekliliğini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle ASM'ler için afet duyarlılık analizleri ve afet planlarının zorunlu hale getirilmesi gerekmektedir (AFAD; 2025, İter ve Özkeser; 2007).

İkinci ve üçüncü basamak hastaneler, travma, cerrahi, yoğun bakım, ileri görüntüleme ve laboratuvar kapasitesi nedeniyle afetlerde kritik rol üstlenmektedir. Ancak afet sonrası hasta yükünün hızla artması, altyapı hasarı, personel kaybı, tedarik zinciri sorunları ve bilgi sistemlerindeki kesintiler, hastanelerin dayanıklılığını sınamaktadır (Özmen ve ark.; 2015, Tan ve Acımuş; 2022). Hastane afet planlarının yalnızca kağıt üzerinde kalmaması, düzenli tatbikatlarla test edilmesi ve tüm personel tarafından bilinmesi bu nedenle hayati öneme sahiptir (Koçkan; 2015, Taş; 2022).

Türkiye'de yapılan çalışmalar, hastanelerde HAP farkındalığının düşük olduğunu, görev dağılımlarının net olmadığını ve tatbikatların yetersiz kaldığını göstermektedir (Vatan ve Salur; 2010, Çelikli ve Karababa; 2012). Bu durum, afet anında koordinasyon eksikliği ve müdahale gecikmelerine yol açabilmektedir.

3.3. İnsan Gücü, Eğitim ve Kurumsal Kültür

Türkiye'de tıp fakülteleri ve uzmanlık eğitim programlarında afet tıbbı ve olağan dışı durum yönetimi içerikleri genellikle sınırlı sürelerde ve parçalı biçimde ele alınmaktadır (Cummings ve Della Corte; 2004, Della Corte ve ark.; 2006, Subbarao ve ark.; 2008). Travma yönetimi ve temel yaşam desteği gibi klinik beceriler müfredatta yer almakla birlikte; afet döngüsü, saha organizasyonu, risk iletişimi, psikososyal destek, KBRN farkındalığı ve hastane afet planları gibi konular çoğu zaman sistematik bir bütünlük içinde işlenmemektedir.

Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde yapılan mevcut çalışma, asistan hekimlerin yaklaşık yarısının olağan dışı durum yönetimiyle ilgili herhangi bir eğitim almadığını, önemli bir kısmının kurum afet planından haberdar olmadığını ve yalnızca az bir bölümünün kişisel hazırlığını yeterli gördüğünü ortaya koymuştur (Ayyad ve ark.; 2025, Rajapaksha ve ark.; 2023, Shanableh ve ark.; 2023). Eğitim alan asistanların ise hastane içi organizasyon, tahliye prosedürleri,

sürdürülebilirlik, iletişim ve kriz anında karar verme konularında daha yüksek öz-yeterlik bildirmesi, eğitimin dönüştürücü etkisini göstermektedir.

Ulusal ve uluslararası çalışmalar da afet eğitiminin sağlık çalışanlarının bilgi, tutum ve hazırlık düzeyini anlamlı biçimde artırdığını ortaya koymaktadır (Ünal ve ark.; 2017, Avcı ve ark.; 2022, Tzeng ve ark.; 2016, Martono ve ark.; 2019, Tan ve Acımış; 2022, Çelikli ve Karababa; 2012, Taş; 2022). Buna karşın, birçok kurumda afetin yalnızca acil servis veya UMKE'nin sorumluluğunda olduğu yönündeki algı, diğer kliniklerin hazırlığını ikincil plana itmektedir (Koçak; 2019, Ünal ve ark.; 2017). Oysa etkin bir afet yönetimi, tüm hastanenin ve tüm sağlık sisteminin olaya dahil olduğu, rollerin önceden tanımlandığı ve çok disiplinli bir iş birliğinin kurulduğu durumlarda mümkündür.

4.OLAĞAN DIŞI DURUMLARDA TÜRKİYE SAĞLIK SİSTEMİNDE KARŞILAŞILAN BAŞLICA SORUNLAR

Türkiye'de olağan dışı durumlar (ODD), sağlık sisteminin tüm bileşenlerini etkileyen çok boyutlu sonuçlar doğurmaktadır. Depremler, seller, yangınlar, salgınlar, savaşlar ve teknolojik kazalar gibi farklı afet türleri; planlama, koordinasyon, insan gücü, altyapı, bilgi sistemleri ve ruh sağlığı gibi alanlarda çeşitli kırılmalıkları ortaya çıkarmaktadır. Bu bölümde Türkiye sağlık sisteminin ODD'lerde karşılaştığı temel sorunlar beş ana başlık altında ele alınmaktadır.

4.1.Planlama ve Risk Azaltma Alanındaki Eksiklikler

Türkiye'de afetlerin büyük bölümü tahmin edilebilir ve tekrarlayan nitelikte olmasına rağmen, risk azaltma ve hazırlık çalışmalarının uygulamada çoğu zaman sınırlı kaldığı görülmektedir. Yapı stokunun güçlendirilmesi, kritik altyapıların korunması, sağlık tesislerinin deprem ve afet dayanıklılığının artırılması ve afet odaklı şehir planlaması; sağlık etkilerini doğrudan belirleyen temel alanlardır (Altun; 2018, Erkan; 2010, Ergünay; 2009).

Sağlık sektörü özelinde; risk haritalarının güncel tutulması, hastaneler ve aile sağlığı merkezleri için afet duyarlılık analizlerinin yapılması, kritik hizmetlerin yedeklenmesi, tedarik zincirinin

çeşitlendirilmesi ve alternatif hizmet sunum modellerinin (mobil ekipler, sahra hastaneleri, teletıp vb.) önceden planlanması gerekmektedir (AFAD; 2022, AFAD; 2025, İlter ve Özkeser; 2007). Ancak mevcut çalışmalar, bu planlamaların çoğu kurumda sistematik bir şekilde yürütülmediğini göstermektedir (Koçkan; 2015, Yaylacı; 2015).

4.2.Hastane Afet Planlarının Uygulamaya Yansımaması

Birçok hastanede hazırlanan hastane afet planlarının (HAP), çalışanların önemli bir kısmı tarafından bilinmediği, görev dağılımlarının net olmadığı ve düzenli tatbikatlarla test edilmediği görülmektedir. Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde yapılan çalışma, asistan hekimlerin yalnızca küçük bir bölümünün afet anındaki görev ve sorumluluklarını bildiğini ortaya koymuştur (Ayyad ve ark.; 2025, Rajapaksha ve ark.; 2023).

Türkiye’de yapılan diğer çalışmalar da HAP farkındalığının düşük olduğunu, tatbikatların yetersiz kaldığını ve planların çoğu zaman kâğıt üzerinde kaldığını göstermektedir (Vatan ve Salur; 2010, Çelikli ve Karababa; 2012, Taş; 2022). Bu durum, afet anında koordinasyon eksikliği, müdahale gecikmeleri ve kaynak yönetiminde ciddi aksamalara yol açmaktadır.

HAP’ların etkin olabilmesi için:

- Yılda en az bir kez çok disiplinli tatbikat yapılması,
- Yeni başlayan personel için zorunlu afet oryantasyonu uygulanması,
- Tatbikat sonrası geri bildirim mekanizmalarının işletilmesi,
- Planların düzenli olarak güncellenmesi gerekmektedir (Özmen ve ark.; 2015, Tan ve Acımuş; 2022).

4.3.Eğitim, Farkındalık ve Kişisel Hazırlık Düzeyi

Türkiye’de hem sağlık çalışanları hem de toplum düzeyinde afet bilinci ve hazırlık düzeyinin çoğu çalışmada orta düzeyde olduğu gösterilmiştir (İnal ve ark.; 2012, Inal ve ark.; 2019, Şahin ve ark.; 2018). Afet eğitimi alan bireylerin bilgi, tutum ve hazırlık skorlarının anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu pek çok araştırmada ortaya konmuştur

(Efeoğlu ve ark.; 2021, Shanableh ve ark.; 2023, Tekeli-Yeşil ve ark.; 2010).

Üçüncü basamak üniversite hastanesinde yapılan mevcut çalışma da bu bulgularla uyumludur: Olağan dışı durum eğitimi almış olan asistan hekimler, kişisel hazırlıklarını daha yüksek değerlendirmekte; kurum organizasyonu, tahliye prosedürleri ve kriz anında iletişim konularında daha fazla öz güven göstermektedir (Ayyad ve ark.; 2025, Rajapaksha ve ark.; 2023).

Ulusal ve uluslararası çalışmalar, afet eğitiminin sağlık çalışanlarının hazırlık düzeyini artırmada kritik bir rol oynadığını göstermektedir (Ünal ve ark.; 2017, Avcı ve ark.; 2022, Tzeng ve ark.; 2016, Martono ve ark.; 2019, Tan ve Acımış; 2022, Çelikli ve Karababa; 2012, Taş; 2022). Buna karşın, birçok kurumda afet eğitimi düzenli ve zorunlu bir program olarak uygulanmamaktadır.

4.4. Ruh Sağlığı, Tükenmişlik ve Sağlık Çalışanlarının Kırılmalığı

Olağandışı durumlar yalnızca afetzedeleri değil, müdahalede bulunan sağlık çalışanlarını da derinden etkilemektedir. Depremler, savaşlar, kitlesel kazalar ve pandemiler sonrasında sağlık çalışanlarında travma sonrası stres bozukluğu, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları ve tükenmiőlikte artış bildirilmiştir (Bulut; 2023, Eisma ve ark.; 2019, Matsubara ve ark.; 2014).

COVID-19 pandemisi, sağlık çalışanlarının ruh sağlığı üzerindeki etkileri en belirgin Şekilde ortaya koyan örneklerden biridir. Uzun çalışma saatleri, yüksek ölüm oranları, belirsizlik, bulaő riski ve sosyal izolasyon; sağlık çalışanlarında ciddi psikolojik yük oluőtürmüőtür (Ciotti ve ark.; 2020, Erskine ve ark.; 2013).

Türkiye’de büyük afetler ve pandemi sonrası dönemde sağlık çalışanlarına yönelik sistematik, uzun süreli ve kurumsal olarak sahiplenilmiő ruh sağlığı destek programlarının sınırlı olduğu görülmektedir. Bu eksiklik, gelecekteki olağan dışı durumlara hazırlık açısından önemli bir kırılmalığ alanı oluőtürmektedir.

4.5.Bilgi Sistemleri, Veri Yönetimi ve Dijital Sağlık

Afetlerde hızlı ve doğru bilgi akışı; durum değerlendirmesi, kaynak tahsisi ve karar verme süreçleri için hayati öneme sahiptir. Ancak afet anında elektrik ve iletişim altyapısının zarar görmesi, veri kaybı, yazılım sistemlerine erişim güçlükleri ve kurumsal veri entegrasyonundaki eksiklikler, bilgi yönetimini zorlaştırmaktadır (Çalık; 2014, İltter ve Özkeser; 2007, Yaylacı; 2015).

Türkiye’de sağlık bilgi sistemlerinin afetlere uyumlu hale getirilmesi için:

- Coğrafi bilgi sistemleri ile entegre çalışan afet sağlık modülleri,
- Çevrimdışı çalışabilen ve yedekli veri altyapıları,
- Siber güvenlik önlemleri,
- e-Nabız ve SBYS sistemlerinin afet senaryolarına göre güçlendirilmesi gerekmektedir (AFAD; 2022, AFAD; 2025).

Dijitalleşme önemli fırsatlar sunmakla birlikte, siber saldırılar ve veri güvenliği riskleri de sağlık sisteminin kırılganlık alanları arasında yer almaktadır.

5.GELECEK PERSPEKTİFİ: TÜRKİYE İÇİN YÜKSELEN RİSKLER VE FIRSATLAR

Türkiye’nin jeolojik, iklimsel ve jeopolitik özellikleri, gelecekte olağan dışı durumların hem sıklığının hem de etkisinin artacağını göstermektedir. İklim değişikliği, yeni enfeksiyon hastalıkları, antimikrobiyal direnç, savaş ve göç dinamikleri, KBRN tehditleri ve dijitalleşmenin getirdiği yeni riskler; sağlık sisteminin dayanıklılığını doğrudan etkileyecek alanlardır. Bu bölümde Türkiye’nin gelecekte karşılaşılabileceği başlıca riskler ve bu risklerin sağlık sistemi açısından doğurduğu fırsatlar ele alınmaktadır.

5.1.İklim Krizi ve Yeni Afet Paternleri

İklim değişikliği, Türkiye’nin afet risk profilini yeniden şekillendiren en önemli faktörlerden biridir. IPCC projeksiyonlarına göre Türkiye’de 2050’ye kadar sıcaklıkların artması, yağış rejiminde düzensizlikler ve aşırı hava olaylarında belirgin artış beklenmektedir. Bu durum; seller, taşkınlar, orman yangınları, sıcak hava dalgaları ve

kuraklık gibi afetlerin daha sık ve daha geniş alanlarda görülmesine yol açacaktır (Altun; 2018, Ergünay; 2009, Özcan ve Duru; 2021).

Bu afetlerin özellikle yaşlılar, çocuklar, kronik hastalığı olanlar ve sosyoekonomik açıdan kırılgan gruplar üzerinde ciddi sağlık etkileri bulunmaktadır. Sıcak hava dalgaları kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalıklarını artırmakta; seller ve taşkınlar su ve gıda kaynaklı enfeksiyon riskini yükseltmektedir (Rose; 2007).

Bu nedenle iklim uyumlu sağlık planlaması, çevresel izleme sistemleri, erken uyarı mekanizmaları ve ısı dalgalarına yönelik eylem planlarının geliştirilmesi, Türkiye için stratejik bir gerekliliktir (AFAD; 2022, AFAD; 2025).

5.2.Yeni Enfeksiyonlar, Antimikrobiyal Direnç ve Pandemi Hazırlığı

COVID-19 pandemisi, zoonotik hastalıkların ve küresel dolaşımın yeni salgın ve pandemilerin kaçınılmaz bir gerçek olduğunu göstermiştir (Ciotti ve ark.; 2020). Gelecekte yeni solunum yolu virüsleri, vektörle bulaşan hastalıklar, su ve gıda kaynaklı salgınlar ve antimikrobiyal direnç odaklı krizlerin ortaya çıkması beklenmektedir (WHO; n.d.).

Türkiye'nin pandemi hazırlığını güçlendirmek için:

- Birinci basamak merkezli sürveyans sistemlerinin geliştirilmesi,
- Laboratuvar kapasitesinin yaygınlaştırılması,
- Enfeksiyon kontrol programlarının güçlendirilmesi,
- Aşı üretim ve tedarik altyapısının sürdürülebilir hale getirilmesi,
- Risk iletişimi stratejilerinin bilimsel temelde yürütülmesi gerekmektedir (Altun; 2018, Ciotti ve ark.; 2020).

Antimikrobiyal direnç (AMR), Türkiye için yükselen bir halk sağlığı tehdididir. AMR'nin artması, gelecekte enfeksiyonların tedavisini zorlaştıracak ve sağlık sisteminin yükünü artıracaktır.

5.3.Savaş, Göç ve KBRN Tehditleri

Türkiye, jeopolitik konumu nedeniyle savaş, çatışma ve kitlesel göç hareketlerinden doğrudan etkilenmektedir. Suriye iç savaşı sonrası

milyonlarca mültecinin Türkiye'ye kabulü, sağlık sisteminin hem vatandaşlara hem de göçmen nüfusa eşzamanlı hizmet sunma zorunluluğunu beraberinde getirmiştir (BBC; 2016, UNHCR; 2017). Bu durum, göçmen sağlığı merkezleri, kültürel uygunluk gösteren hizmet modelleri ve dil bariyerini azaltan çözümlerin önemini artırmaktadır.

Kimyasal, biyolojik, radyolojik ve nükleer (KBRN) tehditler ise düşük olasılıklı ancak yüksek etkili risklerdir. Kritik altyapılara yönelik saldırılar, kimyasal sızıntılar ve biyolojik ajanların kasıtlı kullanımı, sağlık sisteminin hazırlık düzeyini doğrudan test etmektedir (AFAD; 2022, T.C. Sağlık Bakanlığı; n.d.).

Bu nedenle:

- KBRN eğitimlerinin yaygınlaştırılması,
 - Dekontaminasyon ünitelerinin hazır bulundurulması,
 - Kişisel koruyucu donanım stoklarının güçlendirilmesi,
 - KBRN merkezlerinin sayısının artırılması
- gelecekte kritik önem taşıyacaktır.

5.4. Dijitalleşme, Yapay Zekâ ve Afet Tıbbında Yeni Ufuklar

Dijital sağlık teknolojileri, yapay zekâ tabanlı öngörü modelleri, teletıp uygulamaları ve uzaktan izlem sistemleri; afet tıbbı ve olağan dışı durum yönetiminde önemli fırsatlar sunmaktadır (FEMA; n.d., Hodgetts; 2003). Yapay zekâ destekli risk haritalama, erken uyarı sistemleri, kaynak tahsisi ve triyaj algoritmaları, müdahale hızını ve etkinliğini artırma potansiyeline sahiptir. Ancak dijitalleşme beraberinde yeni riskler de getirmektedir. Siber saldırılar, veri mahremiyeti sorunları ve bilgi sistemlerinin çökmesi, sağlık hizmetlerinin sürekliliğini tehdit eden önemli kırılganlık alanlarıdır (AFAD; 2022, AFAD; 2025). Bu nedenle sağlık sisteminin dijital altyapısının yedekli, güvenli ve afet senaryolarına uygun şekilde yapılandırılması gerekmektedir.

6. TÜRKİYE İÇİN SAĞLIK SİSTEMİ DÜZEYİNDE ÖNERİLER

Türkiye'nin afetlere dirençli bir sağlık sistemi oluşturabilmesi için mevzuat, yönetim, eğitim, altyapı, birinci basamak hizmetleri, ruh sağlığı ve dijital dönüşüm alanlarında bütüncül ve sürdürülebilir adımlar atması gerekmektedir. Bu bölümde, mevcut literatür ve saha bulguları ışığında Türkiye sağlık sistemi için uygulanabilir ve ölçülebilir öneriler sunulmaktadır.

6.1. Mevzuat ve Yönetişim

Türkiye'de afet yönetimi ile ilgili yasal çerçeve, AFAD koordinasyonunda yürütülmekle birlikte, sağlık boyutunun daha güçlü şekilde tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Sağlık sisteminin afetlere hazırlığını artırmak için:

1. Sağlık odaklı afet mevzuatının güncellenmesi, rollerin ve sorumlulukların netleştirilmesi,
2. Ulusal, bölgesel ve yerel düzeyde Afet Sağlık Koordinasyon Kurulları oluşturulması ve yılda en az iki kez toplanmasının zorunlu hale getirilmesi,
3. Hastane afet planlarının hazırlanması, güncellenmesi ve tatbikatlarının izlenmesine yönelik ulusal standartların geliştirilmesi gerekmektedir (AFAD; 2022, AFAD; 2025, T.C. Sağlık Bakanlığı; n.d.).

Bu düzenlemeler, afet yönetiminde kurumsal koordinasyonu güçlendirecek ve sağlık sisteminin bütüncül bir yaklaşımla hareket etmesini sağlayacaktır.

6.2. Eğitim ve Kapasite Geliştirme

Afet tıbbı ve olağan dışı durum yönetimi, sağlık çalışanlarının temel yetkinlik alanlarından biri olmalıdır.

Bu kapsamda:

1. Tıp fakülteleri ve uzmanlık programlarına zorunlu afet tıbbi modülleri eklenmeli,

2. Asistan hekimler için yılda en az bir kez triyaj, saha organizasyonu, HAP uygulamaları, iletişim ve psikososyal destek konularını içeren hizmet içi eğitimler düzenlenmeli,
3. UMKE, 112, hastaneler ve diğer kurumların ortak tatbikatları yılda en az bir kez yapılmalı,
4. Eğitim içerikleri yalnızca klinik müdahaleleri değil, etik ikilemler, dayanıklılık, öz-bakım ve tükenmişlikten korunma stratejilerini de kapsamalıdır (Cummings ve Della Corte; 2004, Della Corte ve ark.; 2006, Subbarao ve ark.; 2008, Koçak; 2019, DeBacker ve ark.; 2003, Hodgetts; 2003).

Ulusal ve uluslararası çalışmalar, afet eğitiminin sağlık çalışanlarının bilgi, tutum ve hazırlık düzeyini anlamlı biçimde artırdığını göstermektedir (Ünal ve ark.; 2017, Avcı ve ark.; 2022, Tzeng ve ark.; 2016, Martono ve ark.; 2019, Tan ve Acımış; 2022).

6.3. Altyapı, Lojistik ve Kaynak Yönetimi

Sağlık tesislerinin afetlere dayanıklılığı, hizmet sürekliliğinin temel belirleyicisidir. Bu nedenle:

1. Hastanelerin ve ASM'lerin yapısal ve yapısal olmayan risk analizleri düzenli olarak yapılmalı,
2. Yeni yapılan sağlık tesislerinde afet odaklı tasarım ilkeleri zorunlu hale getirilmeli,
3. Kritik tıbbi cihaz, ilaç, sarf malzeme ve kişisel koruyucu ekipman için asgari stok düzeyleri tanımlanmalı,
4. Soğuk zincir yönetimi dahil olmak üzere tedarik zinciri çeşitlendirilmeli,
5. Sahra hastaneleri, mobil sağlık ekipleri ve geçici sağlık üniteleri 48 saat içinde kurulabilir kapasiteye ulaştırılmalı (AFAD; 2022, AFAD; 2025, Özmen ve ark.; 2015, T.C. Sağlık Bakanlığı, n.d.).

Bu adımlar, afet anında sağlık hizmetlerinin kesintiye uğramasını önleyecek ve müdahale kapasitesini artıracaktır.

6.4. Birinci Basamağın Güçlendirilmesi ve Toplum Temelli Yaklaşımlar

Birinci basamak, afetlerde toplumun ilk temas noktasıdır. Bu nedenle:

1. Aile hekimliği sistemi, afet öncesi risk iletişimi, kronik hastalık izlemi, ruhsal destek ve toplum eğitiminde aktif rol alacak şekilde güçlendirilmelidir,
2. Her ASM için zorunlu afet planı hazırlanmalı ve yılda en az bir kez tatbikat yapılmalıdır,
3. Mahalle ve köy ölçeğinde afet gönüllüleri, toplum liderleri ve yerel yönetimlerle iş birliği içinde sağlık okuryazarlığı programları yürütülmelidir,
4. Kırılgan gruplar (yaşlı, engelli, kronik hastalık sahipleri vb.) için risk temelli kayıt sistemleri oluşturulmalı ve afet planlamalarına entegre edilmelidir (AFAD; 2022, AFAD; 2025, Efeoğlu ve ark.; 2021, Şahin ve ark.; 2018, Tekeli-Yeşil ve ark.; 2010).

Bu yaklaşım, afetlerde toplum dayanıklılığını artıracak ve sağlık sisteminin yükünü azaltacaktır.

6.5. Ruh Sağlığı ve Sağlık Çalışanlarının Desteklenmesi

Sağlık çalışanlarının ruh sağlığı, afetlere hazırlığın kritik bir bileşenidir. Bu kapsamda:

1. Afet sonrası sağlık çalışanları için yapılandırılmış psikososyal destek programları (bireysel görüşmeler, grup oturumları, süpervizyon, rotasyon planları) oluşturulmalı,
2. Çalışma süreleri, izin politikaları ve iş yükü yönetimi, olağan dışı durum senaryoları dikkate alınarak yeniden düzenlenmeli,
3. Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitiminde dayanıklılık ve öz-bakım konuları zorunlu hale getirilmelidir (Bulut; 2023, Eisma ve ark.; 2019, Matsubara ve ark.; 2014).

Bu adımlar, sağlık çalışanlarının tükenmişlik riskini azaltacak ve afetlerde müdahale kapasitesini artıracaktır.

6.6. Dijital Dönüşüm ve Veri Yönetimi

Dijital sağlık altyapısı, afetlerde hızlı karar verme ve kaynak yönetimi için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle:

1. Afet odaklı sağlık bilgi sistemleri (coğrafi bilgi sistemleri, erken uyarı modülleri, mobil uygulamalar) geliştirilmelidir,
2. Hastane bilgi yönetim sistemleri yedekli ve çevrimdışı çalışabilir yapıda tasarlanmalıdır,
3. e-Nabız ve SBYS sistemlerinin afet senaryolarına göre siber güvenlik önlemleri güçlendirilmelidir,
4. Veri güvenliği ve mahremiyet politikaları güncellenmelidir (AFAD; 2022, AFAD; 2025, Çalık; 2014, İlder ve Özkeser; 2007, Yaylacı; 2015).

Bu adımlar, afetlerde bilgi akışının kesintiye uğramasını önleyecek ve müdahale etkinliğini artıracaktır.

7. SONUÇ

Türkiye, jeolojik, coğrafi, iklimsel ve jeopolitik özellikleri nedeniyle olağan dışı durumlara yüksek düzeyde maruz kalan bir ülkedir. Depremler, seller, orman yangınları, salgınlar, savaşlar ve kitlesel göçler; sağlık sistemi üzerinde hem akut hem de kronik etkiler oluşturmaktadır (AFAD; 2025, Altun; 2018, Ergünay; 2009). Bu olaylar yalnızca acil müdahale gerektiren tablolar yaratmamakta, aynı zamanda kronik hastalık yönetiminde aksama, ruh sağlığı sorunlarında artış, sağlık çalışanlarında tükenmişlik ve hizmet sürekliliğinde bozulma gibi uzun vadeli sonuçlara yol açmaktadır (Bulut; 2023, Eisma ve ark.; 2019, Matsubara ve ark.; 2014).

Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde yapılan çalışma, asistan hekimlerin olağan dışı durumlara ilişkin bilgi düzeyi, kişisel hazırlık, kurumsal planlardan haberdarlık ve kriz yönetimi becerilerinde önemli boşluklar bulunduğunu göstermiştir (Ayyad ve ark.; 2025, Rajapaksha ve ark.; 2023, Shanableh ve ark.; 2023). Bu bulgular, afet yönetimi eğitiminin sağlık çalışanlarının öz-yeterlik ve müdahale kapasitesi üzerindeki belirleyici etkisini bir kez daha ortaya koymaktadır (Ünal ve ark.; 2017, Avcı ve ark.; 2022, Tzeng ve ark.; 2016).

Türkiye'nin afetlere hazırlığının yalnızca müdahale aşamasına indirgenemeyeceği; risk azaltma, hazırlık, müdahale ve iyileştirme döngüsünün bütüncül bir yaklaşımla ele alınması gerektiği açıktır. Sağlık sisteminin dayanıklılığını artırmak için mevzuatın güçlendirilmesi, eğitim programlarının standardize edilmesi, altyapı ve tedarik zincirinin güvence altına alınması, birinci basamağın aktif rol üstlenmesi, sağlık çalışanlarının ruh sağlığının desteklenmesi ve dijital altyapının afetlere uyumlu hale getirilmesi gerekmektedir (AFAD; 2022, T.C. Sağlık Bakanlığı; n.d., Özmen ve ark.; 2015).

Bu bölümde sunulan bulgular ve öneriler, Türkiye'de afetlere dirençli bir sağlık sistemi oluşturulmasına yönelik politika geliştirme süreçlerine katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Asistan hekimlerin bilgi ve hazırlık düzeyine ilişkin elde edilen veriler, sağlık sisteminin en dinamik bileşenlerinden birinin güçlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu doğrultuda, afet tıbbı eğitiminin kurumsallaştırılması, hastane afet planlarının etkin uygulanması, toplum temelli yaklaşımların yaygınlaştırılması ve dijital dönüşümün güvenli biçimde sürdürülmesi, Türkiye'nin gelecekte karşılaştacağı olağan dışı durumların sağlık üzerindeki etkilerini önemli ölçüde azaltma potansiyeline sahiptir.

Sonuç olarak, afetlere dirençli bir sağlık sistemi; yalnızca güçlü hastaneler ve teknolojik altyapılarla değil, aynı zamanda hazırlıklı hekimler, yetkin ekipler, bilgili toplumlar ve sürdürülebilir politikalar ile mümkündür. Türkiye'nin çoklu tehlike yapısı göz önüne alındığında, bu bütüncül yaklaşım hem ulusal sağlık güvenliği hem de toplumun genel refahı için stratejik bir zorunluluktur.

KAYNAKÇA

- AFAD. (2025). AFAD ve Tarihçesi [İnternet]. 2025 [Erişim tarihi: 14.08.2025]. Erişim adresi: <https://www.afad.gov.tr/afad-hakkinda>
- AFAD. (2025). Afet Türleri [İnternet]. 2025 [Erişim tarihi: 14.08.2025]. Erişim adresi: <https://www.afad.gov.tr/afet-turleri>
- AFAD. (2025). Stratejik Plan [İnternet]. 2025 [Erişim tarihi: 14.08.2025]. Erişim adresi: <https://www.afad.gov.tr/planlar>
- AFAD. (2022). Türkiye Afet Müdahale Planı [İnternet]. 2022 [Erişim tarihi: 14.08.2025]. Erişim adresi: <https://www.afad.gov.tr/turkiye-afet-mudahale-planı>
- AFAD. (2022). Türkiye Afet Risk Azaltma Planı (TARAP) [İnternet]. 2022 [Erişim tarihi: 14.08.2025]. Erişim adresi: <https://www.afad.gov.tr/turkiye-afet-risk-azaltma-planı-tarap#:~:text=T%C3%9CRK%C4%B0YE%20AFET%20R%C4%B0SK%20AZALTMAN%20PLANI,koordinasyonunda%20haz%C4%B1rlanm%C4%B1%C5%9F%20ulusal%20bir%20pland%C4%B1r>
- AFAD. (2025). Van Depremi Hakkında [İnternet]. 2025 [Erişim tarihi: 14.08.2025]. Erişim adresi: <https://www.afad.gov.tr/van-depremi-hakkında#:~:text=23%20Ekim%20ve%209%20Kas%C4%B1m,ise%20enkazlardan%20sa%C4%9F%20olarak%20kurtar%C4%B1lm%C4%B1%C5%9Ft%C4%B1r>
- Altun, F. (2018). Afetlerin ekonomik ve sosyal etkileri: Türkiye örneği üzerinden bir değerlendirme. Sosyal Çalışma Dergisi, 2(1), 1–15.
- Avcı, S., Kaplan, B., Ortabağ, T., & Arslan, S. (2022). Üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin afet konusundaki bilgi ve bilinç düzeyleri. Afet ve Risk Dergisi, 5(1), 94–108.
- Ayyad, F. A., Abdalsalam, R., Abdalla, E., Hamza, S. B., Alshareif, B. A., Ayyad, A. A., ... & Hassan, M. E. (2025). Perceived disaster preparedness, knowledge, and skills among Sudanese healthcare professionals during the armed conflict: cross-sectional study, 2024. BMC Emergency Medicine, 25(1), 79.

- Baxter, P. J. (2002). Catastrophes—natural and man-made disasters. In *Conflict and Catastrophe Medicine* (pp. 27–48). Springer.
- Birliği, T. T. (2009). Olağandışı Durumlarda Sağlık Hizmetleri.
- Bulut, A. (2023). Doğal Afetler ve Ruh Sağlığı İlişkisi. *Kıbrıs Türk Psikiyatri ve Psikoloji Dergisi*, 5(3), 265–273.
- Büyüköztürk, Ş. (2018). Sosyal bilimler için veri analizi el kitabı. Pegem Atıf İndeksi, 1–214.
- Çalık, E. (2014). Afet Bilgi Sistemi Sağlık Modülünün Geliştirilmesi ve Uygulanması: Bir Bilgi Sistemi Önerisi [Yüksek lisans tezi]. Dokuz Eylül Üniversitesi.
- Çelikli, S., & Karababa, A. O. (2012). Hastane afet yönetimi ekibine verilen eğitimin değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi*, 9(1), 20–27.
- Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W. C., Wang, C. B., & Bernardini, S. (2020). The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 57(6), 365–388.
- Cummings, G. E., & Della Corte, F. (2004). Designing a curriculum in disaster medicine... *International Journal of Disaster Medicine*, 2(4), 135–147.
- DeBacker, M., DeLooz, H., & Della Corte, F. (2003). The European master program in disaster medicine. *International Journal of Disaster Medicine*, 1(1), 35–41.
- Della Corte, F., Gratarola, A., & La Mura, F. (2006). Application of new educational methodologies... In *APICE* (pp. 745–750). Springer.
- Durmuş, A., & Amarat, M. (2023). Olağan dığı durumlarda sağlık yönetimi. Efe Akademi Yayınları.
- Efeoğlu, İ. E., Sezgili, K., & Seğmenoğlu, M. (2021). Afete Hazırlık: Kontrol Odaklılık ve Genel Afet Hazırlık İnanışı İlişkisi Üzerine Bir Araştırma. *Türk İdare Derg.* 109.
- Eisma, M. C., Lenferink, L. I. M., Chow, A., Chan, C., & Li, J. (2019). Complicated grief and posttraumatic stress symptom profiles in bereaved earthquake survivors: Latent class analyses. *Eur J Psychotraumatol.* 10(sup1), 57.
- Ergünay, O. (2007). Türkiye'nin Afet Profili. TMMOB Afet Sempozyumu.

- Ergünay, O. (2009). Doğal afetler ve sürdürülebilir kalkınma. Deprem Sempozyumu, 11–12.
- Erkan, E. A. (2010). Afet yönetiminde risk azaltma ve Türkiye’de yaşanan sorunlar. DPT Sosyal Sektörler ve Koordinasyon Genel Müdürlüğü; 2010.
- Erkin, Ö., Aslan, G., Öztürk, M., Çam, B., & Ödek, Ş. (2023). Hemşirelerin genel afete hazırlık durumları. Forbes Journal of Medicine, 4(3).
- Erskine, N., Daley, V., Stevenson, S., Rhodes, B., & Beckert, L. (2013). Smoking prevalence increases following Canterbury earthquakes. The Scientific World Journal, 2013(1), 596957.
- Ertuğrul, B., & Ünal, S. D. (2020). Bir Vakıf Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulunda Öğrenim Gören Öğrencilerin Genel Afete Hazırlıklı Olma İnanç Durumlarının Belirlenmesi. Afet ve Risk Dergisi, 3, 31–45.
- FEMA. (2025). Federal Emergency Management Agency [İnternet]. [Erişim tarihi: 14.08.2025]. Erişim adresi: <https://training.fema.gov>
- Güler, Ç., Çobanoğlu, Z., & Baskı, B. (1994). Afetler. TC Sağlık Bakanlığı Yayınları.
- Guo, L., Fang, M., Liu, L., Chong, H., Zeng, W., & Hu, X. (2025). The development of disaster preparedness education for public: a scoping review. BMC Public Health, 25(1), 1–14.
- Hodgetts, T. J. (2003). Major incident medical training: a systematic international approach. International Journal of Disaster Medicine, 1(1), 13–20.
- Işık, Ö., Aydınlioğlu, H. M., Koç, S., Gündoğdu, O., Korkmaz, G., & Ay, A. (2012). Afet yönetimi ve afet odaklı sağlık hizmetleri. Okmeydanı Tıp Dergisi, 28(2), 82–123.
- İlter, H. B., & Özkeser, İ. (2007). Coğrafi bilgi sistemleri ile afet ve acil durum yönetim bilgi sistemleri. TMMOB Afet Sempozyumu, 295–300.
- İnal, E., Kocagöz, S., & Turan, M. (2012). Temel afet bilinç ve hazırlık düzeyinin saptanmasına yönelik bir araştırma. Türkiye Acil Tıp Dergisi, 12(1), 15–19.

- İnal, E., Altıntaş, K. H., & Doğan, N. (2019). General disaster preparedness beliefs and related sociodemographic characteristics: The example of Yalova University, Turkey. *Turkish Journal of Public Health*, 17(1), 1–15.
- Koçak, M. (2019). Ulusal ve uluslararası afet eğitimi. In *Türkiye Klinikleri* (pp. 89–96).
- Koçkan, Ç. (2015). Doğal afet risk yönetimi. 3. Türkiye Deprem Mühendisliği ve Sismoloji Konferansı. 14–16.
- Martono, M., Satino, N., Efendi, F., & Bushy, A. (2019). Indonesian nurses' perception of disaster management preparedness. *Chinese Journal of Traumatology*, 22(1), 41–46.
- Matsubara, C., Murakami, H., Imai, K., et al. (2014). Prevalence and risk factors for depressive reaction among resident survivors after the tsunami following the Great East Japan Earthquake, March 11, 2011. *PLoS One*, 9(10), e109240.
- Özcan, F. Ö., & Duru, Ö. A. (2021). Doğal afetlerde gıda ihtiyaç durumunun değerlendirilmesi ve beslenme müdahaleleri: deprem örnekleri açısından incelenmesi. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 8(4), 337–341.
- Özmen, B., Gerdan, S., & Ergünay, O. (2015). Okullar için afet ve acil durum yönetimi planları. 3(1), 37–52.
- Özmen, B., Nurlu, M., Kuterdem, K., & Temiz, A. (2005). TC Sağlık Bakanlığı Afetlerde Sağlık Organizasyonu Projesi (ASOP), 2004. Afet Yönetimi ve Afet İşleri Genel Müdürlüğü, Deprem Sempozyumu Kocaeli, 1–4.
- Rajapaksha, N. U., Abeysena, C., Balasuriya, A., Wijesinghe, M. S. D., Manilgama, S., & Alemu, Y. A. (2023). Incidence management system of the healthcare institutions for disaster management in Sri Lanka. *BMC Emerg Med*, 23(1), 6.
- Rose, A. (2007). Economic resilience to natural and man-made disasters: Multidisciplinary origins and contextual dimensions. *Environmental Hazards*, 7(4), 383–398.
- Rossetto, T., Joffe, H., & Solberg, C. (2010). A different view on human vulnerability to earthquakes: lessons from risk perception studies. In *Springer* (pp. 291–304).

- Sağlık Bakanlığı. (n.d.). Olağandışı durumlarda sağlık hizmetleri el kitabı.
- Şahin, Y., Lamba, M., & Öztop, S. (2018). Üniversite öğrencilerinin afet bilinci ve afete hazırlık düzeylerinin belirlenmesi. *Medeniyet Araştırmaları Dergisi*, 3(6), 149–159.
- Sarıkaya, O., & Civaner, M. (n.d.). Türkiye’de tıp fakülteleri müfredatlarında olağandışı durum içeriklerinin değerlendirilmesi. IV Ulusal Tıp Eğitimi Kongresi. İzmir.
- Shanableh, S., Alomar, M. J., Palaian, S., Al-Ahmad M. M., & Ibrahim, M. I. M. (2023). Knowledge, attitude, and readiness towards disaster management: A nationwide survey among healthcare practitioners in United Arab Emirates. *PLoS One*, 18(2), e0278056.
- Subbarao, I., Lyznicki, J. M., Hsu, E. B., Gebbie, K. M., Markenson, D., Barzansky, B., Armstrong, J. H., Cassimatis, E. G., Coule, P. L., Dallas, C. E., King, R. V., Rubinson, L., Sattin, R., Swienton, R. E., Lillibridge, S., Burkle, F. M., Schwartz, R. B., & James, J. J. (2008). A consensus-based educational framework and competency set for the discipline of disaster medicine and public health preparedness. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 2(1), 57–68.
- T.C. İçişleri Bakanlığı. (2025). Türkiye'nin Birlik ve Dayanışma Gücü Depremle Sınandı, Asrın Felaketi Asrın Dayanışmasına Dönüştü! [İnternet]. [Erişim tarihi: 14.08.2025]. Erişim adresi: <https://www.icisleri.gov.tr/turkiyenin-birlik-ve-dayanisma-gucu-depremlerle-sinandi-asrın-felaketi-asrın-dayanışmasına-donustu8>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2025). Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü [İnternet]. [Erişim tarihi: 14.08.2025]. Erişim adresi: https://ashgmafetacildb.saglik.gov.tr?_Dil=1
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2025). UMKE Eğitim Ders Programları [İnternet]. [Erişim tarihi: 14.08.2025]. Erişim adresi: <https://ashgmafetacildb.saglik.gov.tr/TR-106697/umke-egitim-ders-programlari.html>

- Tan, Y. F., & Acımış, N. M. (2022). Denizli 112’de çalışan sağlık personelinin afete hazırlık durumlarının değerlendirilmesi. *Pamukkale Medical Journal*, 15(1), 107–115.
- Taş, E. (2022). Bir eğitim araştırma hastanesi acil servis personellerinin afete hazırlık algı düzeyi (Master’s thesis, Bezmialem Vakıf Üniversitesi).
- Tekeli-Yeşil, S., Dedeoğlu, N., Braun-Fahrlaender, C., Tanner, M. (2010). Factors motivating individuals to take precautionary action for an expected earthquake in Istanbul. *Risk Analysis: An International Journal*, 30(8), 1181–1195.
- Tzeng, W. C., Feng, H. P., Cheng, W. T., Lin, C. H., Chiang, L. C., Pai, L., & Lee, C. L. (2016). Readiness of hospital nurses for disaster responses in Taiwan: A cross-sectional study. *Nurse Education Today*, 47, 37–42.
- Ünal, Y., Işık, E., Şahin, S., & Yeşil, S. T. (2017). Sağlık afet çalışanlarının depremlere ilişkin bireysel hazırlık düzeylerinin değerlendirilmesi: Ulusal Medikal Kurtarma Ekipleri (UMKE) Derneği örneği. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 31(2), 71–80.
- Vatan, F., & Salur, D. (2010). Yönetici hemşirelerin hastanelerdeki deprem afet planları konusundaki görüşlerinin incelenmesi. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Dergisi*, 3(1), 32–44.
- Wayback Machine. (2025). How SARS terrified the world in 2003, infecting more than 8,000 people and killing 774 [İnternet]. [Erişim tarihi: 14.08.2025]. Erişim adresi: <https://web.archive.org/web/20200221022412/https://www.businessinsider.com/deadly-sars-virus-history-2003-in-photos-2020-2>
- Wayback Machine. (2016). Suriye nüfusunun yüzde 11’i öldü ya da yaralandı [İnternet]. [Erişim tarihi: 14.08.2025]. Erişim adresi: https://web.archive.org/web/20160212080704/http://www.bbc.com/turkce/haberler/2016/02/160211_suriye_rapor_guardian
- Wayback Machine. (2017). Suriye’deki Savaş 7. Yılına Girerken, UNHCR Suriye’nin bir ‘Dönüm Noktasında’ Olduğu Uyarısında Bulunuyor [İnternet]. [Erişim tarihi: 14.08.2025]. Erişim adresi: <https://web.archive.org/web/20170316204456/http://www.unhcr.org/turkey/home.php?content=732>

- WHO. (2025). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [İnternet]. [Erişim tarihi: 14.08.2025]. Erişim adresi: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
- Yaylacı, C. T. (2015). Türkiyedeki Afet ve Acil Durum Yönetimi Uygulamaları, Bir Alan Araştırması [Yüksek lisans tezi]. İstanbul Gelişim Üniversitesi.
- Yıldız, Z., & Çelik, G. (2020). Son yıllarda meydana gelen hastane yangınları ve nedenleri üzerine bir araştırma. *Doğal Afetler ve Çevre Dergisi*, 6(1), 1–12.
- Yılmaz, S. (2019). Türkiye’de afet eğitimleri. In S. E. Eroğlu, S. Yılmaz, R. Dursun, & O. Karakayalı (Eds.), *Afet yönetimi ve tıbbı uygulamalar temel başvuru kitabı* (pp. 135–141). Ema Tıp Kitabevi.

BÖLÜM 11

BUZAĞI İSHALLERİ FİZYOPATOLOJİSİ

Dr. Öğretim Üyesi Özlem ERDEĞER¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18039492>

¹Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye, ozlem.bicici@siirt.edu.tr, Orcid ID: 000-0001-9210-4744

1.GİRİŞ

Evcil hayvanlarda enfeksiyöz ya da nonenfeksiyöz nedenlerle oluşan ishal çeşitli hastalıkların bir semptomudur. Buzağılarda genellikle neonatal dönemde (0-28 gün) görülür ve sığır yetiştiriciliğinin en önemli sorunlarından biridir (Hall ve ark. 1992; Kocabatmaz ve ark. 1987). Neonatal dönem buzağuların en çok korunmaya ihtiyaç duydukları dönemdir. Çünkü, embriyonal dönemde steril olan fötüs, doğumla birlikte çeşitli mikroorganizmalar, değişken ısı ve çevre faktörleri ile karşılaşır. Yeni doğan buzağuların fagositoz aktiviteleri ve bazı nonspesifik savunma sistemleri aktif durumda değildir ve mukozaların permeabiliteleri yüksektir. Bu fizyolojik faktörler nedeniyle yeni doğan buzağular çevresel faktörlere duyarlıdır ve kötü bakım ve yetiştirme şartlarına dayanıksızdırlar (Gül, 2002). Neonatal dönemde sık karşılaşılan ishalin meydana gelmesiyle birlikte buzağılarda değişen derecelerde dehidrasyon, elektrolit ve asit-baz dengesizlikleri oluşur. Meydana gelen bu metabolik değişimler buzağı ishallerinde ölümün başlıca nedenidir (Walker ve ark. 1998).

2. Buzağı İshallerinde Etiyoloji ve Patogenez

Saha ve laboratuvar araştırmaları buzağı ishallerinin oluşumunda tek bir nedenin rol oynamadığını, etiyojinin genellikle kompleks olduğunu göstermiştir (Şentürk, 2006). Buzağı ishallerine bakteriyel, viral, paraziter, protozoer, mantar enfeksiyonları ile çeşitli hazırlayıcı faktörler, alimenter, toksik, alerjik etkenler neden olmaktadır (Özkan ve Akgül, 2004). Beslenmeye bağlı ishallerin sebebi ise sütün soğuk olması, buzağıya verilmeden önce sütün bekletilmesi sonucu sütün bozulması, normal sütle beslemeden sonra süt ikamesi ile beslemeye ani geçişler, yüksek ısıda denatüre edilmiş süt tozları ve kötü nitelikteki mamalarla buzağuların beslenmesidir (Şentürk, 2006).

Tablo 1. İshale sebep olan enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etkenler (Gül, 2002).

Enfeksiyöz Etkenler				Nonenfeksiyöz Etkenler
Bakteriler	Virüsler	Mantarlar	Parazitler	
<i>E.coli</i> <i>Cl. Perfringens</i> <i>Salmonella</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Clebsiella</i> <i>Pasteurella</i> <i>Corynebacteri</i> <i>Hemoliz yapan streptokoklar</i> <i>Shigella</i> <i>Proteus</i>	<i>Coronavirus</i> <i>Rotavirus</i> <i>Adenovirus</i> <i>Chlamidia</i> <i>BVD-MD virüs</i> <i>IBR virüsü</i>	<i>C. albicans</i> <i>C.crusei</i>	<i>Cryptosporidia</i> <i>Coccidia</i> <i>Ascarit</i> <i>Giardia</i>	<i>Bağırsıklıkta yetersizlik</i> <i>İz element noksanları</i> <i>Alerjik nedenler</i> <i>Zehirlenmeler</i> <i>Kullanılan bazı ilaçlar ve hormonlar</i> <i>Üşütme</i> <i>Beslenme hataları</i> <i>Transport</i> <i>Stres</i> <i>Elverişsiz bakım koşulları</i>

Tablo 2. Enfeksiyöz ishal etkenleri ve görüldüğü dönemler (Radostits ve ark 2007).

<i>Enterotoksijenik E. coli</i>	< 3
<i>Rotavirus</i>	5-15
<i>Coronavirus</i>	5-21
<i>Diğer viruslar (Parvovirus, BVD)</i>	14-30 ve daha büyük
<i>Cryptosporidium spp.</i>	5-35
<i>Salmonella</i>	5-42
<i>Cl. perfringens tip B ve C</i>	5-15
<i>Eimeria spp.</i>	> 30
<i>Giardia</i>	10-30

2.2. İshalde Su Kaybı Mekanizmaları

Bağırsak epitelinin ana fonksiyonlarından biri bağırsak içinde hayvan ve çevre arasında bariyer sağlamaktır. Vücut sıvıları bağırsaklarda geri emilirken büyük besin partikülleri, mikroorganizmalar ve toksinler vücuttan dışarı atılır ayrıca su ve çözünen madde hareketi düzenlenir. Birçok farklı faktörler sonucu (örn. besinsel, mikrobiyel) epitel fonksiyonu bozulduğunda intestinal lümen

içindeki sıvı volümü artar (Costello, 2011). Bağırsaklardaki su kaybının dört farklı tipi vardır.

2.2.1. İntestinal Su Kaybı Tipleri

2.2.1.1. Ozmotik İshal

Bağırsak lümenindeki maddeler, lümenin içine ozmotik bir hareketle aşırı miktarda sıvının geçmesine neden olup bağırsaktaki normal ozmotik basıncı artırırlar ve lümendeki sıvı emilemez. Tuzlu sürgütler, aşırı besleme, sindirilemeyen besinler ve disakarit eksiklikleri ozmotik ishale neden olabilir (Radostits ve ark. 1960).

2.2.1.2. Permeabilitenin Artması

Mikroorganizmalar bağırsak içinde doğru su artışıyla sonuçlanan bağırsak yangısına ve hasarına sebep olur. Bu durum genellikle virüsler (*rotavirus*, *coronavirüs*) ve protozoalar (*coccidia*, *cryptosporidia*) tarafından meydana getirilir. *Rotavirus (RV)* ve *coronavirus (CV)* lar su kaybı ve villöz atrofiye sebep olarak enterositlere ve intestinal villuslara zarar verir. Enterosit hasarı sindirimi bozar ve ishale neden olur (Costello, 2011).

2.2.1.3. Hipersekresyon

Hipersekresyonda bağırsaklara büyük miktarda su geçişi olduğundan permeabilite artışına benzerdir fakat doku kaybı yoktur. Hipersekresyon su ve elektrolitin büyük bir kaybı ile sonuçlanır. Özellikle bakteriyel endotoksinler, guanilat siklazı aktive eder ve böylece sodyum ve klorun salınımına neden olarak hipersekresyonu uyarır. (Costello, 2011). Enterotoksijenik *E. coli* hipersekresyona sebep olan enfeksiyonlardan biridir (Radostits ve ark. 1960).

2.2.1.4. Malabsorbsiyon

İnce bağırsaktaki epitelial hasar besin emilimini azaltır. Virüsler ve protozoalar villüs atrofisine sebep olarak ince bağırsaktaki villilere ve beraberinde kalın bağırsak mukozasına da zarar verebilir. Normal miktarda su sindirim kanalı içine salgılanabilir fakat doku hasarı besin ve su emiliminde azalmaya neden olur. Besinler kalın bağırsağa ulaştıkça

bakteriyel çoğalma sonucu UYA (uçucu yağ asitleri) lerinin aşırı üretimine neden olur. Sonuç olarak, sıvı kaybını artıran ozmotik değişimler meydana gelir (Costello, 2011).

3. Elektrolit ve Asit-Baz Dengesi

Böbrekler kan kimyasını düzenlemede birincil göreve sahiptirler. Böbreklerin ve akciğerlerin birlikte hareket etmeleri asit-baz dengesi ve vücut sıvılarının homeostazisi üzerinde düzenleyici bir kontrol sağlar. Vücudun % 40'ını ekstrasellüler sıvı, % 60'ını ise intrasellüler sıvı oluşturur. Ekstrasellüler sıvı tüm besin maddelerini, oksijeni içerir, atıkları uzaklaştırır ve ayrıca hücre için pH ile sıcaklığın kontrolünü sağlar. Hücreler sadece ekstrasellüler sıvıdaki değişikliklere yanıt verirler (Fayet, 1971).

Na^+ (sodyum) hücre dışındaki ana elektrolit iken K^+ (potasyum) ise hücre içinin ana elektrolitidir. Hücre membranları Na^+ için geçirgen olduğunda Na^+ konsantrasyonun düşük olduğu hücre içine diffuze olur. Hücre, Na^+ un hücre içindeki düşük konsantrasyonunu korumak için hızlı bir şekilde sodyumu ekstrasellüler sıvıya pompalar. Normal ozmotik basıncı korumak için Na^+ hücre dışına pompalanırken K^+ hücre içine girer (Costello, 2011).

Böbrekler zararlı metabolik asitler ile atıkları uzaklaştırmak ve vücudun ihtiyacı olan maddeleri rezorbe etmek için kanı filtreler ve plazma iyon konsantrasyonunu kontrol eder. Na^+ ve Cl^- (klor) gibi güçlü iyonları idrar yoluyla uzaklaştırarak pH'yı korumaya yardım eder. Böbrekler Cl^- dan daha fazla Na^+ uzaklaştırarak Plazma Strong Ion Difference (SID) i düşürür. SID plazmadaki negatif ve pozitif iyonlar arasındaki konsantrasyon farkıdır. Na^+ uzaklaştırıldıkça güçlü pozitif iyon sayısı azalır, bu da güçlü negatif iyon sayısının artmasına sebep olur. Na^+ un uzaklaşmasıyla oluşan negatif yüklerin artmasına yanıt olarak, hidrojen (H^+) artar. H^+ arttıkça, plazma daha asidik hale gelir ve pH düşer (Casiday ve Frey, 2001).

Böbrekler aynı zamanda ekstrasellüler sıvıdaki su miktarını düzenleyerek kan volümünü de kontrol eder. Aldosteron, böbrek tübüllerindeki Na^+ pompalama aktivitesini artırarak distal tübüllerden daha fazla Na^+ uzaklaştırır. Bu durum Na^+ un idrarla atılması yerine

böbrek içinde yoğunlaşmasını sağlar. Böbrek dokusunda Na^+ yoğunlaşmasıyla, tübüllerden su çeken bir ozmotik basınç oluşur. ADH (andiüretik hormon), aldosteron ile birlikte tübüllerin suya geçirgenliğini artırarak idrarla su kaybını azaltır (Costello, 2011).

Akciğerler, plazma CO_2 (karbondioksit) ve pH seviyelerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. CO_2 bir gaz olduğu için, parsiyel karbondioksit basıncı (PCO_2) terimi sıvılar içindeki karbondioksit konsantrasyonunu tanımlamak için kullanılır. Solunum hızındaki değişiklikler PCO_2 'de meydana gelen değişikliklerle yakından ilişkilidir. Plazmadaki aşırı CO_2 normal koşullarda su ile birleşerek karbonik asiti oluşturur. Karbonik asit daha sonra H^+ ve HCO_3^- (bikarbonat) iyonlarına ayrılır. Vücutta CO_2 üretimi arttığında PCO_2 , solunum hızı ve HCO_3^- konsantrasyonu artar. Eğer vücuttaki CO_2 üretimi akciğerlerin HCO_3^- su ve CO_2 ye çevirme kapasitesini aşarsa plazma HCO_3^- seviyesi artmaya devam eder. Eş zamanlı olarak plazma H^+ seviyesi de yükselir ve plazma pH'sını düşürür. Bu respiratorik asidoz olarak tanımlanan duruma sebep olur (Costello, 2011).

4.İshalde Meydana Gelen Asit-Baz Ve Elektrolit Dengesizlikleri

Plazmada HCO_3^- veya PCO_2 düzeylerindeki değişiklikler nedeniyle asit-baz bozuklukları meydana gelir. Asideminin derecesi ve baz durumunun klinik olarak değerlendirilmesi için kan gazları analizatörü ile ölçümler yapılır (Zeybek, 2013). Asit-baz durumu değerlendirilirken kan pH, BE (baz açığı) , HCO_3^- ve PCO_2 ölçümleri dikkate alınır (Constable ve ark. 1998). Asidemide kan pH'sı 7,35'in altına düşer. Respiratorik asidoziste kan PCO_2 basıncında artış meydana gelir (Ecder, 2003). Metabolik asidoziste ise HCO_3^- konsantrasyonunda azalma görülür. Metabolik asidozisi kompanse etmek için alveoler ventilasyon artar ve kan PCO_2 basıncı azalır. Fakat bu azalma pH'yı normal değerine getiremez.

Buzağılarda ishal sonucu ekstraselüler kompartmandan sıvı kaybının meydana gelmesiyle dehidrasyon oluşur. Meydana gelen sıvı kaybı intraselüler sıvının plazmaya geçisi ile kompanse edilir (Özkan ve Akgül, 2004). Klinik semptomlar vücut ağırlığının yaklaşık %20'sini

oluşturan ekstrasellüler sıvının %15'i kaybolduğunda ortaya çıkar ve ekstrasellüler sıvı kaybı %30 olduğunda ise ölüm şekillenir (Şentürk, 2006).

İshalle birlikte Na^+ , K^+ , Cl^- ve HCO_3^- 'in önemli miktarı dışkı ile kaybolmaktadır. Metabolik asidozis genellikle hiponatremi, laktoz ve glikozun fermentasyonu sonucu D-laktat ve uçucu yağ asitleri veya intestinal bikarbonat kaybı sonucu oluşur. Dokularda meydana gelen hipoksiye bağlı olarak gelişen laktik asit ve yetersiz perfüzyona bağlı böbreklerden asit sekresyonunun azalması asiditeyi artırır (Yağcı ve Parlatır, 2018).

Metabolik asidozda asit yükün %60'ı intrasellüler olarak tamponlanır. Bu tamponlamada, H^+ iyonları hücre içine girerken, K^+ iyonları hücre dışına çıkar. Kanda K^+ iyonları konsantrasyonlarının artmasıyla birlikte hiperkalemi oluşur (Basoglu ve ark. 1992). Kalp dokusunda hiperkalemi sebebiyle EKG'de önemli dalga değişiklikleri meydana gelmektedir (Özkan ve Akgül, 2004). Katekolaminler kalp atımlarının sayısını ve gücünü artırmaktadırlar. Ancak kan pH'sı 7.1 ve daha düşük olduğu durumlarda miyokard hücrelerinin katekolaminlere cevabı azalır ve hücre içine giren H^+ iyonları, miyokard hücrelerindeki tropinlere bağlanarak ventriküllerin kontraksiyonunu deprese eder. Normal şartlarda, kasların mekanik kontraksiyonu için sarkoplazmik retikulumdan salınan Ca^{++} iyonları tropinlere bağlanır (Özkan ve Akgül, 2004). Ancak intrasellüler H^+ miktarı arttığında daha az Ca^{++} iyonu tropinlere ulaşır ve kalbin kontraksiyon gücü azalır (Basoglu ve ark. 1992). Hiponatremi olgularında ise genellikle depresyon, inkoordinasyonlar ve konvülsiyonlar gibi sinirsel semptomlar gözlenebilir. Hipernatremi durumlarında ise letarji, depresyon, nöbetler ve koma gibi sinirsel semptomlar görülmektedir (Şentürk, 2006).

Buzağuların ishal sendromu akut, subakut ve kronik olarak seyredebilir. İshal, patolojisine göre kataral, hemorajik, fibrinöz ve ülseröz nitelikte seyreder (Şentürk, 2006). Hayvanlar iştahsız ve bitkindirler. Solunum yüzeysel olup frekansı artmıştır. Genel olarak intoksikasyon belirtileri vardır. Genç hayvanlarda çoğu kez ishal başlamadan 24 saat önce iştahsızlık, düşük vücut sıcaklığı, kuru merme,

miktarı artmış normal görünümlü veya kötü kokulu gaita gibi bazı klinik belirtiler ortaya çıkar (Gül, 2002).

Tablo 3. Klinik muayene yöntemi ile ishallerde tahmini dehidrasyon durumunun değerlendirilme skoru (Smith 2009).

Dehidrasyon	Duruş	Enoftalmia (mm)	Deri elastikiyeti (saniye)
<%5	Normal	Yok	<1
%6-8	Hafif depresif	2-4 mm	1-2
%8-10	Depresif	4-6 mm	2-5
%10-12	Koma	6-8 mm	5-10
>%12	Koma/ölüm	8-12 mm	>10-40

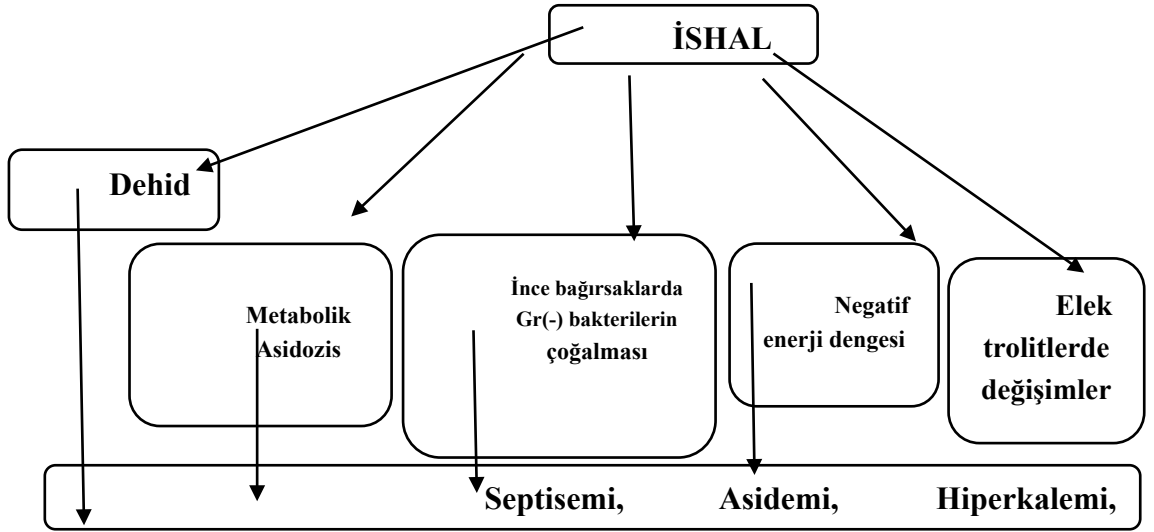
Tablo 4. Metabolik asidoziste görülen klinik bulgular (Costello, 2011).

Kategori	Sıvı kaybı	Klinik Bulgular	Asidoz şiddeti Plazma iyon eksikliği (mmol/L) < 8 gün > 8 gün	
1	%4-6	klınık belırtı yok, yardımsız ayakta duruyor, güçlü emme refleksi	0	5
2	% 6-8`	zayıf ama ayakta durabiliyor, zayıf emme refleksi, ağız ve merme kuruluğu, gergin deri, çökük gözler ve depresyon	5	10
3	%8-10	buzadı göğüs kemiği üzerinde duruyor, yukarıdaki belirtiler daha belirgin, depresyon daha şiddetli	12	16
4	%10-14	buzadı yan yatış pozisyonunda, ekstremıterler soğuk, periferik nabız zayıf, komada	13	20

Hemotokrit değeri orta şiddettedeki ishallerde % 40–45, şiddetli ishallerde ise % 45–60 olabilmektedir (Gül, 2002). İshal sonucu oluşan prerenal azotemiye bağlı olarak BUN (kan üre nitrojeni) miktarı artar. Karaciğerde glikojen azalır; hipoglisemi ve enerji noksanlığı oluşur.

Proteinlerin endojen (katabolik) yıkımı, süt proteinlerinin yetersiz dijesyon ve rezorpsiyonu şekillenir. İshallerde proteinlerin (özellikle immunoglobulinler) biyosentezinin aksaması ve antikor yokluğu enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırır. Çünkü enfeksiyonlara karşı konakçı rezistansında en önemli faktör; plazma (IgG) ve bağırsaklarda (IgA) bulunan immunoglobulinlerdir (Gül, 2002). Orta dereceli depresyon ve koma arasında klinik bulgu olarak çoğunlukla emme refleksi kaybı görülür (Roberts ve ark, 2011).

Şekil 1. Neonatal buzağılarda ishalin sekonder sonuçları (Berchtold, 1999).



Sonuç olarak ishallerde buzağılarda tedavinin başarılı olabilmesi için; asıl nedenin bulunup kontrol altına alınması, nedene yönelik gerekli tedavinin yapılması, sıvı-elektrolit dengenin normal düzeye getirilmesi, metabolik asidozun düzeltilmesi, hiperkalemi ve elektrokardiyografi değişikliklerine dikkat edilmesi gerekmektedir (Özkan ve Akgül, 2004).

3. KAYNAKLAR

- Başıoğlu, A., Maden, M., & Turgut, K. (1992). Neonatal ishalleri beş buzağıda gözlenen aritmilerin elektrokardiyografik değerlendirmesi. *Hay. Araş. Derg.*, 2(2), 8-10.
- Berchtold J. (1999). Intravenous fluid therapy of calves. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice*, 15, 505–31.
- Booth, A. J., & Naylor, J. M. (1987). Correction of metabolic acidosis in diarrheal calves by oral administration of electrolyte solutions with or without bicarbonate. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 191(1), 62-68.
- Brobst, D. (1986). Review of the pathophysiology of alterations in potassium homeostasis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 188(9), 1019-1025.
- Casiday, R., & Frey, R. (2001). Maintaining the body's chemistry. Dialysis in the kidneys, Washington University, Department of Chemistry
<http://wunmr.wustl.edu/EduDev/LabTutorials/blood.htm>.
- Constable, P. (2003). Fluid and electrolyte therapy in ruminants. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 19(3), 557-597.
- Constable, P. D., Walker, P. G., Morin, D. E., & Foreman, J. H. (1998). Clinical and laboratory assessment of hydration status of neonatal calves with diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(7), 991-996.
- Costello, R. (2011). Electrolyte and water balance in calves. *Calf Sessions, a Resource for Calf Health, Nutrition, Physiology & Management*. 3-14.
- Ecdar, T. (2003). Asit-Baz Bozuklukları. *ANKEM Dergisi*, 17(4), 361-364.
- Fayet, J. C. (1971). Plasma and faecal osmolality, water kinetics and body fluid compartments in neonatal calves with diarrhoea. *British Veterinary Journal*, 127(1), 37-44.
- Gül, Y. (2002). *Geviş getiren hayvanların iç hastalıkları, Buzağı ishalleri*, 3. baskı, Medipres Yayınları, Malatya, 112-120.

- Hall, G. A., Jones, P. W., & Morgan, J. H. (1992). Calf diarrhoea, chapter 12. *Bovine Medicine Diseases and Husbandry of Cattle, 1st ed. Blackwell Science Ltd. Oxford.*
- Kocabatmaz, M., Aslan, V., Sezen, Y., & Nizamlioğlu, M. (1987). İshalli neonatal buzağuların prognozu ve tedavisi. *Türk Veteriner Hekimliği*
- Lofstedt, J., & Collatos, C. (1997). Disorders of sodium balance in diarrheic calves pathophysiology and treatment. *Comp. Cont. Edu.*, 4, 134-141.
- Naylor, J. M. (1990). Diarrhea in neonatal ruminants. *Large animal internal medicine*, 348-363
- Özkan, C., & Akgül, Y. (2004). Neonatal ishallerde hematolojik, biyokimyasal ve elektrokardiyografik bulgular. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(1), 123-129.
- Radostits O.M., Gay C.C., Hinchcliff K.W., Constable P. (2007). *Veterinary Medicine*, 10th Edition, Saunders Elsevier. 2006-2012.
- Roberts, J.A., Roberts, M.S., Semark, A., UDY, A.A., Kirkpatrick, C.M., Paterson, D.L, Roberts, M.J., Kruger, P., Lipman, J. (2011). Antibiotic dosing in the ‘at risk’ critically ill patient: Linking pathophysiology with pharmacokinetics/pharmacodynamics in sepsis and trauma patients. *BMC Anesthesiology*, 11 (1), 1471-1453.
- Smith G.W. (2009). Treatment of calf diarrhea: oral fluid therapy. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 25(1), 55-72.
- Şentürk, S. (2006). Olgu tartışmalı buzağuların iç hastalıkları, 1.Baskı, F. Özhan Matbaacılık, Bursa, 53-85.
- Walker, P. G., Constable, P. D., Morin, D. E., Foreman, J. H., Drackley, J. K., & Thurmon, J. C. (1998). Comparison of hypertonic saline-dextran solution and lactated Ringer's solution for resuscitating severely dehydrated calves with diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(1), 113-121.
- Yağcı B.B., Parlatur Y. (2018). Neonatal İshallerde Buzağuların Sıvı-Elektrolit Denge Bozuklukları ve Sağaltımı. *Lalahan Hay. Araşt. Enst. Derg*, 58 (Özel Sayı), 50-55.

Zeybek, S. (2013). *Akut İshalli Neonatal Buzağlarda İntravenöz İzotonik Sodyum Bikarbonat Uygulamasının Venöz Asit-Baz Durumu Ve Renal Fonksiyon Üzerine Zamana Bağlı Etkileri* (Master's thesis, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

BÖLÜM 12

HİPOVOLEMİK ŞOK ve SIVI RESÜSİTASYONU

Özlem ERDEĞER¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18039555>

¹Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye, ozlem.bicici@siirt.edu.tr, Orcid ID: 000-0001-9210-4744

1.GİRİŞ

Hipovolemi, toplam vasküler boşluğa göre intravasküler dolaşımdaki sıvı hacminin azalmasıdır (Cottingham, 2006). Bu durum sıvı hacmindeki belirgin eksiklik (kan kaybı, kusma, yeterli polidipsi olmadan poliüri) ve kan hacminde bir değişiklik olmadan vasküler genişlemenin olduğu yerlerde kısmi sıvı hacmi eksikliği (vazodilatasyon) ya da her ikisinin birlikte görülmesi sonucunda oluşabilir (Pachtinger ve Drobatz, 2008).

Hipovolemik şok, absolüt veya relativ bir hipovolemiden kaynaklanır. Absolüt hipovoleminin etiyolojisinde, travma, koagülopati, gastrointestinal kanama veya neoplazi rupturu da dahil olmak üzere meydana gelen herhangi bir kanama vardır. Relativ hipovolemide ise gastrointestinal kayba bağlı dehidrasyon, yanık durumunda gelişen aşırı plazma kaybı ile peritoneal boşluk, uterus veya gastrointestinal kanal gibi üçüncü bir vücut boşluğuna doğru sıvı kaybı vardır (Lichtenberger, 2004). Bir başka yaygın hipovolemi kaynağı dehidrasyondur. Başlıca dehidrasyon sebepleri şunlardır: ishal, kusma, ileus, gastrointestinal (GI) fistül, gastrik tüp, ateş, diabetes mellitus ve böbrek fonksiyon bozukluğudur (poliüri, vb.). Dehidrasyon sonucu şekillenen sıvı kaybı tam kandan ziyade plazmadan olur (Kreimeier, 2000).

Tablo 1. Dehidrasyonun belirlenmesinde kullanılan bulgular (Evcı ve Şentürk, 2021). *Dehidrasyon derecesi >12 olduğunda ölüm görülür.

Klinik Parametre	Az Şiddetli (%4-6)	Orta Şiddetli (%7-9)	Şiddetli (>%10)
Servikal deri elastikiyeti	4-5 sn	5-7 sn	>7sn
Göz küresi konumu	2-3 mm	3-4 mm	6-8 mm
Oral mukoza kuru,	Nemli, ılık ve pembe	Yapışkan, ılık ve solgun	Soğuk ve solgun
Ekstremiteler	Sıcak	Soğuk	Soğuk
Hal-Durum	Ayakta, alert	Sternal yatıyor, uyuşuk	Lateral yatıyor, depresif

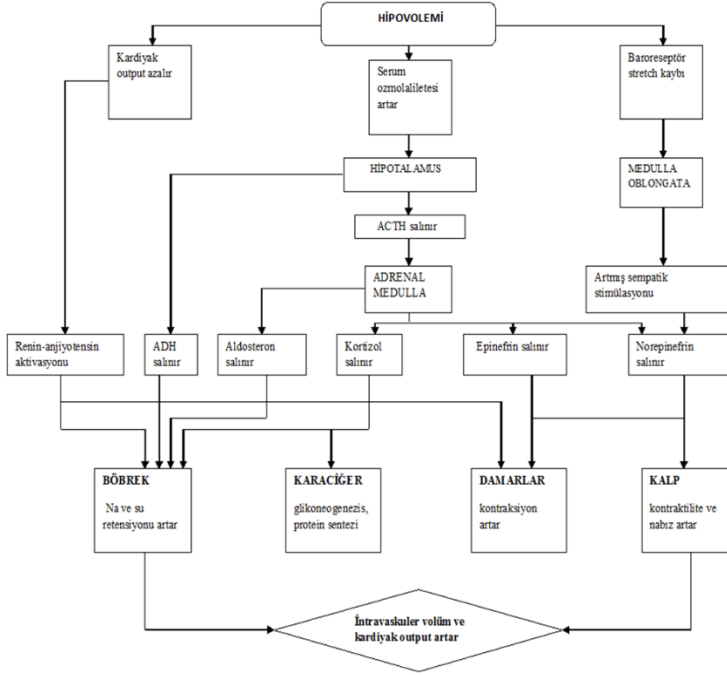
Altta yatan neden ve organ tepkileri her hasta için farklılık gösterebilir ve altta yatan fizyoloji ve patofizyolojiyi anlamayı gerektirir. Her bir hastaya göre erken ve etkili tedavi, morbidite ve mortaliteyi azaltır (Rudloff ve Kirby, 1998).

2. FİZYOPATOLOJİ

Ciddi bir hipovolemi sonucunda kan basıncı ortalama 60 mm Hg'lik bir arteryal basınç veya 90 mmHg'den düşük bir sistolik basıncın altına düşer (Lichtenberger, 2004). Aortik ve karotid arterlerdeki baroreseptörler aracılığı ile kardiyak outputta bir düşüş olduğunda sinirsel bir sinyal, medulla oblongata'nın vazomotor merkezine iletilir ve vagal parasempatik merkezin inhibisyonuna neden olur (Moore ve Murtaugh, 2001). Bunun sonucunda periferik dolaşım sistemi boyunca damarlarda ve arteriollerde vazokonstriksiyon şekillenir ve kalp atım hızı artar. Baroreseptörler böbrekler içindeki jukstaglomerular hücrelerden renin salınmasını uyarırlar. Renin, anjiyotensini hepatik anjiyotensin I'e aktive eder. Anjiyotensin I, akciğerlere geç eder ve burada damar endotelinde bulunan bir anjiotensin dönüştürücü enzim tarafından anjiyotensin II'ye aktive edilir (Lichtenberger, 2004). Böbrek reninin en önemli kaynağıdır, ancak renin beyinde, adrenal bezde ve vasküler endotelde de bulunur. Sinirsel aktivitenin sonucu olarak epinefrin adrenal medulla'dan salınır.

Epinefrin kardiyak kontraktileti ve sistemik vasküler direnci artırır. Beyne ve kalbe yeterli kan akışını sağlamak için gastrointestinal kanal, kas ve deriye kan akışını azaltır. Anjiyotensin II, norepinefrinin adrenal medulla ve sempatik sinir terminallerinden serbest bırakılmasını kolaylaştırır ve venüllerde kontraksiyona yol açar. Ayrıca kalp atım hızını ve kontraksiyonunu da artırır (Moore ve Murtaugh, 2001). Diğer ekstrinsik nörohumoral etkiler arasında adrenal medüller uyarı ve aldosteron salınımı bulunur. Aldosteron, böbreklerin distal tubuluslarında sodyum ile su retensiyonunu artırır ve renin-anjiyotensin-aldosteron feedback sistemi sistemik vasküler tonusu güçlendirir (Guyton, 1989). Hipotalamus, adrenokortikotropik hormonu (ACTH) ve vazopressini (ADH) serbest bırakmak üzere uyarır (Rudloff ve Kirby, 1998). Vazopressin V2-reseptörleri böbreklerde bulunur ve intravasküler

hacmi daha da artırmaya yardımcı olarak böbreklerden su rezorpsiyonunu sağlar. Vasküler düz kas üzerinde bulunan V1 reseptörleri ise vazokonstriksiyona neden olur (Lichtenberger, 2004). Tablo 1. de hipovolemik şokun fizyopatolojisi şematize edilmiştir.



Şekil 1. Hipovolemik şokun fizyopatolojisi (Rudloff ve Kirby, 1998).

2.1. Erken veya Kompanze Safha

Şokun erken veya kompanze safhası kolayca gözden kaçabilir, çünkü hayvan oldukça normal gözükür (Moore ve Murtaugh, 2001). Akut intravasküler hacim kaybı, venöz dönüş ve kardiyak output ile baroreseptörlerin gerginliğinin azalmasına neden olur. Baroreseptör aracılı kateşolamin salınımı sistemik vasküler direnç (SVR), venokonstriksiyon, kalp hızı ve kontraktilitede artışa neden olur (Rudloff ve Kirby, 1998). Arteriyel akım, kardiyak outputdaki ve sistemik vasküler dirençteki artış nedeniyle artar. Ayrıca epinefrinin humoral etkilerine yanıt olarak, glukagon ve büyüme hormonundan kaynaklanan bir hipermetabolik durum meydana gelir ve kortizol ile

adrenokortikotropik hormon (ACTH) serbest bırakılır (Murtaugh, 2001). Bu doğal nörohormonal yanıtlar hafif-orta derecede akut intravasküler hacim kaybını telafi etmek için yeterli olabilir ve buna hipovolemik şok telafi edici evre denir (Rudloff ve Kirby, 1998). Klinik bulgular yüksek nabız, normal veya artmış arteriyel basınç, normal ya da hızlı kan akışı (hızlı nabız, hiperemik mukoz membranlar ve 1 saniyeden az kapillar dolum zamanı) ve dokularda oksijen tüketiminin artmasıdır (Moore ve Murtaugh, 2001). Bu aşamada yapılan sıvı tedavisi genellikle olumlu sonuç verir (Lichtenberger, 2004).

2.2. Erken Dekompanze Safha

Şokun ikinci aşaması orta veya erken dekompanze safha olarak adlandırılır. Bu aşama sıvı kaybı devam ettiğinde gerçekleşir (Moore ve Murtaugh, 2001). Böbrekler, gastrointestinal sistem, deri ve kaslardaki kan akışında bir azalma vardır (Lichtenberger, 2004). Mikrovasküler şant ve vazokonstrüksiyon şiddetlendiğinden hücresel oksijen ihtiyacı artar. Doku oksijenizasyonu bozulur ve anaerobik glikoliz sonucu laktik asit oluşur (Weil ve Henning, 1979; Rudloff ve Kirby, 1998).

Oluşan bu laktik asit ve hidrojen iyonları tampon sisteminin tükenmesinden sonra metabolik asidozise sebep olurlar (Moore ve Murtaugh, 2001). Asidozda hücre dışı sıvı hücre içine geçtiğinden hücrelerde genişleme meydana gelir. Laktik asidozun ilerlemesi ile birlikte hücre bütünlüğü kaybolarak birden fazla organda işlev bozukluğu gelişir (Lichtenberger, 2004; Moore ve Murtaugh, 2001).

Baz açığı 37 °C de oksijenden tamamen doymuş, PCO₂ (parsiyel karbondioksit) in 40 mmHg olduğu, pH 7.40 daki 1 L arteriyel kanda milimol cinsinden ölçülen bazın miktarı olarak tanımlanır. Baz açığı doku asidozunu ölçerek resusitasyonun yeterliliği açısından şokun şiddetini belirlemede bir indeks olarak kullanılır. Bazı çalışmalar baz açığı ve hayatta kalma olasılığı arasında bir korelasyon olduğunu savunmaktadır (Davis ve ark. 1991; Husain ve ark. 2003; Kelley, 2005).

Klinik bulgular taşikardi, normal ya da azalmış nabız, kapiller dolum zamanında uzama, solgun mukoz membranlar, azalmış vücut sıcaklığı ve mental depresyonu içerir. Ortalama arteriyel basınç 60 mm/

Hg den az olduğunda oligüri meydana gelir. Morbidite ve mortaliteyi engellemek için sıvı resusitasyonu gereklidir (Rudloff ve Kirby, 1998).

2.3. Dekompansatör Veya Terminal Safha

Genellikle agresif sıvı terapisine cevap vermeyen son aşamaya, dekompanseatör veya terminal şok denir. Bu aşamada, intrinsik telafi mekanizmaları doku oksijenizasyonunu sağlayamaz ve kalp ile beyin ciddi doku hipoksisi sonucu yetersiz kalır (Moore ve Murtaugh, 2001). İntravasküler hacmin % 40'ı kaybedildiğinde (kuş türlerinde % 60), hipovolemiye nöroendokrin yanıtlar yetersiz gelir ve geri dönüşümsüz organ yetmezliği başlar (Lichtenberger, 2004; Moore ve Murtaugh, 2001). Beyindeki sempatik merkez çalışmaz ve kalp artık kronotropik veya inotropik bir yanıt oluşturamaz. Bu, her türlü şokun "nihai ortak yolu" olup, hipovolemik şokun geç dekompanseatör (terminal) aşaması olarak adlandırılır (Rudloff ve Kirby, 1998).

Klinik bulgular düşük kardiyak output, şiddetli hipotansiyon, soluk veya siyanoz müköz membranlar, uzamış kapiller dolun zamanı, zayıf veya alınamayan nabız, hipotermi, anürik/oligürik böbrek yetmezliği, pulmoner ödem ile koma halinde bilinçsizlik ve bradikardidir (Moore ve Murtaugh, 2001). Ayrıca idrar üretimi de durmaktadır (Rudloff ve Kirby, 1998).

3.TEDAVİ

Hipovolemi tedavisi, etkili dolaşım açığını kapatmayı, yeterli intravasküler hacim elde edilmesini sağlamayı ve doku hasarını önlemeyi içerir.

3.1. Hasta Acil Tedavi Gerekliyor mu?

Hayvanın hidrasyon durumu, anamnez, fizik muayene bulguları ve laboratuvar testinin sonucu dikkate alınarak tahmin edilebilir. Vücut ağırlığının % 5 ile % 15' i arası sıvı kaybıyla ilişkili fizikî bulgular değişkenlik gösterir ve %15' in üzerinde bir sıvı kaybı olduğunda ölüm meydana gelebilir.

3.2. Ne Tür Sıvı, Hangi Yoldan Verilmeli?

Sıvı tedavisinin nasıl yapılacağı klinik bulguların niteliğine, şiddetine ve süresine bağlıdır. Hastada sıvı kaybı şiddetli olduğunda veya sıvı kaybı akut olduğunda intravenöz yol tercih edilir. Oral, subkutan ve intraperitoneal yollar acil tedavi için yetersizdir. Santral damarlar (örn. Juguler damarlar) daha hızlı resüsitasyon sağlarken, kateter yerleştirilmesi teknik olarak daha zor, hasta için daha streslidir ve ayrıca daha fazla zaman gerektirir. İlk olarak periferik venöz kateterizasyon (örneğin, sefalik ven, lateral safenöz ven) denenmelidir. İntravenöz kateter yerleştirmenin zor olduğu 2 kg'dan daha küçük olan hastalarda, büyük ölçülü iğnelerin intraosseöz yerleşimi düşünülebilir (Rudloff ve Kirby, 1998). Uygulanan sıvılar kristalloidler ve kolloidler olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır (Broadstone, 1999).

Tablo 2. Hipovolemik Şok Resusitasyonu Sırasında Kullanılan Bazı Sıvılar (Rudloff ve Kirby, 1998)

<i>Sıvı</i>	<i>Doz</i>	<i>Endikasyonları</i>	<i>Dikkat edilmesi gerekenler</i>
<i>Kristalloid sıvılar</i>			
Normosol-R LRS	Hipovolemik şok Köpek:90mg/kg/sa Kedi:55mg/kg/sa	Dehidrasyonda interstisyel sıvının düzenlenmesi, akut sıvı resusitasyonu	Kristalloidin %75-80 ni hariç infüzyondan 60 dk sonra ekstrasvasküler bölgeye taşınır. LRS infüzyonunda serum laktat seviyesi klinik olarak etkilenmez
%0,9 NaCL	İdame \geq 2ml/kg/sa	Dehidrasyonda interstisyel sıvının düzenlenmesi, akut sıvı resusitasyonu	Normal salinin geniş volümlü infüzyonunda hiperkloremik asidozis takip edilmeli
<i>Hipertonik salin</i>	%7 lik solüsyon:4ml/kg	Akut sıvı resusitasyonu	Kolloidle %23,4 oranında dilüe edilebilir. Dehidre ve hipernatremik hastalarda kullanılmamalı
<i>Kolloidler</i>			
Tam kan	Akut kan kayıplarında 25ml/kg ya da ihtiyacı kadar	PCV < %20 olduğunda akut hemoraji resusitasyonu	Çapraz eşleme kan şekli idealdir veya evrensel bir donörden kan alınır. Ca içeren solüsyonlar ile

			kullanılmamalı. Eğer DIC mevcutsa heparine dikkat edilmeli.
%5 albumin	Kolloid onkotik desteği için 10ml/kg	Hipo-onkotik durumlarda, hipoalbuminemi, PCV>%30 olduğunda	Kullanımı yok
Plazma	Akut sıvı kaybında 10-20ml/kg	Hipo-onkotik durumlarda, hipoalbuminemi, PCV>%30 olduğunda	Çoklu transfüzyonu albümin takviyesi gerektirebilir. Akut sıvı resusitasyonunda sınırlı kullanım. Eğer DIC mevcutsa heparine dikkat edilmeli.
Hetastrach	Akut sıvı kaybında köpek: hızlı uygulama 20ml/kg kedi: yavaş uygulama 10-15 ml/kg	Akut sıvı resusitasyonu, vaskülitis, SIRS, kafa travması ve akciğer kontüzyonu olan hastalarda resusitasyon	Daima kristalloidlerle kullanılmalı. Pankreatite bağlı olmayan serum amilaz yükselmesine neden olabilir. Kanama olmadan PT/PTT zamanında uzamaya neden olabilir
Dekstran-70 Dekstran-40	Akut sıvı kaybında köpek: hızlı uygulama 20ml/kg kedi: yavaş uygulama 10-15 ml/kg	Akut sıvı resusitasyonu	Daima kristalloidlerle kullanılmalı. Kristaloid hacmini % 40-% 60 azaltılmalı. Dekstran-40'ın trombositopatiyle ilişkili böbrek yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir.

3.2.1. Kristalloidler

Kristaloid sıvı çözeltileri elektrolit çözeltileridir ve düşük molekül ağırlıklı şeker içerebilir. Hipotonik, izotonik veya hipertonic kristalloid çözeltiler mevcuttur (Hjelmqvist, 2000).

Kristalloid sıvılar, başlangıçta intravasküler boşluğa girer daha sonra tüm ekstraselüler boşluğa geçerler. Ekstraselüler vücut sıvıları içinde en yüksek konsantrasyona sahip olan sodyum, uygulanan kristalloidin ozmolalitesinin en önemli katkıdır. Bu nedenle, tüm membranlardaki kristalloidlerin hareketi, sıvı kompartmanlarındaki

sodyum içeriğine kıyasla uygulanan sıvının sodyum içeriği ile belirlenir (Rudloff ve Kirby, 1998).

Ozmolalite, birim çözücü başına çözünen parçacıkların sayısı olarak tanımlanır. Normal serum ozmolalitesi 290-310 mOsm/L'dir (Kahn, 2010). İzotonik kristalloid solüsyonlar (ör: % 0,9 NaCl) tüm hastalarda hipovolemik şok tedavisinin başlatılması için önerilen sıvılardır (Haskins, 1988; Haskins, 1992; Rudloff ve Kirby, 1998; Shumacker, 1993). Solüsyonun ozmolalitesi hücrene eşdeğer olduğunda, solüsyona izotonik denir. Kristalloidlerin hızlı infüzyonu intravasküler alanı genişletir. Bununla birlikte, 1 saat içinde, infüze edilen kristalloidlerin % 75- 85'i interstisyum içine taşınır veya idrarla atılır (Rudloff ve Kirby, 1998). Hipotonik sıvılar (örn., % 5 dekstroz, % 0.45 NaCl) hücre içi sıvı dağılımını sağlar ve resüsitasyon sıvısı olarak etkili değildirler.

Laktatlı ringer solüsyonu bikarbonat ön maddesi olarak laktat içerir. Bu sıvının verilmesi şiddetli karaciğer hastalığı olan hayvanlarda laktat konsantrasyonlarını artırabilir (Guyton, 1991; Rudloff ve Kirby, 1998). Laktatlı Ringer çözeltisi daha yüksek bir sodyum konsantrasyonuna (örneğin, hiponatremik resüsitasyon) kıyasla orta bir sodyum yüklemesine ihtiyaç olduğunda tercih edilir (Rudloff ve Kirby, 1998).

3.2.2. Kolloidler

Kolloid sıvılar intravasküler alanda etkin ozmolalite sağlayan büyük moleküllü sıvılardır. Kolloidler tam kan, albumin ve plazma gibi biyolojik ya da hidroksietil nişasta ve dekstran gibi sentetik maddelerdir (Rudloff ve Kirby, 1998).

Kolloidler, kristalloidler ile birlikte kullanılır. Kolloidler intravasküler volüm sağlarken kristalloidler intravasküler ve ekstrasvasküler eksiklikleri giderir. Onkotik basıncı arttırmaları nedeniyle kolloidler, artmış mikrovasküler geçirgenliğe neden olan hastalık süreçlerinde (ör: SIRS) yararlıdır (Rudloff ve Kirby, 1998).

Hematokrit % 20'nin altına düştüğünde ve total protein (TP) 3.5 g/dl nin altına düştüğünde tam kan transfüzyonu önerilmiştir. Tam kan

transfüzyonu için önerilen doz 25 ml / kg'dır. Belirlenen miktar en az 1 saatlik bir süre içerisinde verilmelidir (Rudloff ve Kirby, 1998).

Konsantre albümin solüsyonları intravasküler hacim resusitasyonu için insan hekimliğinde mevcuttur. (Ducey ve ark. 1989; Guyton, 1989; Rudloff ve Kirby, 1998). Veteriner hekimlikte konsantre insan albümin preparatlarının kullanımı ortaya çıkabilen reaksiyonlar nedeni ile sınırlıdır (Rudloff ve Kirby, 1998). Plazma ürünleri intravasküler hacmi, verilen miktar kadar artırır. Plazma ihtiyaç duyulduğunda 10 ila 20 ml / kg dozunda uygulanır. Plazma infüzyonu sırasında reaksiyonlar görülebileceği için birkaç saatlik periyotta verilmesi gerekir. (Jensen ve Chan, 2014; Rudloff ve Kirby, 1998).

Hidroksietil nişasta (HES) doğal polisakkarittir. Amilaz tarafından hızlıca hidrolize olurlar. Köpeklerde 25 ml/kg dozunda verildiğinde plazma hacmini kendi verildiği hacmin 1.37 katı artırmaktadır. Hidroksietil nişasta ile Dekstran 70 intravasküler olarak verildiğinde 24 saat sonra dekstran 70'in yaklaşık % 19' u damar içi kalırken bu oran hidroksietil nişasta'da % 38'dir. Köpeklerde 100 ml/kg doza kadar nontoksik ve nonalerjik olduğu bildirilmiştir (Kahn, 2010).

Diğer kolloidlerde olduğu gibi HES kullanımında da koagülopati riski vardır (Kahn, 2010). HES alerjik reaksiyonlara yol açabilir. Bu reaksiyonların insidansı insanlarda % 0.0085'den daha düşüktür. HES hızla verildiğinde, kedilerde mide bulantısı ve nadiren kusma gibi hafif yan etkilere neden olabilir. Ancak ilacın yavaş verilmesi ile bu yan etki ortadan kalkar (Rudloff ve Kirby, 1998).

Dekstranlar, farklı molekül ağırlıklarına sahip heterojen bir glikoz polimer karışımıdır. 1940'ların başlarında klinik kullanıma sunulmuş ve 1940'ların sonlarında (dekstran 70) ve 1960'larda (dekstran 40) modifiye edilmiştir. Dekstranlar, artan ozmotik yük nedeniyle damar içi hacim genişlemesine neden olur. Dekstran (%6 dekstran 70) hipertonic (%7,5) salinle birlikte kullanıldığında, çeşitli çalışmalarda hemorajik hipotansiyonun tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Hjelmqvist, 2000).

3.3. Başlangıçta Ne Kadar Sıvı, Hangi Hızda Verilmeli?

Hipovolemik şokun yönetimi için sıvı tedavisi, her hastanın bireysel ihtiyacına göre hesaplanmalı. Tedaviye yanıtı ve devam eden sıvı resüsitasyonuna olan ihtiyacı belirlemek için perfüzyon parametreleri yakından izlenmelidir. Organ disfonksiyonunun gelişmesiyle birlikte uzun süreli iskemi, yetersiz sıvı resüsitasyonunun ve uzun süreli hipovolemik şokun bir sonucu olabilir. Aynı şekilde, aşırı agresif sıvı tedavisi hastaya zarar verir (Llewellyn ve ark., 2020).

Sıvı Eksikliği Hesaplaması; Vücut ağırlığı (kg) x % dehidrasyon = gerekli olan hacim (L) + İdame sıvı miktarı: 40-50 ml x canlı ağırlık/gündür (Batmaz, 1997).

Tedavinin başarılı olabilmesi için sıvının veriliş hızının belirlenmesi çok önemlidir. İntravenöz sıvı tedavisinde sıvıların verilme hızları izoozmotik kristalloid solüsyonlar için 80 ml/kg/saat'tir. Ruminantlar için kristalloid solüsyonlar orta derecedeki (%6-8) dehidre hayvanlarda 50 ml/kg dozda sıvı hesabıyla, ilk 1-2 saat içerisinde IV yolla uygulanabilirken, şiddetli dehidre hayvanlarda (%10-12) 100 ml/kg dozda ilk 1 saat içerisinde verilmelidir (Özbek ve ark, 2021).

Hipertonik salin gibi hiperozmotik solüsyonlar 1 ml/kg/dk, ve kolloid solüsyonlar için 20 ml/kg/saat'tir (Walker ve ark. 1998). Kedilerde pratikte idame sıvı miktarı 2-3 ml/kg/sa, köpeklerde ise 2-6 ml/kg/sa tir (Cottingham, 2006).

Metabolik asidozun eşlik ettiği durumlarda baz açığı kan gazı analizlerine göre belirlenir. Verilecek sodyum bikarbonat (mEq) = Vücut ağırlığı x Baz Açığı (mEq/l) x 0.4 (l/kg). Bu formüle göre verilecek miktardaki dağılım katsayısı, ekstraselüler aralıktaki bikarbonat volümünü yansıtır. Ancak veteriner hekimlikte bikarbonat hesaplamaları yapılırken çeşitli kat sayılar kullanılmaktadır (0.3, 0.5 veya 0.6) (Özbek ve ark, 2021).

Sıvı ve elektrolit eksikliği için verilecek sıvılar 2 ve 8 saat arasında verilmelidir (Walker ve ark. 1998). Dehidrasyonun telafisi için verilen sıvının 24 saatte verilmesi asıl hedeftir (Davis ve ark. 2013). Hızlı intravenöz sıvı tedavisi boyunca hayvan aşırı sıvının belirtileri yönünden gözlemlenmelidir. Aşırı sıvı yüklemesinin belirtileri taşipne, respirasyon

derinliğinin artması, genişlemiş burun derinlikleri, nadiren nemli öksürük ve vena jugularis basıncının artmasıdır (Constable, 2003).

Sonuç olarak; hipovolemik şok hayvanlarda ve insanlarda çok önemlidir. Klinik bulgular altta yatan nedene göre değişkenlik gösterebilir. Tedavide ilk amaç sıvı resusitasyonunun sağlanmasıdır. Hastaya göre erken ve etkili tedavi, morbidite ve mortaliteyi en aza indirecektir.

KAYNAKLAR

- Batmaz, H. (1997). Sığırların iç hastalıkları, 2. baskı, F. Özsan Mat. San, Bursa, 390-396.
- Broadstone, R. V. (1999). *Fluid therapy and newer blood products. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 29(3)*, 611-628.
- Constable, P. (2003). Fluid and electrolyte therapy in ruminants. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice, 19(3)*, 557-597.
- Cottingham, C. A. (2006). Resuscitation of traumatic shock: a hemodynamic review. *AACN advanced critical care, 17(3)*, 317-326.
- Davis, H., Jensen, T., Johnson, A., Knowles, P., Meyer, R., Rucinsky, R., & Shafford, H. (2013). Fluid therapy guidelines for dogs and cats. *Journal of the american animal hospital association, 49(3)*, 149-159.
- Davis, J. W., Shackford, S. R., & Holbrook, T. L. (1991). Base deficit as a sensitive indicator of compensated shock and tissue oxygen utilization. *Surgery, gynecology & obstetrics, 173(6)*, 473-476.
- Ducey, J. P., Mazingo, D. W., Lamie, J. M., Okerburg, C., & Gueller, G. E. (1989). A comparison of the cerebral and cardiovascular effects of complete resuscitation with isotonic and hypertonic saline, hetastarch, and whole blood following hemorrhage. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 29(11)*, 1510-1518.
- Evcı, F.Z., Şentürk S. (2021). Küçük ruminantlarda sıvı tedavisi. Çiftlik Hayvanlarında Sıvı ve Elektrolit Tedavisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 39-44.
- Gunn, M. D., Sen, A. N. J. A. N., Chang, A. N. T. H. O. N. Y., Willerson, J. T., Buja, L. M., & Chien, K. R. (1985). Mechanisms of accumulation of arachidonic acid in cultured myocardial cells during ATP depletion. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 249(6)*, 1188-1194.

- Guyton, A. C. (1989). Roles of the kidneys and fluid volumes in arterial pressure regulation and hypertension. *The Chinese journal of physiology*, 32(2), 49-57.
- Guyton, A.C. (1991). The adrenocortical hormones. In Textbook of Medical Physiology, 8th Edition. Philadelphia, 842-854.
- Haskins SC (1992): Shock update-What's new therapeutically. In Proceedings of the Third International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium, San Antonio, TX, 331.
- Haskins, S.C. (1988). A simple fluid therapy planning guide. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*, 3(3), 227-236.
- Hjelmqvist. H. (2000). Focus on: Fluid therapy. Colloids versus crystalloids. *Current Anaesthesia and Critical Care*, 11, 7-10.
- Husain, F. A., Martin, M. J., Mullenix, P. S., Steele, S. R., & Elliott, D. C. (2003). Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *The American journal of surgery*, 185(5), 485-491.
- Jensen, K. B., & Chan, D. L. (2014). Nutritional management of acute pancreatitis in dogs and cats. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 24(3), 240-250.
- Kahn, C.M. (2010). Emergency Medicine And Critical Care. The Merck Veterinary Manual. 9th Edition. 1404- 1411.
- Kelley, D. M. (2005). Hypovolemic shock: an overview. *Critical care nursing quarterly*, 28(1), 2-19.
- Kreimeier, U. (2000). Pathophysiology of fluid imbalance. *Crit Care*, 13(4), 3-7.
- Lichtenberger, M. (2004). Principles of shock and fluid therapy in special species. In *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 13(3), 142-153.
- Llewellyn, E., Louren, M., Ambury, A. (2020). Recognition, Treatment, and Monitoring of Canine Hypovolemic Shock in First Opinion Practice in the United Kingdom. *Topics in Companion An Med.*, 39,100427.
- Moore, K. E., & Murtaugh, R. J. (2001). Pathophysiologic characteristics of hypovolemic shock. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(6), 1115-1128.

- Özbek, M., Akgül, Y., Kaya, A. (2021). Veteriner Hekimlikte Acil Olgularda Sıvı Tedavisi. Acil ve Kritik Bakım. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 20-30.
- Pachtinger, G. E., & Drobatz, K. (2008). Assessment and treatment of hypovolemic states. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(3), 629-643.
- Rudloff E, Kirby R (1994): Hypovolemic Shock And Resuscitation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 24(6), 1015-1039.
- Rudloff, E., & Kirby, R. (1998). Fluid therapy: Crystalloids and colloids. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 28(2), 297-328.
- Shumacker, P.T. (1993). Physiological Regulation of Systemic Blood Flow. *Pathophysiologic Foundations of Critical Care*, 112
- Walker, P. G., Constable, P. D., Morin, D. E., Foreman, J. H., Drackley, J. K., & Thurmon, J. C. (1998). Comparison of hypertonic saline-dextran solution and lactated Ringer's solution for resuscitating severely dehydrated calves with diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(1), 113-121.
- Weil, M. H., & Henning, R. J. (1979). New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock: thirteenth annual becton, dickinson and company oscar schwidetsky memorial lecture. *Anesthesia & Analgesia*, 58(2), 124-132.

BÖLÜM 13

SAĞLIK HİZMETLERİNDE MEDİKAL MUHASEBENİN ÖNEMİ

Öğr. Gör. Ayşe ŞAHİN

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18039590>

1.GİRİŞ

Sağlık insan yaşamı için öncelikli konular arasında yer almaktadır. Uluslararası göstergeler içinde de ülkelerin gelişmişlik düzeyini belirleye en önemli göstergelerden biri olarak kabul edilmektedir. Sağlık hizmetlerinin önemi yüksek olmasına rağmen, bu hizmetlerin sunumu ve bu hizmetler için ayrılan kaynaklar her zaman yeterli düzeyde değildir. Bunun nedeni olarak sağlık hizmetlerinin özelliklerini gösterebiliriz. Mesela sağlık ihtiyacının ne zaman ortaya çıkacağını öngörülemezdir. Bunun yanında sağlık hizmetleri ve insan kaynaklarının hem coğrafi olarak hem de kaynakların dengesiz dağılımı ile sağlık hizmetlerine erişim ve kullanımda yaşanan sorunları sayabiliriz (Kördeve ve ark., 2017). Sağlık hizmetlerini diğer sektörlerden ayıran bir diğer özellikse temel üretim faaliyetinin farklı olmasıdır. Burada hasta girdi olarak kabul edilir ve sağlık hizmetleri sunumu yapılırken hastaların sağlık problemlerini, yaşayabilecekleri sorunları, ihtiyaç ve beklentilerini, bilimsel yöntemler çerçevesinde sunmaktır. Diğer hizmet sektörleri ile karşılaştırıldığımızda ise sağlık hizmetleri, her hastayı bireysel olarak değerlendirmektedir. Yine her hasta için sunulan hizmetin planlanması ve uygulanması farklılık göstermektedir. Bu durum, sağlık hizmetlerinin sunumunu standart bir süreçten farklı bir sürece yönlendirmektedir.

Buradan yola çıkacak olursak her hastanın tanı ve tedavi sürecinin farklılık göstermesi, sağlık hizmetlerinde maliyet yapısının da farklılık karmaşıklık göstermesine neden olmaktadır (Zengin & Kaptanoğlu, 2013, s. 72). Bu karmaşık yapı, sağlık işletmelerinde hasta süreçleri olan; hasta kayıt, faturalandırma v.b. İşlemlerinin de her hasta için farklı şekilde yürütülmesini zorunlu hale getirmektedir. Dolayısıyla sağlık hizmetlerinde etkin bir maliyet takibi ve doğru faturalandırma süreci, sağlık işletmelerinin finansal sürdürülebilirliği açısından kritik bir öneme sahiptir (Kılıncı ve ark., 2024).

Sağlık yöneticileri, hastaneleri yönetirken ellerindeki sınırlı kaynakları daha etkin ve verimli kullanabilmek ve karşılaşılabilecekleri sorunlarla daha etkin biçimde çözebilmek için medikal muhasebe alanına özel önem vermektedir. Sürekli artış gösteren sağlık hizmeti talebi karşısında hem özel hem de kamu sağlık kuruluşları;

organizasyonel, yönetsel ve finansal stratejileri uygulamalı bunun yanında en düşük maliyetle en yüksek faydayı sağlamayı hedeflemelidirler. Bu çerçevede özellikle finansal boyutun bir parçası olan muhasebenin kurumsal düzeyde tanıtılması ve desteklenmesiyle geliştirilen her şeyi kapsayan bir muhasebe bilgi yönetim sisteminin oluşturulması hem yöneticiler aynı zamanda da sağlık hizmeti sunucuları açısından zorunlu hâle gelmektedir (Mehrolhassani & Emami, 2013).

Sağlık harcamalarının 2010 yılından beri sürekli olarak bir artış eğiliminde olduğunu görmekteyiz. Türkiye 'de 2024 yılında toplam sağlık alanına ayrılan harcama tutarları bir önceki yıla göre yaklaşık %89,6 artarak 2 trilyon 359 milyar 151 milyon TL olarak gerçekleşmiştir. Bu harcamanın %76,1'i devlet bütçesi, %23,9'u ise özel sektör kaynaklı olduğu görülmektedir. Bu kapsamda Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) finansman yapısında önemli bir paya sahiptir ve sağlık harcamalarının önemli bir bölümünü karşılamaktadır. ve bu artış, sağlık hizmetlerinde maliyet yönetimi, bütçeleme ve verimlilik gibi muhasebesel kavramların önemini daha da artırmaktadır (Türkiye İstatistik Kurumu, 2025).

Sağlık hizmetleri hem sunduğu hizmet içeriği hem de karmaşık yapısı nedeniyle geri ödeme sistemlerine dayalı iyi bir finansman modeli, sağlık hizmeti sunan kurumların gelir-gider dengesinin etkin şekilde yönetilmesini zorunlu kılmaktadır. Tam da burada medikal muhasebe, sağlık hizmetlerinin doğru bir şekilde maliyetlendirilmesi, yapılan harcamaların izlenebilmesi ve kaynakların doğru ve etkin kullanımı açısından stratejik bir finansman ve yönetim aracı olarak öne çıkmaktadır (Şenol ve ark., 2022).

Sağlık hizmeti sunan kuruluşlar, sundukları sağlık hizmetlerinin ücretlerini çoğunlukla kendileri belirleyememektedir. Sosyal devlet anlayışının benimsendiği ülkelerde sağlık hizmetlerinin sunumuna ilişkin giderler büyük ölçüde devlet tarafından karşılandığından, sağlık kuruluşlarının fiyatlandırma yetkisi sınırlıdır. Bu kapsamda sağlık hizmetlerinin fiyatlandırılmasında yetkili temel merci devlet olmaktadır. Türkiye'de ise özel sağlık kuruluşlarının sunduğu hizmetler karşılığında en büyük geri ödeme sağlayan kurum Sosyal Güvenlik Kurumu'dur (SGK). Özel sağlık kuruluşları, SGK ile yapılan sözleşmeler doğrultusunda sundukları sağlık hizmetlerini, hastanın sağlık kuruluşuna

başvurusu ile başlayan ve tedavi sürecinin tamamlanmasıyla sona eren tüm işlemleri kapsayacak şekilde medikal muhasebe sistemi aracılığıyla kayıt altına almakta ve faturalandırmaktadır (Şenol & Metin, 2022).

Son yıllarda özellikle pandemi etkisiyle beraber sağlık sektörü hızlı bir dönüşüm süreci içerisine girmiştir. Özel sağlık hizmeti sunucuları ise sundukları yüksek kaliteli sağlık hizmetleriyle daha çok ön plana çıkmaktadır. Özel sağlık hizmeti sunucularının sundukları sağlık hizmetlerinin kalitesi ve çeşitliliği, daha çok sağlık hizmeti sunucusunun finansal gücü ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Bu açıdan özel sağlık hizmeti sunucuları, sundukları hizmetlerin maliyeti ile bu hizmetlerden elde edilen gelir arasındaki finansal dengeyi korumak ve sürdürülebilirliği sağlamak zorundadırlar. Bunu gerçekleştirebilmeleri için farklı yönetsel ve finansal araçlara başvurmalıdırlar. Bu araçların başında ise medikal muhasebe gelmektedir. Medikal muhasebe, sağlık hizmetlerinin doğru maliyetlendirilmesi, gelir-gider dengesinin sağlanması ve yönetsel karar alma süreçlerinin desteklenmesi açısından sağlık işletmeleri için kritik bir fonksiyon olarak değerlendirilmektedir (Mehroolhassani & Emami, 2013).

Dünya genelinde sağlık hizmetlerinin işleyiş yapısına bakacak olursak birçok ülkede devlet eliyle yürütüldüğünü görmekteyiz. Türkiye’de de durum aynıdır. Sağlık hizmetleri sunumu ağırlıklı olarak devlet tarafından yürütülmektedir. Bu görevi hem kamu sağlık hizmeti sunucuları eliyle hem de özel sağlık hizmeti sunucuları aracılığıyla yerine getirmektedir. Türkiye’de sağlık hizmetlerinin harcamalarının finansmanında en önemli kaynak yine devlet bütçesidir (Orhaner, 2006.). Ancak zamanla sağlık hizmetlerinin sunumunda yaşanan yapısal, organizasyonel dönüşümler, finansman yöntemlerinde de önemli değişiklikleri de zorunlu hale getirmiştir (İstanbulluoğlu ve ark, 2010).

Sağlık harcamalarına bakacak olursak sağlık hizmeti sunucularından hizmet alan bireylerin sağlık giderleri yalnızca devlet bütçesinden değil, aynı zamanda sosyal güvenlik sistemi ve özel sigorta şirketleri aracılığıyla ödenen sigorta primleri yoluyla da karşılandığını görmekteyiz. Sağlık hizmeti sunucusundan alınan hizmet sunumu sonrasında ortaya çıkan bedel, sağlık hizmeti sunucusu tarafından Sosyal

Güvenlik Kurumu'na (SGK) fatura edilmekte ve geri ödeme talep edilmektedir. SGK ise sağlık harcamalarında yaşanan artışı kontrol altına almak amacıyla çeşitli geri ödeme kısıtlamaları ve düzenlemeler getirmiştir (Çevik ve ark,2023).

2. Medikal Muhasebe

Medikal Muhasebeyi tanımlayabilmek için önce muhasebe tanımına bakmamız gerekmektedir. Muhasebe bir işletme içindeki finansal işlemleri sistemli bir şekilde kaydeden, onları sınıflandıran, özetleyen ve raporlayan sisteme denir. Bunun yanında elde ettiği bu finansal bilgileri yorumlayarak sağlık yöneticilerine ve diğer kullanıcılara sunan bir bilgi sistemidir. Bu tanımdan yola çıkarak muhasebenin yalnızca veri ve bilgi üretme sürecinden daha kapsamlı bir süreci ifade ettiğini görmekteyiz. Muhasebenin tanımını yaparken temel olarak, finansal bilgileri üretmek ve üretilen bu bilgi ve verilerin analiz edilmesi ve yorumlanmasını sağlayarak, ilgili tarafların doğru kararlar almasına yardımcı olmaktır. Literatüre baktığımızda; genel muhasebe, yönetim muhasebesi, maliyet muhasebesi, gibi farklı muhasebe türlerinden oluştuğunu görebiliriz (Bozdemir, 2019, s. 36).

Medikal muhasebe ise genel muhasebe ile benzeşen yönleri olmasına rağmen farklı bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır. Medikal kavramından yola çıkarsak daha çok sağlık hizmeti sunucularının gelirlerinin tutarlı bir şekilde tahakkuk ettirilmesini sağlamaktır. Bununla birlikte sağlık hizmeti sunucularının gelir elde ederken gerçekleştirdikleri sağlık hizmeti faaliyetlerinin muhasebeleştirilmesini kapsamaktadır (Arık ve ark., 2021). Sağlık yöneticileri için doğru ve güvenilir medikal muhasebe bilgileri, sağlık kuruluşlarının finansal başarısı açısından kritik bir öneme sahiptir (Kılınç ve ark., 2024).

Mayıs 22, 2014 tarih ve 29007 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Sağlık yöneticisinin muhasebe ve finans alanındaki görev ve sorumlulukları ile ilgili "Sağlık Meslek Mensupları ve Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Diğer Meslek Mensuplarının İş ve Görev Tanımlarına Dair Yönetmelik" in Ek 2 bendinde şu şekilde belirlenmiştir:

“c) Sağlık hizmeti sunucusunun; bilanço, muhasebe, bütçe, mali ve maliyet analizlerini yapar.

ç) Sağlık hizmeti sunumunun planlanması, uygulanması ve değerlendirilmesine katılır.

d) Sağlık hizmeti sunucusunda tıbbi bakım ve hasta bakımı dışında verilen hizmetlerin düzenlenmesini, uygulanmasını ve denetlenmesini sağlar.”

Sağlık hizmetlerine ilişkin giderlerin izlenmesi görevi, kamu dışı sağlık kurumlarında medikal muhasebe birimleri tarafından yürütülmektedir. Bu birimler yalnızca faturalandırma işlemlerini takip etmekle sınırlı kalmamakta; aynı zamanda hekimlerin işe başlama süreçlerinin yürütülmesi, kurumun fiyat politikalarının belirlenmesi, anlaşmalı kurumlara ilişkin işlemlerin takibi ve benzeri birçok idari ve finansal faaliyette aktif rol almaktadır (Kördeve, 2017). Medikal muhasebe kapsamındaki iş ve işlemleri yürüten personelin hem genel muhasebe yöneticilerine hem de üst yönetim kademelerine karşı hesap verme sorumluluğu bulunmaktadır (Bozdemir, 2019).

Bu durum, medikal muhasebenin yalnızca genel muhasebenin bir alt dalı olarak değerlendirilmesinin yanlış ve eksik olacağını göstermektedir. Medikal muhasebenin, yönetsel karar alma süreçlerine doğrudan katkı sağlaması ve yönetime karşı sorumluluk taşıması nedeniyle yönetim muhasebesi ile de yakından ilişkili olduğu ifade edilebilir (Nazlıoğlu, 2020). Türkiye’de medikal muhasebe uygulamaları; sağlık hizmeti sunumu sırasında maliyetlerin izlenmesi, finansal kararların alınması, sağlık hizmetlerinin kalitesinin artırılması ve kaynakların etkin kullanımının sağlanması amacıyla hastaneler, özel sağlık kuruluşları ve sigorta şirketleri gibi farklı sağlık kurumları tarafından yaygın biçimde kullanılmaktadır (Kördeve, 2017).

2.1. Medikal Muhasebe ve MEDULA

Sağlık Bakanlığı Sağlıkta Dönüşüm programının en önemli bileşenlerinden birisi Sağlık sisteminin tek elden yürütülmesidir. Bilindiği gibi daha önce var olan ve devlet eliyle yürütülen Sosyal Sigortalar Kurumu (SSK) ve Bağ-Kur, Emekli Sandığı, genel müdürlükleri bulunmaktaydı. Herkesin bağlı olduğu Sigorta müdürlüğü

farklıydı ve maalesef herkes farklı sağlık hizmetleri sunucularından sağlık hizmeti alabiliyordu. Örneklendirecek olursak işçi grupları SSK grubunda yer almaktaydı ve SSK Genel Müdürlüğü'ne prim ödemeleri yapılmaktaydı. Dolayısıyla bu gruptaki hastalar sadece SSK hastanelerini kullanabilmekteydi. Diğer sağlık hizmeti sunucularından yararlanma durumu çok özel durumlar dışında mümkün değildi. Sağlık hizmeti sunucuları ise faturalarını SSK Genel Müdürlüğü'ne evrak halinde gönderip tahsili oradan gerçekleştiriyordu.

Fakat bahsi geçen Sağlıkta dönüşüm Programı sonrası tüm sağlık hizmetlerinin tek elden yürütülmesi ve ödemelerin ve tahsilatların tek elden yürütülmesi kararı alınmıştır. Bu doğrultuda SSK, Bağ-Kur ve Emekli Sandığı pasif hale getirilmiş ve Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) adı altında toplanmıştır. Sigortalı hastalar SSK 'lı Bağ-Kur'lu ayırımı ortadan kalkmış ve hepsi Genel Sağlık Sigortalı (GSS) olarak tanımlanmıştır.

Primlerin ve ödemelerin tek çatı altında Yani Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) altında toplanması yeni bir faturalandırma sistemi gereği doğurmuştur. Hem faturalandırma sisteminin kâğıt üzerinde manuel olarak değil, on-line sistem olması, hem de tüm sağlık hizmeti sunucularının aynı anda SGK ve Sağlık Bakanlığı tarafından ulaşabileceği bir sağlık haberleşme ağı kurulmuştur. Bu haberleşme ağı MEDULA olarak adlandırılmıştır. Aslında sadece sağlık haberleşme ağı demek biraz haksızlık olacaktır. Çünkü nerdeyse sağlık hizmeti sunucuları SGK ile tüm işlemleri bu ağ üzerinde sağlamaktadır.

Medula'ya sağlık haberleşme ağı dememizin en önemli sebebi aslında Medikal Ulak (Medikal+Ulak) kelimelerinden oluştuğu içindir. Genel Sağlık Sigortalısı (GSS) yani hastalar ile sağlık hizmeti sunucuları arasında, sağlık hizmeti sunucularının iç işleyişlerine müdahale etmeden onların müstehaklık sorgulamasını yapan, fatura bilgilerini, tahakkuklarını elektronik ortamda toplayıp verilen sağlık hizmet ödemelerinin gerçekleştirilmesi için oluşturulmuş ortak bir provizyon takip sistemidir.

Medikal muhasebe sürecin bakacak olursak, süreci sadece faturalandırma ile sınırlandırmak doğru olmaz. Bir nevi hastaların dijital ayak izinin oluştuğu ilk sistemdir. Faturalandırma süreci içindeki tüm

faaliyetleri örnek verecek olursak; dönem hazırlama ve dönem sonlandırma işlemlerinin yürütülmesini sağlar. Yine iş kazası, trafik kazaları, meslek hastalıkları ve adli vaka gibi özellikli durumların evraklarının manuel olarak ilgili birimlerden temin edilerek Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden MEDULA'ya yüklenmesini işlemlerini de yürütüldüğü bir sistemdir. Ayrıca özel sigorta şirketleri ile iletişime geçilerek ödeme tahsilatı gerçekleştirilir. Bu süreç, yapısı itibarıyla karmaşık bir süreç olmasının yanında iş gücü açısından emek yoğun bir süreçtir.

MEDULA sistemi kullanılarak elektronik faturalama işlemleri gerçekleştirilir ve faturalar SGK'ya iletilir. Sağlık hizmeti sunucularının Sosyal Güvenlik Kurumu'na (SGK) sunulmasından doğan hizmetlerin satın alma maliyetlerinin değerlendirilmesini sağlar ve bu dönem içerisinde yürütülen tüm basamaklar, medikal muhasebe işleyişi içerisinde yer almaktadır. Faturaların ödeme planlarına eklenmesiyle tahsilat süreçleri sistematik bir biçimde izlenir (Kördeve, 2017).

Ülkemizde hizmet sunan resmi sağlık hizmeti sunucuları hizmet satış fiyatları, fiyat belirleme komisyonu tarafından belirlenen Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ve Kamu Sağlık Hizmetleri Fiyat Tarifesi puantaj oranları esas alınarak belirlenmektedir. Özel sağlık kuruluşlarında ise bu fiyat tarifelerine belirli katsayılar uygulanarak fiyatlandırma yapılmaktadır.

2.3. Medikal Muhasebenin Önemi

Sağlık hizmeti sunucuları yirmi dört saat kesintisiz olarak hizmet sunan teknoloji ve emek yoğun bir yapıya sahiptir. Faaliyetlerin aksatmadan sürdürebilmesi açısından etkin bir muhasebe sistemine ihtiyacı olduğu açıktır. Sağlık yöneticileri, güvenilir ve etkili bir maliyet muhasebesi sistemi sayesinde daha hızlı ve rasyonel kararlar almaları kolaylaşacaktır. Bu yüzden medikal muhasebenin yerine getirdiği fonksiyonlar, yönetsel ve diğer süreçlerin daha kaliteli ve etkin bir şekilde yönetilmesine katkı sağlamaktadır.

Bunların dışında sağlık hizmeti sunucularında hizmet alan hastaların Sosyal Güvenlik Kurumu'na faturalarının fiyatlandırılması ve faturalandırılması sürecinde yapılan hatalar, fatura incelemeleri sırasında

SGK tarafından yüksek tutarlarda cezai yaptırımların uygulanmasına neden olabilmektedir. Bu cezalar, sağlık hizmeti sunucularına yalnızca finansal açıdan zarar vermenin yanında, aynı zamanda hizmet sunucusunun itibarını da olumsuz yönde etkilemektedir (Kördeve, 2017). Bu nedenle medikal muhasebe biriminin önemi daha da önem kazanmaktadır. Söz konusu cezai yaptırımların önüne geçebilmek, yüksek maliyetlere katlanmamak için medikal muhasebe süreçlerinin en az hata ile yürütülmesi gerekmektedir (Nazlıoğlu, 2020).

Medikal muhasebe, özel sağlık hizmeti sunucularının hizmet akışını ve faaliyetlerinin sürdürülmesini sağlayan, hizmet kalitesini yükselten ve sağlık hizmet politikasının oluşumunu kolaylaştırıp şekillendiren en etkili finansal yöntemdir. Sağlık hizmeti verilirken sağlık kurumunun ceza almasını önlemenin yanında elde bulunan sınırlı kaynakları da daha doğru, verimli ve etkili kullanımını sağlamaktadır

Her sektörde olduğu gibi sağlık işletmelerinin de temel hedeflerinden biri kâr elde etmektir. Medikal muhasebe çok yönlü ve dinamik bir yapıya sahip bir süreçtir. Dolayısıyla diğer birimlerle sürekli iletişim hâlinde olmayı, güncel bilgilerin paylaşılmasını ve birimler arası iş birliğini zorunlu kılmaktadır.

Medikal muhasebe birimini görevleri yalnızca SGK'ya faturalandırma işlemleri ile sınırlı değildir. Bu nedenle sağlık sektörü; alan bilgisine sahip, mesleki yetkinliği bulunan, uygulama becerisi gelişmiş ve sağlık muhasebesi alanında eğitim almış nitelikli medikal muhasebe personeline ihtiyaç duymaktadır.

Medikal muhasebeye gereken önem verilerek sektörün bu birimden beklentileri netleştirilmelidir. Özellikle sağlık sektörün gereksinimleri dikkate alınarak eğitim programları planlanmalı ve sağlık hizmeti sunucularının ihtiyaç duyduğu medikal muhasebe yetkinlik sahibi uzmanlar yetiştirilmelidir. Bu doğrultuda, gerek akademik ve diğer muhasebe eğitimlerin sağlık hizmeti sunucularının talep ve ihtiyaçları doğrultusunda şekillendirilmesine yönelik çalışmaların artırılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Arık, Ö., Yılmaz, F. Ö. (2021). Sağlık Kurumlarında Medikal Muhasebe Süreçleri. Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 4, 34-42.
- Bozdemir, E. (2019). Sağlık İşletmelerinde Maliyet Muhasebesi ve Analizi. Gazi Kitabevi, 1. Baskı, Ankara.
- Çil Koçyiğit, S. (2012). Hastane İşletmelerinde Finansal Performans Ölçümü ve Türkiye Özel Hastaneler Uygulaması. Gazi Kitabevi, Ankara.
- Çevik, E. ve Sarıççek, R. (2023). Türkiye'de medikal muhasebe uzmanlığı: aranan nitelikler ve beklentiler. Ardahan Üniversitesi İİBF Dergisi, 5(2),
- İstanbuluoğlu, H., Güleç, M. ve Oğur, R. (2010). Sağlık Hizmetlerinin Finansman Yöntemleri. Dirim Tıp Gazetesi, 85, 86-99.
- Kılınç, S., & Boztosun, D. (2024). Sağlık işletmelerinde medikal muhasebe perspektifinde faturalandırılmayan işlemlere yönelik tahakkuklar. Denetim Dergisi, 15(29), 35–46.
- Kördeve, M. (2017). Sağlık ödemelerinde yeni bir kavram: Medikal muhasebe. Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 26(2), 1–13.
- Mehrolihasani, M. H., & Emami, M. (2013). Change theory for accounting system reform in health sector: A case study of Kerman University of medical sciences in Iran. International Journal of Health Policy and Management, 1(4), 279-285. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2013.57>
- Nazlıoğlu, B. (2020). Sağlık işletmelerinde muhasebe sistemi perspektifinde medikal muhasebe. Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 22(2), 533–550. E-ISSN: 2667-405X.
- Orhaner, E. (2006). Türkiye'de sağlık hizmetleri finansmanı ve genel sağlık sigortası. Gazi Üniversitesi Ticaret ve Turizm Eğitim Fakültesi Dergisi, 1, 1-22.
- SUT, (2025). Sağlık Uygulama Tebliği. <https://khgmfinansalanalizdb.saglik.gov.tr/TR-95091/sosyal-guvenlik-kurumu-saglik-uygulama-tebliginde->

degisiklikyapilmasina-dair-teblig.html (Erişim Tarihi, 11 Nisan 2025).

Şenol, A., & Metin, M. H. (2022). Sağlık işletmelerinde medikal muhasebe uzmanlığı eğitimi ve önemi. *Scientific Journal of Innovation and Social Sciences Research*, 2(2), 111–121.

Türkiye İstatistik Kurumu. (2025). Sağlık harcamaları istatistikleri: 2024. TÜİK. (Erişim tarihi: gün/ay/yıl) URL: <https://ohsad.org/wp-content/uploads/2025/12/TUIK-2024-Saglik-Harcamalari-Verileri.pdf>

Zengin, O., & Kaptanoğlu, A. (2013). Sağlık işletmelerinde maliyet, depo stok ve envanter yönetimi. A. Kaptanoğlu (Ed.), *Maliyet muhasebesi kavramı* (ss. 70–100). Beşir Kitabevi.

BÖLÜM 14

SAĞLIK HİZMETLERİNDE DEĞİŞİM YÖNETİMİNİN ÖNEMİ

Öğr. Gör. Ayşe ŞAHİN

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18039603>

1.GİRİŞ

Yönetim bilimi literatürünü incelediğimizde değişim, konusu uzun süredir ilgi çeken konulardan biri olmuştur. Özellikle 1990'lı yıllardan sonra hem bireysel hem de örgütsel yaşamın en önemli bileşenleri arasında yer almıştır. Günümüzde ise bu konu evrilmiş ve değişimin gerekliliğinden çok, dönüşüm konusu önem kazanmıştır. Özellikle örgütlerin değişim hızı, sürekli değişim vurgusu ve örgütlerin nasıl öğrenen organizasyonlar hâline getirilebileceği sıkça öne çıkan tartışma konuları arasında yer almaktadır. Drucker dönüşüm sürecini tanımlarken, “her örgütün kendi yapısı içine değişebilme yeteneğinin yerleştirilmesi” olarak ifade etmektedir.

Örgütler, faaliyetlerini sürdürürken, içinde buldukları çevrenin sürekli bir değişim içerisinde olduğu gerçeğini göz ardı etmemelidirler. Özellikle son yıllarda yaşanan değişimler, geçmiş dönemlerdeki değişimlerle kıyaslandığında hem daha sık gerçekleşmiştir hem de daha geniş boyutta ve çarpıcı özellikte değişimlerdir. Çevresel faktörler, teknolojik gelişmeler, örgütler arası artan rekabet durumları, müşteri beklentilerindeki hızlı değişim ve bilgiye erişimin kolaylaşması, işletmeleri çevresel koşullara uyum sağlamaya zorlamakta; bu durum da örgütlerin yapısal, yönetsel ve kültürel açıdan dönüşüm geçirmesini kaçınılmaz hâle getirmektedir (Yanık,2021).

Bu açıdan örgütlerin sürdürülebilir rekabet avantajı elde edebilmeleri, değişime direnç göstermek yerine değişimi yönetebilen, öğrenen ve kendini değiştirebilen ve yenileyen yapılar hâline gelmelerine bağlıdır.

Sağlık hizmetlerin baktığımız zaman değişimin kaçınılmaz olduğunu görebiliriz. Ancak, çeşitli nedenlerle; kötü yapılan stratejik planlama, motivasyonsuz personel, iletişimsizlik ve diğer değişiklikler de dahil olmak üzere değişim programlarının neredeyse üçte ikisi başarısız olabilmektedir. Tüm sağlık hizmeti sunucularının tüm basamaklarındaki etkili değişimi sağlamada ve çok önemli bir rolü vardır. Değişim yönetimi teorilerinden en iyi uygulamaların uygulanması, başarı olasılığını artırabilir ve pratikte daha iyi sonuçlara yol açabilir (Nelson-Brantley ve ark., 2017).

Etkili değişim yönetimi yöntemleri kuruluşlarda, özellikle de sağlık sektöründe büyük önem taşımaktadır. Değişim sürecinde ortaya çıkan davranışlar işletmelerin performansı üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olup, değişime direnç sağlık kurumlarının verimliliğini, hizmet kalitesini ve etkinliğini doğrudan etkilemektedir. Değişim yönetimi stratejileri, işletmelerdeki değişim girişimlerini planlamaya, uygulamaya ve denetlemeye yönelik sistematik bir yaklaşımı kapsamaktadır. Bu stratejilerin etkin biçimde uygulanması, kuruluşların rekabet avantajı elde etmesine ve sürdürülebilir başarıya ulaşmasına katkı sağlamaktadır.

Değişimin kavramsal çerçevesinin, tanımının ve hedeflerinin açık bir şekilde belirlenmesi, işletmelerin değişim gereksinimlerini doğru biçimde analiz etmelerine ve buna uygun stratejik yaklaşımlar geliştirmelerine olanak tanımaktadır. Değişimin özelliklerinin, itici güçlerinin ve türlerinin anlaşılması ise örgütlerin değişim sürecini daha etkin yönetmelerini ve değişime karşı ortaya çıkabilecek direnci azaltmalarını sağlamaktadır (Uçar ve ark., 2024).

2.Değişimin Tanımı, Kapsamı

Değişim, çok farklı tanımları olsa da diyebiliriz ki herhangi bir durumu mevcut bir durumdan istenilen başka bir duruma dönüşme süreci olarak tanımlanmaktadır. En genel anlamıyla değişim, farklılık yaratmayı ifade etmektedir. İşletmelerde değişim çoğunlukla planlı bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Planlı değişim, belirli amaçlara yönelik olarak faaliyetlerin ve süreçlerin sistematik biçimde dönüştürülmesini kapsamaktadır. Bu tür değişimin temel amacı, işletmelerin çevresel koşullardaki değişimlere uyum sağlayabilmeleri için gerekli bilgi, beceri ve yetkinlikleri kazanmalarını sağlamak ve çalışanların bireysel ile grup düzeyindeki davranışlarını bu doğrultuda dönüştürmektir.

İşletme düzeyinde değişim ise etkililik ve verimliliği artırmak amacıyla örgütün mevcut durumundan daha iyi bir duruma taşınmasına yönelik yürütülen tüm planlı çabaları kapsamaktadır. Günümüzde çevresel koşulların hızlı ve sürekli biçimde değişmesi, işletmelerin bu değişimlere uyum sağlamasını zorunlu hâle getirmiştir. Bu bağlamda değişim, işletmelerin varlıklarını sürdürebilmeleri ve rekabet güçlerini

koruyabilmeleri açısından kaçınılmaz bir süreç olarak değerlendirilmektedir (Uçar ve ark., 2024).

Değişim, kesin tanımı gereği mevcut durumun yetersizliğini ve arzu edilen standartların henüz yakalanamadığını ifade etmektedir (Aydın, 2018). Görünüm, üslup ve içerik gibi unsurların farklı bir düzene dönüştürülmesini ifade eden değişim kavramı, Türk Dil Kurumu tarafından “belirli bir süre içinde meydana gelen değişikliklerin bütünü” olarak tanımlanmaktadır (TDK, 2022). Bu tanım, değişimin zamana yayılan ve süreklilik gösteren bir süreç olduğunu ortaya koymaktadır.

Felsefi açıdan bakıldığında değişim kavramı, farklı düşünürler tarafından çeşitli biçimlerde ele alınmıştır. Kant’a göre değişim, bir varlığın kendine özgü niteliklerinin dönüşmesi ya da başka bir varlık hâline gelmesi sürecidir. Hegel ise değişimi, bir olgunun başlangıçtaki durumunu aşarak kendi kavramsal çerçevesi içinde gelişmesi ve nihayetinde sınırsız doğasına ulaşması olarak tanımlamaktadır. Aristoteles’e göre ise değişim, iki karşıt durum arasında gerçekleşen bir geçiş sürecidir (Zengin ve ark.2021).

2.2. Değişimin Çeşitleri:

2.2.1. Planlı Değişim ve Ani Değişim

Planlı değişim, gerçekleştirilecek değişikliklerin önceden analiz edilmesini, amaç ve yöntemlerin sistematik bir biçimde belirlenmesini esas alan bir değişim yaklaşımıdır. Bu süreçte değişimin kontrol edilmesi ve izlenmesi mümkün olmakta, böylece değişim sürecinin etkin bir şekilde yönetilmesi sağlanmaktadır. Değişim adımlarının önceden planlanması, olası risklerin azaltılmasına katkı sağlamakta ve istenmeyen sonuçlarla karşılaşma olasılığını önemli ölçüde düşürmektedir (Basım, ve ark., 2009).

Planlı değişim uygulamalarında özel amaçlar genellikle belirli örgütsel sorunların çözümüne odaklanırken, genel amaç örgütün mevcut koşullarının iyileştirilmesi ve uzun vadeli sürdürülebilirliğin sağlanmasıdır. Bu yaklaşımda değişim süreci çoğu zaman alanında uzman kişiler tarafından izlenmekte, çalışanların sürece uyum içinde katılımı teşvik edilmekte ve karşılaşılan sorunlara ortak çözümler geliştirilmektedir.

Ani değişim ise planlı değişimin aksine, önceden kurgulanmamış ve sistematik bir hazırlık süreci içermeyen değişimleri ifade etmektedir. Genellikle beklenmeyen çevresel, ekonomik ya da örgütsel gelişmeler sonucunda ortaya çıkan ani değişimlerde, değişim süreci hızlı ve zorlayıcı bir şekilde gerçekleşmektedir. Bu durum, örgütlerde belirsizlik düzeyinin artmasına ve çalışanların değişime karşı direnç göstermesine neden olabilmektedir (Yeşil, 2018).

2.2.1.1. Aktif Değişim ve Pasif Değişim

Aktif değişim, bir işletmenin gerçekleştireceği değişimleri kendi inisiyatifiyle belirleyerek uygulamaya koyması ve rakiplerine kıyasla daha erken hareket etmesi olarak tanımlanabilir. Aktif değişim yaklaşımını benimseyen işletmeler, elde ettikleri kazanımlar sayesinde sektörde örnek teşkil edebilmekte ve diğer işletmelerin de değişim süreçlerine yön verebilmektedir. Bu yönüyle aktif değişim, işletmelere rekabet avantajı sağlamaktadır.

Pasif değişim ise işletmenin, sektördeki diğer firmaların uygulamalarını örnek alarak ya da ortaya çıkan zorunluluklar doğrultusunda değişime gitmesini ifade etmektedir. Bu tür değişimlerde işletmeler çoğunlukla çevresel baskılar ve rekabet koşulları nedeniyle harekete geçmekte, dolayısıyla değişim süreci reaktif bir nitelik taşımaktadır (Koçel, 2007).

2.2.1.2. Makro Değişim ve Mikro Değişim

Makro ve mikro değişim arasındaki ana fark, işletmede değişime konu olan alanların kapsamı ve sayısıdır. Makro değişim, işletmenin bir bütün olarak yapısal, stratejik ve kültürel açıdan kapsamlı bir dönüşüm sürecine girmesini ifade etmektedir. Bu tür değişimler genellikle uzun vadeli olup, örgütün temel işleyişini köklü biçimde etkilemektedir.

Mikro değişim ise işletmenin belirli bir birimi, süreci ya da faaliyet alanı üzerinde gerçekleştirilen sınırlı ölçekli değişimleri kapsamaktadır. Mikro değişimler, genellikle daha kısa sürede uygulanabilen ve işletmenin genel yapısını doğrudan sarsmadan iyileştirme sağlamayı amaçlayan düzenlemeler olarak değerlendirilmektedir (İraz ve ark, 2004).

3. Sağlık Kurumlarında Değişim Yönetimi:

Sağlık hizmeti sunan örgütler, farklı yeteneklere, beklentilere ve bakış açılarına sahip çok sayıda bireyi bünyesinde barındıran büyük ve matriks örgütlerdendir. Sağlık hizmetlerinde görülen bu çeşitliliğin temel nedenleri arasında; paydaş yapısının heterojenliği, mülkiyet ilişkilerinin karmaşıklığı, kaynak tahsis süreçlerinin çok boyutlu olması ve sağlık çalışanlarının önemli bir kısmının mesleki özerkliğe sahip olması yer almaktadır. Bu unsurlar, sağlık örgütlerinin yönetimini diğer sektörlere kıyasla daha karmaşık ve dinamik hâle getirmektedir.

Sağlık hizmetlerinin temel amacı, toplumun gereksinim duyduğu sağlık hizmetlerini; hastaların beklentilerine uygun kalite düzeyinde, zamanında ve mümkün olan en düşük maliyetle sunmaktır. Bununla birlikte sağlık sektörü, hasta memnuniyetinin sağlanması açısından en problemlili hizmet alanlarından biri olarak değerlendirilmektedir. Bu doğrultuda sağlık otoriteleri ve hastaneler; teknolojik gelişmelere hızla uyum sağlamak, koruyucu ve ileri tedavi hizmetleri olan sağlık hizmetlerini etkili bir biçimde sunmak, çalışanları ve gerektiğinde hizmet alan bireyleri eğitmek çabasıdadır. Bunun yanında araştırma ve geliştirme faaliyetlerine önem vermek ve tüm bu süreçleri etkili bir yönetim anlayışı içerisinde yürütmek zorundadır.

Sağlık hizmetlerinde yenilik ve değişim süreçleri, çok yönlü bir yapı içerisinde gerçekleşmektedir. Çünkü sağlık hizmetleri dış paydaşı çok olan bir hizmet türüdür. Bu süreçte yer alan paydaşların her biri, sağlık hizmetlerinden farklı beklenti, ihtiyaç ve önceliklere sahiptir. Literatürde sağlık hizmetlerinde yenilik ya da değişim sürecinin beş temel paydaşı olduğu belirtilmektedir. Bu paydaşların sahip oldukları farklı bakış açıları ve çıkarlar, değişim süreçlerinin yönetimini karmaşık hâle getirmekte ve etkili bir koordinasyonu zorunlu kılmaktadır (Altındış ve ark., 2011)

Sağlık hizmetlerinin örgütsel yapısının doğası gereği karmaşık olması, değişim yönetimi uygulamalarında çeşitli zorlukların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu zorluklar arasında en sık karşılaşılanlar şu şekilde sıralanabilir:

Sağlık kurumlarında hekimler, hemşireler, sağlık memurları, teknik personel ve yöneticiler gibi alanında uzman çalışanların yanı sıra sağlık hizmeti alan bireyler ve devlet gibi çok sayıda paydaş bulunmaktadır. Bu paydaşların beklenti, görüş ve çıkarlarının her zaman örtüşmemesi, değişim süreçlerinde çatışmalara ve yönetsel sorunlara yol açabilmektedir.

Bunun yanında sağlık kurumlarından, bir yandan topluma nitelikli sağlık hizmeti sunmaları beklenirken diğer yandan mali sürdürülebilirliği sağlamaları ve istihdam yaratmaları da talep edilmektedir. Sağlık kurumlarının birden fazla amaca hizmet etmesi, değişim yönetimini zorlaştıran önemli faktörlerden biridir (Geldi ve ark. 2021)

Sağlık kurumlarında harcamalara ilişkin kararların büyük ölçüde hekimler ve hemşireler tarafından verilmesi, özellikle maliyet kontrolü açısından bazı hataların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Ayrıca değişim yönetimi sürecini planlayacak, yönetecek ve değerlendirecek yeterli bilgi ve deneyime sahip yönetici ya da personel eksikliği de sağlık kurumlarında sıklıkla karşılaşılan bir diğer önemli sorun olarak öne çıkmaktadır (Golden, 2006).

Sağlık kurumları; çok sayıda kurum ve birey ile sürekli iletişim ve etkileşim hâlinde bulunan, yapısı itibarıyla oldukça karmaşık örgütlerdir. Bu nedenle kurum içinde, kurum dışında ya da hizmet sunulan çevrede meydana gelen küçük ölçekli değişiklikler dahi sağlık kurumlarının işleyişinde önemli sonuçlar doğurabilmekte ve değişimi kaçınılmaz hâle getirmektedir (Ürek ve ark., 2019).

Sağlık hizmetlerinde ortaya çıkan yenilikler genellikle süreçler ya da yapılar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Süreç odaklı yenilikler; bakım noktalarında gerçekleştirilen uygulamalar, noninvaziv tanı yöntemleri ve hasta bakım süreçlerinin yeniden tasarlanması gibi alanları kapsamaktadır. Yapısal yenilikler ise entegre hizmet ağlarının oluşturulması, disiplinler arası iş birliğinin artırılması ve entegre patoloji ya da laboratuvar sistemleri gibi örgütsel düzenlemeleri içermektedir (Omachonu ve ark., 2010)

4.SONUÇ

Günümüzde sağlık alanında faaliyet gösteren örgütler, varlıklarını sürdürebilmek ve gelişim sağlayabilmek için değişime ve yeniliğe açık olmak zorundadır. Bu durum, sağlık örgütleri açısından değişim yönetimi uygulamalarını kaçınılmaz hâle getirmektedir. Etkin bir şekilde uygulanan değişim yönetimi, ekip ruhunu güçlendirerek çalışan performansını artırmakta, sunulan hizmetlerin kalitesini yükseltmekte ve hasta memnuniyetinin sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Aynı zamanda örgütsel yapının geliştirilmesine önem verilmesi, çalışanların motivasyonunu ve verimliliğini olumlu yönde etkilemektedir.

Değişim yönetimi uygulamaları, sağlık kurumlarının teknolojik gelişmeleri yakından takip etmesini ve bu gelişmeleri hizmet sunumuna entegre etmesini de mümkün kılmaktadır. Bu sayede sağlık kurumları, sektörde geri kalmadan rekabet gücünü artırmakta ve güçlü bir konuma ulaşabilmektedir. Teknolojik yeniliklerin takip edilmesi ve etkin biçimde uygulanması, çalışanların iş performansına doğrudan etki ederek hizmet süreçlerinde verimlilik artışı sağlamaktadır.

Tüm sektörlerde artan rekabet ortamı ve hızla gelişen teknolojiler, işletmelerin değişime uyum sağlama zorunluluğunu artırmıştır. Bu bağlamda işletmelerin, değişim yönetimi uygulamalarını benimsemeleri, bu uygulamaları sürekli güncel tutmaları ve ihtiyaç duyulan durumlarda etkin biçimde devreye sokmaları gerekmektedir. Özellikle sağlık hizmetlerinde yaşanan hızlı değişim ve gelişmeler, sağlık kurumlarında örgütsel değişimi kaçınılmaz kılmaktadır. Ancak planlanan veya uygulanan değişim süreçlerinde çeşitli engellerle karşılaşılması da olasıdır. Kurumların amaç ve beklentilerinin çalışanların amaç ve beklentileriyle uyumlu hâle getirilememesi durumunda, değişim sürecini olumsuz olarak etkileyebilmektedir. Bu nedenle sağlık yöneticilerinin, sağlık çalışanlarının değişime yönelik algı ve beklentilerini dikkate alarak süreci yönetmeleri büyük önem taşımaktadır.

Değişimin başarıyla hayata geçirilebilmesinde en önemli unsur çalışanlardır. Bu nedenle değişim sürecinin açık ve anlaşılır bir şekilde çalışanlara aktarılması ve değişimin doğru algılanmasını sağlayacak stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir. Değişim stratejilerine sağlık çalışanlarının aktif katılımının sağlanması, değişimin benimsenmesini ve

kabul edilmesini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca değişimin yalnızca kurum açısından değil, sağlık çalışanları açısından da kısa, orta ve uzun vadede sağlayacağı faydaların açık bir şekilde ortaya konulması, çalışanların geleceğe yönelik kaygılarının azaltılmasına katkı sağlamaktadır. Bu doğrultuda yürütölen örgütsel değişim çalışmalarının başarıya ulaşması ve sürdürülebilir olumlu sonuçlar üretmesi mümkün olacaktır.

KAYNAKÇA

- Altındış, M., Altındış, S., & Sayılı, H. (2011). Sağlık profesyonellerinin değişim sürecindeki tutumlarını belirlemeye yönelik bir araştırma. *ZKÜ Sosyal Bilimler Dergisi*, 7(14), 1–20.
- Basım, N., Şeşen, H., & Çetin, F. (2009). Değişim ve örgütler. N. Basım (Ed.), *Örgütlerde değişim ve öğrenme içinde* (ss. 22–...). Ankara: Siyasal Kitabevi.
- Geldi, H. ve Çalışkan, A. (2021). Sağlık kurumlarında değişim yönetimi uygulamalarının sağlık çalışanlarının performansına etkisi, *Türk Sosyal Bilimler Araştırmaları Dergisi*, 6(2), 158-170.
- Golden, B. (2006). Transforming healthcare organizations, *Healthcare Quarterly*, Vol:10, Special Issue, 10-16.
- Kendall, M. (1993). The training of change: Organizational development revisited. *Journal of Business Ethics*, 12(2), 94–100.
- Koçel, T. (2007). *İşletme Yöneticiliği*, İstanbul: Beta Yayınları, 692.
- Nelson-Brantley, H. V., & Ford, D. J. (2017). Leading change: A concept analysis. *Journal of Advanced Nursing*, 73(4), 834–846.
- Omachonu, V. K., & Einspruch, N. G. (2010). Innovation in healthcare delivery systems: A conceptual framework. *The Innovation Journal: The Public Sector Innovation Journal*, 15(1), 1–20
- Uçar, R., & Köroğlu, Ö. (2024). Sağlık kurumlarında değişim yönetimi uygulamalarının iş performansına etkisi: Değişime direncin aracılık rolü. *Uluslararası İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, 10(2), 109–124.
- Ürek. D., Demir B. İ., Karaman, S. (2019) Sağlık kurumlarında değişim liderliği, *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*, Cilt:5 Sayı: 2 98-99.
- Yanık, A. (2021). Sağlık işletmelerinde değişim ve yönetimi. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*, 6(2), 367–386.
- Zengin, Ş., & Bekmezci, M. (2021). İşletmelerde Değişim Yönetimi ve İnovasyon. *Toros Üniversitesi İisbf Sosyal Bilimler Dergisi*, 8 (15), ss. 10-28.



ISBN: 978-625-378-482-9