



BİYOSAĞLIKTA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR V

EDİTÖRLER

Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERTAŞ OĞUZ

Prof. Dr. Ali Haydar KIRMIZIGÜL

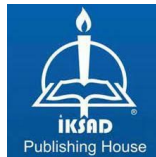
BİYOSAĞLIKTA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR V

EDİTÖRLER

Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERTAŞ OĞUZ
Prof. Dr. Ali Haydar KIRMIZIGÜL

YAZARLAR

Prof. Dr. Zeynep Deniz ŞAHİN İNAN
Prof. Dr. Serpil Ünver SARAYDIN
Prof. Dr. Yavuz SİLİĞ
Doç. Dr. Ayça TAŞ
Doç. Dr. Candan TERZİOĞLU
Doç. Dr. Fikret TÜRKAN
Doç. Dr. Arzu TAŞPINAR ÜNAL
Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERTAŞ OĞUZ
Dr. Öğr. Üyesi Zuhal TUNÇBİLEK
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba AĞBEKTAŞ
Dr. Öğr. Üyesi Cemile ZONTUL
Dr. Öğr. Üyesi Sezgin SANCAKTAROĞLU
Öğr. Gör. Dr. Hasret ÖZTÜRK
Öğr. Gör. Dr. Gülsüm ASILKAN KALDIK
Öğr. Gör. Ercan OĞUZ
Öğr. Gör. Zühal PALIOĞLU
Öğr. Gör. Turgut ŞÖHRET
Arş. Gör. Barış KILIÇ
Dr. Özge SİDEKLİ
Dr. Meltem AYAZ
Bilim Uzmanı Bahar CAN
Biyokimyager Ayça ALPARSLAN
Yüksek Lisans Öğrencisi Ferhan GÜL
Yüksek Lisans Öğrencisi Mehmet ÇELİK
Yüksek Lisans Öğrencisi Zeynep YAY



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: 978-625-378-546-8

Cover Design: Fatma ERTAŞ OĞUZ

December / 2025

Ankara / Türkiye

Size: 16x24

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
--------------------	---

BÖLÜM 1

BİYOSAĞLIKTA BİYOMALZEMELERİN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Prof. Dr. Zeynep Deniz ŞAHİN İNAN	
Prof. Dr. Serpil Ünver SARAYDIN.....	3

BÖLÜM 2

VETERİNER BİYOSAĞLIKTA İNTERLÖKİNLERİN TANISAL BİYOBELİRTEÇ OLARAK KULLANIMI

Yüksek Lisans Öğr. Ferhan GÜL	
Yüksek Lisans Öğr. Mehmet ÇELİK	
Biyokimyager Ayça ALPARSLAN	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERTAŞ OĞUZ.....	29

BÖLÜM 3

BİTKİSEL KÖKENLİ ANTİ-İNFLAMATUVAR AJANLARIN TÜMÖR BASKILAYICI ETKİLERİ

Öğr. Gör. Ercan OĞUZ	
Doç. Dr. Fikret TÜRKAN.....	55

BÖLÜM 4

FERROPTOZUN BİYOKİMYASI VE KANSERDE TERAPÖTİK HEDEF OLARAK KULLANILMASI

Dr. Öğr. Üyesi Zuhale TUNÇBİLEK.....	77
--------------------------------------	----

BÖLÜM 5

METABOLİK YENİDEN PROGRAMLAMA: KANSER HÜCRELERİNİN BİYOKİMYASAL ADAPTASYONLARI

Doç. Dr. Ayça TAŞ	
Prof. Dr. Yavuz SİLİĞ.....	99

BÖLÜM 6

KANSER METABOLİZMASI: WARBURG ETKİSİ VE ONKO-METABOLİTLER

Doç. Dr. Ayça TAŞ	
Prof. Dr. Yavuz SİLİĞ.....	127

BÖLÜM 7

MİNERALLER VE KLİNİK ÖNEMİ

Öğr. Gör. Ercan OĞUZ

Doç. Dr. Fikret TÜRKAN.....155

BÖLÜM 8

ENFLAMATUAR YAŞLANMA (INFLAMMAGING) VE İMMÜNOFİZYOLOJİ: FİZİKSEL AKTİVİTENİN ANTI- ENFLAMATUAR ROLÜ

Arş. Gör. Barış KILIÇ.....173

BÖLÜM 9

KÖK HÜCRE METABOLİZMASI VE YENİLEYİCİ TIPTA YENİ BİYOKİMYASAL YAKLAŞIMLAR

Dr. Öğr. Üyesi Tuğba AĞBEKTAŞ.....203

BÖLÜM 10

POST-TRANSLASYONEL MODİFİKASYONLAR VE HASTALIK BİYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ

Dr. Öğr. Üyesi Cemile ZONTUL.....223

BÖLÜM 11

MİTOKONDRIYAL KALİTE KONTROL MEKANİZMALARI: MİTOFAJİ, DİNAMİKLER VE HASTALIK İLİŞKİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Cemile ZONTUL.....241

BÖLÜM 12

EPILEPSİ

Öğr. Gör. Dr. Gülsüm ASILKAN KALDIK

Öğr. Gör. Zühal PALİOĞLU.....263

BÖLÜM 13

DELİRYUM VE HEMŞİRELİK GİRİŞİMLERİ

Öğr. Gör. Turgut ŞÖHRET.....289

BÖLÜM 14

KEDİLERDE HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ: PATOGENEZİ, TANISI VE İNSAN KARDİYOMİYOPATİLERİ İÇİN MODEL OLARAK KULLANIMI

Dr. Özge SİDEKLİ.....307

BÖLÜM 15

KOYUNLARDA ZOONOTİK HASTALIKLARA KARŞI GENETİK AŞI YAKLAŞIMLARI: DNA–mRNA PLATFORMLARININ ONE HEALTH ÇERÇEVESİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ

Öğr. Gör. Dr. Hasret ÖZTÜRK

Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERTAŞ OĞUZ.....333

BÖLÜM 16

PARAZİTER HASTALIKLARIN TANISINDA BİYOKİMYASAL VE MOLEKÜLER YAKLAŞIMLAR

Biyokimyager Ayça ALPARSLAN.....357

BÖLÜM 17

MİKROBİYAL VE BİTKİSEL SEKONDER METABOLİTLERİN ENDÜSTRİYEL BİYOTEKNOLOJİ UYGULAMALARININ BİYOSAĞLIKTAKİ ROLÜ

Yüksek Lisans Öğr. Zeynep YAY

Öğr. Gör. Dr. Hasret ÖZTÜRK

Doç. Dr. Arzu TAŞPINAR ÜNAL.....385

BÖLÜM 18

TIBBİ VE AROMATİK BİTKİLERİN BİYOSAĞLIK YAKLAŞIMINDAKİ KONUMU VE DEĞERİ

Dr. Öğr. Üyesi Sezgin SANCAKTAROĞLU.....409

BÖLÜM 19

ZEYTİN BİTKİSİNİN BİYOSAĞLIK YAKLAŞIMI AÇISINDAN İNCELENMESİ

Dr. Meltem AYAZ

Dr. Öğr. Üyesi Sezgin SANCAKTAROĞLU.....433

BÖLÜM 20

MODERN BEDEN, KIRILGAN ZİHİN: KÜRESELLEŞEN DÜNYADA YEME DAVRANIŞLARININ PSİKOSOSYAL DİNAMİKLERİ

Bahar CAN

Doç. Dr. Candan TERZİOĞLU.....461

ÖNSÖZ

Beşincisi hazırlanan *Biyosağlıkta Güncel Yaklaşımlar V* adlı bu eser, canlı sağlığını bütüncül bir perspektifle ele almakta olup insan, hayvan ve bitki sağlığını kapsayan multidisipliner bir yaklaşım sunmaktadır. Alanında uzman farklı disiplinlerden bilim insanlarını bir araya getiren bu çalışma, biyosağlık alanındaki güncel ve özgün konuları tek bir çatı altında toplamayı amaçlamaktadır. Bu nitelikli akademik buluşmadan doğan eser, yalnızca ülkemiz için değil, küresel ölçekte de bilimsel literatüre katkı sağlayacak önemli bir kaynak niteliği taşımaktadır. İçeriğinde ele alınan güncel yaklaşımlar sayesinde sağlık alanında çalışan akademisyenlerin yanı sıra farklı disiplinlerden araştırmacılara da yol gösterici olacağı, yeni bakış açıları kazandıracağı kanaatindeyiz.

Bu eserin ortaya çıkmasında, ortak editörlüğünü paylaşmaktan onur duyduğum doktora danışmanım Sayın **Prof. Dr. Ali Haydar KIRMIZIGÜL**'e; çalışma sürecinin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim **Öğr. Gör. Ercan OĞUZ**'a; katkıları ve değerli destekleri için kıymetli dostum **Dr. Hasret ÖZTÜRK**'e; ayrıca bu kitapta emeği geçen tüm yazarlara ve **Doç. Dr. Seyithan SEYDOŞOĞLU**'na içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERTAŞ OĞUZ

Prof. Dr. Ali Haydar KIRMIZIGÜL

Editörler

BÖLÜM 1

BİYOSAĞLIKTA BİYOMALZEMELERİN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Prof. Dr. Zeynep Deniz ŞAHİN İNAN¹, Prof. Dr. Serpil ÜNVER
SARAYDIN²

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18133715>

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilimdalı, Sivas, Türkiye, zinan@cumhuriyet.edu.tr OrCID ID: 0000-0002-0292-4448

² Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilimdalı, Sivas, Türkiye, usaraydin@cumhuriyet.edu.tr OrCID ID: 0000-0001-7639-7487

1. Giriş

Bu kitap bölümü, biyosağlık alanında biyomalzemelerin doku onarımı ve rejeneratif tıp uygulamalarındaki rolünü; histolojik ve histopatolojik değerlendirme yöntemleri temelinde ele alan güncel çalışmaları derlemektedir. Greftler, polimer ve nanomalzeme bazlı biyomalzemeler ile kemik defekt modellerine yönelik araştırmalar incelendiğinde, biyomalzeme–doku etkileşiminin inflamasyon yanıtı, vaskülarizasyon, hücre proliferasyonu ve hücre dışı matriksin (ECM) yeniden organizasyonu gibi çok sayıda biyolojik süreç üzerinden değerlendirildiği görülmektedir. Bu süreçlerin güvenilir ve karşılaştırılabilir biçimde ortaya konulabilmesi, büyük ölçüde histolojik kriterlerin doğru şekilde tanımlanmasına ve standart yöntemlerle uygulanmasına bağlıdır.

Histoloji; histokimya ve immünohistokimya gibi özel teknikler aracılığıyla spesifik doku bileşenlerinin ve hücre popülasyonlarının seçici olarak işaretlenmesine olanak tanımakta, elde edilen bulguların histomorfometrik yöntemlerle yarı-kantitatif ve kantitatif olarak analiz edilmesini mümkün kılmaktadır. Bu yaklaşım, biyomalzemelerin biyoyumluluğu, rejeneratif potansiyeli ve konak doku ile entegrasyonunun objektif biçimde değerlendirilmesinde temel bir araçtır. Dolayısıyla, kullanılan biyomalzemenin doku üzerindeki etkilerinin histolojik ve histopatolojik veriler olmaksızın sağlıklı şekilde yorumlanması mümkün değildir.

Son yıllarda dijital patoloji, yapay zekâ destekli görüntü analizi ve ECM temelli biyomalzeme yaklaşımlarındaki gelişmeler, klasik histopatolojik değerlendirme yöntemlerini ileri bir boyuta taşımıştır. Bu yenilikler,

histolojik verilerin daha nesnel, tekrarlanabilir ve yüksek çözünürlükte analiz edilmesine olanak sağlayarak, biyomalzeme araştırmalarında histoloji ve histopatolojinin yalnızca doğrulayıcı bir disiplin olmanın ötesine geçmesini sağlamıştır. Günümüzde bu alan, biyomalzeme tasarımı ve doku onarım stratejilerini yönlendiren, sürekli gelişen ve multidisipliner araştırmalara yön veren temel bilim dallarından biri hâline gelmiştir.

Biyosaglık alanında biyomalzemelerin doku onarımı ve rejeneratif süreçlerdeki etkilerinin güvenilir biçimde ortaya konulabilmesi, histolojik ve histopatolojik kriterlerin doğru tanımlanmasına dayanmaktadır. Bu bağlamda yapılan çalışmalar; biyomalzemelerin biyoyumluluğu, inflamasyon yanıtı, vaskülarizasyon ve hücre–matriks etkileşimleri gibi süreçlerin aydınlatılmasına önemli katkılar sunmuştur.

Şahin İnan ve Ünver Saraydın'ın yürüttüğü çalışmalar, bu alana özgün ve yöntemsel açıdan güçlü katkılar sağlamaktadır. Örneğin, akrilamid türevi monomerlerin rat serebrumunda apoptozis üzerindeki etkilerinin dijital görüntü analizi ile değerlendirilmesi, biyomalzeme kaynaklı nörotoksisitenin objektif biçimde ortaya konulmasını sağlamıştır (Ünver Saraydın ve ark., 2020a). Benzer şekilde, etilen glikol ile indüklenen rat karaciğerinde retiküler liflerin parçalanma kinetiğini inceleyen çalışmalar, biyomalzeme–doku etkileşiminde histomorfometrik yöntemlerin önemini açıkça göstermiştir (Ünver Saraydın ve ark., 2020b). Buna ek olarak, polimerik biyomalzemelerde kullanılan monomerlerin renal doku üzerindeki etkileri (Ünver Saraydın ve ark., 2017) ile rat spinal kordunda apoptozis ve GFAP immünolokalizasyonunu değerlendiren çalışmalar (Ünver Saraydın ve

ark., 2011), biyomalzemelerin sistemik ve nörolojik dokularla etkileşimini ortaya koymuştur. Sert nano-seramik parçacıklarla aktive edilen enjekte edilebilir vajinal biyoadeziv jelin biyouyumluluğu ise inflamatuvar yanıt, vaskülarizasyon belirteçleri ve histolojik verilerle desteklenerek gösterilmiştir (Şahin İnan ve ark., 2025). Benzer biçimde, doğal kaynaklı dikalsiyum fosfat dihidrat nanopartiküllerinin rat uterus yara modelinde iyileşmeyi tetiklediği (Kurt ve ark., 2023), yumuşak doku rejenerasyonunda biyoaktif cam/grafen oksit kaplı cerrahi sütürlerin yara iyileşmesini anlamlı biçimde desteklediği bildirilmiştir (Öksüz ve ark., 2023). Ayrıca, doğal örümcek ağından elektrospinning tekniğiyle elde edilen nanofiber matların yara iyileşmesindeki etkinliği de histolojik verilerle ortaya konulmuştur (Öksüz ve ark., 2021).

Kemik onarımına yönelik çalışmalarda ise xenograft ve seramik bazlı biyomalzemelerin rat kraniyal defekt modellerinde uzun dönem iyileşme bulguları, biyomalzeme-kemik entegrasyonunun histolojik düzeyde ayrıntılı biçimde değerlendirilmesine olanak sağlamıştır (Develioğlu ve ark., 2006; Develioğlu ve ark., 2007; Develioğlu ve ark., 2010). Bunun yanı sıra, sıçan mandibular kemik defektlerinde bor katkılı nano-hidroksiapatit greftlerin kemik rejenerasyonunu anlamlı biçimde artırdığı gösterilmiştir (Demirkıran ve ark., 2024).

Tüm bu bulgular, biyomalzemelerin histolojik ve histopatolojik değerlendirmelerinin yalnızca doğrulayıcı değil, aynı zamanda biyomalzeme tasarımını ve translasyonel uygulamaları yönlendiren temel bir araç olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

2. Biyomalzemelerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Histopatolojik Kriterler

Biyomalzemelerin doku onarımı ve rejeneratif süreçler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde histopatolojik analizler, biyolojik yanıtın hem niteliksel hem de niceliksel olarak ortaya konulmasını sağlayan temel yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bu değerlendirme süreci; biyomalzemenin konak dokuda oluşturduğu inflamatuvar yanıt, vaskülarizasyon düzeyi, hücresel proliferasyon, hücre dışı matriks (ECM) organizasyonu ve materyal–doku arayüzünün bütünlüğü gibi çok boyutlu kriterleri kapsamaktadır. Literatürde bu kriterler genellikle morfolojik, hücresel, moleküler ve histomorfometrik başlıklar altında sınıflandırılmaktadır (Vilaça-Faria ve ark., 2024).

Araştırmacılar tarafından yürütülen biyomalzeme çalışmalarında hem histokimyasal hem de immünohistokimyasal yaklaşımlar kullanılarak geliştirilen bu kriterlerin, üretilen biyomalzemenin biyouyumluluğunu ve doku ile etkileşimini değerlendirmede kritik öneme sahip olduğu vurgulanmaktadır. Özellikle Ünver Saraydın ve arkadaşlarının rat serebrumunda akrilamid türevi monomerlerin apoptozis üzerindeki etkilerini dijital görüntü analizi ile ortaya koydukları çalışma (Ünver Saraydın ve ark., 2020a), biyomalzemelerin histopatolojik değerlendirilmesinde apoptozis, nekroz ve immüno lokalizasyon gibi parametrelerin biyouyumluluk ve toksisite potansiyelini belirlemede temel araçlar olduğunu göstermiştir.

2.1. Morfolojik Ve Yapısal Kriterler

Morfolojik değerlendirme, biyomalzemenin uygulandığı bölgede oluşan genel doku organizasyonunun incelenmesini kapsamakta ve çoğunlukla rutin histolojik boyamalar aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Bu kapsamda; doku bütünlüğü ve mimarisi, nekroz veya dejeneratif değişikliklerin varlığı, fibrozis ve bağ dokusu organizasyonu, granülasyon dokusu oluşumu, greft materyalinin dağılımı ve rezorpsiyon paterni ile biyomalzeme–konak doku arayüzünün sürekliliği değerlendirilmektedir.

Özellikle kemik dokuda yapılan çalışmalarda trabeküler yapı, osteon oluşumu, kortikal kemik kalınlığı ve defekt alanının kapanma derecesi gibi parametreler, biyomalzemenin onarım sürecine katkısının ilk morfolojik göstergeleri olarak kabul edilmektedir (Vilaça-Faria ve ark., 2024). Rat karaciğerinde etilen glikol ile indüklenen retiküler lif parçalanma kinetiğini inceleyen çalışmalar, biyomalzemelerin morfolojik etkilerinin lif bütünlüğü, hücre şekil değişiklikleri ve doku mimarisi üzerinden güvenilir biçimde değerlendirilebileceğini ortaya koymuştur (Ünver Saraydın ve ark., 2020b).

2.2. İnflamatuvar Yanıtın Histopatolojik Değerlendirilmesi

İnflamasyon, biyomalzeme–doku etkileşiminin kaçınılmaz bir bileşeni olup biyomalzemenin biyouyumluluğunu belirleyen en kritik parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir (Kurt ve ark., 2023). Histopatolojik değerlendirmede inflamasyon; inflamatuvar hücrelerin tipi, yoğunluğu ve dağılımı üzerinden analiz edilmektedir. Akut inflamasyonda nötrofillerin baskınlığı, kronik inflamasyonda ise

lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajların varlığı dikkate alınmaktadır. Ayrıca yabancı cisim dev hücrelerinin varlığı ve inflamasyonun biyomalzeme çevresi veya arayüzle ilişkisi değerlendirme sürecine dâhil edilmektedir (Whitaker ve ark., 2021).

Bu değerlendirme genellikle yarı-kantitatif skorlama sistemleri ile yapılmakta olup, sınırlı ve organize inflamatuvar yanıt fizyolojik doku onarımının bir parçası olarak kabul edilirken, uzun süreli ve yoğun inflamasyon biyomalzemenin olumsuz biyolojik yanıt oluşturduğuna işaret etmektedir (Amani ve ark., 2024). Renal dokuda polimerik monomerlerin etkilerini inceleyen çalışmalar, inflamatuvar yanıtın lenfosit infiltrasyonu, ödem ve vasküler değişiklikler üzerinden histopatolojik olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir (Ünver Saraydın ve ark., 2017).

2.3. Vaskülarizasyon Ve Anjiyogenez Kriterleri

Doku onarımının sürdürülebilirliği için yeterli vaskülarizasyonun sağlanması kritik öneme sahiptir. Biyomalzemelerin rejeneratif kapasitesi, büyük ölçüde yeni damar oluşumunu destekleme yetenekleri ile ilişkilidir. Histopatolojik değerlendirmede yeni damar oluşumu, kapiller yoğunluk, damar çapı ve biyomalzeme çevresindeki vasküler ağın organizasyonu incelenmektedir (Li ve ark., 2024).

Rutin histolojik kesitlerde damar yapıları morfolojik olarak değerlendirilebilirken, CD31, CD34 ve VEGF gibi immünohistokimyasal belirteçlerin kullanımı vaskülarizasyonun daha objektif ve kantitatif biçimde analiz edilmesine olanak tanımaktadır. Diyabetik ratlarda yara iyileşmesi sürecinde chitosan uygulamasının

FGFR3 ve VEGF immüno lokalizasyonu ile incelendiği çalışmalar, biyomalzemelerin anjiyogenez süreçlerini doğrudan etkileyebildiğini ortaya koymuştur (Öksüz ve ark 2023, Kurt ve ark, 2023, Öksüz ve ark 2021 Şahin İnan ve Ünver Saraydın, 2013).

2.4. Hücre Proliferasyonu Ve Hücresel Yanıt Kriterleri

Biyomalzemelerin doku onarımına katkısı, hücre proliferasyonu ve hücresel farklılaşma üzerindeki etkileri ile yakından ilişkilidir (İnan ve ark 2025). Histopatolojik değerlendirmede fibroblast, osteoblast ve kondrosit gibi dokuya özgü hücrelerin varlığı, hücre yoğunluğu, organizasyonu ve proliferasyon paternleri dikkate alınmaktadır.

Kontrollü ve dokuya özgü hücre proliferasyonu biyomalzemenin rejeneratif potansiyelini desteklerken, aşırı veya düzensiz proliferasyon fibrozis veya patolojik doku oluşumu ile ilişkilendirilmektedir. Rat spinal kordunda monomerlerin apoptozis ve GFAP immüno lokalizasyonu üzerine yapılan çalışmalar, biyomalzemelerin hücresel yanıtının glial aktivasyon ve proliferasyon üzerinden değerlendirilebileceğini göstermiştir (Ünver Saraydın ve ark., 2011).

2.5. Hücre Dışı Matriks (ECM) Organizasyonu

ECM, doku onarımının hem yapısal hem de biyokimyasal temelini oluşturmaktadır. Biyomalzemelerin ECM sentezi ve organizasyonu üzerindeki etkileri, histopatolojik değerlendirmede önemli bir yer tutmaktadır. Bu kapsamda kollajen liflerin miktarı ve dizilimi, kollajen tipleri arasındaki oran, proteoglikan ve glikozaminoglikan içeriği ile matriksin düzenli veya düzensiz yapısı incelenmektedir (Vahidi ve ark., 2024).

Son yıllarda rat mandibular defektlerde yapılan bir çalışmada, boron yüklü nano hidroksiapatit greflerin doku matriksi üzerinde olumlu etkileri iyileşme kriteri olarak değerlendirilmiştir (Demirkıran ve ark. 2025). Rat kraniyal defekt modellerinde xenograft ve seramik bazlı biyomalzemelerin uzun dönem iyileşme bulgularını ortaya koyan çalışmalar, ECM organizasyonunun biyomalzeme entegrasyonunda kritik rol oynadığını göstermiştir (Develioğlu ve ark., 2006; Develioğlu ve ark., 2007; Develioğlu ve ark., 2010). Histolojik olarak kollajen liflerinin yeniden düzenlenmesi, matriks yoğunluğu ve mineralizasyon derecesi, biyomalzemenin doku ile uyumunu ve kalıcı entegrasyonunu belirleyen temel göstergeler arasında yer almaktadır.

3. Biyomalzeme Çalışmalarında Kullanılan Histolojik Ve Histokimyasal Yöntemler

3.1. Rutin Histolojik Boyama (Hematoksilen–Eozin)

Hematoksilen–Eozin (H&E) boyaması, biyomalzeme çalışmalarında doku yanıtının temel morfolojik özelliklerini ortaya koyan ve çoğu özel boyama ile immünohistokimyasal değerlendirme için “referans kesit” niteliği taşıyan en yaygın rutin yöntemdir. Boyamanın temel prensibi, bazofilik ve asidofilik doku bileşenlerinin kontrast oluşturacak biçimde ayrıştırılmasına dayanır. Hematoksilen, nükleik asitler ve ribozomlar gibi bazofilik yapıları mavi–mor tonlarda boyayarak çekirdek morfolojisini belirginleştirirken; eozin sitoplazma, kollajen lifler ve ekstraselüler matriks (ECM) gibi asidofilik bileşenleri pembe–kırmızı tonlarda gösterir (Bancroft ve Gamble, 2023; Kiernan, 2023; Purnima ve ark., 2024).

Bu kontrast sayesinde H&E kesitleri; doku bütünlüğü, hücre yoğunluğu, hücre dizilimi, biyomalzemenin yerleşim alanı ve arayüz bütünlüğünün hızlı biçimde değerlendirilmesine olanak sağlar. Kemik ve yumuşak doku defekt modellerinde yeni oluşan dokunun organizasyonu, granülasyon dokusunun varlığı ve fibrotik alanların gelişimi H&E ile güvenilir biçimde izlenebilir (Purnima ve ark., 2024, Kurt ve ark 2023, Öksüz ve ark 2023, Öksüz ve ark 2021).

H&E boyaması hücre morfolojisini ayrıntılı incelemeyi de mümkün kılar. Çekirdeğin şekli, kromatin dağılımı ve boyanma paterni; hücresel aktivite ve canlılığa ilişkin dolaylı ancak değerli ipuçları sunar. Osteoblast/fibroblast/kondrosit gibi dokuya özgü hücrelerin ve inflamatuvar hücrelerin morfolojik olarak ayrıştırılması, biyomalzemenin oluşturduğu hücresel yanıtın yönünü anlamada ilk basamaktır.

İnflamasyon ve nekrozun histopatolojik değerlendirilmesi de H&E'nin temel kullanım alanlarından. İnflamatuvar infiltrasyonun yoğunluğu ve tipi (akut–kronik), yabancı cisim dev hücrelerinin varlığı ve biyomalzeme çevresindeki dağılım H&E üzerinden yorumlanabilir. Nekroz; hücresel detay kaybı, belirgin eozinofili ve çekirdek değişiklikleri (piknozis, karyoreksis, karyolizis) ile ayırt edilir (Bancroft ve Gamble, 2023; Kiernan, 2023).

H&E doğrudan nicel ölçüm için tek başına yeterli olmasa da, histomorfometri ve yarı-kantitatif skorlama yaklaşımlarının temelini oluşturur. Yeni doku oluşumu, inflamasyon derecesi, fibrozis ve nekroz gibi parametreler standart kriterler üzerinden puanlanarak gruplar arasında karşılaştırılabilir (Purnima ve ark., 2024). Özetle H&E,

biyomalzeme araştırmalarında doku yanıtının ilk ve vazgeçilmez değerlendirme basamağıdır.

3.2. Bağ Doku Ve ECM Boyaları

Bağ doku ve ECM, doku onarımı ve rejeneratif süreçlerin yapısal ve fonksiyonel temelini oluşturur. Biyomalzemelerin oluşturduğu rejeneratif yanıtın doğru yorumlanabilmesi için ECM bileşenlerinin miktarı, organizasyonu ve olgunluk düzeyinin ortaya konulması önem taşır. Bu nedenle bağ doku ve ECM'ye özğü histokimyasal boyamalar, rutin H&E değerlendirmesini tamamlayan kritik araçlardır (Gomes ve ark., 2025; Golebiowska ve ark., 2024; Bancroft ve Gamble, 2023; Kiernan, 2023).

3.2.1. Masson Trikrom

Masson Trikrom, kollajenin seçici biçimde gösterilmesine olanak tanıyan ve bağ doku organizasyonunu değerlendirmede en sık kullanılan boyalardan biridir. Genel olarak kollajen lifler mavi/yeşil, kas ve sitoplazma kırmızı tonlarda, çekirdekler koyu renklerde izlenir. Bu kontrast, kollajen açısından zengin alanların diğer doku komponentlerinden ayrımını kolaylaştırır (Bancroft ve Gamble, 2023; Kiernan, 2023).

Biyomalzeme çalışmalarında Masson Trikrom ile yeni bağ doku oluşumu, fibrozis derecesi, kollajen lif yoğunluğu ve dağılımı, biyomalzeme çevresinde kapsül formasyonu gibi parametreler değerlendirilebilir. Düzensiz ve artmış kollajen birikimi fibrotik iyileşmeye; organize kollajen dizilimi ise fonksiyonel doku onarımına işaret eder (Vilaça-Faria ve ark., 2024).

3.2.2. Mallory Ve Goldner Trikrom

Mallory ve Goldner Trikrom yöntemleri özellikle mineralize dokularda yeni oluşan doku bileşenlerinin ayrımını kolaylaştırır. Goldner Trikrom, osteoid dokunun mineralize kemikten ayrıştırılmasına katkı sağlayarak kemik rejenerasyonu çalışmalarında avantaj sunar. Mallory Trikromda kollajen liflerin belirgin mavi tonlarda izlenmesi, ECM organizasyonunun nitel değerlendirilmesine olanak tanır (Bancroft ve Gamble, 2023; Kiernan, 2023).

3.2.3. Pas

PAS boyaması glikoproteinler ve bazal membran bileşenlerinin gösteriminde kullanılır. Damar duvarı ve bazal membran bütünlüğünün değerlendirilmesi, glikoproteinden zengin ECM alanlarının ortaya konulması gibi amaçlarla biyomalzeme çalışmalarına katkı sağlar (Bancroft ve Gamble, 2023; Kiernan, 2023).

3.2.4. Alcian Blue

Alcian Blue, asidik mukopolisakkaritler ve glikozaminoglikanları (GAG) gösterir. Kıkırdak ve osteokondral doku mühendisliği çalışmalarında proteoglikan sentezinin sürdürülüp sürdürülmediğini değerlendirmede sık kullanılır (Bancroft ve Gamble, 2023; Kiernan, 2023).

3.2.5. Bağ Doku/ECM Boyalarının Histomorfometrik Değerlendirilmesi

Bağ doku ve ECM boyaları yalnızca nitel gözlemle sınırlı kalmaz; dijital görüntü analiz yazılımları ile nicel parametrelere dönüştürülebilir.

Kollajen alan yüzdesi, boyanma yoğunluğu ve matriks organizasyonunun düzenliliği ölçülerek gruplar arasında objektif karşılaştırmalar yapılabilir (Jelušić ve ark., 2025).

4. Mineralizasyon Boyaları

Kemik dokuda biyomalzemelerin osteokondüktif/osteojenik etkilerinin değerlendirilmesinde mineralize matriksin varlığı ve dağılımı temel belirleyicilerdendir. Mineralizasyon boyaları, kalsiyum içeren depozitlerin ve mineralizasyon sürecinin histolojik olarak görünür kılınmasını sağlar. Bu amaçla en sık kullanılan yöntemler von Kossa ve Alizarin Red S boyamalarıdır (Bancroft ve Gamble, 2023; Kiernan, 2023).

4.1. von Kossa

von Kossa boyaması doğrudan kalsiyumu değil, kalsiyumla ilişkili fosfat/karbonat tuzlarını gösterir. Mekanizma, dokudaki bu tuzların gümüş nitratla reaksiyonu ve ışık etkisiyle gümüşün indirgenmesi üzerine kuruludur; mineralize alanlar koyu renklerde görünür. Özellikle undekalsifiye kemik kesitlerinde ve plastik gömme teknikleri ile birlikte kullanıldığında biyomalzeme–kemik arayüzü hakkında değerli bilgi sağlar. Ancak gösterilenin kalsiyumdan ziyade fosfat tuzları olduğu, yorumlamada göz önünde bulundurulmalıdır (Bancroft ve Gamble, 2023; Kiernan, 2023).

4.2. Alizarin Red S

Alizarin Red S, kalsiyum iyonlarına bağlanarak mineralize alanlarda kırmızı-turuncu birikim oluşturur. Bu özellik, mineralizasyon

derecesinin değerlendirilmesinde ve görüntü analizi ile yarı-kantitatif/kantitatif yaklaşım geliştirilmesinde avantaj sağlar (Bancroft ve Gamble, 2023; Kiernan, 2023).

4.3. Histomorfometrik Değerlendirme

Mineralize alan yüzdesi, boyanma yoğunluğu ve biyomalzeme çevresindeki mineralizasyonun mekânsal dağılımı dijital analiz yazılımlarıyla ölçülebilir; bu yaklaşım gruplar arasında objektif karşılaştırma yapılmasını sağlar (Salem ve ark., 2025).

5. İmmünohistokimyasal Yöntemlerin Biyomalzeme Çalışmalarındaki Yeri Ve Önemi

Biyomalzemelerin doku onarımı ve rejeneratif süreçler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde, histolojik ve histokimyasal boyamalar temel morfolojik ve yapısal bilgileri sunmakla birlikte, hücresel ve moleküler yanıtın ayrıntılı olarak ortaya konulması için çoğu zaman yeterli değildir. Bu noktada immünohistokimya (İHK), biyomalzeme–doku etkileşiminin moleküler düzeyde anlaşılmasını sağlayan tamamlayıcı ve ileri bir değerlendirme yöntemi olarak öne çıkmaktadır (Sheikh ve ark., 2015).

İmmünohistokimya, belirli proteinlerin doku içindeki dağılımını ve ekspresyon düzeyini, antijen–antikor özgüllüğü prensibine dayanarak göstermeyi amaçlar. Bu yöntem sayesinde, biyomalzemenin konak dokuda hangi hücresel yolları aktive ettiği, hangi hücre tiplerini uyardığı veya baskıladığı ve doku onarım sürecini hangi moleküler mekanizmalar üzerinden yönlendirdiği doğrudan gözlemlenebilir hâle gelir. Rat spinal kordunda monomerlerin apoptozis ve GFAP immüno lokalizasyonu

üzerine yapılan bir çalışmada, immünohistokimyasal yöntemler biyomalzemelerin sinir dokusu üzerindeki etkilerini ortaya koymada temel araç olarak kullanılmıştır (Ünver Saraydın ve ark., 2011). Ayrıca, chitosan'ın diyabetik ratlarda yara iyileşmesi üzerine FGFR3 ve VEGF immüno lokalizasyonu ile incelendiği çalışma, biyomalzemelerin anjiyogenez ve vaskülarizasyon süreçlerini değerlendirmede immünohistokimyanın translasyonel önemini göstermiştir (Şahin İnan ve Ünver Saraydın, 2013). Bu yöntemler sayesinde biyomalzemelerin yalnızca morfolojik etkileri değil, aynı zamanda hücresel yanıt ve moleküler düzeydeki biyolojik süreçler de güvenilir biçimde analiz edilebilmiştir.

5.1. İmmünohistokimyanın Temel Prensipleri

İmmünohistokimyasal boyamada, hedef proteine özgü primer antikorun doku kesitine bağlanması ve bu bağlanmanın uygun bir işaretleme sistemi (enzim veya floresan) aracılığıyla görünür hâle getirilmesi esas alınır. Elde edilen boyanma paterni, proteinin doku içindeki lokalizasyonu ve ekspresyon yoğunluğu hakkında bilgi verir. Bu yaklaşım, biyomalzeme çalışmalarında “hangi biyolojik mekanizmalar üzerinden oluştu?” sorusuna yanıt verilmesini sağlar. Böylece histolojik gözlemler, moleküler verilerle desteklenerek daha güçlü ve açıklayıcı hâle getirilir (Ramos-Vara ve Miller, 2014).

5.2. Biyomalzeme Araştırmalarında İmmünohistokimyanın Gerekliliği, Tamamlayıcı Rolü ve Değerlendirilmesi

Histolojik ve histokimyasal boyamalar doku yanıtının morfolojik çerçevesini sunmakla birlikte, hücresel ve moleküler yanıtın

ayrıntılılandırılması çoğu zaman ek doğrulama gerektirir. Bu noktada immünohistokimya (İHK), biyomalzeme–doku etkileşiminin moleküler düzeyde anlaşılmasına katkı sağlayan tamamlayıcı ve ileri bir değerlendirme yaklaşımı olarak öne çıkar (Sheikh ve ark., 2015).

İHK; belirli proteinlerin doku içindeki dağılımını ve ekspresyon düzeyini antijen-antikor özgüllüğü prensibine dayanarak gösterir. Bu sayede biyomalzemenin hangi hücresel yolları aktive ettiği, hangi hücre tipleriyle ilişkili yanıt ürettiği ve iyileşmeyi hangi mekanizmalar üzerinden yönlendirdiği daha doğrudan yorumlanabilir. İHK’nin temel katkısı, morfolojik bulguların “mekanizma” ile ilişkilendirilmesini sağlamasıdır.

İHK, rutin boyamaların alternatifi değil tamamlayıcısıdır. Örneğin H&E ve trikrom boyamalar doku organizasyonunu ve ECM düzenini gösterirken, İHK bu organizasyonun hangi hücresel/moleküler sinyallerle ilişkili olduğunu ortaya koyar. Morfolojik olarak benzer görünen grupların moleküler yanıtlarının farklı olabileceği dikkate alındığında, bu tamamlayıcı yaklaşım biyomalzeme araştırmalarında değerlendirme gücünü artırır (Ramos-Vara ve Miller, 2014). İHK sonuçları; boyanma yoğunluğu, pozitif hücre oranı ve boyanmanın lokalizasyonu (membranöz/sitoplazmik/nükleer) gibi kriterlerle yarı-kantitatif veya kantitatif olarak değerlendirilebilir. Dijital patoloji ve görüntü analizinin yaygınlaşması, bu değerlendirmelerin daha objektif ve tekrarlanabilir yapılmasına katkı sağlar.

6. Biyomalzeme Çalışmalarında Sık Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçlerin Sınıflandırılması

Biyomalzemelerin doku onarımı üzerindeki etkilerinin çok boyutlu yapısı nedeniyle, İHK belirteçleri genellikle hedeflenen biyolojik süreçlere göre sınıflandırılır. Uygulamada en sık kullanılan gruplar; (i) inflamasyon/immün yanıt, (ii) vaskülarizasyon-anjiyogenez, (iii) dokuya özgü farklılaşma (örn. kemik), (iv) proliferasyon-apoptoz ve (v) ECM organizasyonu belirteçleridir.

6.1. İnflamasyon ve İmmün Yanıt Belirteçleri

İmplantasyon sonrası erken dönemde gelişen inflamasyon, biyouyumluluğun belirlenmesinde kritik bir bileşendir. Bu nedenle inflamatuvar yanıtın hücresel bileşimi ve şiddeti İHK ile daha seçici biçimde değerlendirilebilir.

Sık kullanılan belirteçler: , CD163: makrofaj varlığı ve (yaklaşık) fenotip/polarizasyon değerlendirmesi TNF- α , IL-1 β , IL-6: proinflamatuvar sitokin yanıt NF- κ B: inflamatuvar sinyal aktivasyonu iNOS / COX-2: akut inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkili yanıt Kontrollü ve sınırlı inflamatuvar yanıt fizyolojik onarımın parçası olarak kabul edilirken, uzamış proinflamatuvar belirteç ekspresyonu kronik inflamasyon ve fibrozis riskini düşündürebilir (Kurt ve ark 2023; Ramos ve ark 2014; Anderson ve ark., 2008).

6.2. Vaskülarizasyon Ve Anjiyogenez Belirteçleri

Yeni damar oluşumu, biyomalzeme ile desteklenen dokunun beslenmesi ve rejenerasyonun sürdürülebilirliği için zorunludur. Bu nedenle endotel

ve damar olgunlaşması ile ilişkili belirteçler sıklıkla kullanılır: CD31 (PECAM-1): endotel/kapiller yapı gösterimi CD34: vasküler yoğunluk ve yeni damar oluşumu VEGF: anjiyojenik aktivitenin moleküler göstergesi α -SMA: olgun damar duvarında düz kas/perisit ilişkili yapı

Bu belirteçlerin artmış ve düzenli ekspresyonu, biyomalzemenin vaskülarizasyonu desteklediğini düşündürür (Öksüz ve ark 2023; Kurt ve ark 2023; Ramos ve ark 2014).

6.3. Kemik Rejenerasyonu Ve Hücrel Farklılaşma Belirteçleri

Kemik biyomalzemelerinde osteojenik farklılaşma ve remodeling göstergeleri ön plandadır: Runx2: erken osteoblast farklılaşması Osteokalsin, Osteopontin: olgun osteoblast aktivitesi ve matriks sentezi ALP: erken osteojenik aktivite RANKL / OPG: rezorpsiyon-yapım dengesi TRAP: osteoklast aktivitesi

Bu panel, biyomalzemenin osteokondüktif/osteojenik etkisini moleküler düzeyde desteklemek için kullanılır (Florencio-Silva ve ark 2015; Ramos ve ark 2014).

6.4. Hücre Proliferasyonu Ve Apoptoz Belirteçleri

Rejenerasyonda proliferasyon-apoptoz dengesi kritik olduğundan, hücrel dinamizmi gösteren belirteçler yaygındır (Ramos ve ark 2014): Ki-67, PCNA: proliferasyon indeksi ve hücre döngüsü aktivitesi Caspase-3, Bax, Bcl-2: apoptoz ve hücrel yaşam döngüsü

6.5. ECM ve Doku Organizasyonu Belirteçleri

ECM sentezi ve yeniden yapılanması, onarımın fonksiyonel kalitesini belirler. Bu nedenle ECM bileşenleri ve remodeling belirteçleri

kullanılır:

Kollajen Tip I / Tip III: bağ doku ve kemik matriksi organizasyonu
Fibronectin: hücre adezyonu ve migrasyon Laminin: bazal membran
bütünlüğü MMP'ler / TIMP'ler: ECM yıkımı ve yeniden yapılanması

Bu belirteçler, biyomalzemenin ECM üretimini teşvik edip etmediğini ve oluşan matriksin fizyolojik dokuya benzerliğini değerlendirmeye yardımcı olur (Vahidi e ark., 2024; Ramos ve ark 2014).

7. Sonuç

Biyosağlık alanında biyomalzemelerin doku onarımı ve rejeneratif tıp uygulamalarındaki etkinliğinin doğru ve güvenilir biçimde değerlendirilebilmesi, histolojik ve histopatolojik yöntemlerin bütüncül bir yaklaşımla birlikte kullanılmasını gerektirmektedir. Rutin histolojik boyamalar; bağ doku, ECM ve mineralizasyona özgü histokimyasal yöntemler; immünohistokimyasal analizler ve gerektiğinde histomorfometrik ölçümlerle desteklendiğinde, biyomalzemelerin biyoyumluluğu, rejeneratif potansiyeli ve konak doku ile etkileşimi morfolojik, hücresel ve moleküler düzeylerde daha kapsamlı biçimde ortaya konabilmektedir. Bu çok katmanlı değerlendirme, biyomalzemelerin yalnızca “pasif” bir yapısal destek unsuru olmadığını; inflamatuvar yanıtın modülasyonu, vaskülarizasyonun uyarılması, hücresel farklılaşmanın yönlendirilmesi ve hücre dışı matriksin yeniden organizasyonu gibi karmaşık biyolojik süreçleri etkileyebilen dinamik sistemler olduğunu göstermektedir. Nitekim hidrojel bazlı biyomalzemelerin in vivo biyoyumluluğunu ortaya koyan çalışmalar da bu yaklaşımı desteklemektedir (Saraydın ve ark., 2001; Ünver Saraydın ve ark., 2011).

Son yıllarda dijital patoloji altyapısının güçlenmesi, histomorfometrik analizlerin yaygınlaşması ve yapay zekâ destekli görüntü değerlendirme yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, histopatolojik verilerin daha nesnel, tekrarlanabilir ve kantitatif biçimde elde edilmesi mümkün hâle gelmiştir. Bu gelişmeler, histoloji ve histopatolojinin biyomalzeme araştırmalarında yalnızca doğrulayıcı bir basamak değil; biyomalzeme tasarımı ve translasyonel stratejileri yönlendiren temel bir bilimsel çerçeve sunduğunu ortaya koymaktadır. Önümüzdeki dönemde, çok disiplinli yaklaşımlar ve ileri görüntüleme/analiz teknikleri ile desteklenen histopatolojik değerlendirmelerin, daha güvenli, etkili ve hatta kişiselleştirilmiş biyomalzemelerin geliştirilmesine belirgin katkı sağlaması beklenmektedir.

Bu bütüncül yaklaşımın uygulamadaki karşılığını, Şahin İnan, Ünver Saraydın ve çalışma arkadaşlarının biyomalzeme–doku etkileşimini farklı organ ve sistemlerde değerlendiren araştırmaları açık biçimde ortaya koymaktadır. Rat serebrumunda akrilamid türevi monomerlerin apoptozis üzerindeki etkilerinin dijital görüntü analizi ile değerlendirilmesi (Ünver Saraydın ve ark., 2020a), biyomalzemelerin nörolojik dokular üzerindeki güvenlik profilinin anlaşılmasına katkı sunarken; etilen glikol ile indüklenen karaciğer dokusunda retiküler liflerin parçalanma kinetiğinin incelenmesi (Ünver Saraydın ve ark., 2020b), histokimyasal yöntemlerin doku bütünlüğünün değerlendirilmesindeki önemini vurgulamıştır. Buna ek olarak renal dokuda polimerik monomerlerin etkilerinin histopatolojik olarak incelendiği çalışma (Ünver Saraydın ve ark., 2017) ile spinal kordda GFAP immüno lokalizasyonu ve apoptozis yanıtının değerlendirildiği

araştırma (Ünver Saraydın ve ark., 2011), immünohistokimyanın biyomalzeme kaynaklı hücresel yanıtların anlaşılmasında kritik bir araç olduğunu göstermektedir. Chitosan'ın diyabetik ratlarda yara iyileşmesi sürecinin FGFR3 ve VEGF immüno lokalizasyonu üzerinden izlenmesi (Şahin İnan ve Ünver Saraydın, 2013) ise biyomalzemelerin vaskülarizasyon ve anjiyogenez süreçlerini yönlendirme potansiyelini destekleyen bulgular sunmuştur.

Sonuç olarak, bu alanda biriken kanıtlar biyomalzemelerin yalnızca yapısal destek sağlayan materyaller değil; inflamatuvar yanıtı düzenleyebilen, vaskülarizasyonu teşvik edebilen, hücresel proliferasyon/farklılaşma dengesini etkileyebilen ve ECM organizasyonunu yeniden şekillendirebilen çok boyutlu sistemler olduğunu göstermektedir. Bu nedenle histopatolojik kriterler, biyomalzeme güvenliği ve etkinliğinin değerlendirilmesinde olduğu kadar, yeni nesil ve kişiselleştirilmiş biyomalzeme tasarımlarının geliştirilmesinde de vazgeçilmez bir rehber niteliği taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Amani, H., Alipour, M., Shahriari, E., & Taboas, J. M. (2024). Immunomodulatory biomaterials: Tailoring surface properties to mitigate foreign body reaction and enhance tissue regeneration. *Advanced Healthcare Materials*, 13(29), 2401253.
- Anderson, J. M., Rodriguez, A., & Chang, D. T. (2008). Foreign body reaction to biomaterials. *Seminars in Immunology*, 20(2), 86–100.
- Bancroft, J. D., & Gamble, M. (2023). *Theory and practice of histological techniques* (9th ed.). Elsevier.
- Demirkiran, B. B., Inan, Z. D. S., Hamutoğlu, R., Öksüz, K. E., Hasbek, Z., & Altuntaş, E. E. (2024). Boron-doped nano hydroxyapatite grafts for bone regeneration in rat mandibular defects. *Biological Trace Element Research*, 1–14.
- Develioğlu, A. H., Ünver Saraydın, S., Bolayir, G., & Dupoirieux, L. (2006). Assessment of the effect of a biphasic ceramic on bone response in a rat calvarial defect model. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 77(3), 627–631.
- Develioğlu, A. H., Ünver Saraydın, S., Dupoirieux, L., & Şahin İnan, Z. D. (2007). Histological findings of long term healing of the experimental defects by application of a synthetic biphasic ceramic in rats. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 80(2), 505–508.
- Develioğlu, A. H., Ünver Saraydın, S., Kartal, Ü., & Taner, İ. L. (2009). The bone healing effect of a xenograft in a rat calvarial defect model. *Dental Materials Journal*, 28(4), 396–400.
- Develioğlu, H., Ünver Saraydın, S., & Kartal, Ü. (2010). Evaluation of the long term results of rat cranial bone repair using a particular xenograft. *Journal of Oral Implantology*, 36(3), 167–173.
- Florencio-Silva, R., Sasso, G. R., Sasso-Cerri, E., Simões, M. J., & Cerri, P. S. (2015). Biology of bone tissue: Structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed Research International*, 2015, 421746. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>
- Golebiowska, A. A., Intravaia, J. T., Sathe, V. M., Kumbar, S. G., & Nukavarapu, S. P. (2024). Decellularized extracellular matrix biomaterials for regenerative

- therapies: Advances, challenges and clinical prospects. *Bioactive Materials*, 32, 98–123.
- Gomes, Y. V. R., Tavares, A. A., Barbosa, R. C., Tomaz, A. F., Sousa, W. J. B., Oliveira, L. C. C., ... Fook, M. V. L. (2025). Biological responses to biomaterials: A review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 58, e14599.
- Jelušić, D., Komar Milas, K., Čandrlić, M., Butorac Prpić, I., Trajkovski, B., Cvijanović Peloza, O., & Perić Kačarević, Ž. (2025). Histological and histomorphometric evaluation of natural bovine bone substitute with hyaluronate in socket preservation—A report of three cases. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 36(1), 3.
- Kiernan, J. A. (2023). *Histological and histochemical methods: Theory and practice* (6th ed.). Scion Publishing.
- Kurt, B., Oksuz, K. E., Sahin-Inan, Z. D., & Hepokur, C. (2023). Anti-adhesive effect of naturally obtained dicalcium phosphate dihydrate nanoparticles in the rat uterine wound model. *Cirugía y Cirujanos*, 91(4), 457–467.
- Li, H., Li, D., Wang, X., Zeng, Z., Pahlavan, S., Zhang, W., ... Wang, K. (2024). Progress in biomaterials-enhanced vascularization by modulating physical properties. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 11(1), 33–54.
- Öksüz, K. E., Özkaya, N. K., İnan, Z. D. Ş., & Özer, A. (2021). Novel natural spider silk embedded electrospun nanofiber mats for wound healing. *Materials Today Communications*, 26, 101942.
- Öksüz, K. E., Kurt, B., Şahin İnan, Z. D., & Hepokur, C. (2023). Novel bioactive glass/graphene oxide-coated surgical sutures for soft tissue regeneration. *ACS Omega*, 8(24), 21628–21641.
- Purnima, C., Raj, R., Pratheesh, K. V., Anil, A., & Anilkumar, T. V. (2024). Evaluation of biomaterials: Histopathology techniques used in the screening of biomaterials to ensure biocompatibility. In H. Vijayakumar Sreelatha, S. Patel, & P. Nagarajan (Eds.), *Animal models in research*. Springer, Singapore.
- Ramos-Vara, J. A., & Miller, M. (2014). When tissue antigens and antibodies get along: Revisiting the technical aspects of immunohistochemistry—the red, brown, and blue technique. *Veterinary Pathology*, 51(1), 42–87.

- Salem, E. M., El-Sharkawy, R. M., Alghonemy, W. Y., Abdelfatah, O. M., & Hanafy, R. A. (2025). Alveolar bone regeneration using sustainable eggshell-derived nano-hydroxyapatite and zinc oxide nanoparticles: An in vivo experimental study. *Scientific Reports*, 15(1), 40401.
- Saraydın, D., Koptagel, E., Ünver Saraydın, S., Karadağ, E., & Olgun, G. (2001). In vivo biocompatibility of radiation-induced acrylamide and acrylamide maleic acid hydrogels. *Journal of Materials Science*, 36(10), 2473–2481.
- Şahin İnan, Z. D., & Ünver Saraydın, S. (2013). Investigation of the wound healing effects of chitosan on FGFR3 and VEGF immunolocalization in experimentally diabetic rats. *International Journal of Biomedical Materials Research*, 1(1), 1–8.
- Şahin-İnan, Z. D., Öksüz, K. E., Kurt, B., Hepokur, C., & Ünal, Y. (2025). Injectable vaginal bio-adhesive gel activated by hard nano ceramic particles: In vitro and in vivo properties. *Cirugía y Cirujanos*, 93(4).
- Sheikh, Z., Brooks, P. J., Barzilay, O., Fine, N., & Glogauer, M. (2015). Macrophages, foreign body giant cells and their response to implantable biomaterials. *Materials*, 8(9), 5671–5701.
- Ünver Saraydın, S., Bulut, H. E., Özüm, Ü., Şahin İnan, Z. D., Akın Polat, Z., Yalman, Y., & Saraydın, D. (2011). Evaluation of the cytotoxic effects of various monomers in vitro and their effects on apoptosis and GFAP immunolocalization in rat spinal cord in vivo. *healthMED*, 5(1), 17–28.
- Ünver Saraydın, S., & Saraydın, D. (2011). Various biomaterials and monomers used in polymeric biomaterial production. In R. Pignatello (Ed.), *Polymer science* (pp. xx–xx). InTech. ISBN 978-953-307-4184. (Not: Kitap başlığı ve sayfa aralığı varsa eklenmeli; yoksa bu hâli kabul edilebilir.)
- Ünver Saraydın, S., & Develioğlu, H. (2011). Evaluation of the bone repair capacity and the cytotoxic properties of a particular xenograft: An experimental study in rats. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 31(3), 541–547.
- Ünver Saraydın, S., Saraydın, D., & Şahin İnan, Z. D. (2020). A study of digital image analysis on the acrylamide derivative monomers induced apoptosis in rat

- cerebrum. *Microscopy Research and Technique*, 83(4), 436–445. <https://doi.org/10.1002/jemt.23431>
- Ünver Saraydın, S., Saraydın, D., & Şahin İnan, Z. D. (2020). A digital image analysis study on the disintegration kinetics of reticular fibers in the ethylene glycol-induced rat liver tissue. *Microscopy Research and Technique*, 83(12), 1585–1593. <https://doi.org/10.1002/jemt.23554>
- Ünver Saraydın, S., Saraydın, D., Şahin İnan, Z. D., & Özdenoğlu, B. (2017). The effects of monomers used in polymeric biomaterials on renal tissue. *International Journal of Morphology*, 35(4), 1203–1208.
- Vahidi, M., Rizkalla, A. S., & Mequanint, K. (2024). Extracellular matrix-surrogate advanced functional composite biomaterials for tissue repair and regeneration. *Advanced Healthcare Materials*, 13(27), 2401218.
- Vilaça-Faria, H., Noro, J., Reis, R. L., & Pirraco, R. P. (2024). Extracellular matrix-derived materials for tissue engineering and regenerative medicine: A journey from isolation to characterization and application. *Bioactive Materials*, 34, 494–519.
- Whitaker, R., Hernaez-Estrada, B., Hernandez, R. M., Santos-Vizcaino, E., & Spiller, K. L. (2021). Immunomodulatory biomaterials for tissue repair. *Chemical Reviews*, 121(18), 11305–11335.

BÖLÜM 2

VETERİNER BİYOSAĞLIKTA İNTERLÖKİNLERİN TANISAL BİYOBELİRTEÇ OLARAK KULLANIMI

Yüksek Lisans Öğrencisi Ferhan GÜL¹, Yüksek Lisans Öğrencisi
Mehmet ÇELİK², Biyokimyager Ayça ALPARSLAN³, Dr. Öğr. Üyesi
Fatma ERTAŞ OĞUZ⁴

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18133845>

^{1,2} Iğdır Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Zootehni Anabilim Dalı, Iğdır, Türkiye. Orcid: FH, M.Ç. 0009-0008-0674-1906, 0009-0003-8504-6592,

³ Biyokimya Merkez Laboratuvarı, Bezmialem Vakıf Üniversite Hastanesi, İstanbul, Türkiye. abacak@bezmialem.edu.tr. Orcid ID: 0009-0004-3389-2882

⁴ Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü, Iğdır, Türkiye. fatma.ertas@igdir.edu.tr, orcid.org/0000-0001-5289-071X

1. Giriş

Veteriner hekimlikte tanı, çoğu zaman yalnızca bir etkenin varlığını ortaya koymakla sınırlı değildir; asıl zorluk, bu etkenin hayvan organizması üzerinde nasıl bir biyolojik yanıt oluşturduğunu doğru şekilde yorumlayabilmektir. Aynı patojenin farklı hayvanlarda ya da aynı türün farklı bireylerinde birbirinden oldukça farklı klinik tablolar oluşturabilmesi, tanısal süreçleri kaçınılmaz olarak karmaşık hâle getirmektedir. Bu durum; konağın genetik yapısı, fizyolojik durumu ve bağışıklık sisteminin yanıt kapasitesi gibi faktörlerin, hastalığın klinik görünümünde belirleyici olduğunu göstermektedir (Alluwaimi, 2004; Franzoni ve ark., 2024). Bu nedenle güncel veteriner biyosağlık yaklaşımları, patojeni merkeze alan dar bakış açısından uzaklaşarak, konağın verdiği immün yanıtı da hesaba katan bütüncül tanı modellerini giderek daha fazla benimsemektedir (Sipka ve ark., 2022; Bertuglia ve ark., 2016)

İnterlökinler, bağışıklık hücreleri arasındaki iletişimi sağlayan temel sitokinler olarak bu bütüncül yaklaşımın merkezinde yer almaktadır. Doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde kilit rol oynayan bu moleküller, enfeksiyonun erken dönemlerinden itibaren salgılanarak hastalığın başlaması, ilerlemesi ve kontrol altına alınması süreçlerine aktif biçimde katılmaktadır (Alluwaimi, 2004). İnterlökinlerin erken dönemde ölçülebilir düzeylere ulaşması, hastalığın şiddeti ve seyri hakkında klinisyene değerli bilgiler sunmakta; bu yönüyle söz konusu molekülleri tanısal biyobelirteç adayları arasında öne çıkarmaktadır (Sakemi ve ark., 2011; Song ve ark., 2012). Dolayısıyla interlökinlerin tekil ölçümler yerine çoklu (multiplex)

profiller hâlinde değerlendirilmesi, klinik yorumun doğruluğunu ve uygulanabilirliğini artırmaktadır (Richter ve ark., 2018).

Özellikle mastitis, sepsis ve kronik enfeksiyonlar gibi veteriner pratikte sık karşılaşılan hastalıklarda, interlökin düzeylerindeki değişimlerin klinik bulgularla paralel seyrettiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Sığırlarda subklinik mastitis olgularında IL-6 düzeylerinin erken dönemde artış göstermesi (Sakemi ve ark., 2011), köpeklerde sepsis modellerinde IL-6 ve TNF- α 'nın hastalık şiddeti ile ilişkili bulunması (Song ve ark., 2012) ve mandalarda tüberküloz olgularında IL-10, TNF ve IL-6'nın birlikte değerlendirilmesinin tanısal değeri (Franzoni ve ark., 2024), bu moleküllerin klinik kullanım potansiyelini açık biçimde ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, kedilerde mikobakteriyel enfeksiyonlarda sitokin ve kemokin profillerinin tanısal biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (O'Halloran ve ark., 2018).

Bu bağlamda interlökinler, yalnızca immün yanıtın bir parçası olarak değil; hastalığın biyolojik ağırlığını, yönünü ve hatta olası seyrini yansıtan dinamik göstergeler olarak ele alınmaktadır. Veteriner biyosağlıkta interlökinlerin tanısal biyobelirteç olarak kullanımı, tanıyı destekleyen, klinik karar sürecini güçlendiren ve erken müdahaleye olanak tanıyan tamamlayıcı bir araç olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Sipka ve ark., 2022; Lendl ve ark., 2024).

2. İnterlökinler ve İmmün Yanıtın Moleküler Temelleri

İnterlökinler, bağışıklık sisteminde hücreler arası iletişimi sağlayan temel haberci moleküller olarak değerlendirilebilir; bu iletişim sitokinlerin salgılanması yoluyla gerçekleşir. Bir hücre çevresinde bir

tehdit (mikrop, doku hasarı veya stres sinyalleri) algıladığında, interlökinler aracılığıyla diğer hücreleri uyarır, yönlendirir veya gerektiğinde frene basar. İmmün yanıtın bu çok katmanlı yapısını daha net ortaya koymak amacıyla, temel interlökinlerin moleküler rolleri ve klinik karşılıkları Tablo 1’de özetlenmiştir. Bu iletişim ağının en erken ve en güçlü aktörlerinden biri IL-1 ailesidir; IL-1 sinyallemesinin Toll-like reseptör (TLR) yolları ile aynı “alarm mimarisini” paylaşması, onun doğuştan bağışıklık (innate immunity) içindeki merkezî rolünü açık biçimde ortaya koymaktadır (Dinarello, 2009; Dinarello, 2018).

Örneğin IL-1 β , özellikle monosit ve makrofaj gibi doğuştan bağışıklık hücrelerinden salınan güçlü bir pro-enflamatuvar sitokindir. İlginç ve öğretici bir biyolojik özellik olarak, IL-1 β klasik endoplazmik retikulum–Golgi salgı yolunu izlemez; uyarının niteliğine ve şiddetine bağlı olarak konvansiyonel olmayan salgılama mekanizmaları kullanabilir. Bu durum, IL-1 β ’nın çoğu zaman akut ve gerçek bir “tehlike sinyali” ile ilişkili olmasını açıklar ve onu inflamatuvar yanıtın erken göstergelerinden biri hâline getirir (Lopez-Castejon & Brough, 2011; Dinarello, 2018).

IL-6 ise daha “çok yönlü bir koordinatör” gibi davranır. Enfeksiyon ve doku hasarı sırasında hem lokal inflamatuvar yanıtı şekillendirir hem de sistemik yanıtın önemli bir bileşeni olan akut faz yanıtını tetikler. Bu özellik, IL-6’yı özellikle sepsis, ağır inflamasyon ve akut enfeksiyon tablolarında klinik yorum açısından değerli kılmaktadır (Heinrich et al., 1990; Grebenciucova & VanHaerents, 2023). Ayrıca IL-6 ailesinin ortak sinyal dönüştürücüsü olan gp130 üzerinden JAK/STAT gibi hücre içi yolları aktive etmesi, “tek molekül—çok etki” (pleiotropi) mantığını

açıklar; bu nedenle IL-6 düzeyi tek başına bilgi taşısa da asıl tanısıl gücü, diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirildiğinde ortaya çıkar (Murakami et al., 2019).

Tablo 1. İnterlökinlerin immün yanıtta moleküler ve fonksiyonel roller

İnterlökin	Başlıca kaynak hücreler	Temel immün fonksiyon	Baskın sinyal yolları	Klinik / Tanısal anlam
IL-1β	Monosit, makrofaj	İnflamasyonun başlatılması, ateş yanıtı, akut immün aktivasyon	TLR MyD88 NF- κ B	Akut enfeksiyon ve doku hasarının erken göstergesi
IL-6	Makrofaj, endotel, fibroblast	Akut faz yanıtı, sistemik inflamasyonun düzenlenmesi	JAK/STAT (gp130)	Hastalık şiddeti ve prognoz ile ilişkili
IL-8 (CXCL8)	Epitel hücreleri, makrofaj	Nötrofil kemotaksisi ve lokal inflamasyon	CXCR1/2	Lokal bakteriyel enfeksiyonların göstergesi
IL-10	Treg, makrofaj	İnflamasyonun baskılanması ve immün yanıtın düzenlenmesi	STAT3	Kronikleşme eğilimi ve immün regülasyon

Bu güçlü pro-enflamatuvar eksenin karşısında, bağışıklık sisteminin “kendini yakmaması” için çalışan önemli bir denge unsuru bulunmaktadır: IL-10. IL-10, inflamatuvar yanıtı sınırlayan ve doku hasarını azaltmaya yardımcı olan temel düzenleyici sitokinlerden biridir. Transkripsiyonel düzeydeki kontrol mekanizmalarının karmaşıklığı, bağışıklık sisteminin ne kadar ince ayarlı çalıştığını göstermekte; IL-10’un yalnızca bir “fren” değil, bağlama göre immün yanıtı yeniden

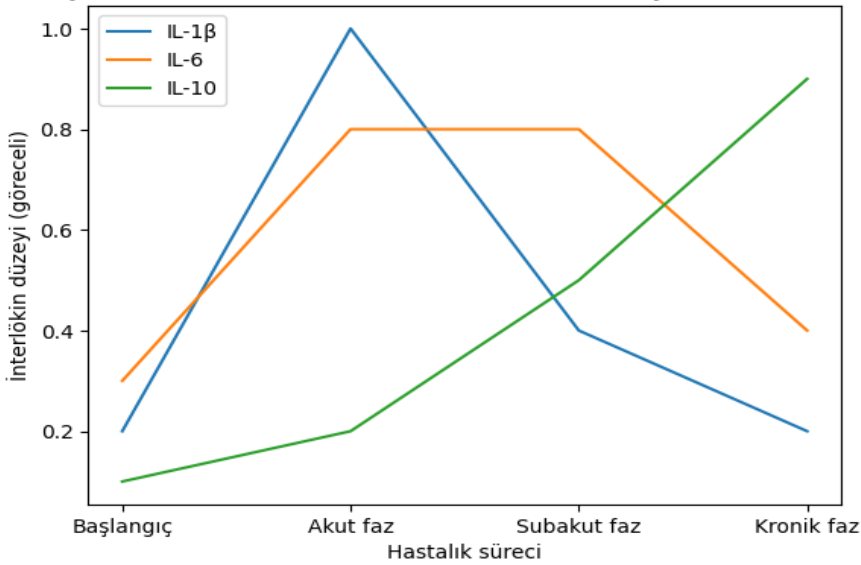
ayarlayan bir homeostaz düzenleyicisi olduğunu ortaya koymaktadır (Saraiva & O’Garra, 2010; Iyer & Cheng, 2012).

Bu karşıt ancak tamamlayıcı yapı—IL-1 β ve IL-6 aracılığıyla “hızlı ve güçlü yanıt” ile IL-10 üzerinden sağlanan “kontrol ve kapanış” hastalık süreçlerinin dinamik bir denge içinde ilerlediğini göstermektedir. Dolayısıyla veteriner tanıda kritik olan, tek bir interlökinin mutlak değeri değil; interlökinler arasındaki denge, zaman içindeki değişim ve birlikte oluşturdukları biyolojik profildir. Özellikle sürü sağlığı ve saha koşullarında bu yaklaşım, klinik karar sürecindeki sezgisel unsurları azaltarak kanıta dayalı değerlendirmeleri güçlendirmektedir (Alluwaimi, 2004).

3. Hayvan Hastalıklarında İnterlökin Dinamikleri

Hayvan hastalıklarında interlökin yanıtları sabit ya da tek tip değildir; aksine hastalığın evresi, etkenin doğası, enfeksiyonun lokal veya sistemik oluşu ve konağın fizyolojik durumu ile sürekli değişen bir yapı sergiler. Akut enfeksiyonların erken dönemlerinde pro-enflamatuvar interlökinlerin (özellikle IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) hızlı ve belirgin biçimde yükseldiği gözlenirken, hastalık sürecinin uzamasıyla birlikte düzenleyici ve anti-enflamatuvar sitokinlerin ön plana çıktığı bildirilmektedir (Dinarello, 2018; Alluwaimi, 2004). Bu durum, bağışıklık sisteminin başlangıçta tehdit ile agresif biçimde mücadele ettiğini, daha sonraki aşamalarda ise doku hasarını sınırlamaya ve homeostazı yeniden sağlamaya yöneldiğini göstermektedir. Akut ve kronik hastalık süreçlerinde interlökin yanıtlarının zamansal değişimi Şekil 1’de gösterilmektedir.

Bu dinamik yapı, interlökinlerin “anlık fotoğraf”tan ziyade zaman içinde izlenmesi gereken biyolojik göstergeler olduğunu ortaya koymaktadır. Tek bir zaman noktasında yapılan ölçümler hastalığın gerçek biyolojik yükünü tam olarak yansıtmayabilirken, seri ölçümler bağışıklık yanıtının yönü ve seyri hakkında çok daha anlamlı bilgiler sunmaktadır. Bu yaklaşım, özellikle veteriner biyosağlıkta tanının yalnızca mevcut durumu değil, hastalığın nereye evrileceğini de öngörmesine katkı sağlamaktadır (Sipka ve ark., 2022).



Şekil 1. Akut ve kronik hastalıklarda interlökin yanıt dinamikleri

Sığırlarda subklinik mastitis olgularında IL-6 düzeylerinin klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce artış göstermesi, bağışıklık sisteminin enfeksiyonu erken dönemde algıladığını düşündürmektedir. Sakemi ve arkadaşları (2011), süt örneklerinde ölçülen IL-6 düzeylerinin subklinik mastitisin öngörülmesinde kullanılabileceğini göstermiştir. Bu bulgu, interlökinlerin yalnızca hastalık ortaya çıktıktan sonra değil, hastalık

gelişmeden önce tanısal ipuçları sunabileceğini destekleyen önemli bir örnektir. Özellikle sürü sağlığı yönetiminde bu tür erken biyobelirteçlerin kullanımı, ekonomik kayıpların azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Köpeklerde deneysel sepsis modellerinde ise tablo daha dramatik bir seyir izlemektedir. Bu modellerde IL-6 ve TNF- α düzeylerindeki hızlı yükselişin, hastalığın şiddeti ve prognozu ile anlamlı biçimde ilişkili olduğu bildirilmiştir (Song ve ark., 2012). Sepsis gibi akut ve sistemik inflamatuvar tablolarda interlökin yanıtlarının kısa sürede büyük değişimler göstermesi, bu moleküllerin prognostik biyobelirteç olarak da değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Klinik açıdan bakıldığında, bu tür veriler yoğun bakım süreçlerinde risk sınıflaması ve tedavi stratejilerinin belirlenmesine katkı sağlayabilir.

Kronik enfeksiyonlarda ise interlökin dinamikleri daha karmaşık ve çok katmanlı bir hâl almaktadır. Akdeniz mandalarında tüberküloz olgularında yapılan çalışmalarda IL-10, TNF ve IL-6'nın birlikte değerlendirilmesinin, tek bir biyobelirteçten çok daha anlamlı tanısal sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (Franzoni ve ark., 2024). Özellikle IL-10'un artışı, bağışıklık sisteminin patojeni tamamen elimine etmek yerine inflamasyonu kontrol altına almaya yöneldiğini düşündürmekte; bu durum hastalığın kronikleşme eğilimi hakkında önemli ipuçları sunmaktadır.

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, veteriner tanıda interlökinlerin tekil ölçümlerden ziyade profiller hâlinde ele alınmasının gerekliliği açıkça ortaya çıkmaktadır. İnterlökin profilleri, hastalığın akut mu yoksa kronik mi olduğu, bağışıklık yanıtının hangi yönde

ilerlediği ve olası prognoz hakkında bütüncül bir bakış sunmaktadır. Özellikle saha koşullarında ve sürü sağlığı uygulamalarında bu yaklaşım, klinik karar sürecinde sezgisel değerlendirmeleri azaltarak kanıta dayalı tanı ve izlem stratejilerini güçlendirmektedir (Alluwaimi, 2004; Sipka ve ark., 2022).

4. Tanısal Biyobelirteç Olarak İnterlökinler

Tanısal biyobelirteçler, klinik karar sürecini destekleyen, ölçülebilir ve objektif veriler sunmayı amaçlar. Veteriner hekimlikte bu biyobelirteçlerin temel işlevi, hastalığın varlığını ortaya koymanın yanı sıra, hastalığın biyolojik ağırlığı ve olası seyri hakkında klinisyene yol göstermektir. İnterlökinler bu noktada özel bir yere sahiptir; çünkü doğrudan patojeni göstermeseler bile, konağın verdiği immün yanıtı yansıtarak hastalığın organizma üzerindeki etkisini ortaya koyarlar (Alluwaimi, 2004; Dinarello, 2018).

Özellikle patojenin izolasyonunun zaman aldığı, duyarlılığının sınırlı olduğu ya da sonuçların klinik tabloyla örtüşmediği durumlarda, interlökin ölçümleri tanıyı destekleyici tamamlayıcı bir araç olarak önem kazanmaktadır. Akut enfeksiyonlarda pro-enflamatuvar interlökinlerin (IL-1 β , IL-6, TNF- α) hızlı yükselişi, bağışıklık sisteminin aktif biçimde devreye girdiğini gösterirken; bu yanıtın büyüklüğü çoğu zaman hastalığın şiddetiyle paralel seyretmektedir (Heinrich ve ark., 1990; Song ve ark., 2012). Bu nedenle interlökinler, yalnızca tanısal değil, aynı zamanda hastalık aktivitesinin biyolojik göstergeleri olarak da değerlendirilmektedir.

Bununla birlikte, interlökinlerin tanısal değeri tek başına ölçüldüklerinde sınırlı kalabilmektedir. Sitokin yanıtları; stres, fizyolojik durum, eşlik eden enfeksiyonlar ve örnekleme zamanı gibi birçok faktörden etkilenebildiği için, tek bir parametreye dayalı yorumlar yanlış pozitif ya da yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle güncel yaklaşımlar, interlökinlerin diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesini önermektedir (Sipka ve ark., 2022).

Akut faz proteinleri (örneğin haptoglobin, serum amiloid A), hematolojik parametreler ve klinik bulgularla birlikte yorumlanan interlökin profilleri, tanısal doğruluğu belirgin biçimde artırmaktadır. Bu bütüncül yaklaşım sayesinde, bağışıklık sisteminin verdiği yanıt yalnızca “var–yok” düzeyinde değil, hangi yoğunlukta ve hangi yönde geliştiği açısından da değerlendirilebilmektedir (Murakami ve ark., 2019). Özellikle sepsis ve ağır inflamatuvar hastalıklarda bu tür çoklu değerlendirmeler, klinik risk sınıflamasına katkı sağlamaktadır (Song ve ark., 2012).

Veteriner biyosağlık perspektifinden bakıldığında, interlökinlerin tanısal biyobelirteç olarak kullanımı tanıyı statik bir sonuç olmaktan çıkararak dinamik bir süreç hâline getirmektedir. Bu yaklaşım, tanının yalnızca “hastalık mevcut mu?” sorusuna değil, aynı zamanda “hastalık ne kadar ciddi?” ve “nasıl bir seyir izleyebilir?” sorularına da yanıt vermesini mümkün kılmaktadır (Sipka ve ark., 2022; Grebenciucova & VanHaerents, 2023). Böylece interlökinler, klinik karar sürecinde sezgisel değerlendirmeleri azaltan ve kanıta dayalı uygulamaları güçlendiren biyolojik araçlar olarak ön plana çıkmaktadır.

5. Veteriner Tanıda Öne Çıkan İnterlökinler

Veteriner biyosağlık alanında interlökinlerin tanısallık biyobelirteç olarak kullanımı söz konusu olduğunda, bazı interlökinler hem biyolojik rolleri hem de literatürdeki kanıt düzeyi nedeniyle diğerlerinden daha fazla öne çıkmaktadır. Bu sitokinler, bağışıklık yanıtının farklı aşamalarında görev alarak hastalığın tipi, şiddeti ve süresi hakkında tamamlayıcı bilgiler sunmaktadır. Bu bağlamda, IL-6, IL-1 β , IL-8 (CXCL8) ve IL-10, veteriner tanı çalışmalarında en sık değerlendirilen ve klinik karşılığı en güçlü interlökinler arasında yer almaktadır (Alluwaimi, 2004; Dinarello, 2018).

Bu interlökinler arasında IL-6, akut faz yanıtının düzenlenmesinde merkezi bir role sahip olması nedeniyle özellikle dikkat çekmektedir. Enfeksiyon ve doku hasarının erken evrelerinde hızla yükselen IL-6, bağışıklık sisteminin sistemik yanıtının başlatılmasında kilit bir aracı olarak görev yapmaktadır. Sığırlarda mastitis olgularında IL-6 düzeylerinin hem serumda hem de süt örneklerinde anlamlı biçimde artış göstermesi, bu sitokinin yalnızca klinik mastitisin değil, subklinik enfeksiyonların saptanmasında dahi kullanılabileceğini düşündürmektedir (Sakemi ve ark., 2011). Bu özellik, IL-6'yı sürü sağlığı yönetimi açısından özellikle değerli bir biyobelirteç hâline getirmektedir.

IL-1 β , inflamatuvar sürecin başlatılmasında görev alan güçlü bir pro-inflamatuvar sitokin olup doku hasarı, ateş yanıtı ve lökosit aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. Akut enfeksiyonlarda IL-1 β düzeylerindeki artış, bağışıklık sisteminin tehdit algısına karşı hızlı ve agresif bir yanıt verdiğinin göstergesi olarak yorumlanmaktadır (Dinarello, 2009;

Dinareello, 2018). Bu nedenle IL-1 β , özellikle akut ve şiddetli inflamatuvar tabloların değerlendirilmesinde tanısal açıdan önemli bir belirteç olarak öne çıkmaktadır.

IL-8 (CXCL8) ise nötrofil kemotaksisini düzenleyen temel sitokinlerden biri olup, özellikle bakteriyel enfeksiyonlar ve lokal enflamatuvar süreçlerde belirgin rol oynamaktadır. Mastitis ve bazı uterin enfeksiyonlarda IL-8 düzeylerindeki artış, enfeksiyon bölgesine nötrofil göçünün yoğunlaştığını ve hücresel bağışıklık yanıtının yönünü ortaya koymaktadır. Bu durum, IL-8'in lokal inflamasyonun derecesini değerlendirmede klinisyene önemli ipuçları sunduğunu göstermektedir (Puppel ve ark., 2024).

Buna karşılık IL-10, bağışıklık yanıtını baskılayıcı ve düzenleyici rolü nedeniyle kronik enfeksiyonlar ve uzun süreli inflamatuvar süreçlerde daha belirgin hâle gelmektedir. IL-10'un artışı çoğu zaman bağışıklık sisteminin inflamasyonu sınırlamaya ve doku hasarını azaltmaya yöneldiğini düşündürmektedir. Akdeniz mandalarında tüberküloz olgularında IL-10'un TNF ve IL-6 ile birlikte değerlendirilmesi, hastalığın kronikleşme eğilimi ve bağışıklık yanıtının yönü hakkında anlamlı bilgiler sağlamıştır (Franzoni ve ark., 2024). Bu bulgu, düzenleyici sitokinlerin tanısal ve prognostik açıdan göz ardı edilmemesi gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır.

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, veteriner tanıda interlökinlerin tek tek değil, fonksiyonel rollerine göre birlikte ele alınmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinlerin dengesi, hastalığın akut mu yoksa kronik mi seyrettiği, bağışıklık yanıtının hangi aşamada olduğu ve olası klinik

gidişat hakkında bütüncül bir bakış sunmaktadır (Alluwaimi, 2004; Murakami ve ark., 2019). Bu yaklaşım, veteriner biyosağlıkta tanının doğruluğunu artırmakta ve klinik karar sürecini daha güçlü bir bilimsel zemine oturtmaktadır.

6. Ölçüm Yöntemleri ve Analitik Yaklaşımlar

İnterlökinlerin tanısal biyobelirteç olarak kullanılabilmesi, ölçüm yöntemlerinin güvenilir, duyarlı ve tekrarlanabilir olmasına doğrudan bağlıdır. Klinik ve araştırma ortamlarında elde edilen sonuçların anlamlı biçimde yorumlanabilmesi için, kullanılan analitik yaklaşımın hem biyolojik gerçekliği yansıtması hem de pratik uygulamalara uygun olması gerekmektedir. Bu bağlamda, interlökin ölçümünde kullanılan yöntemler yalnızca teknik araçlar değil, tanısal sürecin ayrılmaz birer bileşeni olarak değerlendirilmektedir.

Günümüzde veteriner araştırmalarda en yaygın kullanılan yöntem ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)'dır. ELISA, uygulanabilirliği, görece düşük maliyeti ve standart laboratuvar altyapısı ile uyumluluğu nedeniyle hem klinik hem de araştırma amaçlı çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir. Bununla birlikte, klasik ELISA sistemlerinin çoğunlukla tek bir interlökinin ölçümüyle sınırlı olması, bağışıklık yanıtının çok boyutlu yapısını değerlendirmede önemli bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Tek parametreye dayalı ölçümler, özellikle kompleks inflamatuvar tabloların biyolojik derinliğini yansıtmakta yetersiz kalabilmektedir (Alluwaimi, 2004).

Bu sınırlılığın aşılmasına yönelik olarak son yıllarda geliştirilen multiplex immunoassay sistemleri, veteriner biyobelirteç

araştırmalarında önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur. Bead-based (boncuk temelli) ya da benzeri platformlara dayanan bu sistemler, aynı örnekten birden fazla interlökinin eş zamanlı olarak ölçülmesine olanak tanımaktadır. Sığırlarda IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın birlikte ölçülebildiği multiplex sistemlerin geliştirilmesi, interlökin profillerinin oluşturulmasını mümkün kılmış ve bu profillerin klinik bulgularla daha güçlü biçimde ilişkilendirilmesini sağlamıştır (Chitko-McKown ve ark., 2021; Sipka ve ark., 2022). Bu yaklaşım, tanının yalnızca tek bir biyobelirtece dayandırılmasını engelleyerek daha bütüncül bir değerlendirme sunmaktadır.

Multiplex sistemlerin bir diğer önemli avantajı, sınırlı örnek hacmiyle çok sayıda parametrenin analiz edilebilmesidir. Bu özellik, özellikle saha koşullarında ve büyük sürü çalışmalarında önemli bir pratiklik sağlamaktadır. Bununla birlikte, bu sistemlerin maliyet, kitler arası varyasyon ve standardizasyon eksikliği gibi bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Bu nedenle elde edilen sonuçların yorumlanmasında yöntemsel farklılıkların dikkate alınması gerekmektedir (Sipka ve ark., 2022).

Moleküler düzeyde ise RT-qPCR (real-time quantitative polymerase chain reaction) gibi yöntemler, sitokin gen ekspresyonunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemler, özellikle doku örnekleri, bronkoalveolar lavaj sıvısı ve hücresel materyallerde sitokin yanıtının moleküler boyutunu ortaya koymaktadır. Atlarda equine asthma üzerine yapılan çalışmalarda, sitokin mRNA düzeyleri ile hastalığın alt tipleri arasında anlamlı ilişkiler bildirilmiş; bu

bulgular, moleküler verilerin hastalık fenotiplendirilmesinde kullanılabileceğini göstermiştir (Feudo ve ark., 2024).

Bununla birlikte, moleküler yöntemlerin ölçtüğü mRNA düzeylerinin her zaman protein düzeylerini doğrudan yansıtmadığı unutulmamalıdır. Post-transkripsiyonel düzenlemeler, protein stabilitesi ve salgılama mekanizmaları gibi faktörler, gen ekspresyonu ile dolaşımdaki sitokin düzeyleri arasında uyumsuzluklara yol açabilmektedir. Bu nedenle RT-qPCR sonuçlarının, protein temelli yöntemler ve klinik bulgularla birlikte yorumlanması gerekmektedir.

Sonuç olarak, interlökinlerin tanısal biyobelirteç olarak etkin biçimde kullanılabilmesi için analitik yöntemlerin tek başına değil, birbirini tamamlayacak şekilde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Protein temelli ölçümler, multiplex analizler ve moleküler yaklaşımların birlikte kullanılması, veteriner biyosağlıkta tanının doğruluğunu ve klinik değerini önemli ölçüde artırmaktadır. Bu bütüncül yaklaşım, interlökin temelli tanısal stratejilerin gelecekte daha yaygın ve güvenilir biçimde uygulanmasının önünü açmaktadır.

7. Klinik Uygulamalar ve Türler Arası Farklılıklar

İnterlökin biyobelirteçlerinin klinik kullanımı, türler arası fizyolojik ve immünolojik farklılıklar nedeniyle tek tip bir yaklaşımla ele alınamaz. Bağışıklık sisteminin organizasyonu, sitokin yanıtının şiddeti ve bu yanıtın klinik yansımaları; tür, yaş, fizyolojik dönem ve çevresel koşullara bağlı olarak önemli değişkenlikler göstermektedir. Bu nedenle interlökin temelli tanısal yaklaşımlar, her tür için özgül biyolojik ve klinik bağlam içinde değerlendirilmelidir (Alluwaimi, 2004).

Sığırlarda mastitis, interlökin çalışmalarının en yoğun olduğu alanlardan biri olup özellikle sürü sağlığı yönetimi açısından önemli bir potansiyel sunmaktadır. Süt örneklerinde interlökin ölçümü, invaziv olmayan bir yöntem olması nedeniyle saha koşullarında uygulanabilirliği artırmakta ve hayvan refahını olumsuz etkilemeden tanısal bilgi sağlamaktadır. Subklinik mastitis olgularında IL-6 düzeylerinin erken dönemde artış göstermesi, klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce bağışıklık sisteminin enfeksiyonu algıladığını düşündürmekte ve bu sitokinin erken tanı açısından değerini ortaya koymaktadır (Sakemi ve ark., 2011). Bu yaklaşım, sürü bazlı tarama ve erken müdahale stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

Köpeklerde ise sepsis ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gibi akut ve hayatı tehdit eden tablolar, interlökinlerin klinik şiddet ve prognozla ilişkisinin en yoğun incelendiği alanlardır. Bu durumlarda IL-6 ve TNF- α düzeylerindeki hızlı artış, bağışıklık yanıtının aşırı aktivasyonunu yansıtmakta ve hastalığın ciddiyeti ile anlamlı ilişki göstermektedir. İnterlökin düzeylerinin seri ölçümleri, yoğun bakım süreçlerinde risk değerlendirmesi ve klinik izlem açısından değerli bilgiler sunabilmektedir (Song ve ark., 2012).

Kedilerde mikobakteriyel enfeksiyonlar gibi kronik ve tanısı güç hastalıklarda, sitokin ve kemokin profillerinin tanısal değeri ortaya konmuştur. Özellikle sitokin profillerinin değerlendirilmesi, enfeksiyonun varlığı ve bağışıklık yanıtının yönü hakkında tamamlayıcı bilgiler sunmakta; bu yaklaşımın zoonotik risklerin değerlendirilmesinde de kullanılabileceği vurgulanmaktadır (O'Halloran ve ark., 2018). Bu

durum, interlökinlerin yalnızca hayvan sağlığı açısından değil, One Health perspektifinde de önem taşıdığını göstermektedir.

Atlardaki solunum yolu hastalıkları, özellikle equine asthma, sitokin biyobelirteçlerinin doku ve bronkoalveolar lavaj sıvısı düzeyinde değerlendirilmesine iyi bir örnek oluşturmaktadır. Bu hastalıklarda sitokin profillerinin analizi, yalnızca tanı koymaya değil, hastalığın farklı fenotiplerinin ayırt edilmesine de katkı sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar, interlökinlerin bu bağlamda hastalığın patofizyolojik alt tiplerini yansıtan biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Feudo ve ark., 2024; Lendl ve ark., 2024).

8. İnterlökinlerin Prognostik ve İzlem Amaçlı Kullanımı

İnterlökinlerin kullanımı yalnızca tanı ile sınırlı değildir; hastalık seyri ve tedavi yanıtının izlenmesinde de önemli bir potansiyele sahip olduğu giderek daha fazla kabul görmektedir. Özellikle akut ve ağır seyirli hastalıklarda interlökin düzeylerindeki erken değişimler, prognoz hakkında klinisyene yol gösterici olabilmektedir. Bu bağlamda interlökinler, hastalığın biyolojik aktivitesini yansıtan dinamik göstergeler olarak değerlendirilmektedir (Dinarello, 2018).

Köpeklerde yapılan sepsis çalışmalarında IL-6 düzeylerinin hastalık şiddeti ve mortalite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. IL-6'daki belirgin artışlar, sistemik inflamasyonun kontrolsüz hâle geldiğini düşündürmekte ve kötü prognoz göstergesi olarak yorumlanabilmektedir. Bu nedenle interlökin düzeylerinin seri izlenmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve klinik kararların yönlendirilmesi açısından değerli bilgiler sunmaktadır (Song ve ark.,

2012). Sürü sağlığı perspektifinden bakıldığında, mastitis gibi yaygın ve ciddi ekonomik kayıplara yol açan hastalıklarda interlökinlerin izlem amacıyla kullanılması, erken müdahale stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. İnterlökin düzeylerindeki değişimlerin tedavi sürecinde izlenmesi, enfeksiyonun kontrol altına alınıp alınmadığının biyolojik düzeyde değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Bu yaklaşım, gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılması ve daha hedefe yönelik tedavi planlarının oluşturulması açısından da büyük önem taşımaktadır (Sakemi ve ark., 2011).

Sonuç olarak interlökinler, veteriner biyosağlıkta yalnızca tanısall biyobelirteçler değil; aynı zamanda prognostik değerlendirme ve klinik izlem araçları olarak da giderek daha fazla ön plana çıkmaktadır. Bu yönüyle interlökin temelli yaklaşımlar, modern veteriner hekimlikte tanı ve tedavi süreçlerinin daha rasyonel, kanıta dayalı ve sürdürülebilir biçimde yönetilmesine katkı sağlamaktadır.

9. Sınırlılıklar ve Standardizasyon Sorunları

Her ne kadar interlökinler güçlü ve umut vadeden biyobelirteçler olarak öne çıksa da, klinik kullanımlarında dikkate alınması gereken bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. İnterlökin temelli tanı yaklaşımlarında karşılaşılan başlıca sorunlar ve bunların klinik yansımaları Tablo 2’de özetlenmiştir. İnterlökin düzeyleri; stres, fizyolojik durum, yaş, gebelik, laktasyon dönemi ve örnekleme zamanı gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Özellikle akut stres yanıtlarının sitokin salınımını tetiklemesi, tek zamanlı ölçümlerin hastalığa özgü olmayan değişimleri yansıtmasına neden olabilmektedir (Alluwaimi, 2004; Dinarello, 2018).

Bu durum, interlökin ölçümlerinin klinik bulgular ve diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır.

Bir diğer önemli sınırlılık, tür-spesifik referans aralıklarının henüz yeterince tanımlanmamış olmasıdır. Türler ve hatta aynı türün farklı ırkları arasında fizyolojik interlökin düzeylerinin değişkenlik göstermesi, saha koşullarında sonuçların yorumlanmasını güçleştirebilmekte ve yanlış değerlendirmelere yol açabilmektedir. Ayrıca kullanılan ölçüm kitleri ve analitik platformlar arasındaki farklılıklar, sonuçların karşılaştırılabilirliğini sınırlamaktadır (Sipka ve ark., 2022).

Tablo 2. İnterlökin temelli tanıda sınırlılıklar ve çözüm yaklaşımları

Sorun alanı	Tanısal etki	Klinik risk	Önerilen yaklaşım
Türler arası biyolojik farklılıklar	Referans aralığı belirsizliği	Yanlış yorum	Tür-spesifik referans veri tabanları
Örnekleme zamanı	Değişken sitokin düzeyleri	Yanlış pozitif/negatif	Seri ölçüm ve zaman standardizasyonu
Ölçüm yöntemleri (ELISA vs multiplex)	Sonuç uyumsuzluğu	Karşılaştırılamaz veri	Yöntem standardizasyonu
Tek biyobelirteç kullanımı	Düşük özgüllük	Eksik tanı	Çoklu biyobelirteç panelleri
Klinik bağlamdan kopuk analiz	Yanlış klinik karar	Tedavi hatası	Klinik + biyokimyasal entegrasyon

Standardizasyon eksikliği, interlökinlerin rutin veteriner tanıda yaygınlaşmasının önündeki temel engellerden biridir. Ölçüm yöntemleri,

örnekleme protokolleri ve raporlama standartlarının henüz tam uyumlu olmaması, elde edilen verilerin klinik pratiğe aktarımını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle interlökin temelli tanısal yaklaşımların daha etkin biçimde uygulanabilmesi için, geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmalar ile güvenilir referans veri tabanlarının oluşturulmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Sipka & Wagner, 2025).

10. Gelecek Perspektifleri

Gelecekte interlökinlerin tanısal kullanımının, tek başına ölçümlerden ziyade çoklu biyobelirteç panelleri ve omik temelli yaklaşımlarla bütünleştirilmesi beklenmektedir. İnterlökin profillerinin metabolomik, proteomik ve transkriptomik verilerle birlikte değerlendirilmesi, hastalıkların biyolojik karmaşıklığını daha doğru biçimde yansıtacak bütüncül tanı modellerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Bu tür entegratif yaklaşımlar, veteriner biyosağlıkta tanının hassasiyetini ve özgüllüğünü artırma potansiyeline sahiptir (Sipka ve ark., 2022).

Bu bağlamda yapay zekâ ve makine öğrenmesi destekli analizlerin, çok boyutlu biyobelirteç verilerinin klinik karara dönüştürülmesinde giderek daha önemli bir rol oynayacağı öngörülmektedir. Büyük veri setlerinden öğrenen algoritmalar sayesinde, interlökin profilleri ile hastalık şiddeti, prognoz ve tedavi yanıtı arasındaki karmaşık ilişkiler daha net biçimde ortaya konabilecektir. Bu gelişmeler, veteriner hekimliğin kanıta dayalı ve öngörücü bir yapıya evrilmesine katkı sağlayabilir.

Ayrıca saha koşullarında hızlı sonuç verebilen point-of-care testlerin geliştirilmesi, interlökinlerin pratik veteriner hekimlikte daha yaygın kullanılmasının önünü açacaktır. Taşınabilir ve kullanıcı dostu test

sistemleri sayesinde, özellikle sürü sağlığı uygulamalarında erken tanı ve hızlı karar alma süreçleri desteklenebilecektir. Bu tür teknolojik gelişmeler, veteriner biyosağlıkta daha erken, daha hassas ve daha kişiselleştirilmiş tanı yaklaşımlarının uygulanmasını mümkün kılabilir.

Sonuç olarak, interlökin temelli biyobelirteç yaklaşımlarının geleceği; standardizasyonun sağlanması, yeni analitik teknolojilerin geliştirilmesi ve disiplinler arası entegrasyonun güçlendirilmesi ile şekillenecektir. Bu doğrultuda atılacak adımlar, veteriner hekimlikte tanı ve izlem süreçlerinin bilimsel temellerini daha da sağlamlaştıracaktır.

11. Sonuç

İnterlökinler, veteriner biyosağlıkta konağın immün yanıtını yansıtan, dinamik ve biyolojik açıdan son derece anlamlı biyobelirteçlerdir. Enfeksiyon, inflamasyon ve doku hasarı gibi süreçlerde gösterdikleri hızlı ve yönlendirici yanıtlar sayesinde, hastalığın yalnızca varlığına değil; şiddetine, evresine ve olası seyrine ilişkin değerli bilgiler sunmaktadırlar. Bu özellikleriyle interlökinler, klasik tanı yaklaşımlarını tamamlayan ve derinleştiren biyolojik göstergeler olarak öne çıkmaktadır.

Bu bölümde ele alınan bulgular, interlökinlerin tek başına ölçümlerden ziyade zaman içinde izlenen profiller hâlinde ve diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirildiğinde gerçek klinik değerine ulaştığını göstermektedir. Akut ve kronik hastalık süreçlerinde pro-enflamatuvar ve düzenleyici interlökinler arasındaki denge, bağışıklık yanıtının yönünü ve yoğunluğunu yansıtarak tanı ve prognoz açısından bütüncül bir bakış sunmaktadır. Bu yaklaşım, veteriner tanının yalnızca “hastalık

mevcut mu?” sorusuna değil, aynı zamanda “nasıl ilerliyor ve nereye evrilebilir?” sorusuna da yanıt vermesini mümkün kılmaktadır.

Özellikle sürü sağlığı yönetimi, yoğun bakım uygulamaları ve kronik enfeksiyonların izlenmesi gibi alanlarda interlökin temelli biyobelirteç yaklaşımları, erken tanı ve hedefe yönelik müdahaleler açısından önemli fırsatlar sunmaktadır. Bununla birlikte, standardizasyon eksiklikleri, tür-spesifik referans aralıklarının sınırlılığı ve yöntemsel farklılıklar gibi unsurlar, bu biyobelirteçlerin rutin klinik kullanıma entegrasyonunda dikkatle ele alınması gereken noktalar olarak varlığını sürdürmektedir.

Gelecekte interlökinlerin tanısal ve prognostik değerinin, çoklu biyobelirteç panelleri, omik yaklaşımlar ve yapay zekâ destekli analizlerle daha da güçleneceği öngörülmektedir. Bu gelişmeler, veteriner biyosağlıkta daha hassas, öngörücü ve kişiselleştirilmiş tanı stratejilerinin uygulanmasına olanak sağlayacaktır.

Sonuç olarak interlökinler, modern veteriner tanının yalnızca destekleyici unsurları değil; hastalığın biyolojik seyrini, bağışıklık sisteminin verdiği yanıtı ve organizmanın iç dengesini anlatan sessiz ama güçlü anlatıcılar olarak değerlendirilmelidir. Bu perspektif, veteriner hekimliğin kanıta dayalı, bütüncül ve sürdürülebilir bir yapıya evrilmesine katkı sağlayacak temel yaklaşımlardan biri olarak görülmektedir.

KAYNAKÇA

- Alluwaimi, A. M. (2004). The cytokines of bovine mammary gland: Prospects for diagnosis and therapy. *Research in Veterinary Science*, 77(3), 211–222.
- Bertuglia, A., Pagliara, E., Grego, E., Ricci, A., & Brkljaca-Bottegaro, N. (2016). Pro-inflammatory cytokines and structural biomarkers are effective to categorize osteoarthritis phenotype and progression in Standardbred racehorses over five years of racing career. *BMC veterinary research*, 12(1), 246.
- Chitko-McKown, C. G., Fox, J. M., Miller, L. C., & Riggs, P. K. (2021). Detection of bovine inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α with a multiplex electrochemiluminescent assay platform. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 236, 110235.
- Dinarello, C. A. (2009). Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology*, 27, 519–550.
- Dinarello, C. A. (2018). Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunological Reviews*, 281(1), 8–27.
- Feudo, C. M. L., Stucchi, L., Tessari, R., et al. (2024). Cytokine mRNA expression in the bronchoalveolar lavage cells from horses affected by different equine asthma subtypes. *Journal of Equine Veterinary Science*, 135, 105049.
- Franzoni, G., et al. (2024). Cytokines as potential biomarkers for the diagnosis of *Mycobacterium bovis* infection in Mediterranean buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1512571.
- Grebenciucova, E., & VanHaerents, S. (2023). Interleukin 6: At the interface of human health and disease. *Frontiers in Immunology*, 14, 1255533.
- Heinrich, P. C., Castell, J. V., & Andus, T. (1990). Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochemical Journal*, 265(3), 621–636.
- Lendl, L., & Barton, A. K. (2024). Equine asthma diagnostics: Review of influencing factors and difficulties in diagnosing subclinical disease. *Animals*, 14(23), 3504.
- Lopez-Castejon, G., & Brough, D. (2011). Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 22(4), 189–195.

- Iyer, S. S., & Cheng, G. (2012). Role of interleukin-10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Critical Reviews in Immunology*, 32(1), 23–63.
- Murakami, M., Kamimura, D., & Hirano, T. (2019). Pleiotropy and specificity: Insights from the interleukin 6 family of cytokines. *Immunity*, 50(4), 812–831.
- O'Halloran, C., McCulloch, L., Rentoul, L., Alexander, J., Hope, J., & Gunn-Moore, D. (2018). Cytokine and chemokine concentrations as biomarkers of feline mycobacteriosis. *Scientific Reports*, 8, 17314.
- Puppel, K., et al. (2024). Assessing the usefulness of interleukin-8 as a biomarker for udder inflammation in dairy cows. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(20), 11129.
- Richter, K. R., Nasr, A. N., & Mexas, A. M. (2018). Cytokine concentrations measured by multiplex assays in canine peripheral blood samples. *Veterinary Pathology*, 55(1), 53-67.
- Sakemi, Y., Tamura, Y., & Hagiwara, K. (2011). Interleukin-6 in quarter milk as a further prediction marker for bovine subclinical mastitis. *Journal of Dairy Research*, 78(1), 118–121.
- Saraiva, M., & O'Garra, A. (2010). The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nature Reviews Immunology*, 10(3), 170–181.
- Sipka, A., & Wagner, B. (2025). Fluorescent bead-based multiplex assays improve serological disease diagnostics and have potential of identifying sensitive immune biomarkers for maintaining health and performance. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 263(S1), S33–S44.
- Sipka, A., Wagner, B., et al. (2022). Development of a bead-based multiplex assay to quantify bovine interleukin-10, tumor necrosis factor- α , and interferon- γ concentrations in plasma and cell culture supernatant. *JDS Communications*, 3(5), 362–367.
- Song, R., Kim, J., Yu, D., Park, C., & Park, J. (2012). Kinetics of IL-6 and TNF- α changes in a canine model of sepsis induced by endotoxin. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 146(2), 143–149.

BÖLÜM 3

BİTKİSEL KÖKENLİ ANTİ-İNFLAMATUVAR AJANLARIN TÜMÖR BASKILAYICI ETKİLERİ

Öğr. Gör. Ercan OĞUZ¹, Doç. Dr. Fikret TÜRKAN²

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18133879>

¹ Iğdır Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Anabilim Dalı, Çevre Sağlığı Programı, Iğdır, Türkiye, ercanoguz9005@gmail.com, Orcid: 0000-0002-8737-9986

² Iğdır Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Iğdır, Türkiye. fikret.turkan@igdir.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-0538-3157

1. Giriş

İnflamasyon, canlı organizmanın doku hasarı, enfeksiyon veya çevresel stres etkenlerine karşı geliştirdiği doğal bir savunma yanıtıdır. Normal koşullarda koruyucu nitelikte olan bu süreç, genellikle hasarın giderilmesi ve iyileşmenin başlamasıyla birlikte sona erer. Ancak inflamatuvar yanıtın uzun süre devam etmesi, hücresel stresin artmasına, oksidatif dengenin bozulmasına ve bağışıklık sisteminin farklı bileşenleri arasında düzensiz sinyalleşmeye neden olabilir. Bu durum, özellikle kronik inflamasyonun birçok kanser türünün oluşumunda ve ilerlemesinde temel bir risk faktörü olarak değerlendirilmesine yol açmıştır (Coussens ve Werb, 2022). Son yıllarda yapılan çalışmalar, kronik inflamasyonun tümör mikroçevresini değiştirerek kanser hücrelerinin büyümesini, anjiyogenez sürecini ve metastatik yayılımı kolaylaştırdığını göstermektedir (Greten ve Grivennikov, 2019).

Bu çerçevede, inflamasyonun baskılanmasına yönelik stratejiler kanserin önlenmesi ve tedavisinde önemli bir araştırma alanı hâline gelmiştir. Bitkisel kaynaklı bileşikler, sahip oldukları fenolik maddeler, flavonoidler, terpenler ve çeşitli sekonder metabolitler sayesinde uzun yıllardır anti-inflamatuvar etkileriyle dikkat çekmektedir. Bu doğal bileşiklerin pek çoğu, pro-inflamatuvar sinyalleri azaltma, oksidatif stresle mücadele etme ve bağışıklık hücrelerinin işlevlerini düzenleme gibi bir dizi biyolojik etki göstermektedir (García-Lafuente ve ark. 2020). Ayrıca son dönem literatürü, bitkisel kökenli anti-inflamatuvar ajanların tümör baskılayıcı etkilerinin yalnızca inflamasyon kontrolüyle sınırlı olmadığını; aynı zamanda hücre döngüsünü düzenleme, apoptozu destekleme ve kanser hücrelerinin yayılma kapasitesini sınırlama gibi

çok yönlü mekanizmalar içerdiğini ortaya koymaktadır (Kumar ve Pandey, 2022). Deneysel çalışmalar, özellikle flavonoid ve polifenol türevlerinin kolon ve meme kanseri hücre hatlarında G2/M fazında hücre döngüsü duraksamasına yol açtığını; kaspaz aracılı apoptotik yanıtı güçlendirerek tümör hücre proliferasyonunu baskıladığını göstermektedir.

Doğal ürünlerin bu çok işlevli yapısı, bitkisel bileşikler kanser biyolojisi alanında hem tamamlayıcı hem de yardımcı tedavi seçenekleri arasında önemli bir konuma taşımaktadır. Nitekim pek çok kültürde geleneksel tıbbi uygulamalarda kullanılan bitkilerin, modern farmakolojik araştırmalarla birlikte tümör gelişimini baskılayıcı potansiyelleri yeniden değerlendirilmektedir. Bitkilerin sahip olduğu metabolit çeşitliliği, kimyasal zenginlikleri ve düşük yan etki profilleri, onları yeni nesil terapötik ajanların geliştirilmesinde cazip bir kaynak hâline getirmektedir (Tsao, 2022). Bu özellikler, bitkisel bileşiklerin yalnızca semptomatik rahatlama sağlamanın ötesinde, tümör mikroçevresi ve hücrel sinyal yolları üzerinde düzenleyici etkiler gösterebilen bütüncül yaklaşımlar sunmasına olanak tanımaktadır.

Bu bağlamda, bitkisel kökenli anti-inflamatuvar bileşiklerin tümör biyolojisi üzerindeki etkilerinin anlaşılması, yalnızca farmasötik ürünlerin geliştirilmesine katkı sunmakla kalmayıp; inflamasyon-kanser ekseninin çok katmanlı biçimde modüle edilmesine dayalı alternatif ve tamamlayıcı tedavi stratejilerinin bilimsel temellerinin oluşturulmasına da olanak sağlamaktadır. Bu bölümde, bitkisel anti-inflamatuvar maddelerin temel özellikleri, inflamasyon üzerindeki etkileri ve tümör

baskılayıcı potansiyelleri, inflamasyon–kanser eksenini bağlamında bütüncül bir bakış açısıyla ele alınacaktır.

2. İnflamasyon ve Kanser Arasındaki Genel İlişki

İnflamasyon, canlı organizmanın doku hasarı, enfeksiyon veya toksik etmenlere karşı geliştirdiği temel savunma mekanizmalarından biridir. Akut inflamasyon, genellikle kısa süreli olup iyileşmeyi destekleyen fizyolojik bir süreçtir. Buna karşın inflamatuvar yanıtın uzun süre devam etmesi, yani kronik hâle gelmesi, dokularda sürekli bir stres ortamı yaratarak hücresel DNA hasarının artmasına, genetik mutasyonların birikmesine ve doku bütünlüğünün bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle kronik inflamasyon, günümüzde kanser gelişiminin önemli biyolojik belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (Grivennikov ve ark., 2010).

Kronik inflamasyonun tümör oluşumunu desteklemesindeki temel faktörlerden biri, inflamatuvar hücreler tarafından üretilen sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve serbest radikallerin tümör mikroçevresini şekillendirmesidir. Bu moleküller, hücre proliferasyonunu artırabilir, apoptozu baskılayabilir ve anjiyogenezi uyarak tümörün beslenmesini kolaylaştırabilir. Özellikle IL-6, TNF- α ve IL-1 β gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin kanserle ilişkili sinyal yollarını aktive ederek tümör büyümesini hızlandırdığı gösterilmiştir (Taniguchi ve Karin, 2018). Bunun yanında, inflamatuvar süreçlerde üretilen reaktif oksijen türleri, DNA üzerinde oksidatif hasara neden olarak mutasyon riskini artırmakta ve kanser için bir hazırlayıcı zemin oluşturmaktadır (Reuter ve ark., 2010).

Tümör mikroçevresinin inflamatuvar yapısı sadece tümör gelişimini kolaylaştırmakla kalmamakta, aynı zamanda bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanıma ve yok etme kapasitesini de zayıflatmaktadır. Makrofajların M2 fenotipine yönelmesi, tümörle ilişkili fibroblastların aktive olması ve immün baskılayıcı sitokinlerin artması, kanser hücrelerinin bağışıklık denetiminden kaçmasına yardımcı olmaktadır. Bu nedenle inflamasyon hem tümör başlangıcında hem de ilerleyişinde çok yönlü bir itici güç olarak değerlendirilmektedir (Mantovani ve ark., 2022).

3. Bitkisel Kaynaklı Bileşiklerin Önemi

Bitkiler, binlerce yıldır hem geleneksel tedavi uygulamalarında hem de modern farmasötik araştırmalarda değerli doğal kaynaklar olarak kabul edilmektedir. Bitkilerin yapısında bulunan fenolik bileşikler, flavonoidler, terpenoidler, alkaloidler ve çeşitli glikozit formları gibi sekonder metabolitler; anti-inflamatuvar, antioksidan ve antikanser özellikleri nedeniyle geniş bir biyolojik etki yelpazesi sunmaktadır. Bu bileşikler, bitkilerin kendi savunma sistemlerinin bir parçası olarak üretilmekte, ancak insan sağlığı açısından da önemli terapötik potansiyellere sahip olmaktadır (Panche ve ark., 2016).

Bitkisel kökenli bileşiklerin öneminin temel nedenlerinden biri, çok işlevli biyolojik etkiler gösterebilmeleridir. Tek bir fitokimyasal bileşik, aynı anda hem inflamatuvar yanıtı düzenleyebilir hem serbest radikalleri nötralize edebilir hem de hücrel sinyal mekanizmalarını etkileyerek hastalık süreçlerini olumlu yönde modüle edebilir. Örneğin polifenoller hem oksidatif stresin azaltılmasında hem de pro-inflamatuvar sinyallerin baskılanmasında önemli rol oynayan doğal moleküllerdir (Quideau ve

ark., 2011). Bu geniş biyolojik etki alanı, bitkisel bileşikler özellikle inflamasyonun ve kansere bağlı hücresel hasarın azaltılmasında değerli bir seçenek hâline getirmektedir.

Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik araştırmalar, bitkisel bileşiklerin kanser gelişimini etkileyen pek çok moleküler yolu düzenleyebildiğini ortaya koymuştur. Flavonoidlerin tümör hücrelerinin proliferasyonunu azaltabildiği, apoptotik mekanizmaları destekleyebildiği ve tümör mikroçevresindeki inflamatuvar etkileşimi zayıflatabildiği bildirilmektedir (Khalifa ve ark., 2022). Doğal ürünlerin bu özellikleri, onları yalnızca tamamlayıcı tıp alanında değil, aynı zamanda modern ilaç geliştirme süreçlerinde de stratejik bir kaynak hâline getirmiştir.

Bitkisel bileşiklerin bir diğer önemli avantajı, genellikle sentetik ilaçlara kıyasla daha düşük yan etki profiline sahip olmalarıdır. Pek çok doğal ürün, biyoyumluluk özellikleri sayesinde daha güvenli kabul edilmekte ve uzun süreli kullanıma daha uygun bulunabilmektedir. Bunun yanı sıra, bitkisel metabolitlerin kimyasal çeşitliliği, araştırmacılara yeni terapötik moleküllerin keşfi için geniş bir yapı havuzu sunmaktadır (Atanasov ve ark., 2021). Nitekim günümüzde kullanılan ilaçların önemli bir bölümü ya doğrudan bitkilerden elde edilmekte ya da bitkisel bileşiklerden türetilmiş yarı sentetik formlar içermektedir.

3.1. Bitkilerde Bulunan Anti-İnflamatuvar Bileşiklere Genel Bakış

Bitkiler, savunma ve adaptasyon süreçlerinin bir parçası olarak çok çeşitli kimyasal bileşikler üretirler. Bu bileşiklerin önemli bir bölümü, insan sağlığı açısından anti-inflamatuvar etki göstermeleri nedeniyle bilimsel araştırmaların odağı hâline gelmiştir. Bitkisel anti-inflamatuvar

bileşikler çoğunlukla fenolik maddeler, flavonoidler, terpenoidler, alkaloidler ve iridoid glikozitlerden oluşur. Bu moleküllerin çoğu, inflamasyonda rol alan sitokinlerin üretimini düzenleme, oksidatif stresin azaltılması ve hücresel sinyal mekanizmalarının dengelenmesi gibi süreçlere katkıda bulunmaktadır (Ferreira ve ark., 2020).

Fenolik bileşikler, bitkilerde en yaygın bulunan anti-inflamatuvar gruplardan biridir. Flavonoidler, fenolik asitler, stilbenler ve tanenler gibi alt sınıfları kapsayan bu bileşikler, inflamatuvar yanıtı tetikleyen enzimlerin ve transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini azaltarak etkilerini gösterir. Örneğin flavonoidler, NF- κ B ve MAPK gibi yolakların aşırı aktivasyonunu baskılayarak pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltabilmektedir (Panche ve ark., 2016). Bu özellikleri, flavonoidleri hem inflamasyon hem de inflamasyonla ilişkili tümör oluşumunun kontrolünde önemli doğal ajanlar hâline getirmektedir. Bu bileşiklerin ortak özelliği, NF- κ B, MAPK ve COX/LOX yolakları üzerinden inflamasyon, oksidatif stres ve hücre proliferasyonunu eş zamanlı olarak modüle edebilmeleridir.

Terpenoidler ve uçucu yağ bileşenleri de bitkilerin anti-inflamatuvar etkilerinden sorumlu önemli moleküller arasındadır. Monoterpenler, seskiterpenler ve triterpenler, genellikle bitkilerin aroma profillerini oluşturmalarının yanı sıra bağışıklık yanıtını düzenleyici özellikler taşırlar. Özellikle boswellik asit, kurkumin ve gingerol gibi terpenoid yapılar, COX ve LOX gibi inflamatuvar enzimleri baskılayarak öne çıkmaktadır (Salehi ve ark. 2019).

Bitkilerde daha az miktarda bulunan alkaloidler ve iridoid glikozitler de anti-inflamatuvar etki açısından dikkate değer bileşiklerdir. Alkaloidler,

özellikle makrofaj aktivitesi ve nitrik oksit üretimi üzerinde düzenleyici etkiye sahip olabilirken; iridoidler, oksidatif stres yanıtının azalmasına ve inflamatuvar mediyatörlerin baskılanmasına katkıda bulunabilmektedir (Ghisalberti, 2020).

3.2. Bitkisel Sekonder Metabolitlerin Temel Özellikleri

Bitkisel sekonder metabolitler, bitkilerin büyüme ve gelişim için zorunlu olmayan ancak çevresel streslere, patojenlere ve herbivorlara karşı koruyucu işlevler üstlenen biyolojik bileşiklerdir. Bu maddeler, bitkilerin hayatta kalma stratejilerinin önemli bir parçasını oluşturmakta ve kimyasal çeşitlilikleri nedeniyle insan sağlığı açısından dikkat çekici biyolojik aktiviteler sunmaktadır. Fenolik bileşikler, flavonoidler, terpenoidler, alkaloidler ve glikozitler gibi geniş bir yelpazeye yayılan bu metabolitler, anti-inflamatuvar, antioksidan ve antikanser etkileriyle öne çıkmaktadır (Isah, 2019).

Sekonder metabolitlerin temel özelliklerinden biri, yapısal çeşitliliklerinin yüksek olmasıdır. Bu zenginlik, bitkilerin farklı çevresel koşullara uyum sağlamasına olanak tanırken; farmakolojik araştırmalar açısından da yeni moleküller için geniş bir keşif alanı yaratmaktadır. Örneğin fenolik bileşikler aromatik halkalara sahip yapılarıyla radikal süpürücü yetenek gösterirken, terpenoidler izopren birimlerinden oluşmuş esnek yapılarıyla çok çeşitli biyolojik hedeflerle etkileşime girebilmektedir (Cheynier ve ark., 2013). Bu çeşitlilik, sekonder metabolitlerin hem inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde hem de tümör baskılayıcı mekanizmalarda çoklu etki göstermelerine olanak tanır.

Bir diğer önemli özellik, sekonder metabolitlerin genellikle bitkinin savunma mekanizmalarıyla ilişkili olarak üretildiğidir. Bitkiler patojen saldırısı, UV ışığı, kuraklık veya mekanik yaralanma gibi stres faktörlerine maruz kaldığında, bu bileşiklerin sentezi belirgin şekilde artabilmektedir. Bu durum, sekonder metabolitlerin biyolojik etkinliğinin tesadüfi değil adaptif bir süreç olduğunu göstermektedir. Aynı mekanizmalar, bu bileşiklerin insan vücudunda da oksidatif stres ve inflamasyon gibi süreçlere karşı koruyucu etki gösterebilmesini açıklar (Pichersky ve Lewinsohn, 2011).

Sekonder metabolitlerin terapötik açıdan önemli bir diğer yönü de çoğu zaman birden fazla biyolojik yol üzerinde eşzamanlı etki gösterebilmeleridir. Bir flavonoid hem serbest radikalleri nötralize edebilir, inflamatuvar enzimleri baskılayabilir hem de hücre döngüsünü düzenleyebilir. Bu çok işlevlilik, onları modern farmakoloji açısından değerli doğal bileşikler hâline getirmekte; aynı zamanda bitkisel kökenli tedavi yaklaşımlarının bilimsel temelini güçlendirmektedir (Atanasov ve ark., 2021).

3.3. Anti-İnflamatuvar Potansiyeli Olan Başlıca Bitki Grupları

Bitkilerin anti-inflamatuvar potansiyeli büyük ölçüde içeriklerinde bulunan fenolik bileşikler, flavonoidler, terpenoidler, alkaloidler ve iridoid glikozitler gibi biyolojik olarak aktif moleküllerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle belirli botanik gruplar, ürettikleri metabolit çeşitliliği nedeniyle anti-inflamatuvar çalışmalarında öne çıkmaktadır. Özellikle Lamiaceae, Asteraceae, Fabaceae, Scrophulariaceae ve Zingiberaceae familyaları, büyük ölçüde anti-

inflamatuvar ve antioksidan özellik taşıyan bileşikler içerdiklerinden sıklıkla araştırılmaktadır (Sharifi-Rad ve ark., 2018).

Lamiaceae (ballıbabagiller) familyası, rosmarinik asit, karnozik asit, luteolin ve çeşitli uçucu yağ bileşenleri gibi güçlü anti-inflamatuvar moleküller içermektedir. Bu familyaya ait *Rosmarinus officinalis* (biberiye), *Salvia officinalis* (adaçayı) ve *Thymus vulgaris* (kekik) gibi türler hem geleneksel tıpta hem de modern farmakolojik araştırmalarda sıkça değerlendirilmektedir. Araştırmalar, Lamiaceae türlerinin özellikle COX ve LOX gibi inflamatuvar enzimlerin baskılanmasında etkili olduğunu göstermektedir (de Oliveira ve ark., 2019).

Asteraceae (papatyagiller) familyası da anti-inflamatuvar bileşikler bakımından oldukça zengindir. *Matricaria chamomilla* (papatya), *Arnica montana* ve *Calendula officinalis* gibi türler, flavonoidler ve seskiterpen laktonlar içermeleri nedeniyle inflamasyon modülasyonunda önemli rol oynar. Seskiterpen laktonların TNF- α ve IL-1 β gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltabildiği bildirilmiştir (Negri, 2020).

Zingiberaceae (zencefilgiller) familyası ise özellikle *Zingiber officinale* (zencefil) ve *Curcuma longa* (zerdeçal) gibi tıbbi bitkileriyle dikkat çeker. Kurkumin, gingerol ve shogaol gibi terpenoid yapılar, geniş anti-inflamatuvar etkileriyle bilinmektedir. Kurkuminin NF- κ B sinyal yollarını baskılayarak inflamatuvar yanıtı azaltmada etkili olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (Kumar ve ark., 2021).

Scrophulariaceae familyası da iridoid glikozitler bakımından zengin olup bu bileşiklerin hem antioksidan hem de anti-inflamatuvar etkileri

bilimsel araştırmalarla desteklenmiştir. *Scrophularia* türleri, özellikle kronik inflamasyonla ilişkili hastalıklarda potansiyel terapötik adaylar arasında değerlendirilmektedir (Ghorbani ve Esmaeilzadeh, 2017).

4. Temel Bileşikler ve Genel Etkileri

Anti-inflamatuvar özellik gösteren tıbbi bitkilerin biyolojik aktiviteleri, büyük ölçüde içeriklerinde bulunan temel fitokimyasallardan kaynaklanmaktadır. Bu bileşikler arasında fenolik bileşikler, flavonoidler, terpenoidler, alkaloidler ve iridoid glikozitler en önemli grupları oluşturur. Her bir bileşik sınıfı, inflamatuvar sürecin farklı aşamalarında etkili olabilen özgün mekanizmalara sahiptir. Bu nedenle bitkisel bileşiklerin çok yönlü biyolojik etkileri, onları inflamasyonun düzenlenmesinde ve tümör gelişiminin önlenmesinde önemli doğal ajanlar hâline getirmektedir.

Fenolik bileşikler, bitkilerde en yaygın bulunan anti-inflamatuvar moleküllerden biridir. Bu gruba ait flavonoidler, fenolik asitler ve tanenler; serbest radikallerin temizlenmesi, pro-inflamatuvar sitokinlerin baskılanması ve inflamatuvar enzimlerin inhibisyonu gibi çoklu etkiler göstermektedir. Örneğin quercetin, luteolin ve apigenin gibi flavonoidler, NF- κ B ve MAPK sinyal yollarını modüle ederek inflamatuvar süreçlerin aşırı aktivasyonunu sınırlayabilmektedir (Panche ve ark., 2016). Bu özellikleri, flavonoidleri hem antioksidan hem de anti-inflamatuvar araştırmalarda kritik bir konuma taşımaktadır.

Terpenoidler ise monoterpenlerden triterpenlere kadar geniş bir yapısal çeşitlilik sunar. Kurkumin, boswellik asit, gingerol ve karvakrol gibi terpenoid yapılar, inflamasyonda rol alan COX ve LOX enzimlerinin

inhibisyonunda etkili olup aynı zamanda oksidatif stres belirteçlerini azaltabilmektedir. Kurkuminin özellikle NF- κ B aktivitesini baskıladığı ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini düşürdüğü çok sayıda çalışmada doğrulanmıştır (Kumar ve ark., 2021). Benzer şekilde boswellik asitler, romatizmal hastalıklar ve kronik inflamasyon modellerinde belirgin iyileşme sağlamaktadır.

İridoid glikozitler de bitkisel anti-inflamatuvar bileşikler arasında önemli bir gruptur. Bu bileşikler, özellikle *Scrophularia*, *Plantago* ve *Harpagophytum* türlerinde yüksek düzeyde bulunur. Iridoidlerin inflamasyonda etkili olan nitrik oksit (NO) üretimini azaltabildiği ve oksidatif stresi sınırlayabildiği çeşitli deneysel modellerde gösterilmiştir (Ghisalberti, 2020). Ayrıca bağışıklık hücreleri üzerinde düzenleyici etkiler göstererek inflamatuvar yanıtın hafifletilmesine katkıda bulunurlar.

Bitkilerde daha az miktarda bulunan alkaloidler de anti-inflamatuvar potansiyele sahiptir. Bu bileşikler, genellikle makrofaj aktivitesinin modülasyonu, inflamatuvar mediyatörlerin baskılanması ve hücre içi sinyal mekanizmalarının düzenlenmesi yoluyla etkilerini gösterirler. Berberin ve matrinin gibi alkaloidler, özellikle IL-1 β ve TNF- α üretimini azaltmada etkili bulunmuştur (Imenshahidi ve Hosseinzadeh, 2019).

5. Bitkisel Ajanların Kullanım Alanlarına Genel Bakış

Bitkisel ajanlar, içeriklerindeki zengin fitokimyasal bileşiklerin çok yönlü biyolojik aktiviteleri sayesinde modern tıp, geleneksel tedavi sistemleri ve farmasötik ürün geliştirme süreçlerinde geniş bir kullanım alanına sahiptir. Fenolik bileşikler, flavonoidler, terpenoidler, alkaloidler

ve glikozitler gibi doğal moleküller; anti-inflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal, antiproliferatif ve immünmodülatör özellikleri nedeniyle çeşitli klinik ve prelinik uygulamalarda değerlendirilmektedir (Atanasov ve ark., 2021). Bu çok yönlü etki profili, bitkisel ajanların hem tek başına hem de konvansiyonel tedavilerle kombinasyon hâlinde kullanılmasını mümkün kılmaktadır.

Anti-inflamatuvar bitkisel ajanlar özellikle *komplementer ve integratif tıp* uygulamalarında yaygın olarak tercih edilmektedir. Örneğin zerdeçal, zencefil, papatya ve kekik gibi bitkiler, inflamasyona bağlı ağrı, eklem rahatsızlıkları, sindirim sistemi problemleri ve bağışıklık sistemi dengesizliklerinin giderilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanların antioksidan kapasitesi sayesinde oksidatif stresin azaltılması da birçok kronik hastalık yönetiminde ek fayda sağlayabilmektedir (Sharifi-Rad ve ark., 2018).

Tıbbi bitkiler, farmasötik endüstride de önemli bir ham madde kaynağıdır. Birçok modern ilaç, doğrudan bitkisel bileşiklerden elde edilmekte veya bu bileşiklerden esinlenilerek yarı sentetik formlar geliştirilmiştir. Bitkisel sekonder metabolitlerin kimyasal çeşitliliği, yeni moleküler hedeflere yönelik ilaç geliştirme çalışmalarında geniş bir keşif alanı sunmaktadır. Örneğin flavonoidlerin tümör baskılayıcı potansiyeli, kanser tedavisinde yardımcı ajanların geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Ghosh ve Scheepens, 2021).

Bitkisel ajanların önemli kullanım alanlarından biri de *diyet takviyeleri* ve *fonksiyonel gıdalardır*. Polifenoller, karotenoidler ve uçucu yağlar gibi bileşikler, bağışıklığın desteklenmesi, metabolik dengenin korunması ve kronik hastalık riskinin azaltılması amacıyla takviye

formülasyonlarında yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu ürünler, genel sağlığın desteklenmesine yönelik popülasyon düzeyinde geniş bir kabul görmektedir (Van Breda ve de Kok, 2018). Bununla birlikte bitkisel ajanların konvansiyonel tedavilerle birlikte kullanımında doz, etkileşim ve standardizasyon konularının mutlaka klinik gözetim altında değerlendirilmesi gerekmektedir.

5.1. Bitkisel Ajanların Araştırmalarda Kullanımı

Bitkisel ajanlar, sahip oldukları geniş fitokimyasal çeşitlilik ve çok yönlü biyolojik aktiviteler sayesinde biyomedikal ve farmasötik araştırmalarda önemli bir çalışma alanı hâline gelmiştir. Anti-inflamatuvar, antioksidan, antiproliferatif ve immünmodülatör özelliklere sahip doğal bileşikler, özellikle kronik hastalıkların mekanizmalarının anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından değerli model moleküller olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalar, bitkisel bileşiklerin hem temel bilim hem de uygulamalı araştırmalarda farklı düzeylerde kullanılabildiğini göstermektedir (Atanasov ve ark., 2021).

Laboratuvar ölçeğinde yürütülen in vitro çalışmalar, bitkisel ekstraktların ve saflaştırılmış bileşiklerin hücre bazlı modellerdeki etkilerini değerlendirmede önemli rol oynamaktadır. Anti-inflamatuvar araştırmalarda özellikle makrofaj hücre hatlarında (RAW 264.7 gibi) lipopolisakkarit (LPS)-indüklenmiş inflamasyon modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu modeller aracılığıyla sitokin salınımı, nitrik oksit üretimi, ROS düzeyleri ve inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonu gibi parametreler analiz edilmektedir. Örneğin flavonoidlerin NF- κ B ve MAPK yolları üzerindeki baskılayıcı etkileri

hücrel modellerde ayrıntılı şekilde ortaya konmuştur (Ghasemzadeh ve ark., 2018).

İn vivo araştırmalar ise bitkisel ajanların biyoyararlanımı, metabolizması ve sistemik etkileri hakkında daha kapsamlı bilgi elde edilmesini sağlar. Fare ve sıçan modelleri, özellikle akut ve kronik inflamasyonun taklit edildiği deneysel tasarımlarda yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bu modellerde, ödem oluşumu, doku hasarı, oksidatif stres belirteçleri ve sitokin düzeyleri gibi parametreler üzerinden bitkisel bileşiklerin etkinliği değerlendirilmektedir. Örneğin kurkuminin kronik inflamasyon modellerinde TNF- α ve IL-6 düzeylerini anlamlı şekilde azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Kumar ve ark., 2021).

Araştırmalarda kullanılan bir diğer yaklaşım ise in silico yöntemlerdir. Moleküler modelleme, docking ve dinamik simülasyon teknikleri; bitkisel bileşiklerin inflamasyon ve kanserle ilişkili hedef proteinlerle etkileşim potansiyelini tahmin etmekte büyük kolaylık sağlar. Bu yöntemler, deneysel çalışmaların yönlendirilmesine yardımcı olup yeni farmakolojik adayların belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Lagunin ve ark., 2020).

Bitkisel ajanlar ayrıca farmasötik formülasyon çalışmalarında da değerlendirilmektedir. Nanopartiküller, liposomlar ve polimerik taşıyıcı sistemler gibi modern ilaç taşıma platformları, doğal bileşiklerin çözünürlüğünü, kararlılığını ve biyoyararlanımını artırmak amacıyla sıkça kullanılmaktadır. Bu tür yenilikçi yaklaşımlar, özellikle düşük çözünürlüğe sahip kurkumin gibi bileşiklerin terapötik etkinliğini artırmak için umut vaat etmektedir (Yallapu ve ark., 2019).

5.2. Bitkisel Ajanların Tamamlayıcı Tedavi Yaklaşımlarındaki Yeri

Bitkisel ajanlar, sahip oldukları biyolojik olarak aktif bileşikler sayesinde tamamlayıcı ve integratif tıp uygulamalarında uzun yıllardır önemli bir yer tutmaktadır. Modern tıbbın gelişmesine rağmen bitkisel tedavilerin kullanımının artmaya devam etmesi, bu ajanların hem yüksek hasta kabulü hem de çok yönlü farmakolojik etkileri ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle kronik inflamasyonla ilişkili hastalıkların yönetiminde, anti-inflamatuvar bitkisel ürünler tamamlayıcı tedavi yaklaşımının temel bileşenleri arasında değerlendirilmektedir (World Health Organization, 2019).

Tamamlayıcı tedavilerde bitkisel ajanların en önemli avantajlarından biri, inflamatuvar yanıtın birden fazla bileşenini eş zamanlı olarak etkileyebilmeleridir. Flavonoidler, terpenoidler ve polifenoller gibi bileşikler hem pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltmakta hem de oksidatif stres düzeylerini düşürerek hücrel hasarı sınırlamaktadır. Örneğin kurkumin, zencefil bileşikler ve rosmarinik asit içeren preparatların çeşitli klinik çalışmalarda eklem ağrısı, romatoid artrit, sindirim sistemi inflamasyonu ve metabolik sendrom gibi durumlarda semptomları hafifletmeye yardımcı olduğu bildirilmektedir (Daily ve ark., 2016).

Tamamlayıcı tedavinin bir diğer önemli yönü, bitkisel ürünlerin konvansiyonel tıbbi tedavilerle birlikte kullanıldığında potansiyel sinerjik etkiler gösterebilmesidir. Bazı bitkisel ajanlar, kemoterapi veya antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanıldığında tedavi etkinliğini artırabilir veya ilaçların neden olduğu oksidatif stresi azaltabilir. Örneğin flavonoidlerin kemoterapötik ilaçların etkinliğini destekleyebileceği ve

tedavi sırasında gelişen inflamatuvar yanıtı azaltabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Kawabata ve ark., 2019). Ancak bu tür kombinasyonların mutlaka klinik gözetim altında uygulanması gerektiği vurgulanmaktadır.

Bitkisel ajanların tamamlayıcı tıpta kullanımını destekleyen bir diğer unsur da hasta uyumunun yüksek olmasıdır. Bitkisel tedaviler genellikle daha doğal ve daha az yan etkiye sahip seçenekler olarak algılanmakta; bu da özellikle kronik hastalığa sahip bireylerde bu ürünlere yönelimi artırmaktadır. Bununla birlikte, bitkisel ürünlerin standardizasyonu, dozaj doğruluğu ve güvenlik değerlendirmesi konularında dikkatli olunması, ürünler arasındaki bileşim farklılıkları nedeniyle oldukça önemlidir (Posadzki ve ark., 2013).

6. Sonuç

Bitkisel kökenli anti-inflamatuvar ajanlar, sahip oldukları zengin fitokimyasal içerik ve çok yönlü biyolojik etkiler sayesinde modern tedavi yaklaşımlarının önemli bir bileşeni hâline gelmiştir. Bu ajanların hem inflamasyonun temel mekanizmalarını düzenleyebilmesi hem de oksidatif stres kaynaklı hücresel hasarı azaltabilmesi, onları çeşitli hastalıkların yönetiminde değerli bir seçenek yapmaktadır. Özellikle kronik inflamasyonun tümör gelişimiyle yakın ilişkili olması, bitkisel bileşiklerin tümör baskılayıcı potansiyelini daha da ön plana çıkarmaktadır.

Bitkisel ajanların dikkat çekici yönlerinden biri, çoğu zaman birden fazla biyolojik hedefe aynı anda etki edebilmeleridir. Bu çoklu etki profili, inflamatuvar sürecin farklı aşamalarının eş zamanlı olarak kontrol altına

alınmasına olanak tanır. Aynı zamanda düşük yan etki profilleri ve doğal kökenleri, bu bileşiklere yönelik ilgiyi artırmakta hem araştırmacılar hem de klinisyenler için potansiyel bir tamamlayıcı tedavi seçeneği sunmaktadır.

Bununla birlikte bitkisel ürünlerin terapötik potansiyelinin tam olarak ortaya konulabilmesi için standardizasyon, güvenlik değerlendirmeleri ve kapsamlı klinik araştırmalar büyük önem taşımaktadır. Bitkisel bileşiklerin farmakokinetik özelliklerinin ve etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, bu ajanların modern tıpta daha sistematik şekilde kullanılmasına katkı sağlayacaktır.

Genel olarak bakıldığında, bitkisel kökenli anti-inflamatuvar ajanlar hem koruyucu sağlık uygulamalarında hem de hastalık yönetiminde değerli bir araç olarak öne çıkmaktadır. Bu yönüyle bitkisel kökenli anti-inflamatuvar ajanlar, geleneksel bilginin modern moleküler biyolojiyle buluştuğu ve çok hedefli kanser stratejilerine kapı aralayan dinamik bir araştırma alanı sunmaktadır.

KAYNAKÇA

- Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., Supuran, C. T., & International Natural Product Sciences Taskforce. (2021). Natural products in drug discovery: Advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(3), 200–216.
- Cheyrier, V., Comte, G., Davies, K. M., Lattanzio, V., & Martens, S. (2013). Plant phenolics: Recent advances on their biosynthesis, genetics, and ecophysiology. *Plant Physiology and Biochemistry*, 72, 1–20.
- Coussens, L. M., & Werb, Z. (2022). Inflammation and cancer: Advances and new insights. *Nature Reviews Cancer*, 22(3), 165–181.
- Daily, J. W., Yang, M., & Park, S. (2016). Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Medicinal Food*, 19(8), 717–729.
- de Oliveira, J. R., de Jesus, D., Moraes, T. M., & de Almeida Costa, J. (2019). Anti-inflammatory activity of essential oils: A review. *Molecules*, 24(23), 4320.
- Ferreira, A. O., Vargas, M. R., & Costa, J. G. M. (2020). Anti-inflammatory activities of plant-derived compounds: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, 110148.
- García-Lafuente, A., Guillamón, E., Villares, A., Rostagno, M. A., & Martínez, J. A. (2020). Flavonoids as anti-inflammatory agents: Implications in cancer prevention. *Pharmacological Research*, 161, 105215.
- Ghasemzadeh, A., Jaafar, H. Z. E., & Rahmat, A. (2018). Anti-inflammatory activity of flavonoids: Cellular and molecular mechanisms. *Journal of Medicinal Plants Research*, 12(5), 60–71.
- Ghisalberti, E. L. (2020). Iridoids: A review of their biosynthesis, distribution and pharmacological significance. *Phytochemistry Reviews*, 19(4), 705–742.
- Ghorbani, A., & Esmailizadeh, M. (2017). *Scrophularia*: A review of its phytochemistry and pharmacology. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(4), 334–344.
- Ghosh, R., & Scheepens, A. (2021). The role of dietary flavonoids in anticancer therapy. *Nutrients*, 13(4), 1174.

- Greten, F. R., & Grivennikov, S. I. (2019). Inflammation and cancer: Triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity*, 51(1), 27–41.
- Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), 883–899.
- Imenshahidi, M., & Hosseinzadeh, H. (2019). *Berberis vulgaris* and berberine: An update review on pharmacological and toxicological aspects. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 22(2), 120–129.
- Isah, T. (2019). Stress and defense responses in plant secondary metabolites production. *Biological Research*, 52(1), 39.
- Kawabata, K., Mukai, R., & Ishisaka, A. (2019). Protective effects of flavonoids on cancer development: Molecular mechanisms. *Nutrients*, 11(2), 293.
- Kumar, G., Mittal, S., & Gupta, N. (2021). Curcumin and its anti-inflammatory actions: A review. *Life Sciences*, 284, 119241.
- Kumar, V., & Pandey, A. (2022). Naturally occurring anti-inflammatory compounds and their role in cancer suppression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 150, 113020.
- Lagunin, A., Zakharov, A., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2020). Computational approaches for predicting biological activity of natural compounds. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60(11), 5596–5614.
- Mantovani, A., Allavena, P., & Sica, A. (2022). Tumor-associated macrophages and cancer-related inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 22(7), 415–429.
- Negri, G. (2020). Phytochemistry and pharmacological properties of Asteraceae species with anti-inflammatory potential. *Phytotherapy Research*, 34(12), 3158–3176.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, e47.
- Pichersky, E., & Lewinsohn, E. (2011). Convergent evolution in plant specialized metabolism. *Annual Review of Plant Biology*, 62, 549–566.
- Posadzki, P., Watson, L., & Ernst, E. (2013). Herbal medicines: Efficacy, safety, and regulation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(3), 680–688.

- Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radical Biology & Medicine*, 49(11), 1603–1616.
- Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radical Biology & Medicine*, 49(11), 1603–1616.
- Salehi, B., Venditti, A., Sharifi-Rad, M., **et al.** (2019). The therapeutic potential of terpenoids in inflammatory diseases. *Phytotherapy Research*, 33(12), 3047–3067.
- Sharifi-Rad, M., **et al.** (2018). Medicinal plants used in traditional medicine with potential anti-inflammatory activity: A review. *Phytotherapy Research*, 32(1), 16–40.
- Taniguchi, K., & Karin, M. (2018). NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: Coming of age. *Nature Reviews Immunology*, 18(5), 309–324.
- Tsao, R. (2022). Phytochemicals and cancer prevention: Mechanisms and perspectives. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(18), 5062–5078.
- Van Breda, S. G. J., & de Kok, T. M. (2018). Smart combinations of bioactive compounds in fruits and vegetables may guide new anticancer strategies. *Nutrients*, 10(11), 1802.
- World Health Organization. (2019). *WHO global report on traditional and complementary medicine 2019*. WHO Press. <https://www.who.int>
- Yallapu, M. M., Nagesh, P. K. B., Jaggi, M., & Chauhan, S. C. (2019). Therapeutic applications of curcumin nanoformulations. *AAPS Journal*, 21(4), 59.

BÖLÜM 4

FERROPTOZUN BİYOKİMYASI VE KANSERDE TERAPÖTİK HEDEF OLARAK KULLANILMASI

Dr. Öğr. Üyesi Zühal TUNÇBİLEK ¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18133913>

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Yıldızeli Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Sivas, Türkiye: zuhaltuncbilek@cumhuriyet.edu.tr. ORCID ID: 0000-0002-6510-0884.

1. Giriş

Ferroptoz, demire bağımlı lipid peroksidasyonu sonucu gelişen ve apoptoz/nekrozdan hem biyokimyasal hem morfolojik olarak ayrılan düzenlenmiş bir hücre ölümü biçimidir. Son yıllarda kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi pek çok klinik tabloda rolünün gösterilmesi, ferroptozu önemli bir araştırma ve tedavi hedefi hâline getirmiştir. Bu bölümde ferroptozun temel biyokimyasal mekanizmaları ve hastalığa göre değişen terapötik potansiyeli kısa bir çerçevede ele alınacaktır.

2. Ferroptozun Tanımı ve Önemi

Ferroptoz, demire bağımlı lipid peroksidasyonu sonucunda ortaya çıkan ve hücre ölüm biçimlerinden (apoptoz, nekroz, otofaji) hem morfolojik hem de biyokimyasal açıdan ayrılan düzenlenmiş bir hücre ölümü türüdür. İlk kez 2012 yılında tanımlanan ferroptoz, hücre içi redoks-aktif demir birikimi ve çoklu doymamış yağ asidi içeren fosfolipitlerde kontrolsüz lipid peroksidasyonu ile karakterizedir (Dixon ve ark., 2012). Ferroptotik hücrelerde mitokondriyal küçülme, membran yoğunluğunda artış ve krista yapılarında düzensizlik meydana gelirken apoptoza özgü kromatin yoğunlaşması veya nekroza özgü hücresel şişme gözlenmez (Stockwell ve ark., 2017). Ferroptozun gerçekleşmesi; başta demir metabolizması, lipid metabolizması, amino asit döngüleri ve antioksidan savunma sistemleri olmak üzere pek çok biyokimyasal süreç tarafından koordineli biçimde düzenlenir. Özellikle glutatyon (GSH) ve glutatyon peroksidaz-4 (GPX4) tarafından lipid hidroperoksitlerinin detoksifiye edilmesi kritik öneme sahiptir; bu sistem bozulduğunda biriken lipid peroksitleri membran bütünlüğünü bozarak ferroptotik ölümü tetikler (Yang ve ark., 2016).

Ferroptozun önemi, hem temel hücre biyolojisi hem de klinik patoloji açısından giderek artmaktadır. Bu hücre ölüm biçimi, oksidatif stres ve demir yüklenmesi ile ilişkili doku hasarlarının açıklanmasında yeni bir yaklaşım sunarak hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır (Tang ve ark., 2021). Güncel araştırmalar, ferroptozun kanser, nörodejeneratif hastalıklar, karaciğer ve böbrek hasarı, kardiyovasküler patolojiler, inflamatuvar süreçler ve metabolik hastalıklar ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (Li ve ark., 2020). Klinik açıdan bakıldığında ferroptoz, iki yönlü bir terapötik potansiyele sahiptir: Kanserde, özellikle kemoterapiye direnç geliştiren tümörlerde ferroptozun indüklenmesi hücre ölümünü artırarak tedavi etkinliğini yükseltebilir; buna karşın serebral iskemi, nörodejenerasyon, karaciğer hasarı veya demir aracılı doku hasarı gibi durumlarda ferroptozun inhibisyonu, dokuyu koruyucu bir strateji olarak değerlendirilmektedir (Jiang ve ark., 2021). Böylece ferroptoz, hem hücre ölümünün temel biyolojisini açıklayan hem de geleceğin hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarına yön veren yenilikçi bir araştırma alanı hâline gelmiştir.

3. Ferroptozun Biyokimyası

Ferroptozun biyokimyası, demir metabolizması, lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki etkileşimlerin sonucunda ortaya çıkan bir hücresel ölüm biçimidir. Bu süreç, özellikle hücre içi demir birikiminin artmasıyla tetiklenen Fenton reaksiyonları ve lipid bileşenlerinin oksidatif olarak bozulması ile oluşmaktadır (Dixon ve ark., 2012). Hücresel demir metabolizmasındaki artış, ferroptoz için gerekli olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak poliansatüre fosfolipitlerin oksidasyonunu hızlandırır ve membran bütünlüğünün bozulmasıyla

sonuçlanır. Aynı zamanda hücrelerin redoks dengesini koruyan antioksidan savunma sistemleri, özellikle glutatyon (GSH) düzeyi ve bu molekülü substrat olarak kullanan GPX4 enzimi aracılığıyla lipid peroksidasyonunun baskılanmasında temel rol oynamaktadır. GSH'nin tükenmesi veya GPX4'ün inhibisyonu durumunda hücre, oksidatif lipit hasarını durduramaz ve ferroptotik ölüm meydana gelir (Stockwell ve ark., 2017). Sürecin diğer önemli bileşenleri ise ferroptoz duyarlılığını belirleyen genetik ve epigenetik düzenleyici mekanizmalardır. SLC7A11, ACSL4, FSP1, NRF2 ve p53 gibi genlerin ekspresyon düzeyleri, hem demir metabolizmasının hem de oksidatif stresi yöneten yolların düzenlenmesinde belirleyici rol oynamaktadır. Bu nedenle ferroptoz biyokimyası yalnızca metabolik düzeyde değil, aynı zamanda transkripsiyonel ve post-translasyonel kontrol mekanizmaları tarafından da yönetilmektedir (Chen ve ark., 2021). Tüm bu yolların etkileri, ferroptozu benzersiz bir hücre ölümü mekanizması hâline getirirken hastalıklara özgü ferroptoz duyarlılığının da biyokimyasal temelini oluşturmaktadır.

3.1. Demir Metabolizması Ve Ferroptoz

Ferroptozun başlamasında temel biyokimyasal etken, hücre içindeki “serbest” veya “redoks-aktif” demirin birikiminin artmasıdır. Demirin feröz formu (Fe^{2+}), Fenton reaksiyonları aracılığıyla hidroksil radikalleri gibi yüksek reaktiviteli oksidan türlerin oluşumunu katalize eder ve böylece lipid peroksidasyonu başlar (Tang ve ark., 2021). Normal koşullarda demir homeostazı; transferrin aracılı demir alımı, ferritin aracılı depolama ve ferroportin üzerinden demirin hücre dışına taşınması ile sıkı biçimde kontrol edilir. Ancak transferrin reseptörü (TfR1) ekspresyonunun artması, ferritinin NCOA4 aracılı otofajik yıkımı (ferritinofaji) veya demir depolama

ile dolaşıma verme dengesinin bozulması, hücre içi demir birikimini artırarak ferroptozu duyarlılığı yükseltir (Gao ve ark., 2016). Ferritin yıkımı sırasında açığa çıkan Fe^{2+} iyonları, hem enzimatik olmayan lipid otooksidasyonunu hem de lipoksijenaz (LOX) gibi demire bağımlı enzimlerin katalitik aktivitesini artırarak ferroptotik süreci hızlandırır (Stockwell ve ark., 2017). Bu nedenle ferritin düzeyinde azalma, demir alımında artış veya mitokondriyal demir dengesinin bozulması gibi durumlar, hücreyi lipid peroksidasyonuna ve ferroptozun başlatılmasına yatkın hâle getirir. Sonuç olarak ferroptozun biyokimyası, büyük ölçüde demirin redoks özellikleri ve demirin taşınması, depolanması ve geri dönüşümünde görev alan proteinlerin koordineli çalışması ile belirlenmektedir (Jiang ve ark., 2021).

3.2. Lipid Peroksidasyonu ve Membran Hasarı

Ferroptozun ayırt edici biyokimyasal özelliği, hücre membranında fosfolipitlere bağlı çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidatif olarak peroksida uğramasıdır. PUFA'lar, yapılarındaki çift bağlar nedeniyle radikal zincir reaksiyonlarına son derece duyarlıdır ve Fe^{2+} tarafından katalize edilen ROS üretimi sonucunda hızla lipid hidroperoksitlere (PUFA-OOH) dönüşürler (Yang & Stockwell, 2016). ACSL4 ve LPCAT3 gibi lipid metabolizması enzimlerinin PUFA'ları fosfolipitlere entegre etmesi, membranı ferroptotik hasara karşı “hazırlanmış” bir hâle getirir (Doll ve ark., 2017). Biriken lipid hidroperoksitleri membran yapısını destabilize eder, iyon geçirgenliğini bozar ve membran bütünlüğünün kaybı ile ferroptotik hücre ölümünü tetikler. Lipid peroksidasyonu hem enzimatik yollarla (LOX, NADPH oksidaz, POR) hem de enzimatik olmayan otooksidasyon süreçleriyle ilerler (Conrad & Pratt, 2019). Ferroptotik

hücrelerde elektron mikroskopisi ile gözlenen mitokondriyal küçülme, membran kıvrımlarındaki artış ve dış membran bütünlüğünün bozulması, bu lipid hasarının morfolojik yansımalarıdır. Bu bulgular, ferroptozun temelde “lipid hasarı kaynaklı bir membran ölüm programı” olduğunu göstermektedir.

3.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Hücrelerin ferroptozdan korunmasını sağlayan temel savunma hattı, glutatyon (GSH) ve glutatyon peroksidaz-4 (GPX4) eksenidir. GPX4, membran fosfolipitlerindeki lipid hidroperoksitleri toksik olmayan lipid alkollere indirger ve böylece ferroptozun başlamasını doğrudan engeller; bu indirgenme reaksiyonu GSH tarafından sağlanır (Seiler ve ark., 2008). GSH sentezi için sistein temel bir öncül olduğundan, hücre yüzeyindeki SLC7A11/xCT antiporterleri aracılığıyla sistein alımı kritik öneme sahiptir. xCT’nin erastin gibi ferroptoz indükleyiciler tarafından inhibe edilmesi, GSH düzeylerini düşürür ve GPX4’ün işlevsiz kalmasına yol açar; bunun sonucunda lipid peroksitleri hızla birikir ve ferroptoz başlar (Stockwell ve ark., 2017). GSH-GPX4 sistemi dışında hücrelerde alternatif ferroptoz baskılayıcı mekanizmalar da bulunmaktadır. FSP1–CoQ10 yolu, NADPH kullanarak koenzim Q10’u indirger ve membran lipid radikallerinin zincir reaksiyonunu durdurarak GPX4’ten bağımsız bir koruma sağlar (Bersuker ve ark., 2019). Benzer şekilde GCH1–BH4 yolu da lipofilik antioksidanlar üreterek ferroptozu baskılayabilir. Bu savunma mekanizmaları, hücrelerin lipid peroksidasyonunu sınırlamak ve ferroptozu önlemek üzere çok katmanlı bir sistem geliştirdiğini göstermektedir. Dolayısıyla GPX4 aktivitesindeki azalma veya antioksidan savunma sistemlerindeki bozulma, hücreyi hızla ferroptotik sürece karşı savunmasız hâle getirir.

3.4. Genetik, Epigenetik ve Post-translasyonel Regülasyon

Ferroptoz yalnızca metabolik bir süreç değil, aynı zamanda genetik, epigenetik ve post-translasyonel düzeylerde sıkı biçimde kontrol edilen bir hücre ölümü biçimidir. Gen düzeyinde ferroptozla ilişkili birçok molekül; SLC7A11, GPX4, ACSL4, FSP1, ferritin zincirleri ve TfR1 gibi genler tarafından düzenlenir. Örneğin NRF2, antioksidan yanıt genlerinin transkripsiyonunu artırarak ferroptozu baskılayan önemli bir düzenleyicidir (Anandhan ve ark., 2020). Epigenetik düzenlemeler de ferroptoz duyarlılığını etkiler; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar özellikle SLC7A11 ve GPX4 gibi koruyucu genlerin ekspresyonunu artırabilir veya baskılayabilir (Luo ve ark., 2021). Bu nedenle ferroptoz, epigenetik açıdan da kontrol edilen bir hücre ölüm programı olarak değerlendirilir. Bunun yanı sıra GPX4'ün fosforilasyonu, lipid metabolizması enzimlerinin ubiquitinasyonu veya demir metabolizması proteinlerinin oksidatif modifikasyonu gibi post-translasyonel değişiklikler, ferroptoz sinyalinin ince ayarını sağlar (Jiang ve ark., 2021). Tüm bu düzenleyici mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde ferroptozun, yalnızca oksidatif hasarın bir sonucu değil, genetik programlar ve epigenetik sinyallerle bütünleşmiş karmaşık bir hücresel süreç olduğu anlaşılmaktadır.

3.5. Ferroptoz ve Demir Homeostazı: Kan ve Doku Perspektifi

Demir homeostazı, hem kan hem de doku düzeyinde moleküler dengelerle kontrol edilir ve bu dengenin bozulması ferroptoz için uygun bir biyokimyasal ortam oluşturur. Demir, transferrine bağlı olarak dolaşır ve kemik iliği, karaciğer ile dalak gibi organlara taşınır. Hepsidin–ferroportin eksen, vücuttaki demir akışının temel düzenleyicisidir; hepcidin düzeyinin

artması ferroportini baskılayarak demirin kana salınımını azaltır. Bu mekanizmanın kronik inflamasyon, hemolitik süreçler veya maligniteler sırasında bozulması, dokularda demir birikimine ve ferroptozun artmasına yol açar (Nemeth & Ganz, 2014).

Doku düzeyinde özellikle karaciğer, böbrek, kalp ve beyin gibi yüksek metabolik aktiviteye sahip organlarda demir yüklenmesi, lipid peroksidasyonunun artmasına ve ferroptotik hücre kaybına neden olabilir. Karaciğerde aşırı demir birikimi, hepatositlerde Fe^{2+} artışı, glutatyon (GSH) tüketimi ve GPX4 aktivitesinin azalmasıyla sonuçlanarak steatohepatit ve fibroz gelişimine katkıda bulunur (Tsurusaki ve ark., 2019). Böbrek tubulus hücrelerinde demir birikimi ise iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında gözlenen ferroptotik mekanizmalarda önemli rol oynar; yüksek mitokondriyal aktiviteye sahip bu hücrelerde GPX4 kaybı, böbrek yetmezliğine ilerleyebilen hızlı ferroptotik hasara yol açabilir (Linkermann ve ark., 2014).

Kanda taşınan demirin ferroptozdaki rolü de önemlidir. Transferrine bağlı olmayan demir (NTBI), özellikle demir yüklenmesi durumlarında artarak hücrelere kontrolsüz biçimde girebilir ve lipid radikal zincir reaksiyonlarının başlamasını kolaylaştırır. Eritrosit hemoliziyle açığa çıkan hem demiri de çevre hücreler için güçlü bir ferroptoz tetikleyicisidir; makrofajlarda hem metabolizmasının bozulması inflamasyonla birlikte ferroptotik yanıtı artırabilir (Gkouvatsos ve ark., 2012). Kanser mikroçevresinde ise artmış demir kullanımı ve TfR1 gibi demir alım proteinlerinin aşırı ekspresyonu, ferroptotik duyarlılığı artırırken aynı zamanda tümör büyümesini destekleyen demir metabolizmasını da uyarır (Sang ve ark., 2020).

Beyin dokusu, yüksek oksijen tüketimi ve yağ asidi içeriği nedeniyle ferroptoz açısından özellikle hassas bir organdır. Kan-beyin bariyerinin kısmi geçirgenliği, demir metabolizmasının hassas bir şekilde düzenlenmesini gerektirir; bu dengenin bozulması nörodejeneratif hastalıklarda ferroptozun önemli bir hücre ölümü mekanizması olduğunu düşündürmektedir. Alzheimer ve Parkinson hastalarında demir birikimi, lipid peroksidasyonu ve GPX4 aktivitesinde azalma birlikte saptanmış ve bu durumun hastalık progresyonuna katkı sağladığı ileri sürülmüştür (Aytan ve ark., 2015). Benzer şekilde travmatik beyin hasarında hemoliz sonucu serbest demirin açığa çıkması, sinir hücrelerinde hızlı ferroptotik kayıplara yol açarak nörolojik fonksiyonları olumsuz etkileyebilir.

Sonuç olarak, kan ve doku düzeyinde demir homeostazının bozulması ferroptozu tetikleyen biyokimyasal süreçlerin merkezinde yer almaktadır. Sistemik demir akışındaki dengesizlikler, eritrosit hemolizi, hepcidin–ferroportin eksenindeki bozulmalar ve NTBI artışı; dokularda ferritin yetersizliği, NCOA4 aracılı ferritinofaji ve artmış lipid peroksidasyonu gibi hücresel değişikliklerle birleşerek ferroptoz için elverişli bir ortam oluşturur. Bu nedenle ferroptoz, demir metabolizmasının hem kan hem de doku düzeyindeki bütünlüğünün bozulmasıyla ilişkili olarak birçok hastalıkta rol oynayan önemli bir patolojik mekanizma olarak ortaya çıkmaktadır.

4. Terapötik Hedef Olarak Ferroptoz

Ferroptoz, hücre ölümünün biyokimyasal bir mekanizması olarak keşfedildiğinden bu yana, özellikle kanser, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler patolojiler ile böbrek ve karaciğer hastalıkları gibi birçok klinik durumda hem terapötik hedef hem de tedavi stratejisi olarak giderek

daha fazla önem kazanmaktadır. Ferroptozun terapötik açıdan önemli olmasının temel nedeni, hücre ölümüne giden mekanizmaların apoptoz ve nekroz gibi süreçlerden belirgin biçimde farklı olmasıdır; bu farklılık özellikle tedaviye dirençli hücre tiplerinde yeni bir müdahale alanı sunmaktadır (Stockwell ve ark., 2017). Demir metabolizması, lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma sistemleri gibi biyokimyasal süreçlerin kontrolü, hücrelerin ferroptozla duyarlılığını belirlediğinden, bu yolların farmakolojik olarak düzenlenmesi birçok hastalıkta umut verici terapötik yaklaşımlar sunmaktadır.

Kanserde ferroptoz, tedaviye dirençli tümör hücrelerinin hedeflenmesi için öne çıkan bir mekanizmadır. Kanser hücreleri, yüksek metabolik aktivite ve hızlı proliferasyon nedeniyle sıklıkla artmış demir yükü sergiler; bu durum hücreleri ferroptoz açısından daha hassas hâle getirebilir (Chen ve ark., 2021). Ferroptoz indükleyicilerinin (erastin, RSL3, FIN56 gibi) SLC7A11/xCT sistemini inhibe ederek GSH düzeylerini düşürmesi ve GPX4 aktivitesini engellemesi, tümör hücrelerinde kontrolsüz lipid peroksidasyonunu başlatarak hücre ölümüne yol açabilir. Bu yaklaşımın özellikle KRAS-mutant kanserler, p53-mutant tümörler ve terapötik direnç geliştirmiş meme, akciğer ve pankreas kanserlerinde etkili olabileceği bildirilmiştir (Jiang ve ark., 2021). Ayrıca immünoterapilerle ferroptozun birlikte kullanılması, tümör mikroçevresinde ferroptotik duyarlılığı artırarak tedavide sinerjik etki oluşturabileceğini göstermektedir (Wang ve ark., 2019). Bu nedenle ferroptoz, kanser tedavisinde hem tek başına hem de kombine tedavilerle geleceğin yenilikçi terapötik hedeflerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

Ferroptozun terapötik açıdan önemli olduğu bir diğer alan nörodejeneratif hastalıklardır. Alzheimer, Parkinson ve ALS gibi hastalıklarda demir birikimi, lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma sistemlerindeki bozulmalarla ilişkili mekanizmalar bildirilmektedir. GPX4 aktivitesinin azalması veya demir yüklenmesinin artması, nöronlarda geri dönüşü olmayan ferroptotik hücre kayıplarına yol açabilir (Do Van ve ark., 2016). Bu nedenle ferroptoz inhibitörleri; lipofilik antioksidanlar (ferrostatin-1, liprostatin-1), demir şelatörleri (deferoksamin, deferipron) ve CoQ10 gibi bileşenler üzerinden nöroprotektif ajanlar olarak tartışılmaktadır. Ferroptozun baskılanması, nöronal ölümü azaltmanın yanı sıra mikrogial inflamasyonu ve oksidatif stresi sınırlayarak nörolojik fonksiyonların korunmasına katkı sağlayabilir. Nöronlarda yüksek PUFA içeriği ve oksijen tüketimi nedeniyle, ferroptozun baskılanmasının nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini yavaşlatabileceği düşünülmektedir (Ayton ve ark., 2015).

Kardiyovasküler hastalıklarda da ferroptozun rolü giderek daha fazla tanımlanmaktadır. Özellikle miyokard iskemi-reperfüzyon hasarında GPX4 düzeyinin azalması ve yeniden oksijenlenme sırasında demir aracılı ROS üretiminin artması, kardiyomiyositlerde ferroptotik ölümle sonuçlanabilir (Fang ve ark., 2019). Bu bağlamda ferroptoz inhibitörlerinin kalp dokusunu koruyabildiği gösterilmiş olup, kardiyoprotektif stratejilerde ferroptozun düzenlenmesi önem kazanmaktadır. Benzer şekilde böbrek hasarı, akut böbrek yetmezliği ve karaciğer inflamasyonu gibi durumlarda ferroptoz hem tetikleyici hem de süreci hızlandırıcı bir mekanizma olarak görev yapabilmektedir. Bu nedenle GPX4'ü destekleyen veya lipid

peroksidasyonunu baskılayan yaklaşımlar, bu organlarda doku korunması açısından umut verici görünmektedir (Linkermann ve ark., 2014).

Ferroptozun terapötik hedef olarak kullanılmasındaki avantaj, hastalığa bağlı olarak hem indüklenebilir hem de inhibe edilebilir bir mekanizma olmasıdır. Kanserde ferroptozun indüklenmesi hücre ölümünü artırabilirken; nörodejenerasyon, iskemi-reperfüzyon hasarı ve inflamatuvar doku hasarı gibi durumlarda ferroptozun inhibisyonu koruyucu bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Bu özellik, ferroptozu diğer hücre ölümü mekanizmalarından ayıran önemli bir noktadır. Bununla birlikte ferroptozun terapötik hedef olarak kullanılmasında bazı zorluklar bulunmaktadır; in vivo modellerde farmakokinetik sınırlamalar, toksisite profilleri, doku-spesifik etkiler ve hastalığa özgü mikroçevre faktörleri dikkate alınmalıdır.

4.1. Hastalık Tipine Göre Stratejiler (İndüksiyon vs. İnhibisyon)

Ferroptozun terapötik olarak düzenlenmesi, hastalığa göre ferroptozu indüklemek veya inhibe etmek arasında seçici bir yaklaşım gerektirir. Kanseri gibi hızlı proliferasyon gösteren ve oksidatif strese direnç geliştirebilen hücrelerde ferroptozun indüklenmesi, tedaviye dirençli tümörlerin hedeflenmesinde önemlidir. Kanseri hücrelerinde artmış demir bağımlılığı, lipid metabolizmasındaki yeniden programlanma ve antioksidan savunma sistemlerinin etkin kullanımı, ferroptoz indüksiyonunu özellikle etkili hâle getirebilmektedir (Chen ve ark., 2021). Bu nedenle GPX4 inhibitörleri, xCT/SLC7A11 inhibitörleri ve lipid peroksidasyonunu artıran ajanlar; solid tümörlerde, metastatik hastalıklarda ve immünoterapiye dirençli tümörlerde avantaj sağlayabilmektedir.

Buna karşılık nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ile karaciğer ve böbrek hasarlarında terapötik hedef çoğunlukla ferroptozun inhibisyonudur. Bu hastalıklarda hücre kaybı sıklıkla geri dönüşsüzdür ve demir birikimi ile lipid peroksidasyonu, hücre ölümü sürecini hızlandırabilir. Bu nedenle antioksidan savunmayı güçlendiren, GSH ve GPX4 fonksiyonlarını destekleyen, demir yükünü azaltan veya lipid peroksidasyonunu sınırlayan inhibitörlerin daha uygun olduğu bildirilmektedir (Dixon ve ark., 2012). Ferrostatin-1 ve liproxstatin-1 gibi ferroptoz inhibitörleri nöronları lipid hasarından korurken; kardiyomiyositlerde ve böbrek tubulus hücrelerinde GPX4 aktivitesinin sürdürülmesi doku bütünlüğünün korunmasına katkı sağlar (Fang ve ark., 2019). Böylece hastalığın seyri, ferroptozun hangi yönde düzenleneceğini belirleyen temel faktörlerden biri olup, doğru strateji seçimi terapötik etkinliği artırabilir.

4.2. Potansiyel Hedef Moleküller ve Yöntemler

Ferroptozun terapötik olarak düzenlenmesi için hedeflenebilecek moleküler yollar geniştir ve özellikle demir metabolizması, lipid peroksidasyonu ile antioksidan savunma sistemleri üzerinde yoğunlaşır. Demir metabolizması hedefleri arasında transferrin reseptörü (TfR1), ferritin (FTH1/FTL), ferroportin ve ferritinofaji düzenleyicisi NCOA4 yer alır. Bu proteinlerin aktivitesi hücrel demir havuzunu belirlediğinden, hem demir şelasyonu hem de ferritin metabolizmasını modüle eden yaklaşımlar ferroptozu kontrol altına almada etkili olabilir (Gao ve ark., 2016). Lipid metabolizması hedefleri arasında PUFA-fosfolipit sentezinde görev alan ACSL4 ve LPCAT3 gibi enzimler bulunur; bu enzimlerin aşırı aktivitesi membran lipidlerini ferroptoz açısından daha duyarlı hâle getirir.

Lipoksijenaz (LOX) ailesinin inhibitörleri ise lipid peroksidasyonunu baskılayarak hücreleri ferroptozdan koruyabilir.

Antioksidan savunma hedefleri arasında GPX4 merkezi bir role sahiptir; GPX4 hem indükleyici tedavilerde engellenebilir hem de inhibitör yaklaşımlarda korunabilir. GPX4'e alternatif ferroptoz baskılayıcı yollar olan FSP1-CoQ10 ve GCH1-BH4 eksenleri, son yıllarda önemli terapötik hedefler arasında yer almaktadır (Bersuker ve ark., 2019). Bu yolların düzenlenmesi, özellikle GPX4'ten bağımsız antioksidan savunmayı güçlendirerek nöroproteksiyon sağlayabilir. Ayrıca xCT/SLC7A11 antiporterinin hedeflenmesi, GSH üretimini baskılayarak ferroptoz indüklemek ya da inflamasyon koşullarında antioksidan savunmayı dengelemek açısından etkili bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (Stockwell ve ark., 2017). Nanoteknolojik yaklaşımlar da hedeflemeyi artıran bir seçenek olup; demir taşıyan nanopartiküller tümörlerde ferroptoz indüksiyonu için, antioksidan moleküller içeren nanolipozomlar ise nöroprotektif uygulamalarda kullanılabilir. Bu çeşitlilik, ferroptozun hem inhibisyon hem indüksiyon açısından yüksek terapötik potansiyel taşıdığını göstermektedir.

4.3. Literatürde Örnek Uygulamalar

Ferroptozun terapötik olarak hedeflenmesine yönelik literatürde çok sayıda uygulama bulunmaktadır. Kanser tedavisinde, özellikle KRAS-mutant pankreas ve akciğer kanserlerinde ferroptoz indüksiyonunun tümör hücrelerini seçici olarak ortadan kaldırabildiği bildirilmektedir. Erastin ve RSL3 gibi ferroptoz indükleyicilerinin SLC7A11 ve GPX4'ü hedefleyerek tümör büyümesini baskıladığı gösterilmiştir (Jiang ve ark., 2021). Ayrıca immünoterapi ile birlikte ferroptozun uyarılmasının, CD8⁺ T hücrelerinin

interferon- γ aracılı xCT baskısı üzerinden tümör hücrelerinde ferroptozu artırarak tedavi etkinliğini güçlendirdiği rapor edilmiştir (Wang ve ark., 2019). Metal-bazlı nanopartiküller kullanılarak tümör içinde demir seviyesinin artırılması yoluyla ferroptozun tetiklenmesi de klinik öncesi çalışmalarda gündeme gelmiştir.

Nörolojik hastalıklarda ise ferroptozun inhibisyonuna odaklanan çok sayıda çalışma mevcuttur. Alzheimer ve Parkinson modellerinde liproxstatin-1 ve ferrostatin-1 uygulamalarının nöronal lipid peroksidasyonunu azalttığı, sinaptik bütünlüğü koruduğu ve bilişsel performansı iyileştirdiği bildirilmiştir (Do Van ve ark., 2016). Beyin travması ve inme modellerinde de GPX4 aktivitesinin korunmasının nöroprotektif etkileri rapor edilmiştir. Kardiyovasküler alanda ise miyokard iskemi-reperfüzyon hasarında ferroptoz inhibitörlerinin kalp dokusunu koruyabildiği; özellikle GPX4 düzeylerinin artırılmasının infarkt alanını azalttığı gösterilmiştir (Fang ve ark., 2019). Böbrek hasarı modellerinde yapılan çalışmalar da GPX4 kaybının akut böbrek yetmezliğine yol açabildiğini, liproxstatin-1 ve benzeri inhibitörlerin ise tubulus hücrelerini ferroptozdan koruduğunu ortaya koymuştur (Linkermann ve ark., 2014).

Bu örnekler, ferroptozun klinik açıdan terapötik olarak önemli bir hedef olduğunu göstermektedir. Hastalık tipine göre farklı stratejilerin uygulanabilmesi, ferroptozun gelecekteki tedavi yaklaşımlarında belirleyici bir biyokimyasal hedef olabileceğine işaret etmektedir.

5. Zorluklar, Sınırlılıklar ve Gelecek Perspektifleri

Ferroptozun terapötik hedef olarak önemli olmasına rağmen, klinik uygulamalara geçiş sürecinde çeşitli zorluklar ve sınırlılıklar

bulunmaktadır. İlk büyük sınırlılık, ferroptozun *in vivo* koşullarda özgül biçimde tanımlanmasındaki güçlükten kaynaklanmaktadır. Birçok hücre ölüm mekanizması ferroptozla ortak biyokimyasal özellikler taşıdığından (örneğin ROS artışı, mitokondri hasarı veya lipid oksidasyonu), ferroptozu diğer ölüm mekanizmalarından ayırt etmek zorlaşabilmektedir (Jiang ve ark., 2021). Ayrıca ferroptotik hücre ölümünün dokular arasında farklılık göstermesi, biyobelirteçlerin sınırlılığı ve klinik örneklerde tanısal yöntemlerin henüz tam olarak standardize edilmemiş olması metodolojik engeller oluşturmaktadır. Bu durum, hastalığın ilerleyişini doğru değerlendirmeyi ve tedavi yanıtını ölçmeyi güçleştirmektedir.

Bir diğer zorluk ise ferroptoz modülatörlerinin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleridir. GPX4 inhibitörleri, demir şelatörleri ve lipid peroksidasyonunu hedefleyen ajanlar preklinik modellerde etkinlik gösterse de biyoyararlanım, kan-beyin bariyerini aşma kapasitesi, doku seçiciliği ve toksisite profilleri açısından klinik uygulama düzeyinde henüz yeterli veri bulunmamaktadır (Stockwell ve ark., 2020). Özellikle ferroptoz indükleyicilerinin off-target etkileri, non-malign hücrelerde istenmeyen lipid peroksidasyonuna yol açabileceğinden terapötik güvenliğin sağlanması açısından kritiktir. Benzer şekilde ferroptoz inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı; demir metabolizmasını, immün yanıtı ve hücrel redoks homeostazını etkileyerek beklenmeyen komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle ferroptoz modülatörlerinin kliniğe geçişi, güvenlik odaklı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

Gelecek perspektifleri açısından ferroptoz araştırmaları umut verici bir alan sunmaktadır. İlk olarak, ferroptoz biyobelirteçlerinin geliştirilmesi klinik tanıda önemli bir ilerleme sağlayabilir. ACSL4, 4-HNE, MDA, ferroptotik

lipid türevleri ve GPX4 düzeyleri gibi göstergelerin analizi, hastalığın tanımlanmasında rol oynayabilir (Conrad ve ark., 2023). İkinci olarak, özellikle immünoterapi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilerle ferroptozun birlikte kullanıldığı kombinasyon yaklaşımları, kanserde tedavi direncinin aşılmasında önem taşımaktadır. Üçüncü olarak, nanoteknolojik ilaç taşıyıcı sistemlerle ferroptoz modülatörlerinin belirli dokulara yüksek özgüllükle yönlendirilmesi, doz etkinliğini artırırken toksisiteyi azaltabilir (Zhang ve ark., 2022). Son olarak, GPX4 dışındaki alternatif antioksidan sistemlerin (FSP1–CoQ10 ve GCH1–BH4 gibi) daha ayrıntılı anlaşılması, yeni jenerasyon ferroptoz inhibitörlerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Tüm bu gelişmeler, ferroptozu gelecekte hem tanısal hem de terapötik açıdan merkezî bir biyomedikal hedef hâline getirebilir.

6. Sonuç

Ferroptoz, demir metabolizması, lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma sistemleriyle ilişkili özgün bir hücre ölümü mekanizması olarak ortaya çıkmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, ferroptozun başta kanser olmak üzere nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler bozukluklar ile karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi çok çeşitli patolojilerde rol oynadığını göstermiştir. Bu durum, ferroptozu hem indüklenebilir hem de inhibe edilebilir özellikleriyle benzersiz bir terapötik hedef hâline getirmiştir. Kanserde ferroptozun indüklenmesi, tedaviye dirençli hücre popülasyonlarını ortadan kaldırmaya katkı sağlayabilirken; nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklarda ferroptozun inhibisyonu hücre kaybını azaltarak organ fonksiyonlarının korunmasına yardımcı olabilir.

Buna karşın ferroptozun klinik uygulamalarda daha etkin kullanılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Biyobelirteç eksiklikleri,

mekanizmanın in vivo koşullarda tanımlanmasındaki güçlükler ile farmakolojik hedefleme ve doku özgüllüğü gibi sorunlar çözüldükçe, ferroptozun biyolojik ve klinik yönleri daha iyi aydınlatılacaktır. Artan araştırma sayısı, gelişen tanı yöntemleri ve yeni nesil moleküler hedeflerin tanımlanması, ferroptozun gelecekte önemli terapötik yaklaşımlardan biri olacağını düşündürmektedir. Hem temel bilim hem de translasyonel tıp açısından değerlendirildiğinde ferroptoz, hücrel ölüm mekanizmalarının yeniden yorumlanmasına katkı sunan ve modern tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yön veren önemli bir biyolojik süreçtir. Bu nedenle ferroptozu yönelik çalışmaların sürdürülmesi, geleceğin kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarında önemli bir yer tutacaktır.

KAYNAKÇA

- Anandhan, A., Dodson, M., Schmidlin, C. J., Liu, P., & Zhang, D. D. (2020). NRF2 and ferroptosis: The role of redox regulation in cell death. *Free Radical Biology and Medicine*, 160, 1–12.
- Ayton, S., Lei, P., & Bush, A. I. (2015). Biometals and their therapeutic implications in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 12(1), 109–120.
- Bersuker, K., Hendricks, J. M., Li, Z., Magtanong, L., Ford, B., Tang, P. H., Roberts, M. A., Tong, B., Maimone, T. J., Zoncu, R., Bassik, M. C., Nomura, D. K., Dixon, S. J., Olzmann, J. A., & Stockwell, B. R. (2019). The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature*, 575, 688–692.
- Chen, X., Kang, R., Kroemer, G., & Tang, D. (2021). Ferroptosis in cancer: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 18, 280–296.
- Conrad, M., & Pratt, D. A. (2019). The chemical basis of ferroptosis. *Nature Chemical Biology*, 15, 1137–1147.
- Conrad, M., Pratt, D. A., & Angeli, J. P. F. (2023). Ferroptosis: Emerging mechanisms and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 24, 1–22.
- Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., Skouta, R., Zaitsev, E. M., Gleason, C. E., Patel, D. N., Bauer, A. J., Cantley, A. M., Yang, W. S., Morrison, B., & Stockwell, B. R. (2012). Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 149(5), 1060–1072.
- Do Van, B., Gouel, F., Jonneaux, A., Timmerman, K., Gele, P., Petrault, M., Bastide, M., Laloux, C., Moreau, C., Bordet, R., Devos, D., & Devedjian, J. C. (2016). Ferroptosis-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Cell Death & Differentiation*, 23, 179–190.
- Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y. Y., Panzilius, E., Kobayashi, S., Ingold, I., Irmeler, M., Beckers, J., Aichler, M., Walch, A., Prokisch, H., Trümbach, D., Mao, G., Qu, F., Bayir, H., Füllekrug, J., Scheel, C. H., Wurst, W., Schiek, J. A., ... Conrad, M. (2017). ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nature Chemical Biology*, 13, 91–98.
- Fang, X., Wang, H., Han, D., Xie, E., Yang, X., Wei, J., Gu, S., Gao, F., Zhu, N., Yin, X., Cheng, Q., Zhang, P., Dai, W., Chen, J., Yang, F., & Jiang, X. (2019). Ferroptosis

- as a target for protection against cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(7), 2672–2680.
- Gao, M., Monian, P., Pan, Q., Zhang, W., Xiang, J., & Jiang, X. (2016). Ferroptosis is an autophagic cell death process. *Cell Research*, 26, 1021–1032.
- Gkouvatsos, K., Papanikolaou, G., & Pantopoulos, K. (2012). Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*, 1820(3), 188–202.
- Jiang, X., Stockwell, B. R., & Conrad, M. (2021). Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22, 266–282.
- Li, J., Cao, F., Yin, H. L., Huang, Z. J., Lin, Z. T., Mao, N., Sun, B., & Tang, F. (2020). Ferroptosis: Past, present and future. *Cell Death & Disease*, 11, 88.
- Linkermann, A., Skouta, R., Himmerkus, N., Mulay, S. R., Dewitz, C., De Zen, F., Prokai, A., Zuchtriegel, G., Krombach, F., Welz, P. S., Weinlich, R., Vanden Berghe, T., Vandenabeele, P., Pasparakis, M., Bleich, M., Weinberg, J. M., Reichel, C. A., Bräsen, J. H., Kunzendorf, U., & Anders, H. J. (2014). Synchronized renal tubular cell death involves ferroptosis. *Cell Metabolism*, 20(2), 267–277.
- Luo, M., Wu, L., Zhang, K., Wang, H., Zhang, T., Gutierrez, L., O’Connell, D., Zhang, P., Li, Y., Gao, T., He, Y., & Xu, Y. (2021). Epigenetic regulation of ferroptosis: New mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death & Disease*, 12, 1–13.
- Nemeth, E., & Ganz, T. (2014). Anemia of inflammation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 28(4), 671–681.
- Sang, M., Luo, R., Bai, Y., & Dou, J. (2020). Iron metabolism and ferroptosis in cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, Article 589.
- Seiler, A., Schneider, M., Förster, H., Roth, S., Wirth, E. K., Culmsee, C., Plesnila, N., Kremmer, E., Rådmark, O., Wurst, W., & Bornkamm, G. W. (2008). Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into ferroptotic cell death. *Nature Cell Biology*, 10, 1181–1187.
- Stockwell, B. R., Friedmann Angeli, J. P., Bayir, H., Bush, A. I., Conrad, M., Dixon, S. J., Fulda, S., Gascón, S., Hatzios, S. K., Kagan, V. E., Noel, K., Jiang, X., Linkermann, A., Murphy, M. E., Overholtzer, M., Oyagi, A., Pagnussat, G. C., Park, J., Ran, Q., ... Zhang, D. D. (2017). Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*, 171(2), 273–285.

- Stockwell, B. R., Jiang, X., & Gu, W. (2020). Emerging mechanisms and therapeutic strategies in ferroptosis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 41(12), 1073–1088.
- Tang, D., Chen, X., Kang, R., & Kroemer, G. (2021). Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications. *Cell Research*, 31, 107–125.
- Wang, W., Green, M., Choi, J. E., Gijón, M., Kennedy, P. D., Johnson, J. K., Liao, P., Lang, X., Kryczek, I., Sell, A., Xia, H., Zhou, J., Li, G., Li, J., Li, W., Wei, S., Vatan, L., Wu, C. J., Liu, R., ... Zou, W. (2019). CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature*, 569, 270–274.
- Yang, W. S., & Stockwell, B. R. (2016). Ferroptosis: Death by lipid peroxidation. *Trends in Cell Biology*, 26, 165–176.
- Yang, W. S., Kim, K. J., Gaschler, M. M., Patel, M., Shchepinov, M. S., & Stockwell, B. R. (2016). Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Nature Chemical Biology*, 12, 1089–1096.
- Zhang, H., Hong, M., & Wang, C. (2022). Nanomedicine-based ferroptosis modulation: Mechanisms and therapeutic opportunities. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 186, 114340.

BÖLÜM 5

METABOLİK YENİDEN PROGRAMLAMA: KANSER HÜCRELERİNİN BİYOKİMYASAL ADAPTASYONLARI

Doç.Dr. Ayça TAŞ¹, Prof. Dr. Yavuz SİLİĞ¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18133933>

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Sivas, Türkiye. aycatas@cumhuriyet.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-7132-1325

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Sivas, Türkiye. ysilig@cumhuriyet.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-0562-7457

1. Giriş

Kanser, uzun yıllar boyunca temel olarak genetik mutasyonların bir sonucu olarak değerlendirilmiş; hücre proliferasyonu, apoptozdan kaçış, genomik instabilite vb. süreçler hastalığın merkezine yerleştirilmiştir (Hanahan ve ark., 2011). Fakat son yıllarda erişilen kanıtlar, bu genetik ve epigenetik değişimlerin hücresel metabolizma üzerinde derin ve sistematik yeniden yapılanmalara yol açtığını ortaya koymuştur. Bu bağlamda kanser; yalnızca genetik bir hastalık değil aynı zamanda belirgin bir metabolik adaptasyon fenotipi sergileyen bir hücresel durum olarak ele alınmaktadır (Pavlova ve ark., 2016). Normal hücreler, fizyolojik koşullar altında enerji üretimini ve biyosentetik süreçlerini homeostatik bir denge içinde sürdürürken, kanser hücreleri artmış proliferatif taleplerini karşılayabilmek için metabolik yollarını yeniden programlamak zorundadır. Bu yeniden programlama süreci, yalnızca enerji üretiminin artırılmasıyla sınırlı olmayıp; nükleotid, lipid ve amino asit biyosentezinin koordineli biçimde düzenlenmesini de kapsar (Vander ve ark., 2009). Böylece metabolizma, kanser hücreleri için bir pasif enerji kaynağı olmaktan çıkarak, tümör gelişimini yönlendiren aktif düzenleyici sistem haline gelir. Metabolik yeniden programlama kavramının temelleri, 20. yüzyılın başlarında Otto Warburg'un ortaya koyduğu ve kanser hücrelerinin oksijen varlığında dahi yüksek düzeyde glikolize bağımlı olduğunu gösteren gözlemlerine dayanmaktadır (Warburg, 1956). Warburg etkisi olarak adlandırılan bu fenomen, uzun süre mitokondriyal disfonksiyonun bir göstergesi olarak yorumlanmış olsa bile, güncel veriler bu yaklaşımın yetersiz olduğunu göstermektedir. Aksine, birçok kanser hücresinde mitokondriyal fonksiyonların korunmuş olduğu ve oksidatif metabolizmanın duruma

özgü biçimde yeniden yapılandırıldığı anlaşılmıştır (Zu ve ark., 2004). Bu çerçevede metabolik yeniden programlama, sabit ve tek yönlü bir süreçten ziyade, tümör hücrelerinin mikroçevresel koşullara uyum sağlamak amacıyla sergilediği metabolik plastisitenin bir yansıması olarak değerlendirilmektedir (DeBerardinis ve ark., 2016). Hipoksi, besin kısıtı, aşırı asidik mikroçevre ve immün baskı gibi stres faktörleri, kanser hücrelerini metabolik açıdan daha esnek ve adaptif olmaya zorlamaktadır. Bu adaptif kapasite, tümör heterojenitesinin ve tedaviye direnç gelişiminin temel belirleyicilerinden biri olarak bilinmektedir (Hensley ve ark., 2016).

2. Kanser Hücrelerinde Enerji Üretim Stratejilerinin Yeniden Programlanması

Kanser hücrelerinde enerji metabolizmasındaki en belirgin değişikliklerden biri, oksijen varlığında dahi glikolize yönelimin artmasıdır. Aerobik glikoliz olarak tanımlanan bu metabolik süreçte, glukoz son ürün piruvata kadar parçalanmakta ve oluşan piruvatin büyük bir bölümü mitokondriye yönlendirilmek yerine laktata dönüştürülmektedir (Liberti ve ark., 2016). Bu metabolik yol, ATP üretimi açısından verimsiz görünüyorsa da proliferatif avantaj sağlayan çok sayıda biyokimyasal kazanım sunmaktadır. Glikoliz reaksiyonlarının hızlandırılması, yalnızca enerji üretimini değil, aynı zamanda reaksiyondaki ara metabolitlerin biyosentetik yollara yönlendirilmesini de mümkün kılar. Glukoz-6 fosfatın pentoz fosfat yoluna geçişi nükleotid sentezini desteklerken, dihidroksiaseton fosfat lipid biyosentezinde gliserol omurganın oluşumuna katkı sağlar (Lunt ve ark., 2011). Böylelikle glikoliz, kanser hücreleri için merkezi bir

metabolik işlev görür. Kanser hücrelerinde glikolitik akışın artışı bazı hız kısıtlayıcı enzimlerin aktivite ve ekspresyon düzeylerindeki değişimlerle yakından ilişkilidir. Hekzokinaz-2 (HK2), fosfofruktokinaz-1'in düzenleyici izoformu olan PFKFB3 ve piruvat kinaz M2 (PKM2), bu metabolik yeniden programlamanın önemli düzenleyicileri arasında yer almaktadır (Dong ve ark., 2016). Özellikle PKM2 izoformunun kanser hücrelerindeki yüksek ekspresyonu, glikolitik akışın kontrollü olarak yavaşlatılmasına ve ara metabolitlerin biyosentetik süreçlere iletilmesine olanak tanır. Bu durum, enerji üretimi ve hücre yap taşlarının sentezi arasında hassas bir denge oluşturulmasını sağlar (Dayton ve ark., 2016). Artmış glikolizin doğal bir sonucu olarak laktat üretimi belirgin şekilde artar. Uzun süre metabolik bir atık ürün olarak değerlendirilen laktatın, günümüzde tümör biyolojisinde aktif bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Laktat birikimi, tümör mikro çevresinde asidik bir ortam oluşturarak invazyon ve metastazı kolaylaştırırken, aynı zamanda immün hücre fonksiyonlarını baskılayıcı etki gösterir (Colegio ve ark., 2014). Buna ek olarak laktat, komşu hücreler tarafından alternatif bir karbon kaynağı olarak kullanılabilmekte ve tümör dokusu içinde metabolik iş bölümü oluşmasına katkı sağlamaktadır. Bu durum, tümör heterojenitesinin metabolik boyutunu daha da derinleştirmektedir (Faubert ve ark., 2017).

Güncel yaklaşımlar, mitokondrinin kanser hücrelerinde tamamen işlevsiz hale gelmediğini, aksine metabolik yeniden programlamanın merkezinde yer aldığını göstermektedir. Mitokondriler, oksidatif fosforilasyonun yanı sıra TCA döngüsü ara ürünlerinin üretimi, redoks dengesinin sağlanması ve apoptotik sinyalleme düzenlenmesi gibi

kritik görevler üstlenmektedir (Wallace, 2012). Bazı tümör tiplerinde oksidatif fosforilasyonun korunmuş olması, kanser hücrelerinin çevresel koşullara bağlı olarak glikolitik ve oksidatif metabolizma arasında geçiş yapabildiğini göstermektedir. Bu metabolik esneklik, tedaviye direnç gelişiminin temel mekanizmalarından biri olarak değerlendirilmektedir (Viale ve ark., 2014).

3. Trikarboksilik Asit (TCA) Döngüsünün Yeniden Yapılanması

Trikarboksilik asit (TCA) döngüsü, klasik biyokimya literatüründe esas olarak oksidatif fosforilasyon için indirgenmiş koenzimlerin üretildiği bir enerji platformu olarak tanımlanmıştır (Martines ve ark., 2020). Ancak kanser biyolojisi bağlamında TCA döngüsünün rolü, ATP üretiminin çok ötesine geçmektedir. Güncel çalışmalar, bu döngünün hücrel biyosentez, redoks homeostazı ve sinyal iletimi için merkezi bir metabolik kavşak görevi gördüğünü ortaya koymuştur (Arnold ve ark., 2017). Kanser hücrelerinde proliferatif gereksinimlerin artması, TCA ara ürünlerinin enerji üretiminden ziyade biyosentetik süreçlere yönlendirilmesini zorunlu kılar. Sitrat, oksaloasetat ve malat gibi ara metabolitler; lipid, amino asit ve nükleotid sentezi için hücre dışına veya sitozole taşınarak farklı metabolik yollara entegre edilir (Sullivan ve ark., 2016). Bu durum, TCA döngüsünün “tam döngü” işlevinden ziyade modüler ve esnek bir metabolik yapı sergilediğini göstermektedir. Glukoz temelli karbon akışının biyosentetik gereksinimleri karşılamada yetersiz kaldığı koşullarda, kanser hücreleri alternatif karbon kaynaklarına yönelir. Bu bağlamda glutamin, kanser metabolizmasında en önemli anaplerotik substratlardan biri olarak öne çıkmaktadır (Altman ve ark., 2016). Glutaminoliz yoluyla glutamin, glutamata ve ardından α -

ketoglutarata dönüştürülerek TCA döngüsüne yeniden karbon girişini sağlar. Glutamin bağımlılığı, özellikle hızlı proliferasyon gösteren tümörlerde belirginleşmekte ve bu durum “glutamin addiksiyonu” kavramının ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Wise ve ark., 2010). Bu metabolik bağımlılık, kanser hücrelerinin çevresel besin koşullarına adaptasyon yeteneğini artırırken, aynı zamanda terapötik hedefleme açısından kırılabilir noktalar da oluşturmaktadır. TCA döngüsünün yeniden yapılandırılması, bazı ara metabolitlerin hücre içinde anormal düzeylerde birikmesine neden olabilir. Özellikle süksinat, fumarat ve 2-hidroksiglutarat gibi metabolitler, kanser biyolojisinde “onkometabolit” olarak tanımlanmaktadır (Yang ve ark., 2013). Bu moleküller, klasik metabolik rollerinin ötesinde hücreler arası sinyalizasyon ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde aktif rol oynar. Örneğin süksinat birikimi, prolin hidroksilaz enzimlerini inhibe ederek *HIF-1 α* stabilizasyonuna katkıda bulunur ve hipoksi benzeri bir transkripsiyonel yanıtın tetiklenmesine yol açar (Selak ve ark., 2005). Benzer şekilde, mutant IDH enzimleri tarafından üretilen 2-hidroksiglutarat, epigenetik düzenleyici enzimleri baskılayarak hücreler arası farklılaşmayı engeller ve tümör progresyonunu destekler (Dang ve ark., 2009).

Metabolik yeniden programlama ile epigenetik kontrol arasındaki ilişki, son yıllarda yoğun ilgi gören bir araştırma alanı haline gelmiştir. TCA döngüsü ara ürünleri, DNA ve histon modifikasyonlarından sorumlu dioksijenaz enzimler için kofaktör veya inhibitör olarak işlev görebilmektedir (Lu ve ark., 2012). Bu durum, metabolik durumun doğrudan gen ekspresyon profillerini şekillendirmesine olanak tanır. α -Ketoglutarat histon demetilazlar için temel bir kofaktör olarak görev

yaparken; süksinat ve fumarat bu enzimlerin kompetitif inhibitörleri olarak epigenetik baskılanmaya yol açar (Xiao ve ark., 2012). Böylece metabolik akışlardaki değişimler, kalıcı epigenetik yeniden programlama süreçlerini tetikleyerek tümör hücre fenotipinin stabilizasyonuna katkıda bulunur. Tümör dokuları, yalnızca genetik değil aynı zamanda belirgin bir metabolik heterojenite sergiler. Aynı tümör içinde dahi bazı hücre popülasyonları glukoz bağımlı iken, diğerleri glutamin veya yağ asidi oksidasyonuna daha fazla bağımlı hale gelebilir (Faubert ve ark., 2020). Bu anaplerotik esneklik, tümörün değişen mikroçevresel koşullara uyum sağlamasında kritik rol oynar. Metabolik heterojenitenin bu düzeyi, terapötik müdahalelere verilen yanıtları da doğrudan etkilemektedir. Tek bir metabolik yolun hedeflenmesi, çoğu zaman alternatif anaplerotik yolların aktive edilmesiyle aşılabilmekte ve tedavi direncine zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle TCA döngüsü merkezli metabolik yeniden programlama, kanser tedavilerinde çoklu hedefleme stratejilerinin gerekliliğini açıkça ortaya koymaktadır (Boroughs ve ark., 2015).

4. Pentoz Fosfat Yolu ve Redoks Dengesinin Sağlanması

Hızla proliferasyon gösteren kanser hücreleri, artmış biyosentetik aktiviteleri ve oksidatif stres yükü nedeniyle yüksek miktarda indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfata (NADPH) gereksinim duyar. NADPH, yağ asidi ve kolesterol sentezi gibi anabolik süreçlerin yanı sıra, hücre içi redoks dengesinin korunmasında da kritik bir rol üstlenmektedir (Patra ve ark., 2014). Bu gereksinim, pentoz fosfat yolunun (PPY) kanser hücrelerinde yeniden yapılandırılmasını zorunlu kılar. PPY'nin aktivasyonu, yalnızca metabolik bir yan ürün üretimi

değil, aynı zamanda hücre sel hayatta kalım stratejisinin ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirilmektedir. Özellikle kemoterapi ve radyoterapi gibi oksidatif stres oluşturan tedavilere maruz kalan tümör hücrelerinde NADPH üretiminin artışı, tedavi direncine katkıda bulunabilmektedir (Ju ve ark., 2020). Pentoz fosfat yolu, oksidatif ve non-oksidatif olmak üzere iki fonksiyonel kola ayrılmaktadır. Oksidatif kol, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) aracılığıyla NADPH üretimini sağlarken, non-oksidatif kol riboz-5-fosfat ve diğer şeker fosfatların glikolizle dinamik bir denge içinde dönüşümünü mümkün kılar (Stincone ve ark., 2015). Kanseri hücrelerinde bu iki kol arasındaki akış, hücre sel gereksinimlere bağlı olarak esnek biçimde düzenlenmektedir. Özellikle nükleotid biyosentezine olan yüksek talep, non-oksidatif PPY kolunun aktive edilmesini teşvik ederken; oksidatif stresin arttığı koşullarda NADPH üretimine öncelik verilmektedir. Bu esnek kullanım, PPY'yi kanser hücreleri için stratejik bir metabolik düğüm haline getirmektedir (Ying ve ark., 2012).

Hızlı hücre bölünmesi, DNA ve RNA sentezi için sürekli bir nükleotid kaynağı gerektirir. Pentoz fosfat yolundan elde edilen riboz-5-fosfat, purin ve pirimidin sentezinin temel yapı taşı olarak işlev görmektedir (Lane ve ark., 2015). Bu nedenle PPY aktivitesi, doğrudan genomik replikasyon kapasitesiyle ilişkilidir. Bazı tümör tiplerinde PPY enzimlerinin aşırı ekspresyonu, proliferasyon hızı ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bu durum, metabolik yeniden programlamanın yalnızca enerji üretimiyle değil, genetik materyalin sürekliliğiyle de yakından bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır (Benito ve ark., 2017).

NADPH, glutatyon ve tioredoksin sistemleri aracılığıyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) detoksifikasyonunda temel bir rol oynar. Kanser hücreleri, artmış metabolik aktiviteye bağlı olarak yüksek düzeyde ROS üretmelerine rağmen, NADPH-bağımlı antioksidan mekanizmalar sayesinde bu yükü başa çıkabilmektedir (Hayes ve ark., 2020). Bu adaptif redoks dengesi, kanser hücrelerinin apoptotik sinyallerden kaçışında belirleyici bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Dolayısıyla PPY'nin baskılanması, yalnızca metabolik değil, aynı zamanda hücresel stres yanıtlarını hedefleyen terapötik bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Harris ve ark., 2020).

5. Amino Asit Metabolizmasının Yeniden Programlanması

Amino asit metabolizması, kanser hücrelerinde yalnızca protein sentezi için değil, aynı zamanda karbon ve azot dengesinin sağlanması açısından da kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda glutamin, hem enerji üretimi hem de biyosentetik süreçler için vazgeçilmez bir substrat olarak öne çıkmaktadır (Scalise ve ark., 2017). Birçok tümör tipinde glutamin tüketiminin belirgin şekilde artması, “glutamin addiksiyonu” kavramını gündeme getirmiştir. Glutaminin hücre içine alımı ve metabolizması, *MYC* gibi onkogenler tarafından transkripsiyonel düzeyde düzenlenmekte ve bu durum kanser hücrelerinin glutamin bağımlılığını daha da pekiştirmektedir. Bu bağımlılık, terapötik açıdan hedeflenebilir bir zayıflık alanı olarak değerlendirilmektedir (Stine ve ark., 2015).

Serin ve glisin metabolizması, tek karbon birimlerinin sağlanması yoluyla nükleotid sentezi, metilasyon reaksiyonları ve redoks dengesi üzerinde doğrudan etkilidir. Kanser hücrelerinde serin biyosentez yolunun aktive edilmesi, hücresel büyüme ve proliferasyonla yakından

ilişkilidir (Mattaini ve ark., 2016). Bu metabolik eksenin aktivasyonu, özellikle folat döngüsü ile entegrasyon halinde çalışarak DNA sentezini ve epigenetik düzenlemeleri desteklemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, serin-glisin metabolizmasının hedeflenmesinin tümör büyümesini baskılayabileceğini göstermektedir (Maddocks ve ark., 2013). Metiyonin metabolizması, S-adenozilmetiyonin (SAM) üretimi yoluyla hücresel metilasyon kapasitesini belirler. Kanser hücrelerinde metiyonin bağımlılığının artması, epigenetik yeniden programlamanın metabolik temellerine işaret etmektedir (Mentch ve ark., 2016). Bu durum, “metiyonin bağımlılığı” olarak tanımlanan özgün bir metabolik fenotipin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Metiyonin döngüsündeki değişimler, DNA ve histon metilasyon profillerini etkileyerek gen ekspresyon paternlerinin kalıcı biçimde yeniden şekillenmesine katkıda bulunur (Sanderson ve ark., 2019). Böylece amino asit metabolizması, doğrudan hücresel kimliğin belirlenmesinde rol oynayan bir düzenleyiciye dönüşür. Kanser hücreleri, artmış amino asit gereksinimlerini karşılayabilmek için hücre membranındaki taşıyıcı proteinlerin ekspresyonunu yeniden düzenler. LAT1, ASCT2 ve SNAT ailesi taşıyıcılarının aşırı ekspresyonu, tümör dokularında sıkça gözlenen bir bulgudur (Bhutia ve ark., 2016). Bu taşıyıcılar aracılığıyla artan amino asit alımı, yalnızca protein sentezini değil; aynı zamanda mTOR gibi büyüme sinyal yollarının aktivasyonunu da desteklemektedir. Bu nedenle amino asit taşıyıcıları, metabolik yeniden programlamanın hem nedeni hem de sonucu olarak değerlendirilmektedir (Nicklin ve ark., 2009).

6. Lipid Metabolizması ve Hücresel Yapısal Adaptasyonlar

Normal hücreler lipid gereksinimlerinin büyük bir bölümünü dolaşımdaki yağ asitlerinden karşılarlarken, birçok kanser hücresi de novo yağ asidi sentezini belirgin şekilde artırmaktadır (Röhrig, 2016). Bu adaptasyon, hücre bölünmesi sırasında artan membran biyosentezi ihtiyacının karşılanması açısından kritik öneme sahiptir. Asetil-KoA karboksilaz (ACC) ve yağ asidi sentaz (FASN) gibi enzimlerin aşırı aktivasyonu, kanser metabolizmasının ayırt edici özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir (Menendez ve ark., 2007). De novo lipogenez, yalnızca yapısal lipid üretimiyle sınırlı kalmayıp, sinyal moleküllerinin sentezi ve enerji depolama stratejileriyle de doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle lipogenez, proliferatif kapasitenin metabolik bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Santos ve ark., 2012).

Uzun süre kanser hücrelerinde baskılandığı düşünülen yağ asidi oksidasyonu (FAO), güncel çalışmalar ışığında yeniden değerlendirilmektedir. Özellikle metabolik stres koşullarında bazı tümör hücrelerinin FAO'yu aktif bir enerji kaynağı olarak kullandığı gösterilmiştir (Carracedo ve ark., 2013). Bu durum, kanser hücrelerinin enerji üretiminde tek bir yola bağımlı olmadığını, aksine duruma özgü metabolik geçişler yapabildiğini ortaya koymaktadır. FAO'nun aktive edilmesi, NADH ve FADH₂ üretimi yoluyla mitokondriyal enerji üretimini desteklerken, aynı zamanda redoks dengesinin korunmasına da katkı sağlayabilmektedir. Bu metabolik esneklik, tedaviye direnç gelişiminde önemli bir avantaj sağlamaktadır (Pavlova ve ark., 2022).

Kolesterol, hücre membranının yapısal bütünlüğü ve akışkanlığı açısından vazgeçilmez bir bileşendir. Kanser hücrelerinde kolesterol

biyosentezinin artması, membran dinamiklerinin yeniden düzenlenmesine ve sinyal iletim platformlarının stabilizasyonuna katkıda bulunmaktadır (Huang ve ark., 2020). Mevalonat yolunun aktivasyonu, bu süreçte merkezi bir rol üstlenmektedir. Kolesterol metabolizmasının aynı zamanda onkogenik sinyal yollarıyla çapraz etkileşim içinde olması, bu lipid sınıfını metabolik bir yapı taşı olmanın ötesine taşımaktadır. Özellikle hücre proliferasyonu ve hayatta kalım sinyallerinin güçlendirilmesinde kolesterol düzeylerinin belirleyici olduğu gösterilmiştir (Gruenbacher ve ark., 2018). Lipid metabolizmasının yeniden programlanması, biyolojik membranların ötesinde hücre içi ve hücreler arası sinyalizasyonu da etkilemektedir. Fosfoinositidler, eikosanoidler ve sfingolipidler gibi lipid türevleri, kanser hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve invazyonu düzenleyen güçlü sinyal molekülleri olarak görev yapar (Ogretmen, 2018). Bu lipid sinyallerinin üretimi ve yıkımı, metabolik yollar ile sinyal iletim ağları arasında çift yönlü bir ilişki kurulmasına olanak tanır. Böylece lipid metabolizması, kanser hücresinin davranışsal fenotipini doğrudan şekillendiren bir düzenleyici haline gelir (Podo ve ark., 2011). Metastatik potansiyele sahip kanser hücrelerinin lipid metabolizmasında özgün değişiklikler sergilediği giderek daha net biçimde ortaya konmaktadır. Artmış lipid alımı ve yeniden düzenlenmiş yağ asidi kullanımı, hücre migrasyonu ve invazyon yeteneğini desteklemektedir (Beloribi ve ark., 2016). Özellikle lipid damlacıklarının dinamik kullanımı, metastatik hücreler için enerji ve yapı taşı deposu işlevi görebilmektedir. Bu bulgular, lipid metabolizmasının yalnızca tümör büyümesi değil, aynı zamanda tümör yayılımı açısından da kritik bir belirleyici olduğunu göstermektedir (Pascual ve ark., 2017).

7. Metabolik Yeniden Programlamanın Moleküler Düzenleyicileri

Onkogen aktivasyonu, kanser hücrelerinde metabolik yeniden programlamanın başlatıcı unsurlarından biridir. *MYC*, *RAS* ve *AKT* gibi onkogenler; glikoz ve glutamin alımını artırarak metabolik akışları proliferatif gereksinimlere uygun biçimde yönlendirir (Dang, 2012). Bu düzenleme, metabolizmanın transkripsiyonel kontrol yoluyla yeniden şekillendirilmesine örnek teşkil etmektedir. *MYC*'nin özellikle amino asit ve nükleotid biyosentezinde görevli genleri aktive etmesi, metabolik ağların merkezi bir düzenleyicisi olarak işlev gördüğünü ortaya koymaktadır (Hsieh ve ark., 2016). Tümör baskılayıcı genler, hücrenin büyümenin yanı sıra metabolik denge üzerinde de belirleyici etkilere sahiptir. *TP53*, *PTEN* ve *LKB1* gibi genler; glikoliz, oksidatif fosforilasyon ve lipid metabolizmasını baskılayıcı yönde düzenleyerek hücrenin homeostazın korunmasına katkı sağlar (Vousden ve ark., 2009). Bu genlerin fonksiyon kaybı, metabolik kontrol mekanizmalarının çözülmesine ve kanser hücrelerinin kontrolsüz metabolik adaptasyonlar geliştirmesine yol açmaktadır (Koundouros ve ark., 2018). PI3K/AKT/mTOR eksenini, besin algılama ve büyüme sinyallerinin metabolik yollara entegrasyonunda merkezi bir konuma sahiptir. Bu yolak, glikoz alımı, protein sentezi ve lipid biyosentezini koordine ederek hücrenin büyümesini destekler (Saxton ve ark., 2017). mTOR kompleksinin aşırı aktivasyonu, metabolik yeniden programlamanın sürekliliğini sağlayarak tümör hücrelerinin çevresel stres koşullarına rağmen büyümeye devam etmesine olanak tanır (Mossmann ve ark., 2018). AMP-aktif protein kinaz (AMPK), hücrenin enerji durumunun temel sensörlerinden biridir. Enerji stresinde aktive olan AMPK,

anabolik süreçleri baskılayarak katabolik yolları teşvik eder (Hardie, 2015). Kanseri hücrelerinde AMPK sinyalinin baskılanması veya yeniden yönlendirilmesi, enerji kısıtı altında dahi proliferasyonun sürdürülmesine katkıda bulunur. Bazı tümör tiplerinde ise AMPK'nın bağlama özgü biçimde hayatta kalımı destekleyici roller üstlenebildiği gösterilmiş; bu durum metabolik düzenlemenin bağlama bağımlı doğasını ortaya koymuştur (Jeon, 2016). Hipoksi-indüklenebilir faktör-1 alfa (HIF-1 α), düşük oksijen koşullarında metabolik yeniden programlamanın ana düzenleyicilerinden biridir. HIF-1 α aktivasyonu, glikoliz enzimlerinin ve glukoz taşıyıcılarının ekspresyonunu artırarak hipoksi altında enerji üretimini sürdürmeyi mümkün kılar (Semenza, 2012). Bu hipoksi yanıtı, yalnızca metabolik adaptasyonu değil, aynı zamanda anjiyogenez ve invazyon gibi tümör progresyonuna katkıda bulunan süreçleri de tetiklemektedir (Rankin ve ark., 2016).

8. Epigenetik Mekanizmalar ve Metabolik Programlama

Kanseri hücrelerinde metabolik yeniden programlama ile epigenetik kontrol arasındaki ilişki, hücresel fenotipin kalıcı biçimde yeniden şekillenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. Metabolitler yalnızca biyokimyasal ara ürünler değil, aynı zamanda gen ekspresyonunu yönlendiren epigenetik düzenleyiciler olarak işlev görebilmektedir (Kaelin ve ark., 2013). Bu bağlamda metabolik durum, epigenetik manzaranın doğrudan belirleyicilerinden biri haline gelmiştir. Özellikle asetil-KoA, S-adenozilmetiyonin ve NAD⁺ gibi metabolitler; histon asetilasyonu, DNA metilasyonu ve deasetilasyon reaksiyonları için substrat veya kofaktör görevi görerek transkripsiyonel programları şekillendirmektedir (Reid ve ark., 2017).

9. Histon Modifikasyonları ve Metabolik Akışlar

Histon asetilasyonu, gen ekspresyonunun aktivasyonu ile yakından ilişkili bir epigenetik mekanizmadır. Kanser hücrelerinde artmış glikoliz ve sitrat çıkışı, sitozolik asetil-KoA havuzunu genişleterek histon asetiltransferaz aktivitesini desteklemektedir (Wellen ve ark., 2012). Bu durum, proliferasyon ve hayatta kalım genlerinin ekspresyonunun sürdürülmesine katkı sağlar. Buna karşılık, histon deasetilaz (HDAC) ve sirtuin ailesi enzimlerin aktivitesi, hücresel NAD⁺ düzeyleriyle yakından ilişkilidir. Metabolik stres koşullarında NAD⁺/NADH oranındaki değişimler, epigenetik düzenlemenin dinamik biçimde yeniden ayarlanmasına yol açabilmektedir (Imai ve ark., 2014).

10. DNA Metilasyonu ve TCA Döngüsü Ara Ürünleri

DNA metilasyonu, gen susturulmasında kritik rol oynayan kalıcı bir epigenetik işarettir. TCA döngüsü ara ürünlerinden α -ketoglutarat, DNA demetilasyonunda görevli TET enzimleri için temel bir kofaktör olarak işlev görmektedir (Xu ve ark., 2011). Buna karşın süksinat ve fumarat gibi metabolitlerin birikimi, bu enzimlerin inhibisyonuna yol açarak hipermetilasyon fenotipini destekler. Bu metabolit temelli epigenetik baskılama, tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına ve diferansiyasyon programlarının engellenmesine katkıda bulunmaktadır. Böylece metabolik yeniden programlama, genetik olmayan yollarla tümör progresyonunu destekleyen kalıcı değişimler oluşturur (Sciacovelli ve ark., 2016).

11. Kodlamayan RNA'lar ve Metabolik Düzenleme

Son yıllarda mikroRNA'lar (miRNA) ve uzun kodlamayan RNA'ların (lncRNA) metabolik yolların düzenlenmesinde aktif roller üstlendiği gösterilmiştir. Bu RNA molekülleri, metabolik enzimlerin ve taşıyıcıların ekspresyonunu post-transkripsiyonel düzeyde kontrol ederek metabolik akışları ince ayar mekanizmalarıyla düzenler (Dang ve ark., 2020). Bazı lncRNA'ların doğrudan metabolit duyarlı sensörler gibi davranarak hücresel metabolik duruma yanıt verdiği bildirilmiştir. Bu durum, epigenetik ve metabolik ağlar arasındaki çift yönlü ilişkinin karmaşıklığını daha da artırmaktadır (Statello ve ark., 2021).

12. Tümör Mikroçevresi ve Metabolik Heterojenite

Tümör mikroçevresi, düzensiz vaskülarizasyon ve yüksek proliferasyon hızı nedeniyle sıklıkla hipoksi, asidoz ve besin kısıtı gibi stres koşullarıyla karakterizedir. Bu çevresel baskılar, kanser hücrelerinin metabolik yollarını yeniden yapılandırmasını zorunlu kılar (Carmeliet ve ark., 2011). Hipoksi koşullarında glikolizin baskın hale gelmesi, hücresel hayatta kalımın temel belirleyicilerinden biridir. Asidik mikroçevre ise hem tümör hücrelerinin invazyon kapasitesini artırmakta hem de bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını baskılamaktadır. Bu durum, metabolik adaptasyonların tümör progresyonu üzerindeki dolaylı etkilerini ortaya koymaktadır (Estrella ve ark., 2013). Tümör dokusu, yalnızca kanser hücrelerinden değil; fibroblastlar, endotel hücreleri ve immün hücrelerden oluşan karmaşık bir ekosistemdir. Bu hücreler arasında gerçekleşen metabolik etkileşimler, tümör büyümesini ve tedaviye yanıtı doğrudan etkilemektedir (Pavlidis ve ark., 2009). Kanserle ilişkili fibroblastların (CAF) glikolitik metabolitler üreterek

tümör hücrelerini beslemesi, bu çapraz konuşmanın çarpıcı bir örneğidir. Bu metabolik simbiyoz, tümör hücrelerinin enerji ve yapı taşı gereksinimlerini mikroçevre aracılığıyla karşılamasına olanak tanır ve metabolik heterojeniteyi daha da derinleştirir (Martinez ve ark., 2017).

Tümör mikroçevresinde metabolik kaynakların sınırlı olması, immün hücrelerin fonksiyonel kapasitesini belirgin biçimde kısıtlamaktadır. Tümör hücrelerinin yoğun glukoz ve amino asit tüketimi, T hücrelerinin aktivasyonu için gerekli metabolik altyapıyı zayıflatmaktadır (Chang ve ark., 2017). Ayrıca laktat birikimi ve asidik ortam, sitotoksik T hücreleri ile doğal öldürücü hücrelerin antitümör yanıtlarını baskılayarak immün kaçışa katkıda bulunmaktadır. Bu durum, metabolik yeniden programlamanın immünoterapi başarısını etkileyen kritik bir belirleyici olduğunu göstermektedir (Pearce ve ark., 2013). Tümör dokusu içinde farklı hücre popülasyonları arasında yoğun bir metabolik rekabet mevcuttur. Bazı hücreler glukoz bağımlıyken, diğerleri glutamin ya da yağ asidi oksidasyonuna yönelebilmektedir (Sellers ve ark., 2015). Bu heterojen metabolik profiller, tümörün değişen koşullara uyum kapasitesini artırmaktadır. Metabolik heterojenite aynı zamanda tedaviye direnç gelişiminin önemli nedenlerinden biridir. Metabolik hedefli tedaviler tüm hücre popülasyonlarını eşit biçimde etkilemediğinden, alternatif yolların aktive edilmesine zemin hazırlayabilmektedir (Faubert ve ark., 2020).

13. Metabolik Yeniden Programlama ve Tedavi Direnci

Kanser hücrelerinin kemoterapötik ajanlara karşı geliştirdiği direnç mekanizmaları, yalnızca genetik mutasyonlar veya ilaç hedeflerinin değişimi ile açıklanamamaktadır. Artan kanıtlar, metabolik yeniden

programlamanın tedavi direncinin gelişiminde merkezi bir rol oynadığını göstermektedir (Zhang ve ark., 2013). Kemoterapiye maruz kalan tümör hücreleri, enerji üretim ve redoks dengelerini yeniden ayarlayarak sitotoksik stres altında hayatta kalmayı başaramaktadır. Özellikle glikoliz, pentoz fosfat yolu ve amino asit metabolizmasının yeniden yönlendirilmesi, DNA hasarı ve oksidatif stresin tolere edilmesine katkıda bulunmaktadır. Bu durum, metabolik esnekliğin tedaviye yanıtı belirleyen kritik bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır (Galluzzi ve ark., 2013). Hedefe yönelik tedaviler, spesifik sinyal yollarını baskılamayı amaçlasa da kanser hücreleri sıklıkla alternatif metabolik yolları aktive ederek bu baskıyı aşabilmektedir. Örneğin PI3K/AKT/mTOR yolunun inhibisyonu, bazı tümörlerde yağ asidi oksidasyonu veya glutaminolizin kompensatuvar olarak artmasına yol açmaktadır (Camarda ve ark., 2016). Bu metabolik bypass mekanizmaları, tek hedefli tedavilerin sınırlı etkinliğini açıklayan önemli bir unsur olarak değerlendirilmektedir. Dolayısıyla metabolik yollar arasındaki ağ yapısının dikkate alınmadığı terapötik yaklaşımlar, uzun vadede direnç gelişimine zemin hazırlamaktadır (Momcilovic ve ark., 2019).

Metabolik plastisite, kanser hücrelerinin çevresel ve terapötik baskılara hızla uyum sağlayabilme yeteneğini ifade eder ve tümör hücrelerinin tedavi sürecinde metabolik durumlarını dinamik biçimde değiştirmelerine olanak tanır (Bader ve ark., 2020). Bu özellik, sıklıkla minimal rezidüel hastalık, nüks ve tedavi direncinin temelinde yer almakta olup, etkili kontrol için proliferatif sinyallerin yanı sıra

metabolik adaptasyon kapasitesinin de hedeflenmesini gerektirmektedir (Oizel ve ark., 2017).

14. Metabolizma Tabanlı Terapötik Yaklaşımlar

Metabolik yeniden programlamanın temel bileşenlerinden biri olan glikoliz, uzun süredir terapötik bir hedef olarak değerlendirilmektedir. Glikolitik enzimlerin veya glukoz taşıyıcılarının inhibisyonu bazı tümör tiplerinde büyümenin baskılanmasına yol açabilmektedir (Ganapathy ve ark., 2013). Benzer şekilde, glutamin metabolizmasını hedefleyen ajanlar glutamin bağımlı tümörlerde umut verici sonuçlar göstermiştir. Ancak bu yaklaşımların klinik etkinliği, tümör metabolik heterojenitesi nedeniyle değişkenlik göstermektedir ve bu durum hasta ile tümör alt tipi seçiminin kritik önemini ortaya koymaktadır (Davidson ve ark., 2017).

Lipid biyosentezi ve kolesterol metabolizması, son yıllarda kanser tedavilerinde artan ilgi gören alanlar arasında yer almaktadır. FASN, ACC ve mevalonat yolu enzimlerinin inhibisyonu, tümör büyümesini baskılayıcı etkilere sahip olabilmektedir (Clendening ve ark., 2012). Ayrıca statinler gibi kolesterol düşürücü ajanların antitümör etkileri, metabolizma temelli tedavi stratejilerinin klinik potansiyelini desteklemektedir. Bu yaklaşımlar, özellikle metabolik olarak lipid bağımlı tümörlerde daha belirgin sonuçlar vermekte ve kombinasyon tedavileri için güçlü bir zemin oluşturmaktadır (Wang ve ark., 2019). Tek başına metabolik yolların hedeflenmesi, çoğu zaman kompensatuvar mekanizmalar nedeniyle sınırlı etki göstermektedir. Bu nedenle metabolik inhibitörlerin kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler veya immünoterapilerle kombine edilmesi, daha etkili bir strateji olarak öne çıkmaktadır (Vander, 2017). Metabolik kombinasyon yaklaşımları,

tümör hücrelerinin adaptasyon kapasitesini sınırlayarak direnç gelişimini geciktirebilmekte veya engelleyebilmektedir. Bu stratejiler, translasyonel onkoloji alanında giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Luengo ve ark., 2017). Tümörlerin metabolik profillerinin yüksek düzeyde heterojen olması, metabolizma tabanlı tedavilerin kişiselleştirilmesini gerekli kılmaktadır. Metabolomik analizler, izotop izleme çalışmaları ve görüntüleme teknikleri, tümör metabolizmasının hasta bazında karakterize edilmesine olanak tanımaktadır (Nicholson ve ark., 1999). Bu tür yaklaşımlar, metabolik zayıflıkların daha doğru biçimde belirlenmesini ve tedavilerin bireyselleştirilmesini mümkün kılarak klinik başarı şansını artırmaktadır (Wishart, 2016).

15. Sonuç ve Gelecek Perspektifler

Kanser hücrelerinde metabolik yeniden programlama, tümör gelişimi, progresyonu ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde merkezi bir biyolojik olgudur. Bu süreç, yalnızca enerji üretiminin değil; biyosentetik kapasite, redoks dengesi, epigenetik kontrol ve mikroçevre etkileşimlerinin de yeniden düzenlenmesini içeren çok katmanlı bir adaptasyon ağıdır (Ward ve ark., 2012). Metabolik plastisite, kanser hücrelerine değişken çevresel ve terapötik koşullara uyum sağlama ve tedavi direnci geliştirme avantajı kazandırmaktadır. Bu nedenle kanser metabolizmasının hedeflenmesi cazip olmakla birlikte karmaşık bir terapötik alan oluşturmaktadır (Pavlova, 2022). Metabolik yolların daha iyi anlaşılması ve moleküler verilerle entegrasyonu, metabolizma temelli stratejilerin klasik tedavilerle rasyonel kombinasyonuna olanak tanıyarak daha etkili ve kalıcı klinik sonuçlar sağlayabilir (Faubert ve ark., 2017).

KAYNAKÇA

- Altman, B. J., Stine, Z. E., & Dang, C. V. (2016). From Krebs to clinic: Glutamine metabolism to cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 16(10), 619–634.
- Arnold, P. K., & Finley, L. W. S. (2017). Regulation and function of the mammalian tricarboxylic acid cycle. *Journal of Biological Chemistry*, 292(12), 4969–4976.
- Bader, D. A., Hartig, S. M., & Putluri, N. (2020). Metabolic plasticity in cancer. *Molecular Cell*, 79(2), 215–230.
- Beloribi-Djefafli, S., Vasseur, S., & Guillaumond, F. (2016). Lipid metabolic reprogramming in cancer cells. *Oncogenesis*, 5, e189.
- Benito, A., Polat, I. H., Noé, V., Ciudad, C. J., Marin, S., & Cascante, M. (2017). Glucose-6-phosphate dehydrogenase in cancer. *Cancer Letters*, 356(2), 175–183.
- Bhutia, Y. D., & Ganapathy, V. (2016). Amino acid transporters in cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, 164, 87–101.
- Boroughs, L. K., & DeBerardinis, R. J. (2015). Metabolic pathways promoting cancer cell survival. *Nature Cell Biology*, 17(4), 351–359.
- Camarda, R., Zhou, A. Y., Kohnz, R. A., Balakrishnan, S., Mahieu, C., Anderton, B., ... Thompson, C. B. (2016). Inhibition of fatty acid oxidation as a therapy for MYC-overexpressing tumors. *Cancer Cell*, 30(3), 418–430.
- Carmeliet, P., & Jain, R. K. (2011). Principles and mechanisms of vessel normalization. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(6), 417–427.
- Carracedo, A., Cantley, L. C., & Pandolfi, P. P. (2013). Cancer metabolism. *Nature Reviews Cancer*, 13(4), 227–232.
- Chang, C. H., Qiu, J., O’Sullivan, D., Buck, M. D., Noguchi, T., Curtis, J. D., ... Pearce, E. L. (2015). Metabolic competition in the tumor microenvironment. *Cell*, 162(6), 1229–1241.
- Clendening, J. W., & Penn, L. Z. (2012). Targeting tumor cell metabolism. *The Cancer Journal*, 18(1), 25–32.
- Colegio, O. R., Chu, N. Q., Szabo, A. L., Chu, T., Rhebergen, A. M., Jairam, V., ... Medzhitov, R. (2014). Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature*, 513(7519), 559–563.
- Dang, C. V. (2012). MYC on the path to cancer. *Cell*, 149(1), 22–35.

- Dang, L., White, D. W., Gross, S., Bennett, B. D., Bittinger, M. A., Driggers, E. M., ... Thompson, C. B. (2009). Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*, 462(7274), 739–744.
- Dang, Y., Chen, J., Feng, W., Qiao, C., Han, W., Nie, Y., & Sun, M. (2020). Interplay between microRNAs and metabolism in cancer. *Cancer Letters*, 490, 18–28.
- Davidson, S. M., & Vander Heiden, M. G. (2017). Critical limitations of targeting cancer metabolism. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 9(5), a025064.
- Dayton, T. L., Jacks, T., & Vander Heiden, M. G. (2016). PKM2, cancer metabolism, and the road ahead. *EMBO Reports*, 17(12), 1721–1730.
- DeBerardinis, R. J., & Chandel, N. S. (2016). Fundamentals of cancer metabolism. *Science Advances*, 2(5), e1600200.
- Dong, G., Mao, Q., Xia, W., Xu, Y., Wang, J., Xu, L., & Jiang, F. (2016). PKM2 and cancer metabolism. *Cancer Letters*, 356(2), 184–191.
- Estrella, V., Chen, T., Lloyd, M., Wojtkowiak, J., Cornnell, H. H., Ibrahim-Hashim, A., ... Gillies, R. J. (2013). Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion. *Cancer Research*, 73(5), 1524–1535.
- Faubert, B., & DeBerardinis, R. J. (2017). Analyzing tumor metabolism in vivo. *Annual Review of Cancer Biology*, 1, 99–117.
- Faubert, B., Li, K. Y., Cai, L., Hensley, C. T., Kim, J., Zacharias, L. G., ... DeBerardinis, R. J. (2017). Lactate metabolism in human lung tumors. *Cell*, 171(2), 358–371.
- Faubert, B., Solmonson, A., & DeBerardinis, R. J. (2020). Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science*, 368(6487), eaaw5473.
- Galluzzi, L., Kepp, O., Vander Heiden, M. G., & Kroemer, G. (2013). Metabolic targets for cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(11), 829–846.
- Ganapathy-Kanniappan, S., & Geschwind, J. F. (2013). Tumor glycolysis as a target. *Molecular Cancer*, 12, 152.
- Gruenbacher, G., & Thurnher, M. (2018). Mevalonate metabolism in cancer. *Cancer Letters*, 356(2), 192–201.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674.

- Hardie, D. G. (2015). AMPK: A key regulator of energy balance. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 16(12), 721–738.
- Harris, I. S., & DeNicola, G. M. (2020). The complex interplay between antioxidants and ROS in cancer. *Trends in Cell Biology*, 30(6), 440–451.
- Hayes, J. D., Dinkova-Kostova, A. T., & Tew, K. D. (2020). Oxidative stress in cancer. *Cancer Cell*, 38(2), 167–197.
- Hensley, C. T., Faubert, B., Yuan, Q., Lev-Cohain, N., Jin, E., Kim, J., ... DeBerardinis, R. J. (2016). Metabolic heterogeneity in human lung tumors. *Cell*, 164(4), 681–694.
- Hsieh, A. L., & Dang, C. V. (2016). MYC, metabolic synthetic lethality. *Cancer Cell*, 29(6), 759–761.
- Huang, B., Song, B. L., & Xu, C. (2020). Cholesterol metabolism in cancer. *Nature Metabolism*, 2(2), 132–141.
- Imai, S., & Guarente, L. (2014). NAD⁺ and sirtuins in aging and disease. *Trends in Cell Biology*, 24(8), 464–471.
- Jeon, S. M. (2016). Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Experimental & Molecular Medicine*, 48, e245.
- Ju, H. Q., Lin, J. F., Tian, T., Xie, D., & Xu, R. H. (2020). Targeting NADPH metabolism in cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5, 231.
- Kaelin, W. G., & McKnight, S. L. (2013). Influence of metabolism on epigenetics. *Molecular Cell*, 49(4), 681–692.
- Koundouros, N., & Poulogiannis, G. (2018). Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. *British Journal of Cancer*, 118(1), 4–22.
- Lane, A. N., & Fan, T. W. (2015). Regulation of mammalian nucleotide metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 290(37), 22565–22575.
- Liberti, M. V., & Locasale, J. W. (2016). The Warburg effect: How does it benefit cancer cells? *Trends in Biochemical Sciences*, 41(3), 211–218.
- Lu, C., & Thompson, C. B. (2012). Metabolic regulation of epigenetics. *Cell Metabolism*, 16(1), 9–17.
- Luengo, A., Gui, D. Y., & Vander Heiden, M. G. (2017). Targeting metabolism for cancer therapy. *Cell Chemical Biology*, 24(9), 1161–1180.

- Lunt, S. Y., & Vander Heiden, M. G. (2011). Aerobic glycolysis: Meeting the metabolic requirements of cell proliferation. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 27, 441–464.
- Maddocks, O. D. K., Berkers, C. R., Mason, S. M., Zheng, L., Blyth, K., Gottlieb, E., & Vousden, K. H. (2013). Serine starvation induces stress and p53-dependent metabolic remodelling. *Nature*, 493(7433), 542–546.
- Martinez-Outschoorn, U. E., Peiris-Pagés, M., Pestell, R. G., Sotgia, F., & Lisanti, M. P. (2017). Cancer metabolism: A therapeutic perspective. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14(1), 11–31.
- Martínez-Reyes, I., & Chandel, N. S. (2020). Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nature Communications*, 11, 102.
- Mattaini, K. R., Sullivan, M. R., & Vander Heiden, M. G. (2016). The importance of serine metabolism in cancer. *Journal of Cell Biology*, 214(3), 249–257.
- Menendez, J. A., & Lupu, R. (2007). Fatty acid synthase and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 7(10), 763–777.
- Mentch, S. J., & Locasale, J. W. (2016). One-carbon metabolism and epigenetics. *Cancer & Metabolism*, 4, 10.
- Momcilovic, M., Bailey, S. T., Lee, J. T., **et al.** (2019). The GSK3 signaling axis regulates adaptive responses to therapy. *Cancer Cell*, 35(2), 238–252.
- Mossmann, D., Park, S., & Hall, M. N. (2018). mTOR signalling and cellular metabolism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19(12), 744–760.
- Nicholson, J. K., Lindon, J. C., & Holmes, E. (1999). ‘Omics’ and systems biology. *Nature Biotechnology*, 17(5), 483–490.
- Nicklin, P., Bergman, P., Zhang, B., **et al.** (2009). Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR. *Cell*, 136(3), 521–534.
- Ogretmen, B. (2018). Sphingolipid metabolism in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 18(1), 33–50.
- Oizel, K., Chauvin, C., Oliver, L., **et al.** (2017). Efficient mitochondrial glutamine targeting reverses resistance. *Cancer Research*, 77(23), 6620–6633.
- Pascual, G., Avgustinova, A., Mejetta, S., **et al.** (2017). Targeting metastasis-initiating cells via lipid metabolism. *Nature*, 541(7635), 41–45.

- Patra, K. C., & Hay, N. (2014). The pentose phosphate pathway and cancer. *Trends in Biochemical Sciences*, 39(8), 347–354.
- Pavlidis, S., Whitaker-Menezes, D., Castello-Cros, R., **et al.** (2009). The reverse Warburg effect. *Cell Cycle*, 8(23), 3984–4001.
- Pavlova, N. N. (2022). Fatty acid oxidation in cancer metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 33(7), 480–492.
- Pavlova, N. N. (2022). The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metabolism*, 34(3), 355–370.
- Pavlova, N. N., & Thompson, C. B. (2016). The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metabolism*, 23(1), 27–47.
- Pearce, E. L., & Pearce, E. J. (2013). Metabolic pathways in immune cell activation. *Immunity*, 38(4), 633–643.
- Podo, F., Paris, L., Cecchetti, S., **et al.** (2011). Lipid metabolism in cancer. *Progress in Lipid Research*, 50(3), 371–388.
- Rankin, E. B., & Giaccia, A. J. (2016). Hypoxic control of metastasis. *Science*, 352(6282), 175–180.
- Reid, M. A., Dai, Z., & Locasale, J. W. (2017). The impact of cellular metabolism on chromatin dynamics. *Molecular Cell*, 66(5), 600–610.
- Röhrig, F., & Schulze, A. (2016). The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 16(11), 732–749.
- Sanderson, S. M., Gao, X., Dai, Z., & Locasale, J. W. (2019). Methionine metabolism in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 19(11), 625–639.
- Santos, C. R., & Schulze, A. (2012). Lipid metabolism in cancer. *The FEBS Journal*, 279(15), 2610–2623.
- Saxton, R. A., & Sabatini, D. M. (2017). mTOR signaling in growth and metabolism. *Cell*, 168(6), 960–976.
- Scalise, M., Pochini, L., Galluccio, M., **et al.** (2017). Glutamine transporters in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*, 1858(10), 2531–2540.
- Sciacovelli, M., & Frezza, C. (2016). Metabolic reprogramming and epigenetic alterations in cancer. *The FEBS Journal*, 283(17), 3131–3147.
- Selak, M. A., Armour, S. M., MacKenzie, E. D., **et al.** (2005). Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis. *Cancer Cell*, 7(1), 77–85.

- Sellers, K., Fox, M. P., Bousamra, M., **et al.** (2015). Pyruvate carboxylase is critical for non-small-cell lung cancer. *Nature Medicine*, 21(7), 771–777.
- Semenza, G. L. (2012). Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*, 148(3), 399–408.
- Statello, L., Guo, C. J., Chen, L. L., & Huarte, M. (2021). Gene regulation by long non-coding RNAs. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22(2), 96–118.
- Stincone, A., Prigione, A., Cramer, T., **et al.** (2015). The pentose phosphate pathway. *Biological Reviews*, 90(3), 927–963.
- Stine, Z. E., Walton, Z. E., Altman, B. J., **et al.** (2015). MYC, metabolism, and cancer. *Cancer Discovery*, 5(10), 1024–1039.
- Sullivan, L. B., Gui, D. Y., & Vander Heiden, M. G. (2016). Altered metabolite levels in cancer. *Cancer & Metabolism*, 4, 16.
- Vander Heiden, M. G. (2017). Exploiting tumor metabolism. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(12), 787–804.
- Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C., & Thompson, C. B. (2009). Understanding the Warburg effect. *Science*, 324(5930), 1029–1033.
- Viale, A., Pettazoni, P., Lyssiotis, C. A., **et al.** (2014). Oncogene ablation-resistant pancreatic cancer cells depend on mitochondrial function. *Nature*, 514(7524), 628–632.
- Vousden, K. H., & Ryan, K. M. (2009). p53 and metabolism. *Nature Reviews Cancer*, 9(10), 691–700.
- Wallace, D. C. (2012). Mitochondria and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 12(10), 685–698.
- Wang, B., Rong, X., Palladino, E. N. D., **et al.** (2019). Targeting cholesterol metabolism in cancer immunotherapy. *Nature Medicine*, 25(4), 569–578.
- Warburg, O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science*, 123(3191), 309–314.
- Ward, P. S., & Thompson, C. B. (2012). Metabolic reprogramming: A cancer hallmark. *Cancer Cell*, 21(3), 297–308.
- Wellen, K. E., & Thompson, C. B. (2012). A two-way street: Reciprocal regulation of metabolism and signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(4), 270–276.

- Wise, D. R., & Thompson, C. B. (2010). Glutamine addiction. *Trends in Biochemical Sciences*, 35(8), 427–433.
- Wishart, D. S. (2016). Emerging applications of metabolomics in drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(7), 473–484.
- Xiao, M., Yang, H., Xu, W., **et al.** (2012). Inhibition of α -KG-dependent histone demethylases by fumarate and succinate. *Genes & Development*, 26(12), 1326–1338.
- Xu, W., Yang, H., Liu, Y., **et al.** (2011). Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -KG-dependent dioxygenases. *Cancer Cell*, 19(1), 17–30.
- Yang, M., & Pollard, P. J. (2013). Succinate: A new epigenetic hacker. *Cancer Cell*, 23(6), 709–710.
- Ying, H., Kimmelman, A. C., Lyssiotis, C. A., **et al.** (2012). Oncogenic Kras maintains pancreatic tumors through regulation of anabolic glucose metabolism. *Cell*, 149(3), 656–670.
- Zhang, G., & Yang, P. (2013). Bioenergetic and metabolic reprogramming of tumor cells. *Cancer Biology & Therapy*, 14(1), 81–89.
- Zu, X. L., & Guppy, M. (2004). Cancer metabolism: Facts, fantasy, and fiction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 313(3), 459–465.

BÖLÜM 6

KANSER METABOLİZMASI: WARBURG ETKİSİ VE ONKO-METABOLİTLER

Doç. Dr. Ayça TAŞ¹, Prof. Dr. Yavuz SİLİĞ¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18133946>

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Sivas, Türkiye. aycatas@cumhuriyet.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-7132-1325

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Sivas, Türkiye. ysilig@cumhuriyet.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-0562-7457

1.Giriş

Kanser hücrelerinin tipik özellikleri arasında sınırsız çoğalma yeteneği, apoptozdan kaçınma, büyüme karşıtı sinyallere duyarsızlık, anjiyogenez, kendi kendine devam eden büyüme sinyalleri, doku invazyonu ve metastaz bulunmaktadır (Romero-Garcia ve ark., 2011). Kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ve gelişimi hücrel sinyal iletimindeki bozulmalar ve metabolizmanın yeniden programlanması ile yönlendirilir. Sürekli çoğalan bu hücreler, glikoz, amino asitler, lipitler, nükleotidler ve ATP gibi enerji de dahil olmak üzere önemli miktarda biyomoleküle ihtiyaç duyar. Önemli hücrel metabolik yollardaki akışın değiştirilmesiyle artan talep karşılanır. Bu metabolik yeniden programlama genellikle çeşitli sinyaller aracılığıyla gerçekleşir ve temel metabolik enzimlerin ifade düzeyini ve aktivitesini değiştirerek kanser hücresi metabolizmasını kontrol eder. Glikoliz ve glikoz metabolizması, kanser hücrelerindeki en iyi bilinen değişmiş metabolik yollardır ve ilk gözlemler yaklaşık 100 yıl önce Otto Warburg tarafından yapılmıştır. O zamandan beri, glutamin metabolizması, yağ asidi biyosentezi ve oksidasyonu, tek karbon metabolizması, dallı zincirli amino asit metabolizması ve sitrik asit döngüsü gibi kanserde değiştiği bulunan birçok başka yol daha vardır (Liao ve ark., 2024; Schiliro ve Firestein, 2021; Vijayakumar ve ark., 2015).

2. Glikoliz

Glikoz, memeli hücreleri için temel enerji kaynağıdır. Hücre içerisine kolaylaştırılmış difüzyonla glikoz girişine izin veren bir grup transmembran protein olan glikoz taşıyıcıları (GLUT) yoluyla hücreye girer ve glikoliz yoluyla sitozolde pirüvata metabolize edilerek bir glikoz

molekülünden iki ATP ve iki NADH molekülü üretilir. Pirüvat, laktata dönüştürülerek hücre dışına salınabilir veya trikarboksilik asit (TCA) döngüsünde tüketilmek üzere mitokondriye girebilir. Normal hücrelerde, glikolizden türetilen pirüvat çoğunlukla mitokondriye taşınır ve burada pirüvat dehidrojenaz kompleksi (PDC) tarafından asetil koenzim A'ya (Asetil-CoA) oksitlenir. Asetil-CoA, TCA döngüsüne girer ve ardından ATP üretimi için oksidatif fosforilasyon gerçekleşir. Bunun sonucunda bir glikoz molekülünden 36 ATP molekülü üretilir(Barba ve ark., 2024; Lu, 2019; Xu ve ark., 2023).

Glikolizin ilk basamağında glikoz, ATP ve bir fosfat grubu kullanılarak önce heksokinaz veya glukokinaz enzimi tarafından glikoz-6-fosfata dönüştürülür. Glukokinaz, insanlarda bulunan heksokinaz izoenzimlerinden biridir; glikoza karşı düşük afinite gösterir ve yalnızca karaciğer ile pankreasta bulunur. Buna karşılık heksokinaz, glikoza karşı yüksek afinite gösterir ve neredeyse tüm hücre tiplerinde görev yapar. Oluşan glikoz-6-fosfat daha sonra fosfoglukoz izomeraz enzimi tarafından bir izomer olan fruktoz-6-fosfata dönüştürülür. Fosfofruktoz-kinaz daha sonra başka bir ATP molekülü kullanarak fruktoz-1,6-bisfosfat üretir. Daha sonra fruktoz-1,6-bisfosfattan fruktoz bisfosfat aldolaz enzimi tarafından dihidroksiaseton fosfat (DHAP) ve gliseraldehit 3-fosfat (G3P) oluşturulur. DHAP, triozfosfat izomeraz tarafından G3P dönüştürülür ve böylece iki G3P molekülü glikolizin sonraki basamaklarına birlikte ilerler. G3P, ekzotermik bir reaksiyonla 1,3-bisfosfogliserata oksitlenirken ve bir NAD⁺ molekülünü NADH ve H⁺'ya indirgenir. 1,3-bisfosfogliserat daha sonra fosfogliserat kinaz yardımıyla 3-fosfogliserata dönüşür ve glikolizden ilk ATP molekülü

üretilir. 3-fosfoglisarat daha sonra fosfoglisarat mutaz yardımıyla 2-fosfoglisarata dönüştürülür. Bir molekül H_2O salınımıyla, Enolaz 2-fosfoglisarattan fosfoenolpiruvat (PEP) sentezler. Enerji açısından oldukça kararsız olan PEP, piruvat kinaz enziminin katalizlediği reaksiyonla fosfat grubunu ADP'ye aktarır; böylece glikolizin ikinci ATP'si üretilir ve son ürün olarak piruvat oluşur (Chaudhry ve Varacallo, 2023; Lenzen, 2014; Malaisse ve ark., 2004; Xiong ve ark., 2011).

Glikoliz, ATP üretiminde merkezi bir rol oynamasının yanı sıra, hücre içindeki birçok anabolik süreç için kritik öneme sahip çeşitli ara metabolitlerin kaynağını oluşturur. Örneğin, glikoliz ara ürünü olan glikoz-6-fosfat, nükleotid biyosentezi için riboz ve hücresel oksidatif strese karşı koruma için nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) formunda indirgeyici güç üreten önemli bir anabolik yol olan pentoz fosfat yoluna yönlendirilebilir (Lunt ve Vander Heiden, 2011). Benzer şekilde fruktoz-6-fosfat, heksozamin biyosentez yolunun temel substratlarından biri olarak görev yaparken, dihidroksiaseton fosfat ise ana yapısal fosfolipitler ve triaçilgliserollerin sentezinde kilit bir ara ürün olan gliserol-3-fosfatın öncüsüdür (Paneque ve ark., 2023). Buna ek olarak, 3-fosfoglisarat sfingolipitlerin yanı sıra serin, sistein ve glisin gibi amino asitlerin biyosentezi için gerekli karbonları sağlar. Bu glikoliz kaynaklı ara ürünler, hücresel büyüme ve proliferasyonu destekleyen anabolik reaksiyonları mümkün kılarken, glikozdan elde edilen karbonların bu yan yollara aşırı yönlendirilmesi kanser gelişimi ve progresyonu gibi patofizyolojik durumlarda olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir (Kierans ve Taylor, 2024; Lunt ve Vander Heiden, 2011).

3. Warburg Etkisi

1927’de Otto Warburg, normal hücrelerle karşılaştırıldığında kanser hücrelerinin, oksijen varlığında bile artmış glikoz alımı ve laktat üretimi sergilediğini bildirdi. Yeterli oksijenin varlığına rağmen glikozun laktata metabolize edildiği bu metabolik yeniden programlamaya "Warburg etkisi" veya "aerobik glikoliz" adı verilir (Punnasseril ve ark.,2025). Dinlenme halindeki normal hücrelerde ise glikolitik hız düşüktür ve glikozun çoğu karbondioksit ve suya dönüştürülür. Ancak, çoğalan normal hücrelerde ve kanser hücrelerinde, aerobik glikoliz de glikozun %85’inin laktata dönüşmesiyle sonuçlanır (Heiden ve ark., 2009). Bu nedenle, Racker ve ark. tarafından kanser hücreleri tarafından gerçekleştirilen yüksek aerobik glikoliz oranına "Warburg etkisi" adını vermiştir. Bu, tümörün hayatta kalmasını ve metastazını destekleyen glikozun oksidatif fosforilasyonundaki azalmayı tanımlamaktadır (Pérez-Tomás ve Pérez-Guillén, 2020). Hızla çoğalan kanser hücreleri, glikoz alımını ve glikolitik hızları önemli ölçüde artırır. Ancak, yeterli doku oksijeni mevcut olsa bile, artan pirüvat verimi, mitokondrideki pirüvat oksidasyonunu orantılı olarak artırmaz. Bunun yerine, pirüvatın çoğu sitoplazmada laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından laktata dönüştürülür ve ortaya çıkan bol miktarda laktat tümör mikroçevresine salgılanır. Bu nedenle, glikoliz ve TCA döngüsü kanser hücrelerinde birbirinden ayrılır (Lu, 2019). ATP üretimi açısından TCA döngüsü ve oksidatif fosforilasyona bağlı tam glikoliz döngüsünden daha az verimli olsa da aerobik glikoliz çok daha hızlı ATP üretir (Cairns ve ark., 2011). Laktat üretimi, daha hızlı bir kimyasal reaksiyonu olduğu için bir büyüme avantajı sunar (Anna Rita ve ark., 2020). Kanserın özelliği olan

kontROLSÜZ büyümeyi elde etmek için hücrelerin hızlı bir şekilde enerji üretmesi gerekir ve bu, aerobik glikoliz ile etkili bir şekilde gerçekleştirilir. Yüksek laktat üretimi ayrıca, yalnızca asidik ortamlara dirençli fenotiplere sahip hücrelerin büyüyebileceği asidik bir mikro ortam oluşturur. Bu, büyük bir büyüme avantajı sunar ve etraflarındaki diğer hücreler bozuldukça kanser hücrelerinin invaziv ve metastatik yeteneğini artırır (Ghanavat ve ark., 2021).

Tümör mikroçevresindeki glikoz, nükleotid, yağ asidi ve protein gibi makromoleküllerin de novo sentezinde karbon kaynağı olarak işlev görür. Glikozdan türetilen glikoz-6-fosfat (G6P), pentoz fosfat yoluna (PPY) yönlendirilerek nükleotid biyosentezinde kritik öneme sahip ribozun üretimine katkıda bulunur. PPY aynı zamanda, kanser hücrelerinin NADP⁺'yi lipid metabolizmasında temel bir koenzim olan NADPH'ye dönüştürmesine olanak tanır (Dang, 2012; DeBerardinis ve ark.,2008; Heiden ve ark.,2009). Glikolitik ara ürünler de çeşitli anabolik süreçlerde kullanılabilir. Örneğin, 3-fosfoglisarat (3PG) ve pirüvat sırasıyla serin ve alanin sentezine katılabilir. Serin, tek karbon metabolizmasına dahil olarak glutatyon (GSH) ve NADPH üretebilir. NADPH ayrıca GSH seviyesini yukarı düzenleyerek redoks homeostazının korunmasında önemli bir rol oynar. Bu nedenle, Warburg etkisi, tümör hücrelerinde artan oksidatif stres yükünü dengelemek amacıyla NADPH üretimini artıran bir mekanizma olarak işlev görebilir (Arfin ve ark., 2021; Liberti ve Locasale, 2016). NADP⁺ ve NADPH'nin yanı sıra, NADH ve NAD⁺ da tümör hücrelerindeki redoks potansiyelini düzenlemek için mitokondride elektron taşımak için kullanılan önemli faktörlerdir. Pirüvattan laktata dönüşüm, NADH'nin aşırı birikimini

önlemek için NAD^+ 'yı yeniden üreten NADH gerektirmektedir (Pavlova ve ark.,2022).

Glikolize dayalı metabolik yeniden programlama, kanser hücrelerinde yalnızca enerji üretimini değil, aynı zamanda epigenetik düzenlemeleri de önemli ölçüde etkiler. Glikoz metabolizmasının bir ürünü olan pirüvat, asetil-CoA'ya dönüştürülerek histon asetilasyonu süreçlerine katkıda bulunabilir; bu modifikasyon, belirli gen bölgelerinin transkripsiyonel aktivitesinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (Lu ve Thompson, 2012; Sun ve ark., 2022). Histonların asetilasyonu, kromatin yapısını gevşeterek transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya erişimini kolaylaştırır ve böylece hücre proliferasyonunu destekler. Histon asetilasyonu hücresel sinyalleme ve hücrelerin beslenme durumundan kolayca etkilenir (Cai ve ark., 2011; Pavlova ve Thompson, 2016). Yüksek glikoliz oranına sahip hücreler genellikle NAD^+/NADH oranını düşük bir seviyede tutar, bu da sirtuinlerin aktivitesini inhibe ederek histon asetilasyonunu artırabilir. Besin yoksunluğunda, deasetilasyonu desteklemek için sirtuinlerin bir kofaktörü olarak işlev gören NAD^+ seviyesi yukarı düzenlenebilir (Madsen ve ark., 2016; Pan ve ark., 2011; Wellen ve Thompson, 2012).

4. Kanser Hücrelerinde Glikoliz Artışını Sağlayan Mekanizmalar

Tümör aerobik glikoliz enerji metabolizmasının düzenlenmesinin altında yatan mekanizmalar esas olarak onkogenik metabolik düzenleme ve tümör baskılayıcı metabolik düzenlemeyi içerir. Onkogenik metabolik düzenleme esas olarak fosfoinozitid 3-kinaz (*PI3K*), miyelositomatozis viral onkogen homologu (*MYC*), Ras ile ilişkili onkogenler, protein kinaz B (*AKT*) onkogenleri ve hipoksiye bağlı faktör 1 (*HIF-1*) ve Wnt sinyal

yollarını içerir. Tümör baskılayıcı metabolik düzenleme ise esas olarak fosfotaz ve tensin homologu (*PTEN*) ve tümör baskılayıcı protein *p53*'ün (*TP53*) gibi tümör baskılayıcı genleri içerir. Bu anahtar genlerdeki mutasyonlar veya sinyal yollarının anormal aktivasyonu, glikolizi çeşitli yollarla düzenler. Bunlar arasında;

- Hücrenin glikoz alım yeteneğini artıran glukoz taşıyıcı protein 1'in (GLUT1) ekspresyonunu ve membran lokalizasyonunu artırmak.
- Hücrenin glikozu laktata dönüştürme yeteneğini artıran glikolizle ilgili proteinlerin ekspresyonunu artırmak veya aktivitelerini artırmak.
- Hücrelerin glikolizi artırmasına ve ona bağımlı hale gelmesine neden olan mitokondriyal solunumu inhibe etmek yer alır.

Ayrıca, tümör glikolizini sinerjik olarak düzenleyen bu genler veya yollar arasında karmaşık etkileşimler de vardır. (DeBerardinis ve ark., 2008; Jeon ve ark., 2012; Jeon ve Hay, 2015; Liberti ve Locasale, 2016; Sui ve ark., 2004; Zhao ve ark., 2024).

Glikoz alımı, tümör oluşturan hücrelerde, artmış protein üretimi ve GLUT'ların membran translokasyonu nedeniyle önemli ölçüde daha yüksektir (Gonzalez-Menendez ve ark., 2018). Kanser hücrelerindeki glikoz alımı esas olarak büyüme faktörleri tarafından aşırı ifade edilen ve genellikle kanser malignitesi ile korelasyon gösteren GLUT1 ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, bu süreç yalnızca GLUT1 ile sınırlı olmayıp diğer GLUT izoformlarının katkısını da içerebilir (Barron ve ark., 2016; Bryant ve ark., 2002; Chavez ve ark., 2008; Macheda ve ark., 2005).

Normal hücrelerde besin kıtlığı, GLUT1'in hücre yüzeyinden içselleştirilip lizozomal yıkıma yönlendirilmesiyle sonuçlanır; bu süreç metabolik aktivitenin azalmasına ve nihayetinde hücre ölümünün tetiklenmesine zemin hazırlar. Buna karşın tümör hücreleri, glikoz alımını sürdürmek amacıyla hem besin kıtlığı hem de hipoksi koşullarında GLUT1 ekspresyonunu artırarak bu taşıyıcının hücre yüzeyinde kalıcılığını sağlar. Bu adaptif mekanizma, tümör hücrelerinin glikoz metabolizmasını devam ettirmelerine ve apoptoza karşı direnç geliştirmelerine katkıda bulunur (Gonzalez-Menendez ve ark., 2018). GLUT1 aşırı ekspresyonu kanserde kötü prognozla ilişkilidir ve beyin, meme, kolon, böbrek, akciğer, yumurtalık ve prostat dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde yaygın olarak aşırı ekspresyon gösterir (Lebelo ve ark., 2019).

Kanser hücrelerindeki anormal metabolizmanın *cMyc*, *KRAS* ve *BRAF* proto-onkogenlerinin anormal ifadesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. *cMyc*, çoğu glikolitik enzimin ifadesini düzenleyerek kanser hücrelerinin metabolizmasını oksidatif fosforilasyondan glikolize dönüştürür ve *cMyc*'nin anormal ifadesi besin eksikliği koşullarında tümörlerde serin sentez yolu aktivasyonunu yönlendirir (Sun ve ark., 2015). Glikoliz açısından, yüksek oranda ifade edilen onkogenik MYC'nin, çeşitli glikoz taşıyıcıları ve glikolitik enzimlerin yanı sıra laktat dehidrogenaz A (LDHA) ve PDK1'in aktivasyonunda HIF ile iş birliği yaptığı gösterilmiştir (Dang ve ark., 2008; Kim ve ark., 2007). *c-Myc*'i hedefleyen glukoz metabolizması inhibitörlerine odaklanan çalışmalar, kanser hücrelerinde GLUT1 ve LDHA ekspresyonunu baskılayabildiğini ve hipoksi koşullarında *c-Myc*, HIF-1 ile birlikte PDK1'i uyarak

pirüvatın PDH aracılığıyla asetil-CoA'ya dönüşümünü inhibe ederek mitokondriyal solunumu baskılayabildiğini ve anaerobik glikolizi artırdığını bildirmiştir (Dang ve ark., 2009). Onkogen *KRAS* mutasyonları, glikoz taşıyıcılarının ve glikolitik enzimlerin yukarı regüle edilmiş transkripsiyonunu indükleyerek kanser hücresi metabolizmasını değiştirir (X. Xu ve ark.,2023). *BRAF V600* mutasyonunun ekspresyonu, kolorektal ve tiroid kanser hücrelerinde artmış glikolitik aktivite ve *GLUT1* ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir, bu da glikoz metabolizmasının *BRAF* kaynaklı tümör gelişiminde önemli olabileceğini göstermektedir (Parmenter ve ark., 2014).

HIF, tümör hücrelerinin hipoksik mikroçevresinde glikoz metabolizmasındaki ana düzenleyici faktördür. HIF-1, heterodimerik bir transkripsiyon faktörüdür ve değişen oksijen seviyelerini algılayan bir HIF-1 α alt birimi ve sürekli olarak ifade edilen bir HIF-1 β alt biriminden oluşur (McGettrick ve O'Neill, 2020). HIF-1 α , hipoksik koşullarda birçok glikolitik enzimin transkripsiyonunu uyararak kanser hücrelerinde hipoksiye bağlı glikolizi artırır; bu durum tümör hücrelerinin büyüme ve proliferasyonunu sürdürebilmesi açısından kritik önem taşır (Al Tameemi ve ark.,2019; Kierans ve Taylor, 2021; Nagao ve ark.,2019). Warburg etkisinin ürünü olan laktat, aynı zamanda HIF-1 α ve HIF-2 α üretimini indükler. Ayrıca, HIF'lerin stabilitesi ve aktivitesi TCA döngüsü, elektron taşıma zinciri bileşenleri, mitokondriyal solunum ve mitokondriyle ilişkili proteinlerden etkilenir. HIF aktivasyonu, mitokondrilerdeki oksidatif kapasite, biyogenez, apoptoz ve otofaji dahil olmak üzere mitokondriyal işlev bozukluğuyla ilişkilidir (Bao ve ark.,2021). HIF1 glikoz taşıyıcılarını ve çoğu glikolitik

enzimi kodlayan genlerin transkripsiyonunu ve hücrenin glikolizi gerçekleştirme kapasitesini artırır (Semenza, 2010). Ayrıca HIF-1 pirüvat dehidrogenaz kinazlarını (PDK'lar) aktive eder, bunlar mitokondriyal pirüvat dehidrogenaz kompleksini inaktive eder ve böylece glikozdan türetilen pirüvatın TCA döngüsüne akışını azaltır (J. W. Kim ve ark.,2006; C. W. Lu ve ark.,2008; Papandreou ve ark.,2006). *GLUT1* ekspresyonu, glikolizin yukarı düzenlenmesinden kaynaklanan hipoksi koşulları sırasında aktive olan transkripsiyonel faktörler olan HIF'ler tarafından da artırılır ve vasküler endotelial büyüme faktörü (*VEGF*) dahil hücre sağkalım genlerinin ekspresyonunu teşvik eder (Aquino-Gálvez ve ark.,2016; Barteczek ve ark.,2017). Wnt sinyal yolağı da, mitokondriyal solunumu baskılayarak glikolizin artmasını sağlar. Sitokrom oksidaz (*COX*) ve *PDK1* gibi mitokondri ile ilişkili aşağı akış genlerinin ekspresyonunu düzenlemesi yoluyla glikolitik aktivite üzerinde kontrol oluşturur (Lee ve ark.,2012; Parmenter ve ark.,2014; Zuo ve ark.,2021).

G6PD aracılığıyla PPP oksidatif kolundaki yeniden programlama, *PTEN*, *p53*, *AMPK*, *PI3K*, *mTORC1* ve *KRAS* gibi çeşitli tümör baskılayıcılar ve onkogenlerin yanı sıra cAMP, TAp73 ve HSP27 gibi düzenleyici moleküller tarafından modüle edilir (Jiang ve ark.,2014). *PTEN*, *p53* ve *AMPK*, PPP inhibitörleri olarak etki eder. Bu nedenle, bu proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, G6PD seviyelerini düzenleyerek glikolitik ve PPP akışının artmasına neden olur. Özellikle *p53*, G6PD'ye doğrudan bağlanarak enzimin aktivitesini inhibe eder; bu nedenle *p53*'ün mutasyona uğradığı veya fonksiyonunu kaybettiği kanser hücrelerinde G6PD üzerindeki baskı kalkar ve PPP'nin hız

sınırlayıcı reaksiyonu kontrolsüz şekilde ilerler. Buna karşılık, PI3K, mTORC1 ve KRAS sinyal yolları aktive olduklarında G6PD ifadesini artırarak PPP'nin pozitif düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Kanser hücrelerinde oksidatif stres ve artmış ROS nedeniyle yükselen NADP⁺ düzeyleri de G6PD'nin aktivasyonunu destekler. NADP⁺'daki bu artış PPP akımını güçlendirir, NADPH üretimini artırır ve böylece tümör hücrelerinin DNA hasarına karşı korunmasını sağlar (Jiang ve ark.,2011, 2014). Ayrıca, son çalışmalarda endoplazmik retikulumda lokalize olan ve G6PD'nin bir paralogu olarak tanımlanan heksoz-6-fosfat dehidrogenazın (H6PD), meme ve akciğer kanserlerinde PPP akışının düzenlenmesinde G6PD'ye benzer bir rol oynadığı bildirilmiştir (Cossu ve ark.,2020).

PI3K yolu, insan kanserlerinde en sık değişen sinyal yollarından biridir. Bu yolun aktivasyonu, *PTEN* gibi tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen mutasyonlardan, PI3K kompleksinin alt birimlerini etkileyen mutasyonlar ya da reseptör tirozin kinazlarından iletilen anormal sinyallerden kaynaklanabilir (Wong ve ark.,2010). Aktive edildiğinde, PI3K yolu tümör hücrelerine güçlü büyüme ve hayatta kalma sinyalleri sağlamanın yanı sıra metabolizmaları üzerinde de etkilere sahiptir. Nitekim, büyüme ve çoğalma sinyallerinin merkezi metabolizmadaki değişikliklerle bütünleşmesinin, bu sinyal yolunun onkojenik etkileri için hayati önem taşıdığı görülmektedir (Plas ve Thompson, 2005). PI3K/Akt sinyalleme, GLUT1 membran lokalizasyonu yoluyla glikoz alımını düzenler. Akt, GLUT1'in transkripsiyonunu ve plazma membran lokalizasyonunu teşvik ederek glikoliz hızını artırır (Schmidt ve ark.,2009).

5. Onko-Metabolitler

Onkometabolitler, normal hücrelerde daha düşük seviyelerde bulunan ancak kanser hücrelerinde artan ve ayrıca tümör destekleyici etkilere neden olan metabolitleri ifade eder. Kanserlerin oluşumunda rol oynayan etkenler oldukları için 'onkometabolitler' olarak adlandırılmıştır (Thompson, 2009). Onkometabolitler laktat, süksinat, fumarat ve 2-hidroksiglutarattır (Tablo1). Bu metabolitler, kanser hücrelerinde metabolik yolların yeniden düzenlenmesinin bir sonucu olarak üretilir (Barylâ ve ark., 2022; Beyo ve ark., 2021; Chou ve ark., 2021). Enerji metabolizması bozulmuş kanser hücrelerinde ara metabolitler birikir ve yalnızca hücrelerde değil, aynı zamanda hücre dışı matriste de tespit edilebilir. Biriken metabolitler hücrede metabolik ve metabolik olmayan düzensizliğe ve kötü huylu dönüşümü destekler (Pavlova ve Thompson, 2016).

Tablo 1. Onko-metabolitlerin özellikleri

Onko-metabolit	Kaynağı	Hücresel Etkiler	Klinik/Patolojik önemi
Laktat	Aerobik glikoliz	Asidik mikroçevre, CAF aktivasyonu, HIF stabilizasyonu	Tedavi direnci, metastaz artışı
Süksinat	SDH mutasyonu	HIF-1 α stabilizasyonu, α -KG bağımlı dioksijenazların inhibisyonu	Psödohipoksi, EMT, invazyon artışı, anjiyogenez ve ilaç direnci
Fumarat	FH mutasyonu	HIF aktivasyonu, epigenetik değişiklikler	Anjiyogenez, tümör agresifliği
2-Hidroksiglutarat (2HG)	IDH mutasyonu	α -KGDD inhibisyonu; DNA ve histon demetilasyonunun baskılanması, HIF-1 ve mTOR sinyal yollarının anormal aktivasyonu	Epigenetik yeniden programlama, tümör progresyonu, malign transformasyon

Laktat üretimi ve asidik ortam, kanserle ilişkili fibroblastlar (CAF) tarafından hyaluronik asit (HA) üretimine katkıda bulunur ve bu da tedaviye direnç ve daha kötü bir prognozla ilişkilidir. Hyaluron, su birikimine neden olarak ve hücre yüzeyindeki CD44 ve hyaluron aracılı hareketlilik reseptörü (RHAMM) aktive ederek mikro çevreyi hücre göçü için daha elverişli hale getirir. Dahası, hyaluron bağışıklık sisteminin ligandları ile kanser hücrelerinin yüzeyindeki reseptörler arasındaki etkileşimi önler. Ayrıca, mikro çevrede TGF- β gibi büyüme faktörlerinin birikmesine ve tutulmasına da katkıda bulunur (Stern ve ark.,2002). CILLO-E hipotezi isimli bir çalışma, tümör mikroortamında laktat birikiminin yalnızca metabolik bir yan ürün değil, eritrosit fonksiyonlarını yeniden programlayan aktif bir düzenleyici olduğunu ve eritrositleri pasif oksijen taşıyıcılarından aktif metabolik hedeflere dönüştürdüğünü öne sürmektedir (Aydın, 2025).

Süksinat dehidrogenaz (SDH), fumarat hidrataz (FH) veya izositrat dehidrogenaz (IDH) gibi TCA döngüsü enzimlerinin genetik değişimleri, yukarı akış ara maddelerinin sırasıyla süksinat, fumarat ve 2-hidroksiglutarat birikmesine yol açar. Süksinat, fumarat ve 2-hidroksiglutarat, protein translasyon sonrası modifikasyonları, metabolik ve epigenetik olaylar, epitel-mezenkimal geçiş (EMT), α -ketoglutarat (α -KG) bağımlı dioksijenaz enzimlerinin inhibisyonu gibi invazivlik ve ilaç direnciyle ilişkili çok sayıda hücresel süreci düzensizleştirir (Dando ve ark.,2019). Süksinat, fumarat ve 2-hidroksiglutarat, HIF-1 α stabilizasyonu, epigenetik değişiklikler, apoptozis değişikliği, mitokondriyal ROS üretiminin artması ve protein veya kromatin "süksinilasyonu" gibi pleyotropik mekanizmalarla kanser büyümesine

katkıda bulunur. Bu olaylar genellikle eş zamanlı olarak meydana gelir ve birbirleriyle bağlantılıdır (Sciacovelli ve Frezza, 2016).

Tümörlerde süksinat birikimi, normoksik ortama rağmen HIF-1 α 'nın stabilizasyonu ile karakterize edilen bir durum olan sözde psödohipoksiye neden olur. Bu psödohipoksik fenotip, hücre sağ kalımını, çoğalmasını, anjiyogenezisini ve ilaç direncini destekler (Belisario ve ark., 2020).

Fumaratın birikimi, HIF-1 α ve HIF-2 α gibi HIF'lerin birikimine ve *VEGF* ve *GLUT1* gibi HIF hedefli genler aracılığıyla anjiyogenezin indüklenmesine katkıda bulunur (Sciacovelli ve Frezza, 2016; Yong ve ark.,2020). Ayrıca fumarat birikimi, adenilosüksinat liyaz (ADSL) ve öldürücü hücre lektin benzeri reseptör C3 (KLRC3) yoluyla endometriyal kanser agresifliği ile bağlantılıdır. ADSL'nin baskılanması, hücre çoğalmasını, göçünü ve invazyonunu azaltan KLRC3'ü azaltır. Fumarat, ADSL ile baskılanmış hücrelerde KLRC3 ekspresyonunu geri kazandırır, bu anti-tümör etkilerini etkisiz hale getirir ve kanserin agresifliğine katkıda bulunur (Park ve ark.,2018). 2-hidroksiglutarat birikimi, *IDH1* ve *IDH2* genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Normalde α -ketoglutarat üreten IDH enzimi, mutasyon geçirdiğinde neomorfik bir aktivite kazanır. Bu mutant enzim, izositratı alfa-ketoglutarat yerine 2-hidroksiglutarata dönüştürür (Liu ve Yang, 2021). 2-hidroksiglutarat, α -ketoglutaratı substrat olarak kullanan enzimlerle etkileşime girebilir. Enzimde α -ketoglutarat bağlanma bölgelerini işgal ederek α -ketoglutarat bağımlı dioksigenazlara (α -KGDD) rekabetçi bir şekilde inhibe edebilir (W. Xu ve ark.,2011). Dahası, α -KGDD'ler, DNA/histon demetilasyonu, ubikitinasyon ve hidroksilasyon gibi birçok

kritik biyolojik süreçte yer alan ve epigenetik alterasyon, protein stabilitesi ve farklı sinyalleme (örneğin, HIF-1 ve mTOR) düzenleyen oldukça çeşitli bir enzim ailesidir (Fu ve ark.,2015; Shapira ve Christofk, 2020). 2-hidroksiglutaratın neden olduğu DNA ve histon hipermetilasyonu, onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin anormal ekspresyonuna yol açar ve IDH mutasyonlu kanserlerin malign dönüşümünde önemli bir rol oynar (Ceccarelli ve ark.,2016; Chou ve ark.,2021; Turcan ve ark.,2018).

6. Sonuç

Glikoz metabolizması, normal hücrelerin enerji elde etmesi için temel bir yol olmakla birlikte, kanser hücrelerinde derin biçimde yeniden programlanmıştır. Normal hücrelerde glikoz, glikoliz ve TCA döngüsü üzerinden yüksek verimli oksidatif fosforilasyonla ATP üretirken; kanser hücreleri oksijen varlığına rağmen glikozu büyük oranda laktata dönüştürerek Warburg etkisi olarak bilinen aerobik glikoliz stratejisini benimser. Bu düşük verimli fakat hızlı enerji üretimi, tümör hücrelerine hızla çoğalma, zorlu mikroçevre koşullarına adaptasyon ve invazivlik açısından avantaj sağlar.

Warburg etkisi yalnızca enerji üretimini değil, aynı zamanda tümör hücrelerinin biyokimyasal ihtiyaçlarını destekleyen çeşitli anabolik yolları da güçlendirir. Glikoz metabolitleri, PPP üzerinden nükleotid ve NADPH üretimini artırarak kanser hücrelerinin redoks dengesini korur, biyosentez gereksinimlerini karşılar ve oksidatif stres altında hayatta kalmalarını sağlar. Aynı zamanda, glikolitik akıştan türeyen metabolitler epigenetik düzenlemeleri etkileyerek histon asetilasyonunu artırır ve

tümör büyümesini destekleyen gen ekspresyon programlarını güçlendirir.

Onkogenlerin (*MYC*, *KRAS*, *PI3K/AKT*) aktifleşmesi ve tümör baskılayıcı genlerin (*PTEN*, *p53*, *AMPK*) işlev kaybı, glikoliz ve PPP'nin daha da yükselmesine neden olur. Özellikle hipoksi koşullarında aktifleşen HIF-1, glikoz taşıyıcıları ve glikolitik enzimlerin ekspresyonunu artırarak kanser hücrelerinin glikoz bağımlılığını güçlendirir. GLUT1'in aşırı ekspresyonu da kanser hücrelerinde artmış glikoz alımının temel belirleyicilerinden biridir.

Ayrıca kanser hücrelerinde biriken onkometabolitler (laktat, süksinat, fumarat, 2-hidroksiglutarat), hem metabolik hem de epigenetik süreçleri bozarak tümör progresyonunu destekler. Bu metabolitler, HIF stabilizasyonu, DNA ve histon modifikasyonlarının değiştirilmesi, hücre göçü ve ilaç direncinin artırılması gibi çok yönlü mekanizmalarla tümörün agresifliğine katkıda bulunur. Özellikle süksinat ve fumarat birikimi, normoksik ortama rağmen HIF-1 α stabilizasyonuna yol açarak psödohipoksik bir durum yaratır ve tümörün hayatta kalma ve anjiyogenez kapasitesini artırır.

Genel olarak bu bulgular, kanser hücrelerinin metabolizmasının enerji üretimi, biyosentez, redoks dengesi ve epigenetik düzenlemeyi aynı anda optimize eden bütüncül bir şekilde yeniden yapılandırıldığını göstermektedir. Bu metabolik yeniden programlama, tümör büyümesi, invazyon, metastaz ve tedavi direnci için kritik bir temel oluşturur.

KAYNAKÇA

- Al Tameemi, W., Dale, T. P., Al-Jumaily, R. M. K., & Forsyth, N. R. (2019). Hypoxia-modified cancer cell metabolism. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 7, 426290.
- Anna Rita, C., Ferramosca, A., Scumaci, D., Gründker, C., Läsche, M., & Emons, G. (2020). Shedding new light on cancer metabolism: A metabolic tightrope between life and death. *Frontiers in Oncology*, 10, 409.
- Aquino-Gálvez, A., González-Ávila, G., Delgado-Tello, J., Castillejos-López, M., Mendoza-Milla, C., Zúñiga, J., Checa, M., Maldonado-Martínez, H. A., Trinidad-López, A., Cisneros, J., Torres-Espíndola, L. M., Hernández-Jiménez, C., Sommer, B., Cabello-Gutiérrez, C., & Gutiérrez-González, L. H. (2016). Effects of 2-methoxyestradiol on apoptosis and HIF-1 α and HIF-2 α expression in lung cancer cells under normoxia and hypoxia. *Oncology Reports*, 35(1), 577–583.
- Arfin, S., Jha, N. K., Jha, S. K., Kesari, K. K., Ruokolainen, J., Roychoudhury, S., Rath, B., & Kumar, D. (2021). Oxidative stress in cancer cell metabolism. *Antioxidants*.
- Aydın, H. (2025). The CILLO-E hypothesis: Erythrocyte-driven acidosis and early eryptosis as drivers of cancer-associated anemia. *Frontiers in Oncology*, 15, 1697588.
- Bao, X., Zhang, J., Huang, G., Yan, J., Xu, C., Dou, Z., Sun, C., & Zhang, H. (2021). The crosstalk between HIFs and mitochondrial dysfunctions in cancer development. *Cell Death & Disease*, 12(2), 215.
- Barba, I., Carrillo-Bosch, L., & Seoane, J. (2024). Targeting the Warburg effect in cancer: Where do we stand? *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3142.
- Barron, C. C., Bilan, P. J., Tsakiridis, T., & Tsiani, E. (2016). Facilitative glucose transporters: Implications for cancer detection, prognosis and treatment. *Metabolism*, 65(2), 124–139.
- Bartczek, P., Li, L., Ernst, A. S., Böhrer, L. I., Marti, H. H., & Kunze, R. (2017). Neuronal HIF-1 α and HIF-2 α deficiency improves neuronal survival and

- sensorimotor function in the early acute phase after ischemic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 37(1), 291–306.
- Baryła, M., Semeniuk-Wojtaś, A., Róg, L., Kraj, L., Małyszko, M., & Stec, R. (2022). Oncometabolites: A link between cancer cells and tumor microenvironment. *Biology*, 11(2), 270.
- Belisario, D. C., Kopecka, J., Pasino, M., Akman, M., De Smaele, E., Donadelli, M., & Riganti, C. (2020). Hypoxia dictates metabolic rewiring of tumors: Implications for chemoresistance. *Cells*, 9(12), 2598.
- Beyo, D., Idle, J. R., Salvatorelli, L., & Zupko, A. G. (2021). Metabolic rewiring and the characterization of oncometabolites. *Cancers*, 13(12), 2900.
- Bryant, N. J., Govers, R., & James, D. E. (2002). Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 3(4), 267–277.
- Cai, L., Sutter, B. M., Li, B., & Tu, B. P. (2011). Acetyl-CoA induces cell growth and proliferation by promoting the acetylation of histones at growth genes. *Molecular Cell*, 42(4), 426–437.
- Cairns, R. A., Harris, I. S., & Mak, T. W. (2011). Regulation of cancer cell metabolism. *Nature Reviews Cancer*, 11(2), 85–95.
- Ceccarelli, M., Barthel, F. P., Malta, T. M., Sabedot, T. S., Salama, S. R., Murray, B. A., Morozova, O., Newton, Y., Radenbaugh, A., Pagnotta, S. M., Anjum, S., Wang, J., Manyam, G., Zoppoli, P., Ling, S., Rao, A. A., Grifford, M., Cherniack, A. D., Zhang, H., ... Verhaak, R. G. W. (2016). Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma. *Cell*, 164(3), 550–563.
- Chaudhry, R., & Varacallo, M. A. (2023). Biochemistry, glycolysis. *StatPearls*.
- Chavez, J. A., Roach, W. G., Keller, S. R., Lane, W. S., & Lienhard, G. E. (2008). Inhibition of GLUT4 translocation by Tbc1d1, a Rab GTPase-activating protein abundant in skeletal muscle, is partially relieved by AMP-activated protein kinase activation. *Journal of Biological Chemistry*, 283(14), 9187–9195.
- Chou, F. J., Liu, Y., Lang, F., & Yang, C. (2021). D-2-hydroxyglutarate in glioma biology. *Cells*, 10(9), 2345.
- Cossu, V., Bonanomi, M., Bauckneht, M., Ravera, S., Rigbi, N., Miceli, A., Morbelli, S., Orenco, A. M., Piccioli, P., Bruno, S., Gaglio, D., Sambuceti, G., & Marini,

- C. (2020). Two high-rate pentose-phosphate pathways in cancer cells. *Scientific Reports*, 10(1), 22111.
- Dando, I., Pozza, E. D., Ambrosini, G., Torrens-Mas, M., Butera, G., Mullappilly, N., Pacchiana, R., Palmieri, M., & Donadelli, M. (2019). Oncometabolites in cancer aggressiveness and tumour repopulation. *Biological Reviews*, 94(4), 1530–1546.
- Dang, C. V. (2012). Links between metabolism and cancer. *Genes & Development*, 26(9), 877–890.
- Dang, C. V., Kim, J. W., Gao, P., & Yustein, J. (2008). The interplay between MYC and HIF in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 8(1), 51–56.
- Dang, C. V., Le, A., & Gao, P. (2009). MYC-induced cancer cell energy metabolism and therapeutic opportunities. *Clinical Cancer Research*, 15(21), 6479–6483.
- DeBerardinis, R. J., Lum, J. J., Hatzivassiliou, G., & Thompson, C. B. (2008). The biology of cancer: Metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metabolism*, 7(1), 11–20.
- Fu, X., Chin, R. M., Vergnes, L., Hwang, H., Deng, G., Xing, Y., Pai, M. Y., Li, S., Ta, L., Fazlollahi, F., Chen, C., Prins, R. M., Teitell, M. A., Nathanson, D. A., Lai, A., Faull, K. F., Jiang, M., Clarke, S. G., Cloughesy, T. F., ... Huang, J. (2015). 2-hydroxyglutarate inhibits ATP synthase and mTOR signaling. *Cell Metabolism*, 22(3), 508–515.
- Ghanavat, M., Shahrouzian, M., Deris Zayeri, Z., Banihashemi, S., Kazemi, S. M., & Saki, N. (2021). Digging deeper through glucose metabolism and its regulators in cancer and metastasis. *Life Sciences*, 264, 118603.
- Gonzalez-Menendez, P., Hevia, D., Alonso-Arias, R., Alvarez-Artime, A., Rodriguez-Garcia, A., Kinet, S., Gonzalez-Pola, I., Taylor, N., Mayo, J. C., & Sainz, R. M. (2018). GLUT1 protects prostate cancer cells from glucose deprivation-induced oxidative stress. *Redox Biology*, 17, 112–127.
- Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C., & Thompson, C. B. (2009). Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 324(5930), 1029–1033.

- Jeon, S. M., Chandel, N. S., & Hay, N. (2012). AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress. *Nature*, 485(7400), 661–665.
- Jeon, S. M., & Hay, N. (2015). The double-edged sword of AMPK signaling in cancer and its therapeutic implications. *Archives of Pharmacal Research*, 38(3), 346–357.
- Jiang, P., Du, W., Wang, X., Mancuso, A., Gao, X., Wu, M., & Yang, X. (2011). p53 regulates biosynthesis through direct inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Nature Cell Biology*, 13(3), 310–316.
- Jiang, P., Du, W., & Wu, M. (2014). Regulation of the pentose phosphate pathway in cancer. *Protein & Cell*, 5(8), 592–602.
- Kierans, S. J., & Taylor, C. T. (2021). Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): Implications for cellular physiology. *Journal of Physiology*, 599(1), 23–37.
- Kierans, S. J., & Taylor, C. T. (2024). Glycolysis: A multifaceted metabolic pathway and signaling hub. *Journal of Biological Chemistry*, 300(11), 107906.
- Kim, J., Gao, P., Liu, Y.-C., Semenza, G. L., & Dang, C. V. (2007). Hypoxia-inducible factor 1 and dysregulated c-Myc cooperatively induce vascular endothelial growth factor and metabolic switches hexokinase 2 and pyruvate dehydrogenase kinase 1. *Molecular and Cellular Biology*, 27(21), 7381–7393.
- Kim, J. W., Tchernyshyov, I., Semenza, G. L., & Dang, C. V. (2006). HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metabolism*, 3(3), 177–185.
- Lebelo, M. T., Joubert, A. M., & Visagie, M. H. (2019). Warburg effect and its role in tumourigenesis. *Archives of Pharmacal Research*, 42(10), 833–847.
- Lee, S. Y., Jeon, H. M., Ju, M. K., Kim, C. H., Yoon, G., Han, S. I., Park, H. G., & Kang, H. S. (2012). Wnt/Snail signaling regulates cytochrome c oxidase and glucose metabolism. *Cancer Research*, 72(14), 3607–3617.
- Lenzen, S. (2014). A fresh view of glycolysis and glucokinase regulation: History and current status. *Journal of Biological Chemistry*, 289(18), 12189.
- Liao, M., Yao, D., Wu, L., Luo, C., Wang, Z., Zhang, J., & Liu, B. (2024). Targeting the Warburg effect: A revisited perspective from molecular mechanisms to

- traditional and innovative therapeutic strategies in cancer. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 14(3), 953–1008.
- Liberti, M. V., & Locasale, J. W. (2016). The Warburg effect: How does it benefit cancer cells? *Trends in Biochemical Sciences*, 41(3), 211–218.
- Liu, Y., & Yang, C. (2021). Oncometabolites in cancer: Current understanding and challenges. *Cancer Research*, 81(11), 2820–2823.
- Lu, C., & Thompson, C. B. (2012). Metabolic regulation of epigenetics. *Cell Metabolism*, 16(1), 9–17.
- Lu, C. W., Lin, S. C., Chen, K. F., Lai, Y. Y., & Tsai, S. J. (2008). Induction of pyruvate dehydrogenase kinase-3 by hypoxia-inducible factor-1 promotes metabolic switch and drug resistance. *Journal of Biological Chemistry*, 283(42), 28106–28114.
- Lu, J. (2019). The Warburg metabolism fuels tumor metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*, 38(1), 157–164.
- Lunt, S. Y., & Vander Heiden, M. G. (2011). Aerobic glycolysis: Meeting the metabolic requirements of cell proliferation. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 27, 441–464.
- Macheda, M. L., Rogers, S., & Best, J. D. (2005). Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *Journal of Cellular Physiology*, 202(3), 654–662.
- Madsen, A. S., Andersen, C., Daoud, M., Anderson, K. A., Laursen, J. S., Chakladar, S., Huynh, F. K., Colaço, A. R., Backos, D. S., Fristrup, P., Hirschey, M. D., & Olsen, C. A. (2016). Investigating the sensitivity of NAD⁺-dependent sirtuin deacylation activities to NADH. *Journal of Biological Chemistry*, 291(13), 7128–7141.
- Malaisse, W. J., Zhang, Y., & Sener, A. (2004). Enzyme-to-enzyme channeling in the early steps of glycolysis in rat pancreatic islets. *Endocrine*, 24(2), 105–109.
- McGettrick, A. F., & O'Neill, L. A. J. (2020). The role of HIF in immunity and inflammation. *Cell Metabolism*, 32(4), 524–536.
- Nagao, A., Kobayashi, M., Koyasu, S., Chow, C. C. T., & Harada, H. (2019). HIF-1-dependent reprogramming of glucose metabolic pathway of cancer cells and its

- therapeutic significance. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 238.
- Pan, P. W., Feldman, J. L., Devries, M. K., Dong, A., Edwards, A. M., & Denu, J. M. (2011). Structure and biochemical functions of SIRT6. *Journal of Biological Chemistry*, 286(16), 14575–14587.
- Paneque, A., Fortus, H., Zheng, J., Werlen, G., & Jacinto, E. (2023). The hexosamine biosynthesis pathway: Regulation and function. *Genes*, 14(4), 933.
- Papandreou, I., Cairns, R. A., Fontana, L., Lim, A. L., & Denko, N. C. (2006). HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metabolism*, 3(3), 187–197.
- Park, H., Ohshima, K., Nojima, S., Tahara, S., Kurashige, M., Hori, Y., Okuzaki, D., Wada, N., Ikeda, J.-I., & Morii, E. (2018). Adenylosuccinate lyase enhances aggressiveness of endometrial cancer by increasing killer cell lectin-like receptor C3 expression via fumarate. *Laboratory Investigation*, 98(4), 449–461.
- Parmenter, T. J., Kleinschmidt, M., Kinross, K. M., Bond, S. T., Li, J., Kaadige, M. R., Rao, A., Sheppard, K. E., Hugo, W., Pupo, G. M., Pearson, R. B., McGee, S. L., Long, G. V., Scolyer, R. A., Rizos, H., Lo, R. S., Cullinane, C., Ayer, D. E., Ribas, A., & McArthur, G. A. (2014). Response of BRAF-mutant melanoma to BRAF inhibition is mediated by a network of transcriptional regulators of glycolysis. *Cancer Discovery*, 4(4), 423–433.
- Pavlova, N. N., & Thompson, C. B. (2016). The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metabolism*, 23(1), 27–47.
- Pavlova, N. N., Zhu, J., & Thompson, C. B. (2022). The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging. *Cell Metabolism*, 34(3), 355–377.
- Pérez-Tomás, R., & Pérez-Guillén, I. (2020). Lactate in the tumor microenvironment: An essential molecule in cancer progression and treatment. *Cancers*, 12(11), 3244.
- Plas, D. R., & Thompson, C. B. (2005). Akt-dependent transformation: There is more to growth than just surviving. *Oncogene*, 24(50), 7435–7442.
- Punnasseril, J. M. J., Auwal, A., Gopalan, V., Lam, A. K. Y., & Islam, F. (2025). Metabolic reprogramming of cancer cells and therapeutics targeting cancer metabolism. *Cancer Medicine*, 14(18), e71244.

- Romero-Garcia, S., Lopez-Gonzalez, J. S., Báez-Viveros, J. L., Aguilar-Cazares, D., & Prado-Garcia, H. (2011). Tumor cell metabolism: An integral view. *Cancer Biology & Therapy*, 12(11), 939–948.
- Schiliro, C., & Firestein, B. L. (2021). Mechanisms of metabolic reprogramming in cancer cells supporting enhanced growth and proliferation. *Cells*, 10(5), 1056.
- Schmidt, M., Voelker, H. U., Kapp, M., Krockenberger, M., Dietl, J., & Kammerer, U. (2009). Glycolytic phenotype in breast cancer: Activation of Akt, up-regulation of GLUT1 and TKTL1, and down-regulation of M2PK. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 136(2), 219–225.
- Sciacovelli, M., & Frezza, C. (2016). Oncometabolites: Unconventional triggers of oncogenic signalling cascades. *Free Radical Biology and Medicine*, 100, 175–181.
- Semenza, G. L. (2010). HIF-1: Upstream and downstream of cancer metabolism. *Current Opinion in Genetics & Development*, 20(1), 51–56.
- Shapira, S. N., & Christofk, H. R. (2020). Metabolic regulation of stem cell fate and function. *The FASEB Journal*, 34(Suppl. 1), 1.
- Stern, R., Shuster, S., Neudecker, B. A., & Formby, B. (2002). Lactate stimulates fibroblast expression of hyaluronan and CD44: The Warburg effect revisited. *Experimental Cell Research*, 276(1), 24–31.
- Sui, G., Affar, E. B., Shi, Y., Brignone, C., Wall, N. R., Yin, P., Donohoe, M., Luke, M. P., Calvo, D., Grossman, S. R., & Shi, Y. (2004). Yin Yang 1 is a negative regulator of p53. *Cell*, 117(7), 859–872.
- Sun, L., Song, L., Wan, Q., Wu, G., Li, X., Wang, Y., Wang, J., Liu, Z., Zhong, X., He, X., Shen, S., Pan, X., Li, A., Wang, Y., Gao, P., Tang, H., & Zhang, H. (2015). c-Myc-mediated activation of serine biosynthesis pathway is critical for cancer progression under nutrient deprivation conditions. *Cell Research*, 25(4), 429–444.
- Sun, L., Zhang, H., & Gao, P. (2022). Metabolic reprogramming and epigenetic modifications on the path to cancer. *Protein & Cell*, 13(12), 877–919.
- Thompson, C. B. (2009). Metabolic enzymes as oncogenes or tumor suppressors. *The New England Journal of Medicine*, 360(8), 813.

- Turcan, S., Makarov, V., Taranda, J., Wang, Y., Fabius, A. W. M., Wu, W., Zheng, Y., El-Amine, N., Haddock, S., Nanjangud, G., Lekaye, H. C., Brennan, C., Cross, J., Huse, J. T., Kelleher, N. L., Osten, P., Thompson, C. B., & Chan, T. A. (2018). Mutant-IDH1-dependent chromatin state reprogramming, reversibility, and persistence. *Nature Genetics*, 50(1), 62–72.
- Vijayakumar, S. N., Sethuraman, S., & Krishnan, U. M. (2015). Metabolic pathways in cancers: Key targets and implications in cancer therapy. *RSC Advances*, 5(52), 41751–41762.
- Wellen, K. E., & Thompson, C. B. (2012). A two-way street: Reciprocal regulation of metabolism and signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(4), 270–276.
- Wong, K. K., Engelman, J. A., & Cantley, L. C. (2010). Targeting the PI3K signaling pathway in cancer. *Current Opinion in Genetics & Development*, 20(1), 87–90.
- Xiong, Y., Lei, Q. Y., Zhao, S., & Guan, K. L. (2011). Regulation of glycolysis and gluconeogenesis by acetylation of PKM and PEPCK. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 76, 285–293.
- Xu, W., Yang, H., Liu, Y., Yang, Y., Wang, P., Kim, S. H., Ito, S., Yang, C., Wang, P., Xiao, M. T., Liu, L. X., Jiang, W. Q., Liu, J., Zhang, J. Y., Wang, B., Frye, S., Zhang, Y., Xu, Y. H., Lei, Q. Y., & Xiong, Y. (2011). Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell*, 19(1), 17–30.
- Xu, X., Peng, Q., Jiang, X., Tan, S., Yang, Y., Yang, W., Han, Y., Chen, Y., Oyang, L., Lin, J., Xia, L., Peng, M., Wu, N., Tang, Y., Li, J., Liao, Q., & Zhou, Y. (2023). Metabolic reprogramming and epigenetic modifications in cancer: From impacts and mechanisms to treatment potential. *Experimental & Molecular Medicine*, 55(7), 1357–1370.
- Yong, C., Stewart, G. D., & Frezza, C. (2020). Oncometabolites in renal cancer. *Nature Reviews Nephrology*, 16(3), 156–172.
- Zhao, J., Jin, D., Huang, M., Ji, J., Xu, X., Wang, F., Zhou, L., Bao, B., Jiang, F., Xu, W., Lu, X., & Xiao, M. (2024). Glycolysis in the tumor microenvironment: A driver of cancer progression and a promising therapeutic target. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12, 1416472.

Zuo, Q., He, J., Zhang, S., Wang, H., Jin, G., Jin, H., Cheng, Z., Tao, X., Yu, C., Li, B., Yang, C., Wang, S., Lv, Y., Zhao, F., Yao, M., Cong, W., Wang, C., & Qin, W. (2021). PPAR γ coactivator-1 α suppresses metastasis of hepatocellular carcinoma by inhibiting the Warburg effect via the PPAR γ -dependent WNT/ β -catenin/pyruvate dehydrogenase kinase 1 axis. *Hepatology*, 73(2), 644–660.

BÖLÜM 7

MİNERALLER VE KLİNİK ÖNEMİ

Öğr. Gör. Ercan OĞUZ¹, Doç. Dr. Fikret TÜRKAN²

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18134014>

¹ Iğdır Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Anabilim Dalı, Çevre Sağlığı Programı, Iğdır, Türkiye, ercanoguz9005@gmail.com, Orcid: 0000-0002-8737-9986

² Iğdır Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Iğdır, Türkiye. fikret.turkan@igdir.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-0538-3157

1.Giriş

Mineraller, canlı organizmaların büyüme, gelişme ve fizyolojik bütünlüğünün korunması açısından vazgeçilmez olan inorganik besin öğeleridir. Enerji kaynağı olmamalarına rağmen, hücresel yapıların stabilitesinin sağlanması, enzimatik reaksiyonların düzenlenmesi, sinir iletimi ve kas kasılması gibi yaşamsal süreçlerin sürdürülebilmesi minerallerin varlığına bağlıdır. Klinik açıdan değerlendirildiğinde ise mineral dengesindeki bozulmalar; metabolik düzensizlikler, bağışıklık sistemi zayıflıkları ve çeşitli sistemik hastalıklarla doğrudan ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle minerallerin vücutta nasıl emildiğinin, hangi dokularda dağılım gösterdiğinin ve biyokimyasal süreçlerde üstlendikleri rollerin anlaşılması, hem koruyucu hekimlik hem de klinik değerlendirme süreçleri açısından büyük önem taşımaktadır.

2.Minerallerin Tanımı ve Genel Özellikleri

Mineraller, vücutta doğal olarak sentezlenemeyen ancak canlı organizmalar için vazgeçilmez olan inorganik besin maddeleridir. Canlı hücreler için enerji verici olmamalarına rağmen, hücresel yapıların korunması, metabolik reaksiyonların düzenlenmesi ve fizyolojik dengenin devamlılığı bakımından çok önemli fonksiyonlara sahiptirler. İnsan vücudunda eser oranlarda bulunmalarına rağmen, eksiklikleri veya diyetle dengesiz vücuda alımları önemli sağlık problemlerine yol açabilmektedir. Vücutta sentezlenememeleri ve diyet yoluyla alınmalarının zorunluluğu minerallerin temel özelliklerindendir. Özellikle ısıya dayanıklı olma özelliği ile pişirme sırasında vitaminlere kıyasla daha az kayba uğrarlar; fakat suda çözünen mineraller, özellikle

haşlama esnasında suya geçerek kaybolabilir (Gropper ve Smith, 2021; Whitney ve Rolfes, 2019).

Mineraller sindirime uğramaz, iyonlar hâlinde emilir ve dokularda yapısal ya da düzenleyici görevler üstlenir. Mineral emilimi yaş, fizyolojik durum, diğer besin öğeleriyle etkileşim ve vücuttaki ihtiyaç düzeyine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Minerallerin vücutta birçok önemli rolü vardır, en önemli rollerinden biri yapısal görevleridir. Kemik ve diş dokusunun sertliğini ve dayanıklılığını sağlayan en etkili unsuru mineraller oluşturmaktadır. Hücre zarlarının bütünlüğünün korunması, kas ve bağ dokularının sağlıklı işleyişi mineral dengesine bağlıdır. Bunun dışında mineraller, vücut sıvılarının osmotik basıncının düzenlenmesinde ve asit-baz dengesinin korunmasında önemli görev üstlenirler. Hücre içi ve hücre dışı sıvılar arasındaki iyon dağılımı, dokuların normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için de ihtiyaç duyulan öğelerin başında gelmektedir (Heaney, 2001; Mahan ve Raymond, 2020).

Bununla birlikte mineraller birçok biyokimyasal süreçlerin işlenmesinde çok önemli rol oynamaktadır. Enzimlerin çoğunluğu özellikle metaloenzimler, mineral iyonlarını kofaktör olarak kullanır; bu sayede metabolik reaksiyonlar hızlanır ve düzenli biçimde gerçekleşmektedir. Örneğin karbonik anhidraz (CA) enzimi çinko iyonu (Zn^{2+}), sebze ve meyvelerin kararmasında rol alan polifenol oksidaz enzimi (PPO) merkezinde bakır iyonları (Cu^{2+}) içerir. Enzimlerin aktiviteleri için bu mineraller hayati öneme sahiptirler. Enerji metabolizması, protein sentezi, nükleik asitlerin yapımı ve antioksidan savunma sistemleri mineral varlığına bağlıdır. Ayrıca hormonların sentezi ve etkinliği,

sinir iletimi ve kas kasılması gibi yaşamsal süreçler de mineraller aracılığıyla kontrol edilmektedir (Gülçin vd., 2016).

Fizyolojik açıdan değerlendirildiğinde mineraller, kas fonksiyonlarının ve sinir sisteminin düzenlenmesinde vazgeçilmezdir. Sinir hücreleri arasındaki elektriksel sinyal iletim, mineral iyonlarının hücre zarından kontrollü geçişiyle sağlanır. Kasların kasılıp gevşemesi, kalp kasının ritmik çalışması ve reflekslerin oluşması mineral dengesi ile doğrudan ilişkilidir. Aynı zamanda bağışıklık sisteminin etkinliği, yara iyileşmesi ve hücre yenilenmesi gibi süreçlerde de mineraller kritik rol oynar (Ertaş ve Yüksek 2021; Cashman, 2006; Palmer ve Clegg, 2016).

Mineral yetersizliği, vücutta kısa sürede fonksiyonel bozukluklara ve uzun vadede ciddi hastalıklara yol açabilir. Gelişim çağındaki bireylerde mineral eksikliği büyüme geriliğine, kemik ve diş problemlerine neden olurken yetişkinlerde metabolik bozukluklar, kansızlık, bağışıklık zayıflığı ve hormonal dengesizlikler görülebilir. Diğer taraftan, bilinçsiz ve aşırı mineral alımı da toksik etkilere ve organ hasarına yol açabileceğinden, dengeli ve ihtiyaç oranında mineral alımı büyük önem taşımaktadır (Ertaş ve Yüksek 2021; Andreini vd., 2008; Frassinetti vd., 2006).

Özetle mineraller, vücudun yapısal bütünlüğünün korunmasından metabolik ve fizyolojik olayların düzenlenmesine kadar çok geniş bir etki alanına sahiptir. Sağlıklı bir yaşamın sürdürülebilmesi için minerallerin yeterli, dengeli ve biyoyararlanımı yüksek besin kaynaklarından alınması gereklidir. Bu yönüyle mineraller, insan sağlığının temel taşlarından biri olarak değerlendirilmektedir (Lodish vd., 2000; Gombart vd., 2020).

3. Minerallerin Emilimi ve Vücuttaki Dağılımı

Diyetle alınan besin maddelerinin vücutta istenen fonksiyonu gösterebilmeleri için portal sistemde emilimin gerçekleşmesi ilk koşuldur ve ardından ilgili doku ve organlara uygun biçimde dağıtılmaları gerekir. Emilim süreci, alınan mineralin kimyasal yapısına, besin matriksine, kişinin fizyolojik durumuna ve diğer besin öğeleriyle olan etkileşimine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Hurrell ve Egli, 2010; Fairweather-Tait vd., 2017).

Emilim olayının en önemli kısmı ince bağırsakta gerçekleşir. Emilim sırasında mineraller iyon hâline geçerek bağırsak epitel hücrelerinden pasif difüzyon veya aktif taşıma mekanizmalarıyla kana karışır. Canlı hücrelerin ihtiyaç duyduğu mineraller genellikle aktif taşıma yoluyla daha etkin biçimde emilirken, gereksinim azaldığında emilim oranı düşürülerek denge sağlanır. Bu durum, mineral metabolizmasının hormonlar ve hücresel düzenleyiciler tarafından sıkı bir şekilde kontrol edildiğini göstermektedir (Kiela ve Ghishan, 2016; Christakos vd., 2016).

Minerallerin emilimini etkileyen en önemli faktörlerden biri, besinler arası etkileşimlerdir. Bazı mineraller birbirlerinin emilimini artırabilirken, bazıları rekabet ederek emilimi azaltabilir. Ayrıca fitat, oksalat ve lif gibi bazı besin bileşenleri minerallerle bağlanarak emilimlerini sınırlayabilir. Buna karşılık mide asitlik düzeyi, yeterli protein alımı ve bazı vitaminler mineral emilimini olumlu yönde etkileyebilir (Gibson vd., 2010; Weaver ve Plawecki, 1994).

Minerallerin emilimi gerçekleştiikten sonra, dolaşım sistemi vasıtasıyla vücudun ilgili tüm dokularına taşınır. Kanda genellikle reseptör proteinlere bağılı ya da serbest iyonlar hâlinde bulunurlar. Dağılım sürecinde mineraller, fizyolojik işlevlerine göre belirli dokularda yoğunlaşır. Bazı mineraller yapısal görev üstlendikleri dokularda depo edilirken, bazıları metabolik süreçlerde hemen kullanılır ve devamlı olarak dolaşım halinde bulunurlar (Wang ve Pantopoulos, 2011; Smith ve McCormick, 2017).

Vücutta mineral depolanması sınırlı ve kontrollüdür. Özellikle kemik ve diş dokuları, uzun süreli mineral deposu olarak görev yapar. Gereksinim durumunda bu depolardan kana mineral salınımı gerçekleşebilir. Diğer mineraller ise karaciğer, kas dokusu ve hücre içi sıvılarda belirli oranlarda tutulur. Fazla alınan minerallerin büyük bir kısmı böbrekler ve bağırsaklar yoluyla atılarak toksik birikimlerin önüne geçilir. Bu durumda metabolik fazI ve fazII reaksiyonları ile enzimatik olarak gerçekleşmektedir (Anderson vd., 2012; Peacock, 2010).

Minerallerin emilimi ve vücutta dağılımı dinamik ve dengeli bir süreçtir. Bu dengenin korunması, minerallerin fizyolojik görevlerini etkin biçimde yerine getirebilmesi ve genel sağlığın sürdürülebilmesi bakımından oldukça büyük bir önem taşımaktadır.

4. Metabolik ve Biyokimyasal Süreçlerde Minerallerin Rolü

Mineraller, vücutta gerçekleşen metabolik ve biyokimyasal reaksiyonların düzenlenmesinde temel rol oynayan düzenleyici bileşenlerdir. Enerji sağlamamalarına rağmen, yaşamın sürdürülebilmesi için gerekli olan çok sayıda kimyasal reaksiyonun başlatılmasında,

hızlandırılmasında ve kontrol edilmesinde doğrudan etkilidirler. Hücresel metabolizmanın sağlıklı şekilde ilerleyebilmesi, büyük ölçüde yeterli ve dengeli mineral varlığına bağlıdır (Maret, 2016; Andreini et al., 2008).

Metabolik süreçlerde minerallerin en önemli işlevlerinden biri, enzimlerin yapısına katılarak veya enzimlere kofaktör olarak bağlanarak katalitik aktiviteyi sağlamalarıdır. Birçok enzim, mineral iyonları olmadan aktif hâle geçemez. Bu durum, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması gibi temel biyokimyasal yolların sürekliliği açısından kritik öneme sahiptir. Enerji üretimi sırasında görev alan reaksiyonların etkinliği, mineral destekli enzim sistemleriyle doğrudan ilişkilidir (Cowan, 2002).

Mineraller aynı zamanda hücresel enerji metabolizmasının merkezinde yer alır. Hücrelerin temel enerji molekülü olan ATP'nin yapısal bütünlüğü ve biyolojik olarak aktif hâli, mineral iyonlarıyla sağlanır. Mitokondride gerçekleşen oksidatif fosforilasyon süreci, mineral varlığına bağımlı enzimatik basamaklar içerir. Bu nedenle mineral dengesindeki bozulmalar, hücresel enerji üretiminde aksamalara yol açabilir (Maguire ve Cowan, 2002).

Biyokimyasal süreçler açısından mineraller, redoks reaksiyonlarında ve antioksidan savunma mekanizmalarında da kritik rol oynar. Hücrelerde oluşan serbest radikallerin zararlı etkilerinin azaltılması, mineral içeren enzim sistemleri sayesinde mümkün olur. Bu sistemler, hücre zarlarının, proteinlerin ve nükleik asitlerin oksidatif hasardan korunmasına katkı sağlar. Böylece yaşlanma süreci, hücresel hasar ve çeşitli hastalıkların

gelişimi üzerinde dolaylı fakat önemli bir etki oluşturlar (Bray ve Bettger, 1990; Valko vd., 2007).

Minerallerin metabolik rolü hormon sentezi ve hormonların etki mekanizmalarıyla da yakından ilişkilidir. Endokrin sistemde görev alan birçok hormonun üretimi, salınımı ve hedef dokulardaki etkisi mineral varlığına bağlıdır. Hormon–reseptör etkileşimleri ve hücre içi sinyal iletim yolları, mineral iyonlarının düzenleyici etkisiyle sağlıklı biçimde işler. Bu durum, büyüme, gelişme, metabolik hız ve homeostazın korunması açısından büyük önem taşır.

Metabolik ve biyokimyasal süreçlerin vazgeçilmez düzenleyicileri olarak mineralleri tanımlayabiliriz. Enzim aktivitesinden enerji üretimine, antioksidan savunmadan hormonal dengeye kadar uzanan geniş bir etki alanına sahip olmaları, onları insan sağlığı açısından temel besin öğeleri hâline getirmektedir. Yeterli mineral alımı, metabolik dengenin korunması ve hücresel işlevlerin sürdürülebilmesi için zorunludur.

5. Mineral Yetersizliği ve Sağlık Üzerine Etkileri

Minerallerin vücutta yeterli miktarda bulunmaması, fizyolojik ve biyokimyasal süreçlerin aksamasına yol açarak sağlık üzerinde önemli olumsuz etkilere neden olur. Mineral yetersizliği, uzun süreli ve fark edilmeden gelişebilen bir durumdur; bu nedenle belirtiler çoğu zaman sinsi seyirli olup ilerleyen dönemlerde ciddi klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Özellikle büyüme, gelişme ve metabolik denge açısından

minerallerin eksikliği büyük risk oluşturmaktadır (Ertaş ve Yüksek 2021; Black, 2003; Allen vd., 2006).

Mineral yetersizliğinin en erken etkileri genellikle hücresel düzeyde görülür. Enzim aktivitesinin azalması, enerji üretiminin yavaşlaması ve hücre yenilenmesinin aksaması, genel halsizlik, yorgunluk ve performans düşüklüğü gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Metabolik süreçlerin yeterince yürütülememesi, bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve enfeksiyonlara karşı direncin azalmasına yol açar (Beard ve Tobin, 2000; Maggini vd., 2007).

Uzun süreli mineral yetersizliği, doku ve organ fonksiyonlarında belirgin bozulmalara neden olur. Kemik ve diş dokusunda yeterli mineral bulunmaması, kemik yoğunluğunun azalmasına, yapısal zayıflıklara ve kırık riskinin artmasına yol açabilir. Kas ve sinir sistemi üzerinde ise kas güçsüzlüğü, kramplar, refleks bozuklukları ve sinir iletiminde aksamalar görülebilir. Bu durum, günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler (Rizzoli vd., 2014; Volpe, 2013).

Mineral eksikliği, dolaşım ve solunum sistemleri üzerinde de önemli etkilere sahiptir. Oksijen taşınması ve hücresel solunumun etkinliği mineral dengesine bağlıdır. Yetersizlik durumunda dokulara oksijen taşınması azalır, bu da konsantrasyon güçlüğü, baş dönmesi ve çabuk yorulma gibi belirtilerle sonuçlanabilir. Ayrıca kardiyovasküler sistemin düzenli çalışması bozulabilir ve kalp ritminde düzensizlikler ortaya çıkabilir (Beard ve Connor, 2003).

Hormon sentezi ve hormonal denge de mineral yetersizliğinden doğrudan etkilenir. Endokrin sistemin düzgün çalışmaması; büyüme

geriliği, metabolik hızda değişiklikler ve üreme fonksiyonlarında bozulmalar gibi sonuçlara yol açabilir. Özellikle gelişim çağındaki çocuklar, gebeler ve yaşlı bireyler mineral yetersizliğine karşı daha hassas gruplardır (Zimmerman ve Boelaert, 2015).

Mineral yetersizliği, yalnızca tek bir sistemi değil, vücudun tüm işleyişini etkileyen çok yönlü bir sağlık sorunudur. Dengeli ve yeterli mineral alımı, hastalıkların önlenmesi, sağlıklı büyüme ve gelişmenin desteklenmesi ve yaşam kalitesinin korunması açısından temel bir gerekliliktir. Bu nedenle beslenme düzeninin mineral içeriği açısından dikkatle planlanması büyük önem taşır.

6. Mineral Dengesinin Korunmasının Önemi

Mineral dengesi, vücutta bulunan minerallerin uygun miktar ve oranlarda tutulmasını ifade eder ve sağlıklı bir metabolik düzenin sürdürülebilmesi için temel bir gerekliliktir. Minerallerin yalnızca yeterli miktarda alınması değil, aynı zamanda birbirleriyle uyumlu bir denge içinde bulunması da fizyolojik işlevlerin doğru şekilde yürütülmesi açısından büyük önem taşır. Bu dengenin bozulması, eksiklik ya da fazlalık durumlarında olduğu gibi, çok sayıda sistemik probleme yol açabilir (Palmer ve Clegg, 2016).

Mineral dengesinin korunması, hücresel homeostazın sağlanmasında kilit rol oynar. Hücre içi ve hücre dışı sıvılar arasındaki iyon dağılımı, ozmotik basıncın ve asit–baz dengesinin düzenlenmesiyle doğrudan ilişkilidir. Bu denge, hücrelerin normal hacmini koruması, besin ve atık madde alışverişinin sağlıklı biçimde gerçekleşmesi ve hücresel fonksiyonların sürdürülebilmesi için gereklidir. Mineral dengesindeki

küçük sapmalar bile hücresel düzeyde ciddi işlev kayıplarına neden olabilir (Costanzo, 2018). Sinir ve kas sistemlerinin düzenli çalışması da mineral dengesine bağlıdır. Sinir iletimi ve kas kasılması, iyonların hücre zarından kontrollü geçişiyle gerçekleşir. Dengenin bozulması durumunda kas krampları, kas güçsüzlüğü, refleks bozuklukları ve kalp ritim düzensizlikleri ortaya çıkabilir. Özellikle kalp kasının ritmik ve düzenli çalışması, hassas bir mineral dengesinin korunmasını zorunlu kılar (Palmer ve Clegg, 2017).

Mineral dengesi, metabolik ve hormonal düzenleme açısından da kritik öneme sahiptir. Enzimlerin etkinliği, hormonların sentezi ve hedef dokulardaki etkileri mineral varlığına ve dengesine bağlıdır. Dengesiz mineral alımı, metabolik hızda değişikliklere, enerji üretiminde aksamalara ve endokrin sistem bozukluklarına yol açabilir. Bu durum uzun vadede kronik hastalıkların gelişme riskini artırabilir (Maret, 2016).

Ayrıca mineral dengesinin korunması, toksik birikimlerin ve organ hasarının önlenmesi açısından da gereklidir. Bazı minerallerin aşırı alımı, vücutta birikerek toksik etkilere neden olabilir. Böbrekler, karaciğer ve sindirim sistemi, mineral dengesinin sağlanmasında önemli rol oynayan düzenleyici organlardır. Bu organların sağlıklı çalışabilmesi için dengeli mineral alımı şarttır. Sonuç olarak mineral dengesinin korunması, sağlıklı büyüme ve gelişme, metabolik bütünlük, sinir kas fonksiyonları ve genel sağlık açısından vazgeçilmezdir. Dengeli beslenme alışkanlıklarının benimsenmesi ve bilinçsiz takviye kullanımından kaçınılması, mineral dengesinin sürdürülebilmesi için temel yaklaşımlar arasında yer almaktadır.

Tablo 1. Temel Minerallerin Referans Aralıkları

Mineral	Ölçüm Matriksi	Referans Aralığı	Birim	Temel Fizyolojik Rol
Sodyum (Na⁺)	Serum	135–145	mmol/L	Sıvı-elektrolit dengesi, sinir iletimi
Potasyum (K⁺)	Serum	3.5–5.1	mmol/L	Kas kasılması, kardiyak ritim
Klor (Cl⁻)	Serum	98–107	mmol/L	Asit–baz dengesi
Kalsiyum (Ca²⁺)	Serum	8.6–10.2	mg/dL	Kemik mineralizasyonu, kas fonksiyonu
İyonize Kalsiyum	Serum	1.12–1.32	mmol/L	Biyolojik olarak aktif kalsiyum
Fosfor (P)	Serum	2.5–4.5	mg/dL	Enerji metabolizması (ATP)
Magnezyum (Mg²⁺)	Serum	1.7–2.4	mg/dL	Enzim aktivasyonu, sinir sistemi
Demir (Fe) – Erkek	Serum	65–175	µg/dL	Oksijen taşınması
Demir (Fe) – Kadın	Serum	50–170	µg/dL	Oksijen taşınması
Ferritin – Erkek	Serum	20–300	ng/mL	Demir depoları
Ferritin – Kadın	Serum	15–150	ng/mL	Demir depoları
Çinko (Zn)	Serum	70–120	µg/dL	Bağışıklık, enzim fonksiyonları
Bakır (Cu)	Serum	70–140	µg/dL	Demir metabolizması
Selenyum (Se)	Serum	70–150	µg/L	Antioksidan savunma
İyot	İdrar	100–199	µg/L	Tiroid hormon sentezi
Krom (Cr)	Serum	0.7–2.8	µg/L	Glukoz metabolizması
Manganez (Mn)	Serum	4–15	µg/L	Antioksidan enzim aktivitesi

7. Sonuç

Temel mineraller, organizmanın homeostatik dengesinin korunmasında ve hücrel fonksiyonların sürekliliğinde kritik roller üstlenmektedir. Sodyum, potasyum ve klor gibi elektrolitler sıvı–elektrolit dengesi ve sinir iletiminde belirleyici olurken; kalsiyum, fosfor ve magnezyum kemik sağlığı, kas fonksiyonu ve enzimatik reaksiyonların düzenlenmesinde merkezi öneme

sahiptir. Demir, ferritin ve çinko gibi iz elementler ise oksijen taşınması, bağışıklık yanıtı ve hücrel metabolizma ile doğrudan ilişkilidir.

Bu tabloda sunulan referans aralıkları, klinik değerlendirmelerde mineral eksikliği veya fazlalığının erken dönemde saptanmasına olanak tanımakta; özellikle inflamasyon, metabolik bozukluklar ve kronik hastalıkların izlenmesinde önemli bir biyokimyasal çerçeve sunmaktadır. Mineraller arasındaki denge, tekil parametrelerden ziyade bütüncül bir yaklaşımla ele alındığında, patofizyolojik süreçlerin daha doğru yorumlanmasını mümkün kılmaktadır.

Sonuç olarak, mineral düzeylerinin düzenli izlenmesi ve referans aralıkları çerçevesinde değerlendirilmesi; hem koruyucu sağlık uygulamalarında hem de hastalıkların tanı, prognoz ve tedavi süreçlerinde vazgeçilmez bir araçtır. Bu bağlamda, temel minerallerin biyolojik etkilerinin bütüncül biçimde anlaşılması, kişiselleştirilmiş ve kanıta dayalı sağlık yaklaşımlarının geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Allen, L. H., de Benoist, B., Dary, O., & Hurrell, R. (2006). *Guidelines on food fortification with micronutrients*. World Health Organization & Food and Agriculture Organization.
- Anderson, J. J. B., Rondano, E., & Holmes, A. (2012). Skeletal calcium metabolism and bone health. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(8), 2597–2608
- Andreini, C., Bertini, I., Cavallaro, G., Holliday, G. L., & Thornton, J. M. (2008). Metal ions in biological catalysis: From enzyme databases to general principles. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 13(8), 1205–1218.
- Beard, J. L., & Tobin, B. W. (2003). Iron status and exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(2 Suppl), 594S–597S.
- Black, R. E. (2003). Micronutrient deficiency—An underlying cause of morbidity and mortality. *Bulletin of the World Health Organization*, 81(2), 79.
- Bray, T. M., & Bettger, W. J. (1990). The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radical Biology and Medicine*, 8(3), 281–291.
- Cashman, K. D. (2006). Milk minerals (including calcium) and bone health. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(5), 1256–1263.
- Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological Reviews*, 96(1), 365–408.
- Costanzo, L. S. (2018). Physiology of acid–base balance. *Advances in Physiology Education*, 42(4), 493–499.
- Cowan, J. A. (2002). Structural and catalytic chemistry of magnesium-dependent enzymes. *Biometals*, 15(3), 225–235.
- Ertas, F., Yüksek, N. (2021). Researching some mineral substance and vitamin levels in the cattle with indigestion. *TJVR* 2021; 5 (2): 57-65
- Fairweather-Tait, S. J., Jennings, A., & Harvey, L. J. (2017). Selenium bioavailability: Current knowledge and future research requirements. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105(6), 1367–1377.
- Frassinetti, S., Bronzetti, G., Caltavuturo, L., Cini, M., & Croce, C. D. (2006). The role of zinc in life: A review. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 25(3), 597–610.
- Gibson, R. S., Perlas, L., & Hotz, C. (2010). Improving the bioavailability of nutrients in plant foods at the household level. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(2), 173–189.

- Gropper, S. S., & Smith, J. L. (2021). *Advanced nutrition and human metabolism* (7th ed.). Cengage Learning.
- Gombart, A. F., Pierre, A., & Maggini, S. (2020). A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*, 12(1), 236.
- Gülçin, İ., Scozzafava, A., Supuran, C. T., Koksall, Z., Turkan, F., Çetinkaya, S., et al. (2016). Rosmarinic acid inhibits some metabolic enzymes including glutathione S-transferase, lactoperoxidase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase isoenzymes. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(6), 1698–1702.
- Heaney, R. P. (2001). Factors influencing the measurement of bioavailability, taking calcium as a model. *The Journal of Nutrition*, 131(4), 1344S–1348S.
- Hurrell, R., & Egli, I. (2010). Iron bioavailability and dietary reference values. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(5), 1461S–1467S.
- Kiela, P. R., & Ghishan, F. K. (2016). Physiology of intestinal absorption and secretion. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 30(2), 145–159.
- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S. L., Matsudaira, P., Baltimore, D., & Darnell, J. (2000). Ion channels and membrane potential. In *Molecular cell biology* (4th ed., pp. 155–185). W. H. Freeman.
- Maggini, S., Wintergerst, E. S., Beveridge, S., & Hornig, D. H. (2007). Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *The British Journal of Nutrition*, 98(Suppl 1), S29–S35.
- Maguire, M. E., & Cowan, J. A. (2002). Magnesium chemistry and biochemistry. *Biometals*, 15(3), 203–210.
- Mahan, L. K., & Raymond, J. L. (2020). *Krause's food & the nutrition care process* (15th ed.). Elsevier.
- Maret, W. (2016). The metals in the biological periodic system of the elements: Concepts and conjectures. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(1), 66.
- Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2017). Physiology and pathophysiology of sodium retention in heart failure. *Circulation*, 135(6), 512–524.
- Peacock, M. (2010). Calcium metabolism in health and disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(Suppl 1), S23–S30.
- Prentice, A. M., Ghattas, H., Cox, S. E., & Allen, L. H. (2008). Host–pathogen interactions: Can micronutrients tip the balance? *The Journal of Nutrition*, 138(12), 2437–2442.

- Rizzoli, R., Biver, E., Bonjour, J. P., Coxam, V., Goltzman, D., Kanis, J. A., ... Weaver, C. (2014). Benefits and safety of dietary protein for bone health—An expert consensus paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. *Osteoporosis International*, 25(6), 1583–1598.
- Smith, J. C., & McCormick, D. B. (2017). Mineral transport and storage. *Annual Review of Nutrition*, 37, 39–58.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44–84.
- Volpe, S. L. (2013). Magnesium in disease prevention and overall health. *Advances in Nutrition*, 4(3), 378S–383S.
- Zimmermann, M. B., & Boelaert, K. (2015). Iodine deficiency and thyroid disorders. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(4), 286–295.
- Wang, J., & Pantopoulos, K. (2011). Regulation of cellular iron metabolism. *Biochemical Journal*, 434(3), 365–381.
- Weaver, C. M., & Plawecki, K. L. (1994). Dietary calcium: Adequacy of a vegetarian diet. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 59(5 Suppl), 1238S–1241S.
- Whitney, E., & Rolfes, S. R. (2019). *Understanding nutrition* (15th ed.). Cengage Learning.

BÖLÜM 8

ENFLAMATUAR YAŞLANMA (INFLAMMAGING) VE İMMÜNOFİZYOLOJİ: FİZİKSEL AKTİVİTENİN ANTİ-ENFLAMATUAR ROLÜ

Arş. Gör. Barış KILIÇ¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18134028>

¹ Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gerontoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye. bariskilic@akdeniz.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-0969-0736

1.Giriş

Küresel nüfusun hızla yaşlanmasıyla birlikte, 60 yaş ve üzeri bireylerin oranının 2015 ile 2050 yılları arasında yaklaşık iki katına çıkarak %12'den %22'ye ulaşması beklenmektedir (Liu ve ark., 2024; Weyh ve ark., 2020). Bu demografik dönüşüm, kronik hastalıkların ve engellilik durumlarının artışıyla paralel seyretmekte, sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır (Weyh ve ark., 2020). Yaşlanma sürecinin en belirgin özelliklerinden biri, bağışıklık sisteminin hem savunma yeteneğinin azalması (immünoşenescens) hem de kronik, düşük dereceli bir enflamatuar duruma (inflammaging) evrilmesi ile karakterize olan derin bir yeniden yapılanma sürecidir (Müller & Di Benedetto, 2025; Thomas ve ark., 2020).

İmmünoşenescens ve enflamatuar yaşlanma, bağışıklık sistemindeki bozulmanın iki farklı yüzü olarak kabul edilmektedir (Thomas ve ark., 2020). İmmünoşenescens; timik involüsyon, hematopoetik kök hücrelerin miyeloid yöne kayması ve yaşlanmış immün hücrelerin birikimiyle karakterize olup fonksiyonel bir immün yetmezlik tablosu oluşturur (Müller & Di Benedetto, 2025). Bu durum, enfeksiyonlara artan duyarlılık, aşı etkinliğinde azalma ve tümör sürveyansının zayıflaması gibi klinik sonuçlara yol açmaktadır (Weyh ve ark., 2020; Thomas ve ark., 2020). Buna karşılık inflammaging, akut enfeksiyon yokluğunda gelişen, steril ve düşük dereceli kronik sistemik bir enflamasyon durumudur (Woods ve ark., 2012; Thomas ve ark., 2020) ve dolaşımdaki IL-6, TNF- α ve CRP gibi pro-enflamatuar belirteçlerin genç bireylere kıyasla iki ila dört kat artmasıyla tanımlanır (Woods ve ark., 2012).

Enflamatuar yaşlanmanın temelinde, yaşlanan somatik hücrelerin salgıladığı pro-enflamatuar sitokinler, kemokinler ve proteazlardan oluşan “yaşlanma ile ilişkili salgı fenotipi” (SASP) ile hasar görmüş organellerden salınan “hasar ilişkili moleküler kalıplar” (DAMP’ler) yer almaktadır (Müller & Di Benedetto, 2025). Bu pro-enflamatuar çevre, doku fonksiyonlarını bozarken immün hücrelerin homeostatik temizleme kapasitesini aşarak bir kısır döngü oluşturur (Thomas ve ark., 2020). Klinik olarak bu süreçler, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, nörodejeneratif bozukluklar ve kanser gibi yaşa bağlı patolojilerin gelişiminde temel rol oynar (Müller & Di Benedetto, 2025; Weyh ve ark., 2020).

Güncel literatür, fiziksel aktivitenin immünolojik yaşlanma sürecini modüle edebilen en güçlü yaşam tarzı faktörlerinden biri olduğunu göstermektedir (Weyh ve ark., 2020). Yarım milyondan fazla katılımcıyı içeren UK Biobank verileri, orta-yüksek düzeyde fiziksel aktivitenin biyolojik yaşlanmayı geciktirdiğini ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini anlamlı biçimde azalttığını ortaya koymuştur (Liu ve ark., 2024). Egzersiz, kas-iskelet sistemi sağlığının ötesinde, sistemik enflamasyonu azaltarak ve immün hücre fonksiyonlarını destekleyerek enflamatuar yaşlanma sürecinde önemli bir fizyolojik düzenleyici rol üstlenmektedir (Weyh ve ark., 2020; Müller & Di Benedetto, 2025).

Klinik ve Pratik Çıkarım: Yaşlanma ile ilişkili kronik hastalıkların önlenmesinde immünoşenesens ve inflamming arasındaki dengenin korunması kritiktir. Fiziksel aktivite, sistemik enflamasyonu baskılayan ve bağışıklık direncini artıran biyolojik bir müdahale olarak değerlendirilmelidir. Erken yaşlardan itibaren sürdürülebilir egzersiz

alışkanlığı, yaşam boyu immünolojik dayanıklılığın sürdürülmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Müller & Di Benedetto, 2025; Liu ve ark., 2024).

Tablo 1. İmmünoşenescens ve Inflammaging Arasındaki Temel Farklar ve Ortak Mekanizmalar

Karşılaştırma Kriteri	İmmünoşenescens (Bağışıklık Yaşlanması)	Inflammaging (Enflamatuvar Yaşlanma)
Temel Tanım	Bağışıklık sisteminin savunma kapasitesinin azalması ve yapısal bozulması (Thomas ve ark., 2020).	Yaşla birlikte gelişen, steril, düşük dereceli kronik sistemik enflamasyon (Woods ve ark., 2012).
Hücresel Değişimler	Timik involüsyon, naif T hücrelerinde azalma, bellek T hücrelerinde artış (Duggal ve ark., 2018).	Senescens (yaşlanmış) somatik hücrelerin dokularda birikmesi (Thomas ve ark., 2020).
Moleküler Tetikleyiciler	Antijen tanıma reseptör çeşitliliğinin azalması ve hücresel proliferasyonun durması (Weyh ve ark., 2020).	SASP bileşenleri, DAMP'ler ve TLR-4/NF- κ B sinyal yolağının aşırı aktivasyonu (Chen ve ark., 2020; Müller & Di Benedetto, 2025).
Sitokin Profili	IL-7 (timik destekleyici) gibi koruyucu sitokinlerin azalması (Thomas ve ark., 2020).	IL-6, TNF- α ve CRP gibi pro-enflamatuvar belirteçlerin 2-4 kat artışı (Woods ve ark., 2012).
Klinik Sonuçlar	Enfeksiyonlara duyarlılık, aşı etkinliğinde azalma, kanser sürveyansının zayıflaması (Weyh ve ark., 2020).	Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve sarkopeni (Marmondi ve ark., 2025; Müller & Di Benedetto, 2025).
Egzersiziz Etkisi	Naif T hücresi üretimini artırarak timik çıkışı korur (Duggal ve ark., 2018).	Anti-enflamatuvar sitokinleri (IL-10) artırarak sistemik enflamasyonu baskılar (Woods ve ark., 2012).

2. Enflamatuar Yaşlanmanın İmmünoфизиyolojik Temelleri

Enflamatuar yaşlanma (inflammaging), yaş ilerledikçe akut bir enfeksiyon veya belirgin bir patoloji olmaksızın gelişen, kronik, düşük dereceli ve sistemik bir "steril" enflamasyon tablosudur (Müller & Di Benedetto, 2025; Thomas ve ark., 2020). Genç bireylerle karşılaştırıldığında yaşlılarda interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve C-reaktif protein (CRP) gibi pro-enflamatuar sitokinlerin dolaşım seviyelerinin iki ila dört kat daha yüksek olması bu durumun tipik göstergesidir (Woods ve ark., 2012). Bu immünoфизиyolojik durum, sadece bağışıklık sisteminin bir sonucu değil, aynı zamanda kronik hastalıkların gelişiminde kritik bir tetikleyicidir (Woods ve ark., 2012).

2.1. Hücresel ve Moleküler Mekanizmalar: SASP ve DAMP'ler

Enflamatuar yaşlanmanın birincil kaynağı, dokularda biriken senesens (yaşlanmış) somatik hücrelerin sergilediği "yaşlanma ile ilişkili salgı fenotipi"dir (SASP) (Müller & Di Benedetto, 2025; Thomas ve ark., 2020). Senesens hücreler, hücre döngüsünü kalıcı olarak durdurmalarına rağmen metabolik olarak aktif kalırlar ve çevrelerine yoğun şekilde IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α gibi sitokinler ile matris metalloproteinazlar (MMP'ler) salgırlar (Müller & Di Benedetto, 2025; Thomas ve ark., 2020). Bu pro-enflamatuar çevre, komşu sağlıklı hücrelerde de senesensi tetikleyerek sistemik enflamasyonu besleyen bir döngü oluşturur (Müller & Di Benedetto, 2025).

Moleküler düzeyde, yaşlanma ile ilişkili mitokondriyal disfonksiyon ve otofaji mekanizmalarındaki bozulmalar, "hasar ilişkili moleküler

kalıpların" (DAMP'ler) hücre dışına sızmasına neden olur (Müller & Di Benedetto, 2025). Özellikle mitokondriyal DNA (mtDNA) gibi endojen ligandlar, doğuştan gelen bağışıklık reseptörlerini (Toll-benzeri reseptörler- TLR'ler ve NLR'ler) aktive ederek enflamazom kurulumuna ve sürekli sitokin salınımına yol açar (Müller & Di Benedetto, 2025; Woods ve ark., 2012).

2.2. TLR-4 Sinyal Yolağı ve NF-κB Aktivasyonu

Toll-benzeri reseptör-4 (TLR-4), enflamatuar yaşlanmanın immünoфизиолоjik kontrol noktalarından biridir (Chen ve ark., 2020). DAMP'lerin veya bağırsak geçirgenliğinin artması sonucu dolaşıma sızan lipopolisakkaritlerin (LPS) TLR-4'e bağlanması, MyD88 proteininin polimerizasyonu ile başlayan bir sinyal kaskadını tetikler (Chen ve ark., 2020). Bu süreç, nükleer faktör kappa B (NF-κB) ve aktivatör protein 1 (AP-1) gibi transkripsiyon faktörlerinin nükleusa geçerek enflamatuar gen ekspresyonunu artırmasıyla sonuçlanır (Chen ve ark., 2020). Ortaya çıkan sitokin üretimi ve immün aktivasyon, hücrel stres yanıtlarının sürekliliğini destekleyerek düşük dereceli kronik enflamasyonun devamına katkı sağlar. Yaşlanma sürecinde bu yolağın aşırı aktivasyonu, sistemik pro-enflamatuar tonusun korunmasında belirleyici bir mekanizmadır (Chen ve ark., 2020).

2.3. Ampirik Kanıt: Orta Yaş Döneminde Başlayan İmmünoфизиолоjik Değişimler

Enflamatuar yaşlanmanın temelleri sadece ileri yaşlarda değil, orta yaş döneminde de gözlemlenebilir. Muller ve ark. (2024) tarafından yürütülen ampirik bir çalışmada, yaşları 40-59 arasında değişen

(ortalama yaş 49), vücut kitle indeksi 29 kg/m^2 'nin altında olan ve sigara kullanmayan 16 sağlıklı orta yaşlı gönüllü (12 kadın, 4 erkek) incelenmiştir. Çalışmada 12 haftalık direnç antrenmanı (RT) grubu ($n=7$) ile kontrol grubu ($n=9$) karşılaştırılmıştır.

- **Örneklem ve Tasarım:** 12 hafta boyunca haftada 3 gün, 9 farklı tüm vücut egzersizini içeren progresif bir RT programı uygulanmıştır.
- **Ölçümler:** TNF- α , lipid peroksidasyonu (TBARS), ısı şoku proteinleri (HSP70) ve antioksidan enzim aktiviteleri (Katalaz, SOD) analiz edilmiştir.
- **Bulgular:** Çalışmanın başlangıcında, sağlıklı orta yaşlı bireylerde ısı şoku yanıtının (HSR) henüz korunmuş olduğu ve TNF- α gibi enflamatuar belirteçlerin taban seviyelerde olduğu görülmüştür. Ancak RT müdahalesi, enflamatuar seviyeleri daha da düşürmese de lipid peroksidasyonunu (oksidatif hasar belirteci) anlamlı düzeyde azaltmıştır ($p=0.009$).
- **Yorum:** Bu bulgular, inflamming tablosu tam olarak yerleşmeden önceki "orta yaş" penceresinde, oksidatif stresin kontrol altına alınmasının ileride gelişecek kronik enflamasyonu önlemede bir "immünofizyolojik koruma" sağladığını göstermektedir (Muller ve ark., 2024).

Klinik ve Pratik Çıkarım: Enflamatuar yaşlanma, semptom vermeyen ancak moleküler düzeyde ilerleyen bir süreçtir. Klinik pratikte, sadece yaşlı popülasyonda değil, orta yaşlı bireylerde de oksidatif stres ve düşük dereceli enflamasyonun izlenmesi, yaşlanmaya bağlı dejeneratif hastalıkların erken teşhisi için kritiktir. TLR-4 yolağının aşırı

uyarılmasını engelleyecek yaşam tarzı müdahaleleri, biyolojik yaşlanmanın hızını yavaşlatma potansiyeline sahiptir (Chen ve ark., 2020; Muller ve ark., 2024). Bu bağlamda, düzenli fiziksel aktivite, dengeli mikrobesein alımı ve stres yönetimini içeren bütüncül yaklaşımlar, immün homeostazın korunmasına katkı sağlayarak uzun vadeli sağlıklı yaşlanma stratejilerinin temelini oluşturabilir. Ayrıca, moleküler biyobelirteçlerin klinik izlem protokollerine entegre edilmesi, bireyselleştirilmiş koruyucu hekimlik uygulamalarının geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

Tablo 2. Enflamatuvar Yaşlanmanın Tetikleyicileri ve Doku Düzeyindeki İmmüno fizyolojik Etkileri

Ana Tetikleyici	Moleküler Mekanizma	Doku Düzeyindeki Etkiler
SASP (Yaşlanma İlişkili Salgı Fenotipi)	Senesens hücrelerin IL-6, TNF- α ve MMP'ler salgılayarak komşu hücreleri "enfekte" etmesi (Thomas ve ark., 2020).	Kas: Miyoselüler protein yıkımı (proteoliz), anabolik direnç ve rejeneratif kapasitenin kaybı (Marmondi ve ark., 2025).
DAMP'ler (Hasar İlişkili Moleküler Kalıplar)	Mitokondriyal DNA (mtDNA) sızıntısı ve hasarlı organellerin doğuştan gelen immün sistemi uyarması (Müller & Di Benedetto, 2025).	Yağ (Adipoz): Visseral yağda M1 (pro-enflamatuvar) makrofaj infiltrasyonu ve hipoksi tetikli adipokin dengesizliği (Woods ve ark., 2012).
TLR-4 Aktivasyonu (Toll-Benzeri Reseptör 4)	LPS ve endojen DAMP'lerin bağlanmasıyla NF- κ B yolağının kronik olarak uyarılması (Chen ve ark., 2020).	Endotel: Vasküler geçirgenlik artışı, endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik plak gelişimine yatkınlık (Woods ve ark., 2012; Chen ve ark., 2020).
Hücrel Atık Birikimi	Otofaji ve mitophagy süreçlerinin bozulması sonucu hücrel "çöplerin" temizlenememesi (Müller & Di Benedetto, 2025).	Sistemik: Hematopoetik kök hücrelerin miyeloid yöne kayması ve kronik sistemik sitokin fırtınası riski (Thomas ve ark., 2020).

3. İmmünoşenesens ve İnflamming Arasındaki Çift Yönlü İlişki

İmmünolojik yaşlanma, birbirine zıt gibi görünen ancak aslında aynı madalyonun iki yüzünü temsil eden "immünoşenesens" (bağışıklık yetersizliği) ve "inflamming" (aşırı bağışıklık yanıtı/enflamasyon) paradoksu ile karakterizedir. Bu iki süreç arasındaki çift yönlü ve dinamik ilişki, yaşlanan bireyin enfeksiyonlara karşı savunmasız kalırken aynı zamanda kendi dokularına zarar veren kronik bir enflamatuvar süreçle karşı karşıya kalmasına neden olur (Thomas ve ark., 2020; Müller & Di Benedetto, 2025).

3.1. Timik İnvolüsyon: Ortak Bir Payda

Bu karmaşık ilişkinin merkezinde, T hücresi gelişiminin ana merkezi olan timus bezinin yaşla birlikte körelmesi (timik involüsyon) yer alır. Timik involüsyon, iki temel mekanizma üzerinden hem immünoşenesensi hem de inflammingi besler (Thomas ve ark., 2020; Müller & Di Benedetto, 2025):

- **Naif T Hücresi Çıkışında Azalma:** Timusun gerilemesi, yeni antijenleri tanıma kapasitesine sahip naif T hücrelerinin üretimini dramatik şekilde azaltır; bu durum immünoşenesensin temel bir göstergesidir.
- **Merkezi Toleransın Bozulması:** Yaşlanan timus, kendi dokularına saldırma potansiyeli olan "öz-reaktif" T hücrelerini yeterince eleyemez (negatif seçim bozukluğu). Perifere sızan bu hücreler, steril doku hasarına ve kronik enflamasyona neden olarak inflamming sürecini doğrudan tetikler.

3.2. Senesens Hücrelerin Temizlenememesi ve SASP Döngüsü

İmmüno-senesens, sadece yeni tehditlere yanıt verememek değil, aynı zamanda vücuttaki "atık" hücrelerin temizlenememesi anlamına gelir. Normalde bağışıklık sistemi (NK hücreleri, makrofajlar ve sitotoksik T hücreleri) yaşlanmış somatik hücreleri (SSC) homeostatik olarak temizler; ancak yaşlanan bağışıklık sistemi bu temizlik kapasitesini kaybeder. Temizlenemeyen bu senesens hücreler, dokularda birikerek yoğun bir "yaşlanma ile ilişkili salgı fenotipi" (SASP) üretir. SASP yoluyla salınan pro-enflamatuar sitokinler (IL-6, IL-1 β), hem sistemik enflamasyonu artırır hem de hematopoetik kök hücrelerin yenilenmesini baskılayarak immüno-senesensi daha da derinleştirir. Bu durum, bağışıklık yaşlanmasını hızlandıran kendi kendini besleyen bir kısır döngü (vicious cycle) oluşturur (Thomas ve ark., 2020; Müller & Di Benedetto, 2025).

3.3. Ampirik Kanıtlar: Fiziksel Aktivitenin Koruyucu Etkisi

İmmüno-fizyolojik döngünün fiziksel aktivite ile modüle edilebileceğine dair güçlü ampirik veriler mevcuttur; düzenli egzersizin immün hücre dağılımı, sitokin profilleri ve oksidatif stres yanıtları üzerinde olumlu etkiler oluşturarak yaşlanma sürecinde bağışıklık sisteminin fonksiyonel bütünlüğünü korumaya katkı sağladığı gösterilmiştir.

Duggal ve ark. (2018) tarafından yürütülen kesitsel bir çalışmada, yaşam boyu yüksek düzeyde fiziksel aktiviteyi (bisiklet sürüşü) sürdüren 125 yetişkin (55–79 yaş), yaş uyumlu inaktif bireyler (n=75) ve genç yetişkinler (n=55) ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, fiziksel aktivitenin

kronolojik yaşlanmaya rağmen immün sistem fonksiyonlarını koruyabildiğini gösteren önemli kanıtlardan biridir.

- **Bulgular:** Bisikletçilerin naif T hücresi seviyelerinin ve “yeni timik göçmen” (RTE) oranlarının, inaktif yaşlı bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu; hatta RTE oranlarının genç yetişkinlerle benzer seviyelerde korunduğu saptanmıştır.
- **Mekanizma:** Aktif bireylerde, timusu koruyucu etkisi bilinen IL-7 sitokin düzeylerinin daha yüksek, timik atrofi ve kronik enflamasyonla ilişkili IL-6 düzeylerinin ise daha düşük olduğu belirlenmiştir.
- **Yorum:** Bu bulgular, immünoşenesens olarak tanımlanan birçok özelliğin yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olmaktan ziyade, uzun süreli fiziksel inaktiviteye bağlı yaşam tarzı faktörleriyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

Benzer biçimde, Englund ve ark. (2021) tarafından gerçekleştirilen bir müdahale çalışmasında, yaşlı yetişkinlere (n=34) 12 haftalık yapılandırılmış bir egzersiz programı (direnç ve dayanıklılık antrenmanı) uygulanmıştır. Bu çalışma, egzersizin yalnızca fonksiyonel değil, aynı zamanda moleküler düzeyde de yaşlanma süreçlerini etkileyebildiğini göstermesi açısından önemlidir.

- **Bulgular:** Egzersiz müdahalesi sonrasında dolaşımdaki CD3⁺ T hücrelerinde p16 ve p21 gibi kritik hücresel şenesens belirteçlerinin ekspresyonunda anlamlı düşüşler kaydedilmiştir.

- **Yorum:** Bu bulgular, düzenli egzersizin insanlarda hücresel yaşlanma yükünü moleküler düzeyde azaltabileceğini ve immünoşenesens döngüsünü kırabileceğini göstermektedir.

Klinik ve Pratik Çıkarım: İmmünoşenesens ve inflamming arasındaki dengenin korunması, bireyin enfeksiyon direnci ve aşı başarısı üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Klinik açıdan bakıldığında, fiziksel aktivitenin timik çıkışı koruma ve şenesens hücre yükünü azaltma kapasitesi, yaşlı popülasyonda influenza ve COVID-19 gibi viral tehditlere karşı daha dirençli ve sürdürülebilir bir bağışıklık profili oluşturulması için temel bir strateji olarak değerlendirilmelidir. Bu bağlamda, düzenli egzersizin koruyucu hekimlik uygulamalarına sistematik biçimde entegre edilmesi, sağlıklı yaşlanma politikalarının önemli bir bileşeni olarak ele alınmalıdır.

Tablo 3. İmmünoşenesens ve İnflamming Arasındaki Bağlantı Belirteçleri ve Fiziksel Aktivitenin Düzenleyici Rolü

Biyobelirteç	İmmünoşenesens / İnflamming Rolü	Fiziksel Aktivitenin (Egzersiz) Düzenleyici Etkisi	Temel Referanslar
IL-6 (İnterlökin-6)	İnflamming: SASP'ın ana bileşenidir; kronik yüksek seviyeleri sistemik enflamasyonu ve immün yetmezliği tetikler.	Akut Miyokin Etkisi: Kas kaynaklı IL-6, TNF- α 'yı inhibe eder ve anti-enflamatuar IL-10 ve IL-1ra salınımını uyarır.	(Woods ve ark., 2012; Docherty ve ark., 2022)
IL-7 (İnterlökin-7)	İmmünoşenesens: Timik epitel hücrelerinden salınır; yaşla azalması timik involüsyona ve naif T hücresi üretiminin düşmesine neden olur.	Timik Koruma: Yaşam boyu yüksek aktivite düzeyi, yüksek IL-7 seviyeleri ve korunmuş timik çıkış (TREC'ler) ile ilişkilidir.	(Thomas ve ark., 2020; Duggal ve ark., 2018)

p16INK4a (p16)	Senesens Belirteci: Hücre döngüsünü durduran bir protein olup yaşlanan hücrelerde birikir; immün hücrelerin fonksiyon kaybını yansıtır.	Senolitik Etki: 12 haftalık kombine egzersiz programları, dolaşımdaki T hücrelerinde p16 mRNA ekspresyonunu anlamlı düzeyde azaltır.	(Englund ve ark., 2021; Thomas ve ark., 2020)
Naif / Bellek T Hücresi Oranı	İmmüno-senesens: Yaşla birlikte naif T hücreleri (CD45RA+) azalırken, oligo-klonal bellek T hücreleri (CD45RO+) ve senesens hücreler (CD28-) artar.	Hücrel Genleşme: Düzenli aerobik egzersiz, naif T hücresi havuzunu korur ve senesens (CD28-) T hücrelerinin frekansını düşürür.	(Duggal ve ark., 2018; Weyh ve ark., 2020)
CRP (C-Reaktif Protein)	İnflamming: Karaciğerde sentezlenen akut faz reaktanıdır; kronik yüksekliği vasküler ve metabolik hastalık riskini gösterir.	Sistemik Azalma: Uzun süreli fiziksel aktivite, bazal CRP seviyelerini düşürerek sistemik enflamatuvar tonusu aşağı çeker.	(Woods ve ark., 2012; Flensted-Jensen ve ark., 2025)

4. Fiziksel Aktivite ve İmmünofizyoloji: Mekanizmalar ve Düzenleyici Yollar

Fiziksel aktivite, bağışıklık sistemi üzerinde sadece geçici bir uyarıcı değil, aynı zamanda sistemik enflamasyonu ve immün hücrel yaşlanmayı kökten değiştiren güçlü bir immünomodülatördür (Weyh ve ark., 2020; Müller & Di Benedetto, 2025). Egzersizin sağladığı anti-enflamatuvar etkiler, tek bir mekanizmadan ziyade, kas-organ etkileşimi, hücrel sinyal yollarının modülasyonu ve nöroendokrin adaptasyonların bir sentezidir (Woods ve ark., 2012; Chen ve ark., 2020).

4.1. Kasın Endokrin Rolü: Miyokinler ve IL-6 Paradoksu

Egzersiz anti-enflamatuar kapasitesinin en kritik bileşeni, iskelet kasının bir endokrin organ gibi davranarak "miyokin" adı verilen sitokinleri salgılamasıdır (Docherty ve ark., 2022; Weyh ve ark., 2020). Özellikle interlökin-6 (IL-6), egzersiz sırasında kandan bağımsız olarak kasta üretilen ve dolaşıma salınan ana miyokindir (Docherty ve ark., 2022; López ve ark., 2023).

- **Mekanizma:** Kronik enflamasyonda IL-6 pro-enflamatuar bir rol üstlenirken, egzersizle indüklenen akut IL-6 artışı, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve IL-1 β üretimini doğrudan inhibe eder (Woods ve ark., 2012; Docherty ve ark., 2022). Egzersiz kaynaklı IL-6, güçlü anti-enflamatuar sitokinler olan interlökin-10 (IL-10) ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) üretimini tetikleyerek sistemik bir anti-enflamatuar çevre oluşturur (Docherty ve ark., 2022; López ve ark., 2023).
- **İmmünofizyolojik Fark:** Patojen kaynaklı IL-6 artışı nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivasyonu ile sonuçlanırken, egzersize bağlı IL-6 artışı bu yolağı kullanmaz; bu da egzersizin neden "steril bir anti-enflamatuar yanıt" oluşturduğunu açıklar (López ve ark., 2023).

4.2. TLR-4 Sinyal Yolağının ve NF- κ B'nin Down-Regülasyonu

Uzun süreli fiziksel aktivite, enflamatuar yaşlanmanın ana tetikleyicilerinden biri olan Toll-benzeri reseptör 4 (TLR-4) ekspresyonunu modüle eder (Chen ve ark., 2020).

- **Bulgular:** Aerobik egzersiz eğitimi, monositlerin ve makrofajların yüzeyindeki TLR-4 yoğunluğunu azaltarak, bu hücrelerin pro-enflamatuar ligandlara (LPS ve DAMP'ler) olan duyarlılığını düşürür (Chen ve ark., 2020).
- **Mekanizma:** TLR-4 ekspresyonundaki bu düşüş, MyD88 bağımlı sinyal yolunun zayıflamasına ve dolayısıyla NF-κB'nin nükleer translokasyonunun engellenmesine yol açar. Sonuç olarak, kronik enflamasyonu besleyen sitokin üretimi genetik düzeyde baskılanır (Chen ve ark., 2020).

4.3. Adipoz Doku Modifikasyonu ve Makrofaj Polarizasyonu

Yaşlanma ile birlikte artan visseral yağ dokusu, inflammingin ana depolarından biridir (Woods ve ark., 2012).

- **Mekanizma:** Fiziksel aktivite, adiposit boyutunu küçülterek ve yağ dokusundaki hipoksiyi azaltarak, pro-enflamatuar M1 makrofajların dokuya sızmasını engeller. Bunun yerine, doku onarımı ve anti-enflamatuar fonksiyonu olan M2 makrofajların baskınlığını artırır (Woods ve ark., 2012).
- **Sentez:** Egzersiz, sadece yağ miktarını azaltmakla kalmaz, mevcut yağ dokusunun immünolojik profilini "pro-enflamatuar"dan "anti-enflamatuar"a dönüştürür (Woods ve ark., 2012).

4.4. İmmünoşürveyans ve Senesens Hücrelerin Temizliği

Fiziksel aktivite, her antrenman seansında NK hücreleri ve sitotoksik T hücreleri gibi efektör hücrelerin periferik dokulara mobilizasyonunu sağlar (Weyh ve ark., 2020).

- **Klinik Çıkarım:** Bu "immünolojik devriye" (immunosurveillance) artışı, SASP üreten senesens somatik hücrelerin daha etkin şekilde tanınmasını ve yok edilmesini sağlar (Weyh ve ark., 2020; Englund ve ark., 2021). Englund ve ark. (2021) çalışmasında vurgulandığı üzere, dolaşımdaki hücrelerde p16 ve p21 gibi yaşlanma belirteçlerinin azalması, egzersizin sistemik "senolitik" (yaşlı hücreleri temizleyici) etkisinin bir kanıtıdır.

4.5. Nöroendokrin Yolaklar: HPA Aksı ve Otonom Kontrol

Egzersiz, hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aksı ve sempatik sinir sistemini aktive ederek kortizol ve kateşolamin salınımını tetikler (Woods ve ark., 2012; López ve ark., 2023).

- **Mekanizma:** Akut olarak salınan bu hormonlar, immün hücreler üzerindeki reseptörlerine bağlanarak pro-enflamatuar sitokin sentezini baskılar. Düzenli egzersiz, bu nöroendokrin yanıtın homeostatik dengesini iyileştirerek, yaşlanma ile bozulan stres toleransını ve enflamatuar kontrolü yeniden yapılandırır (Woods ve ark., 2012).

Klinik ve Pratik Çıkarım: Fiziksel aktivitenin anti-enflamatuar etkisi sadece bir yan ürün değil, kasta üretilen miyokinlerin sistemik bir yanıtıdır. Egzersiz, TLR-4 yolağını gen düzeyinde baskılayarak ve senesens hücre yükünü azaltarak "biyolojik bir gençleştirici" olarak işlev görür. Bu nedenle, yaşlı popülasyonda egzersiz reçetelenirken, sadece mekanik bir yüklenme değil, bir "immünomodülatör terapi" bakış açısı benimsenmelidir (Weyh ve ark., 2020; Chen ve ark., 2020).

Tablo 4. Egzersizin Anti-Enflamatuar Etki Mekanizmaları ve Etkilediği Anahtar Belirteçler

Analiz Düzeyi	Mekanizma ve Fizyolojik Süreç	Etkilenen Anahtar Belirteçler	Referanslar
Moleküler	TLR-4 ekspresyonunun aşağı regülasyonu ve MyD88 bağımlı sinyal yolunun inhibisyonu.	NF-κB aktivasyonunun baskılanması; pro-enflamatuar gen transkripsiyonunun azalması.	(Chen ve ark., 2020; Müller & Di Benedetto, 2025)
Hücreesel	Senesens hücrelerin temizlenmesi (senolitik etki) ve makrofaj fenotipinin polarizasyonu.	p16, p21 azalması; M2 makrofaj (anti-enflamatuar) oranının artışı.	(Englund ve ark., 2021; Woods ve ark., 2012)
Doku (Kas-Yağ)	Kas kaynaklı miyokin salınımı ve visseral yağ dokusunda enflamatuar infiltrasyonun azalması.	IL-10 ve IL-1ra artışı; Adiponektin artışı, Leptin azalması.	(Docherty ve ark., 2022; Woods ve ark., 2012)
Sistemik	HPA aksı ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile nöroendokrin immünomodülasyon.	Kortizol ve kateşolamin salınımı; dolaşımdaki CRP ve TNF-α azalması.	(Woods ve ark., 2012; López ve ark., 2023)

5. Egzersiz Türlerine Göre İnflamming Üzerine Etkiler

Fiziksel aktivitenin inflamming ve immünoşenesens üzerindeki modülatör etkileri, hem büyük ölçekli epidemiyolojik kohort çalışmaları hem de kontrollü klinik müdahale araştırmaları aracılığıyla kapsamlı bir şekilde belgelenmiştir. Bu ampirik kanıtlar, egzersizin türüne (aerobik, direnç, HIIT), yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak bağışıklık sistemi üzerinde farklı fizyolojik adaptasyonlar yarattığını ortaya koymaktadır.

5.1. Aerobik Egzersiz ve Yaşam Boyu Aktivitenin "İmmünolojik Gençlik" Üzerindeki Etkileri

Aerobik aktivite, kardiyovasküler uyumun ötesinde, bağışıklık sisteminin hücresel yaşlanmasını geciktirmede en güçlü kanıtlara sahip egzersiz türüdür. Liu ve ark. (2024) tarafından UK Biobank verileri kullanılarak gerçekleştirilen ve 500.000'den fazla katılımcıyı kapsayan prospektif kohort çalışması, yüksek düzeyde fiziksel aktivitenin biyolojik yaşlanmayı (PhenoAge ve Klemmera-Doubal yöntemi ile ölçülen) anlamlı düzeyde geciktirdiğini ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini azalttığını göstermiştir. Bu çalışma, nesnel olarak ölçülen fiziksel aktivitenin, inflamming ile ilişkili olan homeostatik disregülasyonu önlemede kritik bir yaşam tarzı faktörü olduğunu kanıtlamaktadır (Liu ve ark., 2024).

Yaşam boyu sürdürülen yüksek düzeyli aerobik aktivitenin (master atletler) etkilerini inceleyen Duggal ve ark. (2018) çalışması, bu alandaki en çarpıcı ampirik verilerden birini sunmaktadır.

- **Örneklem ve Tasarım:** 55-79 yaşları arasında, yaşam boyu bisiklet süren 125 yetişkin (84 erkek, 41 kadın), inaktif yaşlılar ve genç kontrollerle karşılaştırılmıştır.
- **Ölçümler:** Periferik kanda T hücre alt grupları ve timik çıkışın bir göstergesi olan T-hücresi reseptör eksizyon halkaları (TREC'ler) analiz edilmiştir.
- **Bulgular:** Aktif yaşlıların, inaktif akranlarına göre anlamlı derecede daha yüksek naif T hücresi oranına ve daha düşük senesens (CD28-) T hücresi frekansına sahip olduğu bulunmuştur. En dikkat çekici bulgu, bisikletçilerdeki timik

çıkışın (naif T hücresi üretimi) genç bireylerle benzer seviyelerde korunmuş olmasıdır (Duggal ve ark., 2018).

- **Yorum:** Bu veriler, timik involüsyonun (körelmenin) sadece biyolojik yaşı kaçınılmaz bir sonucu olmadığını, fiziksel inaktivite ile şiddetlendiğini; düzenli aerobik yüklenmenin ise immünoşenescensi moleküler düzeyde baskıladığını göstermektedir.

5.2. Direnç Antrenmanı: Kas-İmmün Aksı ve Enflamatuvar Kontrol

Direnç antrenmanları (RT), özellikle yaşlanma ile ilişkili kas kaybı (sarkopeni) ve bunun sonucunda artan sistemik enflamasyonu (sarkopenik obezite) hedeflemede kritik rol oynar (Marmondi ve ark., 2025). Ancak, direnç antrenmanının sitokin profili üzerindeki etkileri, bireyin başlangıçtaki sağlık durumuna ve yaşına göre değişkenlik gösterebilmektedir.

Muller ve ark. (2024) tarafından yürütülen çalışmada, sağlıklı orta yaşlı bireylerde (n=16, 40-59 yaş) 12 haftalık direnç antrenmanının etkileri incelenmiştir.

- **Bulgular:** 12 haftalık RT sonrasında dolaşımdaki TNF- α seviyelerinde veya ısı şoku proteini (HSP70) ekspresyonunda anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Ancak, lipid peroksidasyonunun (TBARS) anlamlı düzeyde azaldığı (p=0.009) görülmüştür (Muller ve ark., 2024).
- **Mekanizma ve Yorum:** Yazarlar, bu popülasyonda başlangıç enflamasyon seviyelerinin zaten düşük olması nedeniyle "taban etkisi" (floor effect) yaşandığını, ancak RT'nin oksidatif stresi

azaltarak ileride gelişebilecek inflamming tablosuna karşı koruyucu bir tampon oluşturduğunu savunmaktadır (Muller ve ark., 2024).

Daha ileri yaştaki bireylerde yapılan Flensted-Jensen ve ark. (2025) çalışmasında ise direnç antrenmanının polifenol takviyesi ile kombinasyonu incelenmiştir.

- **Örneklem:** Ortalama 71 yaşında 38 birey, 12 hafta boyunca haftada 3 gün RT ve düşük hacimli HIIT programına dahil edilmiştir.
- **Bulgular:** Egzersiz müdahalesi, kas gücü ve fiziksel performansta %13-21 oranında artış sağlarken, dolaşımdaki CRP ve IL-6 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş yaratmamıştır.
- **Yorum:** Literatürde, direnç antrenmanının anti-enflamatuar etkilerinin, özellikle yüksek bazal enflamasyonu olan (örneğin obez veya kronik hastalıklı) yaşlılarda daha belirgin olduğu; sağlıklı yaşlılarda ise etkisinin daha çok fonksiyonel kapasite ve oksidatif denge üzerinde yoğunlaştığı belirtilmektedir (Flensted-Jensen ve ark., 2025; Woods ve ark., 2012).

5.3. Yüksek Şiddetli İntervalli Antrenmanlar (HIIT) ve Nötrofil Fonksiyonu

Yeni nesil egzersiz modellerinden biri olan HIIT, yaşlılarda hem metabolik sağlığı hem de doğuştan gelen bağışıklık sistemini (innate immunity) iyileştirmede etkili bir araç olarak öne çıkmaktadır.

Bartlett ve ark. (2020) tarafından yürütülen pilot çalışmada, prediyabetik yaşlılarda (n=10, 60+ yaş) 10 haftalık düşük hacimli HIIT yürüyüş programının (HIIT-W) etkileri analiz edilmiştir.

- **Ölçümler:** Nötrofil kemotaksisi (hareket yeteneği) ve fagositoz sırasında reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi.
- **Bulgular:** 10 haftalık müdahale sonunda, yaşlanma ile bozulan nötrofil kemotaksisinin anlamlı düzeyde iyileştiği ve nötrofillerin patojenlere karşı ROS üretme kapasitesinin "gençleştiği" saptanmıştır. Ayrıca, katılımcıların glisemi kontrolünde ve visseral yağ miktarında iyileşmeler kaydedilmiştir (Bartlett ve ark., 2020).
- **Yorum:** Nötrofil disfonksiyonu, inflammingin hem bir nedeni hem de sonucudur. HIIT'in bu hücrelerin fonksiyonel kapasitesini geri döndürebilmesi, egzersizin yaşlılarda enfeksiyon riskini azaltmada ne kadar hayati olduğunu göstermektedir.

5.4. Hücrel Senesens ve Kombine Egzersiz Modelleri

Egzersizin doğrudan “senolitik” (yaşlı hücreleri temizleyici) etki potansiyeline sahip olduğunu gösteren en güncel ve dikkat çekici ampirik kanıtlardan biri, Englund ve ark. (2021) tarafından sunulmuştur ve bu çalışma egzersizin moleküler yaşlanma üzerindeki etkilerini doğrudan incelemesi açısından önemlidir.

- **Tasarım:** Ortalama yaşı 67 olan 34 yaşlı bireye, 12 hafta boyunca haftada iki gün uygulanan direnç ve aerobik egzersizi

içeren kombine bir program uygulanmış ve kas-iskelet ile immün sistem üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

- **Ölçümler:** Müdahale öncesi ve sonrasında, dolaşımdaki CD3⁺ T hücrelerinde hücrel senesensin güvenilir moleküler göstergeleri olarak kabul edilen p16^{INK4a} ve p21 mRNA ekspresyon düzeyleri kantitatif yöntemlerle analiz edilmiştir.
- **Bulgular:** Egzersiz müdahalesi sonrasında, her iki senesens belirticinin ekspresyonunda anlamlı düşüşler gözlenmiş; özellikle p16^{INK4a} düzeylerinde %30–40 aralığında bir azalma kaydedilerek bu etkinin biyolojik olarak anlamlı olduğu ortaya konmuştur (Englund ve ark., 2021).
- **Yorum:** Bu bulgular, fiziksel aktivitenin sistemik inflammingi yalnızca dolaşımdaki pro-enflamatuar sitokinleri baskılayarak değil, aynı zamanda bu sitokinlerin temel kaynağını oluşturan senesens hücrelerin birikimini azaltarak veya oluşum hızını yavaşlatarak modüle edebildiğine dair doğrudan ve mekanistik bir kanıt sunmaktadır.

5.5. Egzersiz ve Beslenme Etkileşimi: Sistemik Yaklaşım

İnflamming üzerindeki etkiler yalnızca egzersizle değil, beslenme düzeniyle de şekillenmekte ve bu iki yaşam tarzı bileşeni arasında güçlü bir biyolojik etkileşim bulunmaktadır. Xie ve ark. (2024)’nın 87 çalışmayı kapsayan ağ meta-analizi, “Aerobik Egzersiz + Kalori Kısıtlaması” ile “Kombine Egzersiz + Yüksek Protein” protokollerinin vücut kompozisyonu açısından en etkili yaklaşımlar olduğunu göstermiştir. Yağ dokusunun azalması, pro-enflamatuar adipokin salınımını baskıladığı için bu etkileşim biyolojik açıdan kritiktir (Xie ve

ark., 2024; Woods ve ark., 2012). Ancak Hernández-Lepe ve ark. (2023), egzersize eşlik eden diyet takviyelerinin enflamatuvar belirteçler üzerindeki ek katkısının henüz net olmadığını belirtmektedir.

Klinik ve Pratik Çıkarım: Kanıtlar, tek tip egzersizin tüm immün mekanizmaları eşzamanlı etkilemediğini göstermektedir. Timik çıkışın korunması için orta–yüksek şiddetli aerobik aktivite (Duggal ve ark., 2018), kas kütlesi ve oksidatif stres kontrolü için direnç antrenmanı (Muller ve ark., 2024) ve doğuştan gelen immün yanıtın iyileştirilmesi için HIIT modelleri (Bartlett ve ark., 2020) birlikte planlanmalıdır. Klinik egzersiz programları, bireyin inflammaging düzeyine göre kişiselleştirilmelidir.

Tablo 5. Egzersizin Inflammaging Üzerine Etkileri: Ampirik Çalışmalar

Örneklem (n, yaş, durum)	Çalışma Tasarımı ve Süre	Egzersiz Türü ve Yoğunluğu	Temel Bulgular ve İmmünofizyolojik Yorum
n > 500.000, genel popülasyon (UK Biobank kohortu; Liu ve ark., 2024)	Prospektif kohort	Çeşitli düzeylerde fiziksel aktivite (objektif ve özbildirim)	Yüksek fiziksel aktivite, biyolojik yaşlanmayı (PhenoAge) geciktirir ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi anlamli biçimde azaltır.
n = 125 aktif yaşlı (55–79 yaş) vs. inaktifler (Duggal ve ark., 2018)	Kesitsel karşılaştır ma	Yaşam boyu yüksek düzeyle bisiklet sürüşü	Timik çıkış (TREC'ler) ve naif T hücresi oranları gençlerle benzer düzeyde korunmuş; senesens T hücrelerinde (CD28 ⁻) azalma saptanmıştır.
n = 34 yaşlı yetişkin (Ort. 67 yaş;	Müdahale çalışması / 12 hafta	Kombine antrenman (direnç + aerobik)	CD3 ⁺ T hücrelerinde hücrese senesens belirteçleri olan p16 ve p21 mRNA ekspresyonunda anlamli düşüş gözlenmiştir.

Englund ve ark., 2021)			
n = 10 prediyabetik yaşlı (≥60 yaş; Bartlett ve ark., 2020)	Pilot müdahale / 10 hafta	Düşük hacimli HIIT yürüyüş (HIIT-W)	Nötrofil kemotaksisi ve ROS üretiminde iyileşme ile birlikte visseral yağ dokusunda azalma saptanmıştır.
n = 16 sağlıklı orta yaşlı (40–59 yaş; Müller ve ark., 2024)	Randomize kontrollü çalışma / 12 hafta	Direnç antrenmanı (haftada 3 gün, tüm vücut)	Lipid peroksidasyonunda azalma; sağlıklı bireylerde enflamatuvar bazal tonusun (TNF-α) korunduğu gösterilmiştir.
n = 38 yaşlı birey (Ort. 71 yaş; Flensted-Jensen ve ark., 2025)	Müdahale çalışması / 12 hafta	Direnç antrenmanı + minimal HIIT	Fiziksel fonksiyon ve kas gücünde %13–21 artış; CRP ve IL-6 düzeylerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir (taban etkisi).

6. Sonuç

Bu kitap bölümünde incelenen ampirik kanıtlar ve teorik çerçeveler, enflamatuvar yaşlanmanın (inflammaging) ve immünoşenesensin yaşlanma sürecinin kaçınılmaz ve pasif sonuçları değil; yaşam tarzı, özellikle de fiziksel aktivite düzeyi ile dinamik olarak modüle edilebilen biyolojik süreçler olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Enflamatuvar yaşlanma; somatik hücrelerden salınan SASP bileşenleri, mitokondriyal hasar sonucu ortaya çıkan DAMP’ler ve bağırsak bariyerinin zayıflamasıyla dolaşıma sızan endotoksinlerin tetiklediği kronik, düşük dereceli ve steril bir enflamasyon tablosu olarak tanımlanmaktadır (Müller & Di Benedetto, 2025; Thomas ve ark., 2020). Bu süreç, immünoşenesens ile birleştiğinde; timik involüsyonun hızlandığı, naif T hücresi havuzunun daraldığı ve şenesens (p16/p21 pozitif) hücrelerin

dokularda birikerek bir "enflamatuar kısır döngü" oluşturduğu bir tabloyu beraberinde getirir (Thomas ve ark., 2020; Duggal ve ark., 2018).

Literatürden elde edilen sentez, fiziksel aktivitenin bu patolojik süreci durdurma ve hatta belirli yönleriyle geri döndürme (rejuvenasyon) kapasitesine sahip en etkili müdahale olduğunu göstermektedir. Egzersiz, iskelet kasından salınan IL-6 gibi miyokinler aracılığıyla sistemik bir anti-enflamatuar çevre oluşturmakta (IL-10 ve IL-1ra artışı), monosit ve makrofajlarda TLR-4 ekspresyonunu ve buna bağlı NF-κB sinyal yolağını baskılayarak pro-enflamatuar sitokin üretimini gen düzeyinde modüle etmektedir (Woods ve ark., 2012; Chen ve ark., 2020). Ayrıca, ampirik veriler egzersizin bir "senolitik" ajan gibi davranarak dolaşımdaki senesens immün hücre yükünü azalttığını (Englund ve ark., 2021) ve timik çıkışı koruyarak bağışıklık sisteminin antijenik çeşitliliğini (naif T hücresi üretimi) sürdürdüğünü kanıtlamaktadır (Duggal ve ark., 2018).

Egzersiz türlerine göre yapılan sentez, inflamming ile mücadelede çok boyutlu bir yaklaşımın gerekliliğini vurgulamaktadır. Uzun süreli aerobik aktivitenin "immünolojik yaşlanmayı" yavaşlatmada altın standart olduğu görülürken; direnç antrenmanlarının özellikle orta yaş döneminden itibaren oksidatif hasarı tamponlama ve kas-immün aksını güçlendirme kapasitesi öne çıkmaktadır (Muller ve ark., 2024; Flensted-Jensen ve ark., 2025). HIIT modelleri ise yaşlılarda doğuştan gelen bağışıklığın en kritik bileşenlerinden biri olan nötrofil fonksiyonlarını (kemotaksi ve fagositoz) gençleştirerek enfeksiyon riskine karşı doğrudan koruma sağlamaktadır (Bartlett ve ark., 2020). Beslenme ile

etkileşim noktasında, kalori kısıtlaması ve protein takviyesinin egzersizle kombine edilmesinin vücut kompozisyonu (visseral yağ kaybı) üzerinden inflammingi dolaylı olarak baskıladığı, ancak spesifik besin takviyelerinin (örneğin polifenoller) enflamatuar belirteçler üzerindeki ek katkısının mevcut literatürde hala tartışmalı olduğu saptanmıştır (Xie ve ark., 2024; Hernández-Lepe ve ark., 2023).

Sonuç olarak, fiziksel aktivite sadece bir "hareket" biçimi değil, immünoфизиолоjik dengeyi koruyan biyolojik bir ilaçtır. Sağlıklı yaşlanma stratejileri, orta yaş penceresinden (Muller ve ark., 2024) başlayarak inflammatuar tonusu kontrol altına almayı hedeflemelidir. Gelecek çalışmaların, farklı kronik hastalık fenotiplerine sahip yaşlı bireylerde "kişiselleştirilmiş immünomodülatör egzersiz reçeteleri" oluşturmaya odaklanması gerekmektedir. Özellikle çok yaşlı (85+) popülasyonlarda ve farklı etnik gruplarda egzersizin moleküler immün yanıtları arasındaki farklar hala sınırlı ele alınmıştır.

Klinik ve Pratik Çıkarım: Klinisyenler, fizyoterapistler, spor bilimciler ve gerontologlar, fiziksel aktiviteyi sadece kardiyovasküler sağlık için değil, "immünolojik dayanıklılık" (resilience) için de önermelidir. Özellikle inflammingin bir biyobelirteci olan yüksek CRP veya IL-6 seviyelerine sahip bireylerde, aerobik ve direnç antrenmanlarının kombinasyonu (kombine egzersiz) senesens hücre yükünü azaltmak ve sistemik enflamasyonu baskılamak için en etkili klinik yol haritasıdır (Englund ve ark., 2021; Weyh ve ark., 2020).

KAYNAKÇA

- Bartlett, D. B., Slentz, C. A., Willis, L. H., Hoselton, A., Huebner, J. L., Kraus, V. B., Moss, J., Muehlbauer, M. J., Spielmann, G., Muoio, D. M., Koves, T. R., Wu, H., Huffman, K. M., Lord, J. M., & Kraus, W. E. (2020). Rejuvenation of Neutrophil Functions in Association With Reduced Diabetes Risk Following Ten Weeks of Low-Volume High Intensity Interval Walking in Older Adults With Prediabetes - A Pilot Study. *Frontiers in immunology*, 11, 729.
- Brauer, L., Krüger, K., Weyh, C., & Alack, K. (2021). The Effects of Physical Activity on the Aging of Circulating Immune Cells in Humans: A Systematic Review. *Immuno*, 1(3), 132-159.
- Chen, C. W., Kuo, Y. C., How, C. K., & Juan, C. C. (2020). Long-term aerobic exercise training-induced anti-inflammatory response and mechanisms: Focusing on the toll-like receptor 4 signaling pathway. *The Chinese journal of physiology*, 63(6), 250–255.
- Docherty, S., Harley, R., McAuley, J. J., Crowe, L. A. N., Pedret, C., Kirwan, P. D., Siebert, S., & Millar, N. L. (2022). The effect of exercise on cytokines: implications for musculoskeletal health: a narrative review. *BMC sports science, medicine & rehabilitation*, 14(1), 5.
- Duggal, N. A., Pollock, R. D., Lazarus, N. R., Harridge, S., & Lord, J. M. (2018). Major features of immunesenescence, including reduced thymic output, are ameliorated by high levels of physical activity in adulthood. *Aging cell*, 17(2), e12750.
- Englund, D. A., Sakamoto, A. E., Fritsche, C. M., Heeren, A. A., Zhang, X., Kotajarvi, B. R., Lecy, D. R., Yousefzadeh, M. J., Schafer, M. J., White, T. A., Atkinson, E. J., & LeBrasseur, N. K. (2021). Exercise reduces circulating biomarkers of cellular senescence in humans. *Aging cell*, 20(7), e13415.
- Flensted-Jensen, M., Weinreich, C. M., Kleis-Olsen, A. S., Hansen, F., Skyggeslund, N. S., Pii, J. R., Whitlock, R., Abrahamsen, M. B., Petersen, T. I., Karlsen, A., Reihmane, D., & Dela, F. (2025). Effects of resistance-based training and polyphenol supplementation on physical function, metabolism, and

- inflammation in aging individuals. *GeroScience*, 10.1007/s11357-025-01839-8. Advance online publication.
- Hernández-Lepe, M. A., Ortiz-Ortiz, M., Hernández-Ontiveros, D. A., & Mejía-Rangel, M. J. (2023). Inflammatory Profile of Older Adults in Response to Physical Activity and Diet Supplementation: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*, 20(5), 4111.
- Liu, C., Yang, Z., He, L., Xiao, Y., Zhao, H., Zhang, L., Liu, T., Chen, R., Zhang, K., & Luo, B. (2024). Optimal lifestyle patterns for delaying ageing and reducing all-cause mortality: insights from the UK Biobank. *European review of aging and physical activity : official journal of the European Group for Research into Elderly and Physical Activity*, 21(1), 27.
- López, P., Chamorro-Viña, C., Gómez-García, M., Fernandez-del-Valle, M. (2023). Exercise and Immunity: Beliefs and Facts. In: Robert-McComb, J.J., Zumwalt, M., Fernandez-del-Valle, M. (eds) *The Active Female*. Springer, Cham.
- Marmondi, F., Ferrando, V., Filipas, L., Codella, R., Ruggeri, P., La Torre, A., Faelli, E. L., & Bonato, M. (2025). Exercise-Induced Biomarker Modulation in Sarcopenia: From Inflamm-Aging to Muscle Regeneration. *Sports*, 13(12), 444.
- Muller, C. H. L., Schroeder, H. T., Farinha, J. B., Lopez, P., Reischak-Oliveira, Á., Pinto, R. S., de Bittencourt Júnior, P. I. H., & Krause, M. (2024). Effects of resistance training on heat shock response (HSR), HSP70 expression, oxidative stress, inflammation, and metabolism in middle-aged people. *Journal of physiology and biochemistry*, 80(1), 161–173
- Müller, L., & Di Benedetto, S. (2025). Immunosenescence and inflammaging: Mechanisms and modulation through diet and lifestyle. *Frontiers in Immunology*, 16, 1708280.
- Thomas, R., Wang, W., & Su, D. M. (2020). Contributions of Age-Related Thymic Involution to Immunosenescence and Inflammaging. *Immunity & ageing : I & A*, 17, 2.
- Weyh, C., Krüger, K., & Strasser, B. (2020). Physical Activity and Diet Shape the Immune System during Aging. *Nutrients*, 12(3), 622.

- Woods, J. A., Wilund, K. R., Martin, S. A., & Kistler, B. M. (2012). Exercise, inflammation and aging. *Aging and disease*, 3(1), 130–140.
- Xie, Y., Gu, Y., Li, Z., He, B., & Zhang, L. (2024). Effects of Different Exercises Combined with Different Dietary Interventions on Body Composition: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*, 16(17), 3007.

BÖLÜM 9

KÖK HÜCRE METABOLİZMASI VE YENİLEYİCİ TIPTA YENİ BİYOKİMYASAL YAKLAŞIMLAR

Dr. Öğr. Üyesi Tuğba AĞBEKTAŞ¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18134135>

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Yıldızeli Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü,
Gıda Teknolojisi Programı, Sivas, Türkiye. tubaagbektas@cumhuriyet.edu.tr,
Orcid ID: [0009-0004-4533-0019](https://orcid.org/0009-0004-4533-0019)

1.Giriş

Kök hücreler, yaşam döngüsü boyunca doku ve organların gelişimi, rejenerasyonu ve homeostazının sürdürülmesinde temel bir rol oynamaktadır. Bu progenitör hücreler, kök hücre havuzunun sürekliliğini sağlayan kendini yenileme (self-renewal) kapasitesine sahip olmakla birlikte, özelleşmiş hücre tiplerinin oluşumuna katkıda bulunacak şekilde farklılaşabilmektedir. Bu denge büyük ölçüde asimetrik hücre bölünmesi yoluyla korunmaktadır. Yetişkin organizmalarda kök hücreler, davranışlarını düzenleyen ve onları koruyan yapısal ve moleküler sinyallerin bulunduğu, “niş” (niche) olarak adlandırılan özgül mikroçevrelerde lokalize olmuştur. Ancak organizmanın beslenme durumu gibi sistemik faktörler, niş ortamının bileşenlerini modüle ederek kök hücre fonksiyonu ve davranışı üzerinde doğrudan etkili olabilmektedir (Drummond-Barbosa, 2019; Jones ve Rando, 2011; Oh ve ark., 2014).

Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar, metabolizmanın kök hücre davranışının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığını ortaya koymuştur (Clémot ve ark., 2020; Demarco ve ark., 2020). Karbon kaynaklarının kullanımındaki değişimlerden hücresel metabolik durumun genel düzenlenmesine kadar uzanan çeşitli süreçlerin, kök hücrelerin proliferasyon, kendini yenileme ve farklılaşma kararları üzerinde anlamlı etkiler oluşturduğu gösterilmiştir. Gelişmekte olan kavramsal çerçeve, bu bağlamda metabolik düzenlemelerin kök hücre kaderinin kontrolünde yalnızca destekleyici bir rol üstlenmekle kalmayıp, aynı zamanda yönlendirici ve belirleyici bir işlev de gördüğünü düşündürmektedir (Labusca ve ark., 2025).

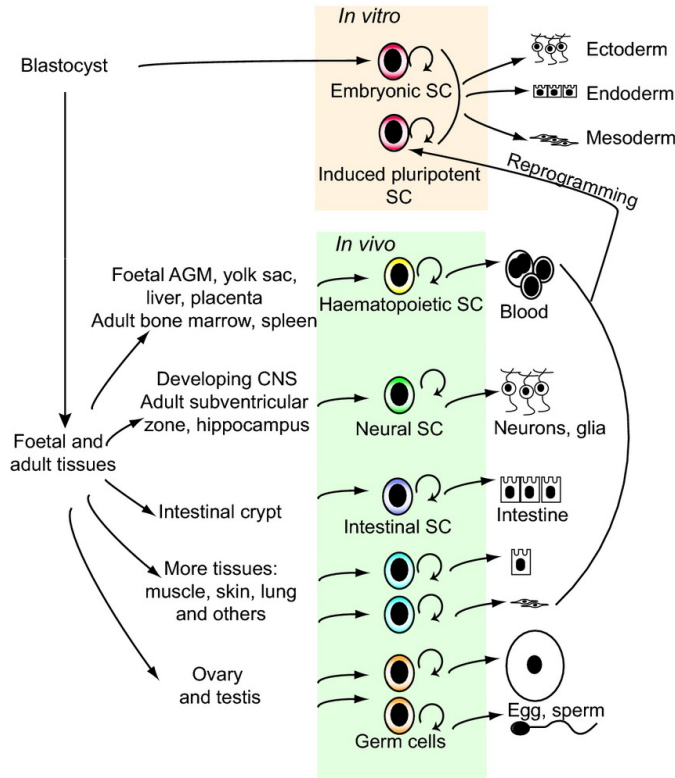
2. Mezenkimal Kök Hücrelerin Biyolojik ve Terapötik Özellikleri

Mezenkimal kök hücreler (MSC'ler), multipotent farklılaşma potansiyelleri, immün modülasyon yetenekleri ve doku onarım süreçlerini etkileyebilme kapasiteleri nedeniyle son yıllarda geniş çapta araştırılmıştır (Han ve ark., 2025). Hematopoietik kök hücrelerden farklı olarak MSC'ler, çeşitli mezodermal hücre soylarına farklılaşabilen ve aynı zamanda immün yanıtları düzenleyebilen multipotent hücrelerdir. Farklı doku kaynaklarından izole edilen MSC'lerin terapötik potansiyeli; otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar ve kas-iskelet sistemi yaralanmaları dâhil olmak üzere çok sayıda hastalık için, prelinik modellerde ve klinik çalışmalarda kapsamlı biçimde değerlendirilmiştir. MSC'lerin terapötik etkileri büyük ölçüde; büyüme faktörleri, sitokinler ve ekstrasellüler veziküller gibi çeşitli biyolojik olarak aktif moleküllerin salınımına dayanmaktadır. Bu biyolojik moleküller, lokal hücresel mikroçevrenin yeniden şekillendirilmesinde, doku onarımının ve anjiyogenezin desteklenmesinde, hücre sağkalımının artırılmasında ve inflamasyonun baskılanmasında kritik rol oynamaktadır (Wong ve ark., 2025). Buna ek olarak MSC'ler; T ve B lenfositleri, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi bağışıklık sistemi hücreleriyle hem doğrudan hücre-hücre etkileşimleri yoluyla hem de immün düzenleyici faktörlerin salınımı aracılığıyla çok yönlü biçimde etkileşerek immün yanıtı etkin şekilde modüle edebilmektedir (Song ve ark., 2020).

3. Mezenkimal Kök Hücrelerin Metabolik Düzenlenmesi

Sağlıklı dokuların gelişimi, sürdürülmesi ve yenilenmesi büyük ölçüde kök hücrelerin uygun şekilde düzenlenmesine bağlıdır. Embriyonik

gelişimin erken evrelerinde pluripotent embriyonik kök hücreler (ES hücreleri), blastosist yapısının oluşumunu sağlamak üzere hızla proliferere olmakta; bunu takiben organogenez sürecinde multipotent somatik kök hücre popülasyonlarına farklılaşmaktadır. Fetal gelişim boyunca, doku oluşumu ve büyümeyi desteklemek amacıyla çok sayıda somatik kök hücre tipi ortaya çıkmakta ve bu hücreler gelişmekte olan organ sistemlerinin temelini oluşturmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Fetal gelişim ve organ oluşumu sırasında çoklu somatik kök hücre popülasyonlarının ortaya çıkışı (Nishino ve ark., 2013).

Bu hücre popülasyonlarının bir kısmı postnatal dönemde de varlığını sürdürmekte olup, erişkin dokuların yenilenmesinden sorumludur. Hematopoietik kök hücreler, ön beyin nöral kök hücreleri ve intestinal epitel kök hücreleri, yaşam boyu ilgili dokularda hücresel rejenerasyonun sürdürülmesi açısından kritik öneme sahip hücrelere başlıca örneklerdir (Nishino ve ark., 2013). Kök hücreler birçok dokuda varlığını sürdürmekle birlikte, proliferasyon kapasiteleri, farklılaşma potansiyelleri ve fonksiyonel özellikleri, dokuların değişen büyüme ve yenilenme gereksinimlerine uyum sağlayacak şekilde zaman içinde dinamik olarak düzenlenmektedir (Shenghui ve ark., 2009). Fetal gelişim sırasında organogenezi desteklemek amacıyla yüksek proliferatif aktivite sergileyen somatik kök hücreler, erişkin dokularda çoğunlukla göreceli olarak durağan (quiescent) bir durumda bulunmakta ve yalnızca doku homeostazının korunması için belirli aralıklarla hücre döngüsüne yeniden girmektedir.

Kök hücreler, aynı dokuda bulunan ve daha sınırlı bir farklılaşma kapasitesine sahip progenitör hücrelerden, düzenleyici mekanizmalar açısından belirgin biçimde farklılık göstermektedir. Örneğin hematopoietik kök hücreler; temel transkripsiyon faktörlerine (Chuikov ve ark., 2010; Goyama ve ark., 2008; Kim ve ark., 2007), epigenetik düzenleyicilere (Jude ve ark., 2007; Park ve ark., 2003), özgül sinyal yollarına (Ema ve ark., 2005) ve kendilerine özgü bir mikroçevre olan nişe (Ding ve Morrison, 2013) güçlü biçimde bağımlıyken, hematopoietik progenitör hücrelerin çoğu bu faktörlerin tamamına gereksinim duymamaktadır. Bu noktada, söz konusu düzenleyici mekanizmaların hücresel metabolizmayı mı şekillendirdiği, yoksa

metabolizmanın mı bu mekanizmaları yönlendirdiği sorusu önem kazanmaktadır. Kök hücreleri sınırlı progenitör hücrelerden ayıran düzenleyici ağların çeşitliliği ve karmaşıklığı, bu hücrelerin progenitör hücrelere kıyasla farklı bir metabolik organizasyona sahip olduğunu düşündürmektedir. Kök hücreler; farklılaşmamış durumu koruyabilme, uzun süreli kendini yenileme kapasitesi ve geniş farklılaşma potansiyeli gibi özgün özelliklere sahiptir. Hücre döngüsüne zaman içinde geri dönüşümlü olarak girip çıkabilmeleri hem yeni kök hücrelerin oluşumunu hem de farklılaşmış yavru hücrelerin üretimini mümkün kılarak doku homeostazının sürekliliğini sağlamaktadır. Bu bağlamda kök hücrelerdeki metabolik yollar, yalnızca enerji sağlayan süreçler olarak değil; transkripsiyonel, epigenetik ve sinyal iletim ağlarıyla birlikte çalışan, hücresel kaderi yönlendiren aktif düzenleyici sistemler olarak değerlendirilmektedir (Jackson ve Finley, 2024).

4. Biyoenerjetik Yollar ve Redoks Homeostazı

Biyoenerjetik metabolizma ile redoks homeostazı arasındaki denge, kök hücre fonksiyonu üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır; zira mitokondriyal aktivite ve reaktif oksijen türleri (ROS) yalnızca metabolik yan ürünler olarak değil, aynı zamanda kök hücre kaderi kararlarını şekillendiren kritik sinyal ipuçları olarak işlev görmektedir. Kök hücreler; kendini yenileme kapasitesi, geniş farklılaşma potansiyeli ve hedef dokulara yönlenebilme (homing) yetenekleri ile karakterize edilen ilkel hücre popülasyonlarıdır (Jin ve ark., 2023). Bu özellikler, kök hücrelerin çok sayıda biyolojik süreci gerçekleştirmesine olanak tanımakta ve normal fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesinde temel bir rol üstlenmelerini sağlamaktadır. Birçok hücresel fonksiyon, madde ve

enerjinin dönüşümü ile transferine dayandığından, enerji metabolizması kök hücrelerde hücre içi homeostazın korunması açısından en temel ve kritik süreçlerden biri olarak kabul edilmektedir.

Kök hücreler enerjiyi başlıca glukoz, lipidler ve amino asitler gibi enerji açısından zengin moleküllerin sentezi ve katabolizması yoluyla üretmektedir. Glukoz, hem temel bir enerji kaynağı olarak hem de hücre büyümesi, proliferasyonu ve fonksiyonu için gerekli olan nükleik asitler ve proteinler gibi biyomoleküllerin biyosentezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Buna karşılık lipidler ve amino asitler; yapısal bileşenler ve enerji sağlayıcılar olmanın yanı sıra, hücre içi sinyal iletim süreçlerini etkileyen ve kök hücre büyümesi, farklılaşması ve programlanmış hücre ölümü üzerinde düzenleyici etkiler gösterebilen biyolojik olarak aktif moleküllerdir. Ayrıca amino asitler, kök hücre metabolizması için temel bir azot kaynağı sağlayarak enzimlerin, hormonların ve diğer biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezine katkıda bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, metabolitlerin kök hücre kaderinin belirlenmesinde kilit bir rol oynadığını ve hücre içi metabolit kompozisyonundaki değişimlerin hücresel farklılaşmayı doğrudan etkileyebildiğini ortaya koymuştur.

Tek hücreli metabolomik yaklaşımlar kullanılarak, epidermal fenotipe farklılaşmış bir hücrenin yeniden programlanarak nöral doku hücresine dönüştürülebildiği ve bu sürecin ters yönde de gerçekleşebildiği gösterilmiştir (Seydel, 2021). Bu bağlamda glikoliz, trikarboksilik asit (TCA) döngüsü ve oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) gibi temel metabolik yollar, hücresel metabolik dengenin korunmasında merkezi bir konumda yer almaktadır. Kök hücreler, adenosin monofosfat-aktif

protein kinaz (AMPK) ve rapamisinin mekanistik hedefi (mTOR) gibi hücresel enerji sensörleri aracılığıyla enerji durumundaki değişimleri algılayabilmektedir. Bu sinyal sistemleri; karşılıklı bağımlılık, dengeleyici geri besleme ve koordinasyon ilkeleri doğrultusunda işleyen çok katmanlı bir metabolik düzenleyici ağ oluşturarak, kök hücrelerin fizyolojik koşullar altında metabolik homeostazlarını dinamik biçimde sürdürmelerini sağlamaktadır. Bu bütüncül yapı, kök hücre metabolik homeostazı için temel kavramsal çerçeveyi sunmaktadır. Kök hücrelerde metabolik homeostaz, birbirine bağlı metabolik yollar arasındaki dinamik ve karşılıklı etkileşimler yoluyla korunmaktadır. Glikojen katabolizması sonucu oluşan glukoz enerji üretimi için TCA döngüsüne yönlendirilirken, TCA ara ürünleri diğer metabolik süreçler için öncül moleküller olarak görev yapmaktadır (Seydel, 2021).

Kök hücreler, çevresel koşullara ve hücresel streslere yanıt verebilmek amacıyla metabolik programlar arasında geçiş yapabilme yeteneğine sahiptir. Bu metabolik esneklik, mezenkimal ve hematopoietik kök hücrelerin farklılaşma süreci sırasında glikolizden OXPHOS'a geçiş ile ilişkilendirilmiştir (Chandel ve ark., 2016). Benzer şekilde, pluripotent kök hücrelerin endodermal ve mezodermal soylar yönünde farklılaşması sırasında OXPHOS aktivitesinin arttığı; buna karşın erken ektodermal farklılaşma evrelerinde glikolitik metabolizmanın baskın kaldığı bildirilmiştir (Cliff ve ark., 2017). Ayrıca mitokondriyal glutamin metabolizmasının inhibisyonunun, kas kök hücrelerinde kendini yenileme programlarını desteklediği gösterilmiştir (Kikani ve Xiao, 2022). Artan amino asit mevcudiyetinin, mTORC1 aktivasyonunu ve glutatyon üretimini artırarak hücre içi ROS düzeylerini azalttığı; buna

karşılık metabolik ara ürünlerin epigenetik düzenleme yoluyla gen ekspresyonunu ve hücrel kader kararlarını modüle ettiği ortaya konmuştur (Chapman ve ark., 2020; Pladevall-Morera ve ark., 2022). Bu bağlamda, sıkı şekilde kontrol edilen ROS sinyalleme, yalnızca zararlı bir yan ürün olmaktan ziyade, redoksa duyarlı bir düzenleyici mekanizma olarak işlev görmektedir.

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, kök hücre metabolik homeostazının; biyoenerjetik yolları, redoks sinyalleme, epigenetik kontrolü ve hücrel kader belirlenmesini bir araya getiren entegre ve çok katmanlı bir düzenleyici ağ tarafından yönetildiği açıkça ortaya konmaktadır.

5. Biyokimyasal ve Metabolik Yeniden Programlama Stratejileri

Son dönemde geliştirilen biyokimyasal ve metabolik yeniden programlama yaklaşımları, enerji metabolizması ve redoks düzenleyici mekanizmaların yeniden yapılandırılması yoluyla kök hücre kaderinin kontrollü biçimde düzenlenmesini mümkün kılmaktadır (Jaraba-Álvarez ve ark., 2025). Bu yaklaşımlar arasında, hücrelerin doğal fizyolojik nişlerini taklit etmeyi amaçlayan ön koşullandırma (preconditioning) yöntemleri öne çıkmaktadır. Özellikle mezenkimal kök hücrelerin (MSC'lerin) fizyolojik olarak düşük oksijen gerilimine sahip dokularda bulunması, hipoksinin metabolik yeniden programlama açısından etkili bir çevresel uyarı olduğunu göstermektedir (Keith ve Simon, 2007; Mas-Bargues ve ark., 2019).

Hipoksik kültür koşullarının MSC'lerde transkripsiyonel profili değiştirdiği, hücre proliferasyonunu artırdığı ve hücre dışı vezikül

(extracellular vesicle, EV) üretimini belirgin biçimde yükselttiği bildirilmiştir (Yuan ve ark., 2025). Bu değişimlerin, mitokondriyal fonksiyon ile glikoliz ve oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) arasında dinamik bir metabolik yeniden yapılanmaya yol açarak hücre sel sağ kalımı ve biyolojik aktiviteyi desteklediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, aşırı hipoksik koşulların MSC yaşlanması ve apoptozunu tetikleyebileceği, dolayısıyla metabolik yeniden programlamanın kontrollü biçimde uygulanmasının kritik olduğu vurgulanmaktadır (Khasawneh ve ark., 2022). Hipoksiye bağlı metabolik adaptasyonların merkezinde, hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1 α) yer almaktadır. Düşük oksijen koşullarında stabilize olan HIF-1 α , hücre çekirdeğine taşınarak anjiyogenez, hücre sağ kalımı ve enerji metabolizması ile ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir (Yusoff ve ark., 2022). MSC’lerde HIF-1 α aktivasyonunun, koloni oluşturma kapasitesini ve kendini yenileme potansiyelini artırmasının yanı sıra, doku onarımı ve hücre sel hedeflenme süreçlerinde kritik rol oynayan VEGF ve SDF-1 α gibi faktörlerin ekspresyonunu uyardığı bildirilmektedir.

Metabolik yeniden programlamanın bir diğer önemli bileşeni, hipoksi altında üretilen MSC-kökenli hücre dışı veziküllerdir. Bu veziküllerin; metabolik enzimler, mitokondriyal bileşenler ve redoks düzenleyici moleküller taşıyarak hedef dokularda mikroçevresel iyileşmeyi desteklediği ve rejeneratif yanıtları güçlendirdiği gösterilmiştir (Hu ve ark., 2023; Lotfy ve ark., 2023). Bu bulgular, metabolik yeniden programlama stratejilerinin yalnızca hücre içi enerji metabolizmasını değil, aynı zamanda hücreler arası iletişimi ve doku mikroçevresini de

bütüncül biçimde düzenleyen çok katmanlı biyokimyasal yaklaşımlar sunduğunu ortaya koymaktadır. MSC'lerin fizyolojik olarak düşük oksijen gerilimine sahip dokularda bulunması, hipoksik kültür koşullarının metabolik yeniden yapılanmayı tetikleyen temel bir çevresel faktör olduğunu desteklemektedir. Nitekim fizyolojik oksijen düzeylerinin ($1-7\% \text{ O}_2$), MSC'lerin proliferasyon kapasitesini, immünomodülatör özelliklerini ve stres toleransını artırdığı; buna karşılık aşırı hipoksinin hücrel yaşlanma ve apoptozu indükleyebileceği bildirilmiştir (Dalloul, 2013). Hipoksi aracılı metabolik yeniden programlamanın moleküler temelinde yer alan HIF-1 α 'nın stabilizasyonu, glikolitik enzimlerin ekspresyonunu artırırken mitokondriyal oksijen tüketimini baskılayarak hücrel enerji metabolizmasını yeniden yapılandırmaktadır (Papandreou ve ark., 2006). Bu mekanizmaların merkezinde bulunan HIF-1 α aktivasyonu, MSC'lerin fonksiyonel kapasitesinin korunmasında kritik bir rol üstlenmektedir (Yusoff ve ark., 2022). Ek olarak, hipoksi öncesi şartlandırma (hypoxic preconditioning) altında kültüre edilen MSC'lerin salgıladığı hücre dışı veziküllerin, hedef dokularda metabolik adaptasyonu ve redoks homeostazını desteklediğine dair bulgular rapor edilmiştir. Örneğin, hipoksi ile şartlandırılmış MSC-EV'lerin mitokondriyal fonksiyon üzerinde koruyucu etkiler gösterdiği ve oksidatif stres yanıtlarını modüle ettiği bildirilmiştir (Andrade-Soares ve ark., 2025). Bu EV-aracılı mekanizmaların, doku mikroçevresini yeniden şekillendirerek anjiyogenezi ve rejeneratif yanıtları güçlendirdiği ve metabolik yeniden programlamanın hücreler arası iletişim boyutunu ortaya koyduğu vurgulanmaktadır (Tang ve ark., 2024). Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, biyokimyasal ve

metabolik yeniden programlama stratejilerinin; yalnızca hücre içi enerji metabolizmasını değil, aynı zamanda hücreler arası sinyal ağlarını ve doku mikroçevresini kapsayan bütüncül bir düzenleyici sistem sunduğu anlaşılmaktadır.

Bu yaklaşım, MSC-temelli rejeneratif uygulamaların etkinliğini artırmaya yönelik rasyonel ve öngörülebilir bir stratejik çerçeve oluşturmaktadır.

6. Rejeneratif Tıpta Gelecek Perspektifler

Sentetik biyoloji yaklaşımlarıyla yönlendirilen metabolik mühendislik, MSC uygulamalarını klasik ön koşullandırma stratejilerinin ötesine taşıyarak, çevresel bağlamı algılayabilen ve buna uyum sağlayabilen “akıllı” MSC popülasyonlarının tasarlanmasını mümkün kılmaktadır. Bu alandaki güncel çalışmalar, metabolik olarak programlanmış yeni nesil MSC’lerin geliştirilmesi için güçlü bir kavramsal ve deneysel zemin oluşturmaktadır. Bu yaklaşımların öne çıkan örneklerinden biri, iskemik dokularda üstün hayatta kalma kapasitesine sahip olacak şekilde tasarlanan “Phoenix” MSC’lerdir. Bu hücreler, düşük oksijen gerilimi ve yüksek laktat düzeyleri gibi iskemik mikroçevre sinyallerini algılayarak oksidatif fosforilasyondan anaerobik glikolize hızlı bir metabolik geçişi tetikleyen sentetik düzenleyici devrelerle donatılabilmektedir. Eş zamanlı olarak, hücresel strese direnç sağlayan anti-apoptotik ve koruyucu genlerin ekspresyonu artırılarak hücrelerin hasar bölgesinde hayatta kalması ve rejeneratif fonksiyonlarını sürdürebilmesi hedeflenmektedir (Jaraba-Álvarez ve ark., 2025). Bu fenotip, hipoksik ön koşullandırma, hipoksi taklit edici ajanlar veya doğal hipoksik çekirdek oluşturan üç boyutlu küre kültür sistemleri aracılığıyla, genetik

müdahale gerektirmeden de kısmen elde edilebilmektedir (Bhang ve ark., 2011; Deschepper ve ark., 2011; Liu ve ark., 2017; Lv ve ark., 2017; Papandreou ve ark., 2006). Benzer biçimde, lojistik dayanıklılığı artırmayı amaçlayan “ortam-stabil” MSC’ler, belirli çevresel tetikleyicilere yanıt olarak metabolik uyku benzeri bir duruma girecek şekilde tasarlanabilmektedir. Metabolik aktivitenin minimuma indirildiği bu durum, kriyoprezervasyon gereksinimini azaltarak oda sıcaklığında saklanabilen ve ihtiyaç halinde hızla aktive edilebilen “hazır” MSC ürünlerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilmektedir (Branco ve ark., 2022; Jiang ve ark., 2017; Trufanova ve ark., 2024). “Koruyucu” MSC konsepti ise, inflamatuvar sinyalleri algılayarak metabolizmayı indolamin-2,3-dioksijenaz (IDO) ve prostaglandin E₂ (PGE₂) gibi güçlü immünomodülatör moleküllerin üretimine yönlendiren hücrelerin tasarlanmasına dayanmaktadır. İnterferon- γ (IFN- γ) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi sitokinlerle yapılan ön koşullandırma ya da glikolitik yeniden programlamayı tetikleyen farmakolojik müdahalelerin, MSC’lerin immünosupresif kapasitesini anlamlı düzeyde artırabildiği gösterilmiştir (Liu ve ark., 2019; Vu ve ark., 2021).

Doku onarımına odaklanan “onarımcı” MSC’ler ise, hipoksik ön koşullandırma ve üç boyutlu kültür sistemleri aracılığıyla hücre yerleşimini ve pro-anjiyojenik faktör salınımını artıracak şekilde tasarlanabilmektedir. Bu stratejilerin, hepatosit büyüme faktörü (HGF)/c-Met sinyal eksenini üzerinden MSC homing yeteneğini ve anjiyogenezi güçlendirdiği bildirilmektedir (Lian ve ark., 2021; Peng ve ark., 2022). Son olarak, “bukalemun” ve “pato-mimetik” MSC

yaklaşımları, metabolik durumun kontrollü biçimde ayarlanması yoluyla farklılaşmanın yönlendirilebildiği veya belirli hastalık mikroçevrelerinin in vitro olarak taklit edilebildiği esnek platformlar sunmaktadır. Bu tür metabolik olarak programlanmış MSC modelleri, hastalık mekanizmalarının incelenmesi ve yeni tedavilerin öngörülebilir biçimde test edilmesi için fizyolojik açıdan daha anlamlı deneysel sistemlerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (Binder ve ark., 2015; Kwan ve ark., 2025; Li ve ark., 2023).

7. Sonuç

Kök hücre biyolojisine ilişkin güncel bilgi birikimi, klasik genetik ve epigenetik düzenleme ekseninin ötesinde, metabolik ağların hücresel kaderin belirlenmesinde merkezi bir konuma sahip olduğunu açık biçimde ortaya koymaktadır. Özellikle MSC'lerin biyoenerjetik profilleri, redoks dengesi ve metabolik esneklikleri; kendini yenileme kapasiteleri, immünomodülatör özellikleri ve rejeneratif etkinlikleriyle doğrudan ilişkilidir. Bu durum, metabolizmanın kök hücre fonksiyonlarının pasif bir bileşeni değil, aktif ve yönlendirici bir düzenleyici sistem olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir.

Güncel yaklaşımlar, MSC fonksiyonlarının yalnızca hücre kökeni veya farklılaşma potansiyeli üzerinden değil, aynı zamanda hücresel metabolik durumun kontrollü biçimde yönlendirilmesi yoluyla da optimize edilebileceğini ortaya koymaktadır. Üç boyutlu kültür sistemleri, hipoksik ön koşullandırma, besin kompozisyonunun düzenlenmesi ve küçük moleküller aracılığıyla metabolik yolların hedeflenmesi; genetik müdahale gerektirmeyen ancak biyolojik etkinliği anlamlı biçimde artırabilen stratejiler olarak öne çıkmaktadır. Bu

yaklaşımlar, MSC'lerin fizyolojik nişlerini daha doğru biçimde taklit eden deneysel ve translasyonel platformların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Gelecek perspektifinde, sentetik biyoloji prensiplerinden esinlenen metabolik mühendislik uygulamalarının, çevresel bağlama duyarlı ve fonksiyonel olarak yönlendirilebilir “akıllı” MSC popülasyonlarının geliştirilmesinde belirleyici bir rol üstlenmesi beklenmektedir. Metabolik olarak programlanmış bu hücrelerin; hasar bölgesini algılayabilmesi, olumsuz mikroçevre koşullarına uyum sağlayabilmesi ve çok yönlü onarım yanıtlarını koordine edebilmesi, rejeneratif tıp uygulamalarının etkinliğini artıracak önemli bir potansiyel sunmaktadır. Bununla birlikte, bu yaklaşımların klinik uygulamalara entegrasyonu için üretim süreçlerinin standardizasyonu, ölçeklenebilirlik, kalite kontrol ve uzun dönem güvenlik gibi konuların sistematik biçimde ele alınması gerekmektedir.

Sonuç olarak, MSC metabolizmasının hedeflenmesi; kök hücre temelli tedavilerin daha öngörülebilir, kontrollü ve rasyonel bir çerçevede geliştirilmesi için güçlü bir kavramsal temel sunmaktadır. Metabolik düzenleme ekseninde geliştirilecek biyokimyasal ve mühendislik temelli yaklaşımların, rejeneratif tıbbın geleceğinde yalnızca tamamlayıcı değil, yönlendirici bir rol üstlenmesi beklenmektedir.

KAYNAKÇA

- Andrade-Soares, M., Rodrigues, C. A. V., Silva, J. D., Amaral, A. C., Santos, C. X. C., Laurindo, F. R. M., & Barja-Fidalgo, C. (2025). Extracellular vesicles from hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells preserve mitochondrial functions and redox homeostasis in ischemia–reperfusion-induced acute kidney injury. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 29(3), Article 130874.
- Bhang, S. H., Cho, S. W., Lim, J. M., Kang, S. W., Lee, T. J., Yang, H. S., Song, K. S., & Kim, B. S. (2011). Angiogenesis in ischemic tissue produced by spheroid grafting of human adipose-derived stromal cells. *Biomaterials*, 32(11), 2734–2747.
- Binder, B. Y. K., Genetos, D. C., Leach, J. K., & Silva, E. A. (2015). Reduced serum and hypoxic culture conditions enhance the osteogenic potential of human mesenchymal stem cells. *Cellular and Molecular Bioengineering*, 11(3), 387–393.
- Branco, A., Naaldijk, Y., Ludwig, N., Oliveira, M. C., Breyner, N. M., Pereira, R. S., & Stolzing, A. (2022). Hypothermic preservation of adipose-derived mesenchymal stromal cells as a viable solution for the storage and distribution of cell therapy products. *Cells*, 9(12), 805.
- Chandel, N. S., Jasper, H., Ho, T. T., & Passequé, E. (2016). Metabolic regulation of stem cell function in tissue homeostasis and organismal ageing. *Nature Cell Biology*, 18(8), 823–832.
- Chapman, N. M., Boothby, M. R., & Chi, H. (2020). Metabolic coordination of T cell quiescence and activation. *Nature Reviews Immunology*, 20(1), 55–70.
- Chuikov, S., Levi, B. P., Smith, M. L., & Morrison, S. J. (2010). Prdm16 promotes stem cell maintenance in multiple tissues, partly by regulating oxidative stress. *Nature Cell Biology*, 12(10), 999–1006.
- Clémot, M., Sênos Demarco, R., Jones, D. L., & Wang, H. (2020). Lipid-mediated regulation of adult stem cell behavior. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 115.
- Cliff, T. S., Wu, T., Boward, B. R., Yin, A., Yin, H., Glushka, J. N., Prestegard, J. H., & Dalton, S. (2017). MYC controls human pluripotent stem cell fate decisions through regulation of metabolic flux. *Cell Stem Cell*, 21(4), 502–516.e9.

- Dalloul, A. (2013). Hypoxia and visualization of the stem cell niche. In K. Turksen (Ed.), *Stem cell niche: Methods and protocols* (pp. 199–205). Springer.
- Demarco, R. S., Uyemura, B. S., & Jones, D. L. (2020). The impact of ageing on lipid-mediated regulation of adult stem cell behavior and tissue homeostasis. *Mechanisms of Ageing and Development*, 189, 111278.
- Deschepper, M., Oudina, K., David, B., Myrtil, V., Colin, A., Bensidhoum, M., & Logeart-Avramoglou, D. (2011). Survival and function of mesenchymal stem cells depend on glucose to overcome long-term severe hypoxia. *Stem Cells*, 29(7), 1505–1514.
- Ding, L., & Morrison, S. J. (2013). Haematopoietic stem cells and early lymphoid progenitors occupy distinct bone marrow niches. *Nature*, 495(7440), 231–235.
- Drummond-Barbosa, D. (2019). Local and physiological control of germline stem cell lineages in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 213(1), 9–26.
- Ema, H., Takano, H., Sudo, K., & Nakauchi, H. (2005). Quantification of self-renewal capacity in single hematopoietic stem cells. *Nature Medicine*, 8(6), 907–914.
- Goyama, S., Yamamoto, G., Shimabe, M., Sato, T., Ichikawa, M., Ogawa, S., Kurokawa, M., & Kitamura, T. (2008). Evi-1 is a critical regulator for hematopoietic stem cells. *Cancer Cell*, 3(2), 207–220.
- Han, X., Yang, Q., Lin, L., Xu, C., Zheng, C., Chen, X., & Zhang, Y. (2025). Mesenchymal stem cells in treating human diseases: Molecular mechanisms and clinical studies. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1), 262.
- Hu, Z., Wang, Y., Jiang, Y., Zhou, Y., & Shen, Z. (2023). Mesenchymal stem cells deliver hypoxia-treated mitochondria reprogramming acinar metabolism. *Advanced Science*, 10(25), 2207691.
- Jackson, B. T., & Finley, L. W. S. (2024). Metabolic regulation of the hallmarks of stem cell biology. *Cell Stem Cell*, 31(2), 161–180.
- Jaraba-Álvarez, W. V., Navarro-Ramírez, E., Ramírez-Torres, A., & Martínez-Sánchez, L. (2025). Hypoxia-induced metabolic reprogramming in mesenchymal stem cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 13, 1609082.

- Jiang, B., Yan, L., Wang, X., Li, E., Murphy, K., & Zhang, Y. (2017). Spheroidal formation preserves human stem cells under ambient conditions. *Biomaterials*, 133, 275–286.
- Jin, Y., Lee, J. S., Min, S., & Kim, J. H. (2023). Application of stem cells in regenerative medicine. *Regenerative Therapy*, 4(4), e291.
- Jones, D. L., & Rando, T. A. (2011). Emerging models and paradigms for stem cell ageing. *Nature Cell Biology*, 13(5), 506–512.
- Keith, B., & Simon, M. C. (2007). Hypoxia-inducible factors, stem cells, and cancer. *Cell*, 129(3), 465–472.
- Khasawneh, R. R., Al-Hawamdeh, H., Al-Toubasi, A. A., & Al-Zu'bi, E. (2022). Hypoxia disturbs the migration and adhesion characteristics of mesenchymal stem cells. *Cellular and Molecular Biology*, 68(11), 28–32.
- Kikani, C., & Xiao, M. (2022). Glutamine metabolism coordinates the cell cycle with cell fate in stem cells. *The FASEB Journal*, 36, e22117.
- Kim, I., Saunders, T. L., & Morrison, S. J. (2007). Sox17 dependence distinguishes fetal from adult hematopoietic stem cells. *Cell*, 130(3), 470–483.
- Labusca, L., Herea, D. D., Mashayekhi, K., & Cimpean, A. M. (2025). Mitochondria and pluripotency: Emerging roles in adult stem cells. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 13, 1654593.
- Li, X., Wang, Y., Li, S., & Zhou, Y. (2023). Glycolytic reprogramming in macrophages and MSCs during inflammation. *Frontiers in Immunology*, 14, 1199751.
- Lotfy, A., Salama, M., Zahran, F., Jones, E., Badawy, A., & Sobh, M. (2023). MSC-derived exosomes in clinical trials. *Stem Cell Research & Therapy*, 14(1), 66.
- Mas-Bargues, C., Viña-Almunia, J., Inglés, M., Sanz-Ros, J., Gambini, J., & Viña, J. (2019). Relevance of oxygen concentration in stem cell culture. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1195.
- Papandreou, I., Cairns, R. A., Fontana, L., Lim, A. L., & Denko, N. C. (2006). HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metabolism*, 3(3), 187–197.
- Peng, X., Li, X., Xu, Y., Chen, Y., Li, Y., & Wang, Y. (2022). Hypoxia pretreatment improves therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cell Research & Therapy*, 13, 105–116.

- Song, N., Scholtemeijer, M., & Shah, K. (2020). Mesenchymal stem cell immunomodulation. *Trends in Pharmacological Sciences*, 41(9), 653–664.
- Yusoff, F. M., Ibrahim, T. A., & Saidin, S. (2022). Implantation of hypoxia-induced mesenchymal stem cells advances therapeutic angiogenesis. *BioMed Research International*, 2022, 6795274.

BÖLÜM 10

POST-TRANSLASYONEL MODİFİKASYONLAR VE HASTALIK BİYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ

Dr. Öğr. Üyesi CEMİLE ZONTUL¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18134183>

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Yıldızeli Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Biyokimya Programı, Sivas, Türkiye.
cemilezontul@cumhuriyet.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-1436-5145

1.Giriş

Proteinler, hücre içi süreçlerin yürütülmesinde temel işlevleri üstlenen biyopolimerlerdir ve fonksiyonel çeşitlilikleri yalnızca genetik kodla değil, aynı zamanda ribozomal sentez sonrasında gerçekleşen post-translasyonel modifikasyonlar (PTM'ler) ile belirlenir. PTM'ler, proteinlerin aktivite, stabilite, lokalizasyon ve etkileşim profillerini derinlemesine değiştirerek hücresel homeostazı düzenler ve bu sayede hücrelerin çevresel ve patolojik uyarılara adaptasyonunu sağlar (Schofield ve ark., 2024). PTM çeşitliliği içinde fosforilasyon, asetilasyon, ubiquitinasyon, glikozilasyon, metilasyon ve SUMOylasyon; sinyal iletimi, transkripsiyonel kontrol, protein yıkımı, hücre döngüsü ve hücre-hücre etkileşimleri gibi süreçlerde belirleyici rol oynar. Özellikle glikozilasyon paternlerindeki değişimler, hücre yüzeyi tanınması ve tümör biyolojisiyle yakından ilişkili olup biyobelirteç geliştirme çalışmalarında dikkat çeken bir alandır (Doud ve Yeh, 2023). PTM'lerin çoğu biyolojik örneklerde düşük bollukta bulunduğundan, güvenilir tanımlama ve niceliklendirme için LC-MS/MS öncesinde zenginleştirme yaklaşımları kritik önem taşır. Güncel derlemeler; immünoafinite temelli yaklaşımlar, kromatografik zenginleştirme ve çeşitli kimyasal stratejilerin güçlü/zayıf yönlerini ve hangi PTM için hangi iş akışının daha uygun olabileceğini ayrıntılandırmaktadır (Brandi ve ark., 2022). PTM profillerindeki sapmalar, çok sayıda hastalığın patogenezinde yer aldığı için PTM odaklı proteomik yaklaşımlar, biyobelirteç keşfi ve hedefe yönelik tedavi araştırmalarında giderek daha fazla kullanılmaktadır. Örneğin nörodejeneratif hastalıklarda tau ve ilişkili proteinlerdeki PTM imzalarının (özellikle fosforilasyon ve

glikozilasyon gibi) hastalık mekanizmaları ve biyobelirteç geliştirme açısından anlamlı bilgiler sunduğu vurgulanmaktadır (Wu ve ark., 2025).

2. Post-translasyonel Modifikasyonlar

Post-translasyonel modifikasyonlar (PTM'ler), proteinlerin ribozomal sentez sonrasında kimyasal olarak düzenlenmesiyle oluşur ve hücresel fonksiyonların kontrolünde önemli rol oynar. PTM'ler, proteinlerin aktivitesini, stabilitesini, alt hücresel lokalizasyonunu ve protein-protein etkileşimlerini belirleyen moleküler düzenleyicilerdir. Bu nedenle PTM analizleri, biyolojik mekanizmaların anlaşılmasına ve hastalıklarla ilişkili biyolojik nedenlerin aydınlatılmasına yönelik proteomik çalışmaların önemli bir bileşenidir (Walsh ve ark., 2005).

3. PTM'lerin Biyolojik Rolü

PTM'ler, proteomun fonksiyonel çeşitliliğini artıran önemli düzenleyici mekanizmalardan biridir. Bir protein, hücresel ve çevresel uyarılara bağlı olarak farklı PTM'ler kazanabilir ve bu durum proteinin fonksiyonunun modülasyonunu sağlar. PTM'ler; hücre döngüsü kontrolü, sinyal iletimi, DNA hasar yanıtı, immün yanıt ve metabolik düzenleme gibi temel biyolojik süreçlerde görev almaktadır. Ayrıca PTM'lerin büyük ölçüde geri dönüşümlü olması, organizmaların stres koşullarına hızlı ve dinamik adaptasyon geliştirmesine olanak tanır. Bu özellik, proteomik analizlerde modifikasyon temelli çalışmaların önemini artırmaktadır (Khoury ve ark., 2011).

3.1. PTM Türleri

PTM çeşitliliği kimyasal düzenlemeyi kapsar, ancak biyolojik ve klinik açıdan en önemli modifikasyon türleri arasında fosforilasyon, asetilasyon,

ubiquitinasyon, glikozilasyon, metilasyon ve SUMOylasyon yer almaktadır (Mann ve Jensen, 2003).

Fosforilasyon

Fosforilasyon, kinazlar aracılığıyla serin, treonin veya tirozin aminoasitlerine fosfat grubu eklenmesiyle oluşan hücrel sinyal iletim mekanizmalarıdır. Fosforilasyon düzeylerindeki değişimler, MAPK, PI3K/AKT ve JAK-STAT gibi yolların aktivitesini kontrol eder. Fosforilasyonun geçici ve uyarıya bağımlı yapısı, özellikle kanser ve inflamasyon gibi patolojik durumlarda hücrel durumun bir biyobelirteci olarak değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır (Cohen, 2002).

Asetilasyon

Asetilasyon, özellikle lizin kalıntıları üzerinde gerçekleşen ve histon modifikasyonlarıyla yakından ilişkili olan bir post-translasyonel düzenleme türüdür. Histon asetilasyonu, kromatin yapısını gevşeterek transkripsiyonel erişilebilirliği artırır ve gen ekspresyonunun aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu düzenleme, histon deasetilazlar (HDAC'ler) tarafından gerçekleştirilen deasetilasyon süreciyle dengelenerek kromatin dinamiğinin kontrol edilmesini sağlar. Asetilasyon yalnızca histonlarla sınırlı olmayıp, metabolik enzimler, transkripsiyon faktörleri ve sinyal proteinlerinin fonksiyonel düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır (Bannister ve Kouzarides, 2011).

Ubiquitinasyon

Ubiquitinasyon, ubiquitin molekülünün bir proteine kovalent bağlanmasıyla gerçekleşir. E3 ligazlar, ubiquitinasyon özgülüğünü belirleyen enzim sınıfıdır.

Ubiquitinasyonun biyolojik sonuçları modifikasyon türüne bağlıdır:

- K48 bağları: proteazomal yıkımı tetikler
- K63 bağları: sinyal iletiminde görev alır
- Mono-ubiquitinasyon: membran proteinleri ve endositozda etkilidir.

Ubiquitinasyon mekanizmalarındaki bozulmalar, kanser başta olmak üzere birçok hastalığın moleküler temelinde yer almaktadır. (Pickart ve Eddins, 2004).

Glikozilasyon

Glikozilasyon, membran ve salgı proteinlerde görülen yaygın PTM'ler den biridir. N-bağlı (Asn) ve O-bağlı (Ser/Thr) glikozilasyon, proteinlerin katlanması, dolaşımdaki yarı ömürleri ve hücre-hücre etkileşimleri üzerinde belirleyici olmaktadır. Glikozilasyon profillerindeki değişimler, kanser hücrelerinin yüzey glikanlarında yapısal ve fonksiyonel farklılıklara yol açmakta olup, klinik biyobelirteçlerin tanımlanmasında önemli bir rol oynamaktadır (Varki, 2017).

Metilasyon

Metilasyon, genellikle lizin ve arjinin kalıntıları üzerinde gerçekleşen ve histonların kromatin düzenlenmesinde rol oynayan bir post-translasyonel modifikasyondur. Histon metilasyonu, mono-, di- ve trimetilasyon gibi farklı

derecelerde meydana gelerek transkripsiyonel aktivasyon veya baskılanma ile ilişkili farklı biyolojik sonuçlara yol açabilir. Histon metiltransferazlar ve demetilazlar arasındaki dengenin bozulması; lösemi, solid tümörler ve çeşitli nörolojik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Zhang ve Reinberg, 2001).

SUMOylasyon

Küçük ubiquitin-benzeri düzenleyici protein (SUMO) konjugasyonu, başta nükleer proteinler olmak üzere birçok proteinin fonksiyonunu düzenleyen önemli bir post-translasyonel modifikasyon türüdür. SUMOylasyon; DNA onarımı, transkripsiyonel kontrol ve hücrel stres yanıtı gibi temel biyolojik süreçlerde rol oynamaktadır. SUMOylasyon mekanizmalarındaki bozulmalar ise nörodejeneratif hastalıklarda protein agregasyonu ve hücrel fonksiyon kaybı ile ilişkilendirilmektedir (Flotho ve Melchior, 2013).

4.PTM Zenginleştirme Yöntemleri

PTM'lerin çoğu düşük yoğunlukta olduğundan, LC-MS/MS analizinden önce zenginleştirme yöntemleri uygulanır. Bu amaçla kullanılan en yaygın teknikler şunlardır:

- **Fosfopeptit zenginleştirme:** IMAC ve TiO_2 kolonları (Engholm-Keller ve Larsen, 2013).
- **Glikopeptit zenginleştirme:** HILIC, lektin-afinite teknikleri (Ruhaak ve ark., 2013).
- **Ubiquitinasyon zenginleştirme:** K- ϵ -GG kalıntısını (diGly) tanıyan antikolar (Xu ve ark., 2010).
- **Asetilasyon zenginleştirme:** Asetillenmiş lizin antikoları

- **SUMOylasyon/Metilasyon zenginleştirme:** Afiniteli antikorlar veya kimyasal etiketleme

Zenginleştirme teknikleri, düşük oranlı modifikasyonların tespit gücünü artırır (Xu ve ark., 2010).

5. Sıvı Kromatografisi–Ardışık Kütle Spektrometrisi (LC–MS/MS) Tabanlı PTM Tespiti

LC–MS/MS, PTM’lerin hem tanımlanması hem de kantitasyonu için kullanılan bir yöntemdir. Yüksek çözünürlüklü yapıya sahip olan kütle spektrometreleri, modifiye peptitlerin doğru şekilde ayrılmasını sağlar. Elektron Transfer Dissosiyasyonu (ETD) fragmentasyonu, fosforilasyon, ubiquitinasyon ve glikozilasyon gibi modifikasyonları değiştirmeden peptit yapısını koruduğu için PTM tanımlamada önemlidir (Syka ve ark., 2004). PTM analizi için özel veri işleme araçları (MaxQuant, Byonic, MSFragger) modifikasyon yerini belirlemek için lokalizasyon skorları kullanılmaktadır. Lokalizasyon doğruluğu, klinik araştırmalarda yorumlamanın güvenilirliği açısından önemlidir (Cox ve Mann, 2008).

6.PTM Değişimlerinin Hastalık Biyolojisindeki Rolü

PTM düzensizlikleri birçok hastalığın moleküler temelini oluşturur.

Kanser

Kinaz hiperaktivasyonu (ör. ERK, AKT) gibi fosforilasyon bozulmaları, hücre proliferasyonu ve metastaz süreçlerini kontrol etmektedir. Ayrıca ubiquitinasyon yolaklarındaki bozulmalar onkoproteinlerin stabilitesini artırabilir (Hunter, 2012).

İnflamasyon

NF- κ B, STAT ve IRF gibi immün yanıt proteinlerinin PTM profilleri inflamatuvar yanıtları belirlerler. Fosforilasyon ve asetilasyonun bozulması kronik inflamasyona neden olmaktadır (Lawrence, 2009).

Nörodejeneratif Hastalıklar

Tau hiperfosforilasyon, Alzheimer patogenezinin mekanizmalarından biridir. Ayrıca SUMOylasyon bozuklukları protein agregasyonu ve sinaptik işlev bozukluklarına yol açabilir. Bu nedenle PTM analizleri, biyobelirteç keşfi ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde translasyonel düzenlemede önemlidir (Wang ve Mandelkow, 2016).

7. Biyobelirteç Keşfi

Biyobelirteçler, hastalıkların tanı, prognoz ve tedavi yönteminin belirlenmesinde görevli biyomoleküler göstergelerdir. Proteomik teknolojiler, özellikle LC-MS/MS tabanlı yaklaşımlar sayesinde biyobelirteç keşfi sürecinde yüksek duyarlılık, geniş kapsamlı ve moleküler kesinlik sağlamaktadır. Biyolojik sıvıların detaylı proteom analizleri, hastalıkla ilişkili protein değişimlerini sistematik olarak ortaya çıkarmayı mümkün kılar ve moleküler tıbbın temeli olarak kabul edilir (Aebersold ve Mann, 2016).

8. Biyobelirteç Gelişim Süreci

Biyobelirteç geliştirme süreci üç ana aşamadan oluşur:

Keşif Aşaması

Bu aşamada geniş ölçekli, hipotez üzerinde ilerleyen proteomik analizlerle aday biyobelirteçler belirlenir. Genellikle veriye bağımlı veri toplama (DDA) veya veriden bağımsız veri toplama (DIA) gibi derin tarama yöntemleri kullanılır. Amaç, hastalıkla ilişkili proteinler arasındaki anlamlı değişimlerini tespit etmektir (Geyer ve ark., 2017).

Doğrulama Aşaması

Keşif aşamasında elde edilen adayların daha büyük örnek setlerinde test edilmesi gerekir. Bu aşama çoğunlukla çoklu reaksiyon izleme (MRM) veya paralel reaksiyon izleme (PRM) tabanlı hedefe yönelik proteomik yaklaşımlarla yürütülür ve adayların tekrarlanabilirliği değerlendirilir. (Addona ve ark., 2009).

Klinik Doğrulama Aşaması

Bu son aşamada biyobelirtecın klinik önemi, duyarlılık ve özgüllük değerleri tespit edilmektedir. Bu süreç genellikle klinik laboratuvar standartlarına uygun LC–MS veya immünoassay testleriyle yapılmaktadır. Bir biyobelirteç, yalnızca biyolojik olarak anlamlı değil aynı zamanda klinik olarak uygulanabilir olmalıdır (Rifai ve ark., 2006).

9. Biyobelirteç Sınıflandırmaları

Biyobelirteçler klinik kullanım amaçlarına göre farklı sınıflara ayrılır. Bu sınıflandırma, biyobelirteçlerin tanı, prognoz, hastalık takibi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesindeki rollerinin daha sistematik biçimde

anlaşılmasını sağlar ve klinik karar süreçlerinde etkin kullanımına katkıda bulunur

Tanısal Biyobelirteçler

Tanısal biyobelirteçler, bir hastalığı tanımlamak için kullanılır. Hastalıkla ilişkili spesifik moleküler değişimleri göstermektedir. Örneğin troponin, miyokard hasarının altın standart tanısal belirtecidir (Thygesen ve ark., 2018).

Prognostik Biyobelirteçler

Prognostik belirteçler, hastalığın ilerlemesi ve klinik sonuçları hakkında bilgi verir. Örneğin bazı tümörlerde p53 mutasyonu veya proteomik düzeyde stromal protein profilleri hastalık progresyonu açısından önemlidir (Hanahan ve Weinberg, 2011).

Prediktif Biyobelirteçler

Prediktif belirteçler, hastaların belirli bir tedaviye yanıt verip vermeyeceğini tahmin etmektedir. Örneğin HER2 ekspresyonu, trastuzumab tedavisinin etkililiğini belirleyen kritik bir prediktif biyobelirteçtir (Slamon ve ark., 2001).

Tedavi Yanıtı Biyobelirteçleri

Tedavi sırasında veya sonrasında hastanın terapötik yanıtını değerlendirmek için kullanılır. Tedaviye bağlı proteomik profiller, ilaç etkinliğini ve toksisiteyi takip etmek için önemlidir (Rifai ve ark., 2006).

Kanser Biyobelirteçleri

Proteomik araştırmalar kanser biyobelirteci keşfinde ilerlemeler sağlamıştır. Kanser hücreleri, sinyal yollarının yeniden düzenlenmesi, metabolik değişim, anormal PTM profilleri ve mikroçevre etkileşimleri nedeniyle proteomikte önemli belirteç olmaktadır (Hanahan ve Weinberg, 2011). Öne çıkan proteomik kanser biyobelirteçlerinden bazıları; prostat kanserinde PSA proteoformları, over kanserinde HE4, kolon kanserinde karsinoembriyonik antijen ilişkili hücre adezyon molekülleri (CEACAM) ailesi proteinleri ve hepatoselüler karsinomda glikan temelli AFP-L3 izoformudur. LC-MS/MS tabanlı glikoproteomik çalışmalar, özellikle glikan dizilimlerindeki ve glikozilasyon paternlerindeki değişimlerin belirlenmesinde önemli katkı sağlamaktadır (Zhao ve ark., 2015).

10. PTM Temelli Biyobelirteçler

PTM'ler, hastalığa özgü moleküler değişimleri belirlemeyi sağlayan biyobelirteç adaylarındandır. Özellikle fosforilasyon ve glikozilasyon profilleri, hücresel sinyal bozukluklarının doğrudan göstergesi olduğu için klinikte kullanılmaktadır (Mann ve Jensen, 2003). Örneğin PTM temelli biyobelirteçler; pTau (Thr181 ve Thr217) Alzheimer tanısında kullanılır (Hampel ve ark., 2021). EGFR fosfo-izoformları akciğer kanserinde tedavi yanıtının belirlenmesini sağlamaktadır. Aberrant glikan profilleri ise kolorektal, pankreas ve karaciğer kanserinde erken tanıda önemlidir. Ubiquitinasyon zincir anormallikleri de proteazomal disfonksiyon ile ilişkili nörodejeneratif bozukluklarda kullanılmaktadır. PTM analitiği, hastalık patogeneziindeki değişimleri yansıttığı için protein temelli biyobelirteçlerin kullanımında öne geçmektedir (Varki, 2017).

Uygulama Örnekleri

PTM temelli biyobelirteçler, proteinlerin translasyon sonrası kimyasal olarak değişime uğramasıyla ortaya çıkan moleküler işaretlerdir ve hastalıkların tanı ve prognozunda önemli roller oynamaktadır. Özellikle kanser araştırmalarında, fosforilasyon, glikozilasyon, ubiquitinasyon gibi PTM'ler tümör biyolojisinin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir ve bunların hastalık süreçlerine özgü biyobelirteçler olarak kullanılabilir (Sharma ve ark., 2019). Örneğin, kolorektal kanserde PTM analizleri, ubiquitinasyon ve glikozilasyon modifikasyonlarının tümör progresyonu ve immün kaçış mekanizmalarında rol oynadığını göstermiştir (Liang ve ark., 2025). Ayrıca PTM, Alzheimer hastalığında fosforile tau gibi nörodejeneratif hastalık biyobelirteçleri ve hepatoselüler karsinomada alfa fetoprotein gibi klinik uygulamada kullanılan belirteçler olarak tanımlanmıştır. Bu örnekler, PTM temelli biyobelirteçlerin hem kanser hem de diğer hastalıkların moleküler düzeyde analiz edilmesinde ve kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarında uygulanabilirliğini ortaya koymaktadır (Luo ve ark., 2025).

Kolon Kanseri

Kolon kanserinde proteomik analizler; metabolik enzimlerde artış, ekstraselüler matriks (ECM) yeniden düzenlenmesi ve inflamasyonla ilişkili proteinlerde değişimler olduğunu göstermiştir. Erken tanı için özellikle glikan değişimleri ve CEACAM protein ailesi, önemli biyobelirteç olabilirler. DIA tabanlı çalışmalar, kolon kanseri evrelerinin tanımlanmasında yeni protein tanımlanmıştır (Suhre ve ark., 2021).

Pankreas Kanseri

Pankreas adenokarsinomu, erken dönemde belirti vermeyen bir malignitedir. LC–MS/MS çalışmalarında Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP), Müsin-1 (MUC1) glikozilasyon varyantları ve rejenerasyonla ilişkili protein 3 alfa (REG3A) gibi proteinlerin erken tanıda görevli olabileceği gösterilmiştir. Glikan bozulmalar, pankreas kanserinde umut verici proteomik biyobelirteçlerden biridir (Pan ve ark., 2021).

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer biyobelirteç araştırmaları, PTM temelli proteomik bulgularla ilerleme kaydetmiştir. Beyin-omurilik sıvısı (CSF) örneklerinde LC–MS/MS ile ölçülen pTau181, pTau217 ve A β 42/40 oranları klinik tanıda gösterilmektedir. Fosfo-proteomik analizler, Tau proteininin aşırı fosforilasyonunun nörodejenerasyonda yer aldığını ortaya koymuştur (Hampel ve ark., 2021).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalık biyobelirteçleri arasında troponin I/T, MPO, BNP/NT-proBNP gibi markırlar bulunsa da proteomik çalışmalar yeni adayların belirlenmesini sağlamıştır. Özellikle inflamasyon yolaklarda serum amiloid A1 proteini (SAA1), C-reaktif protein (CRP) izoformları, pıhtılaşma ile ilişkili fibrinojen fragmentleri ve oksidatif stres proteinleri yeni aday biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır. DIA tabanlı plazma proteomikleri, kalp yetmezliğinin erken moleküler analizleri yüksek duyarlılıkla ortaya koymaktadır (Chan ve ark., 2019).

11. Sonuç

Post-translasyonel modifikasyonlar, protein fonksiyonlarının ince ayarını sağlayan temel moleküler mekanizmalar olup hücresel homeostazın sürdürülmesinde kritik bir role sahiptir. Bu bölümde ele alınan fosforilasyon, asetilasyon, ubiquitinasyon, glikozilasyon, metilasyon ve SUMOylasyon gibi başlıca PTM türleri; hücre sinyal iletimi, gen ekspresyonu, protein stabilitesi ve hücresel stres yanıtlarının düzenlenmesinde merkezi öneme sahiptir. PTM'lerin dinamik ve geri dönüşümlü yapısı, hücrelerin çevresel ve patolojik uyaranlara hızlı adaptasyon geliştirebilmesini mümkün kılmaktadır.

Güncel proteomik teknolojiler, özellikle LC-MS/MS tabanlı yaklaşımlar ve PTM'ye özgü zenginleştirme stratejileri sayesinde, hastalıklarla ilişkili modifikasyon profillerinin yüksek duyarlılıkla tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Bu bağlamda PTM düzensizliklerinin kanser, inflamatuvar hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıkların moleküler patogenezinde belirleyici olduğu açıkça ortaya konmuştur. Özellikle fosforilasyon ve glikozilasyon gibi modifikasyonların hastalığa özgü değişim göstermesi, bu PTM'leri güçlü biyobelirteç adayları hâline getirmektedir.

Sonuç olarak, PTM temelli proteomik yaklaşımlar yalnızca hastalık mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlamakla kalmamakta, aynı zamanda erken tanı, prognoz değerlendirmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından da önemli fırsatlar sunmaktadır. Gelecekte, PTM analizlerinin klinik uygulamalara daha fazla entegre edilmesiyle, protein temelli biyobelirteçlerin translasyonel değerinin artması ve hassas tıp yaklaşımlarının güçlenmesi beklenmektedir.

KAYNAKÇA

- Addona, T. A., Abbatiello, S. E., Schilling, B., Skates, S. J., Mani, D. R., Bunk, D. M., & Carr, S. A. (2009). Multi-site assessment of the precision and reproducibility of multiple reaction monitoring-based measurements of proteins in plasma. *Nature Biotechnology*, 27(7), 633–641.
- Aebersold, R., & Mann, M. (2016). Mass-spectrometric exploration of proteome structure and function. *Nature*, 537, 347–355.
- Bannister, A. J., & Kouzarides, T. (2011). Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Research*, 21(3), 381–395.
- Brandi, J., Noberini, R., Bonaldi, T., & Cecconi, D. (2022). Advances in enrichment methods for mass spectrometry-based proteomics analysis of post-translational modifications. *Journal of Chromatography A*, 1678, 463352.
- Chan, M. Y., Efthymios, M., Tan, S. H., Pickering, J. W., Troughton, R., Pemberton, C. J., ... Richards, A. M. (2019). Plasma proteomics identifies biomarkers of heart failure progression. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(14), 1829–1843.
- Cohen, P. (2002). The origins of protein phosphorylation. *Nature Cell Biology*, 4(5), E127–E130.
- Cox, J., & Mann, M. (2008). MaxQuant enables high peptide identification rates, individualized p.p.b.-range mass accuracies and proteome-wide protein quantification. *Nature Biotechnology*, 26, 1367–1372.
- Doud, E. H., & Yeh, E. S. (2023). Mass spectrometry-based glycoproteomic workflows for cancer biomarker discovery. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 22, 15330338221148811.
- Engholm-Keller, K., & Larsen, M. R. (2013). Technologies and challenges in large-scale phosphoproteomics. *Proteomics*, 13(6), 910–931.
- Flotho, A., & Melchior, F. (2013). Sumoylation: A regulatory protein modification in health and disease. *Annual Review of Biochemistry*, 82, 357–385.
- Geyer, P. E., Wewer Albrechtsen, N. J., Tyanova, S., ... Mann, M. (2017). Proteomics reveals the molecular composition of human plasma. *Cell Systems*, 4, 297–310.

- Hampel, H., Buerger, K., Zetterberg, H., & Blennow, K. (2021). Fluid biomarkers for early Alzheimer's disease diagnosis. *Nature Reviews Neurology*, 17, 73–88.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144, 646–674.
- Hunter, T. (2012). Protein kinases and phosphatases: The yin and yang of protein phosphorylation and signaling. *Cell*, 131(2), 225–236.
- Khoury, G. A., Baliban, R. C., & Floudas, C. A. (2011). Proteome-wide post-translational modification statistics: Frequency analysis and curation of the Swiss-Prot database. *Scientific Reports*, 1, 90.
- Lawrence, T. (2009). The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(6), a001651.
- Liang, X., Yao, J., Jiao, W., Li, X., Yang, B., & Fan, H. (2025). Immunoregulatory roles of post-translational modifications in colorectal cancer: Mechanisms and therapeutic implications. *Cellular and Molecular Life Sciences*. Advance online publication.
- Luo, R. Y., Yeung, P. S., Mann, M. W., Zhang, L., Yang, Y. K., & Hoofnagle, A. N. (2025). Post-translationally modified proteoforms as biomarkers: From discovery to clinical use. *Clinical Chemistry*, 71(11), 1111–1124.
- Mann, M., & Jensen, O. N. (2003). Proteomic analysis of post-translational modifications. *Nature Biotechnology*, 21(3), 255–261.
- Pan, S., Chen, R., & Aebersold, R. (2021). Proteomics in early detection of pancreatic cancer. *Cancer Cell*, 39, 897–910.
- Pickart, C. M., & Eddins, M. J. (2004). Ubiquitin: Structures, functions, mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, 1695(1–3), 55–72.
- Rifai, N., Gillette, M. A., & Carr, S. A. (2006). Protein biomarker discovery and validation: The long and uncertain path to clinical utility. *Nature Biotechnology*, 24, 971–983.
- Ruhaak, L. R., Xu, G., Li, Q., ... Lebrilla, C. B. (2013). Glycoproteomics using hydrophilic interaction chromatography and mass spectrometry. *Molecular & Cellular Proteomics*, 12, 3–16.
- Schofield, L. C., Dialpuri, J. S., Murshudov, G. N., & Agirre, J. (2024). Post-translational modifications in the Protein Data Bank. *Acta Crystallographica Section D: Structural Biology*, 80(9).

- Sharma, B. S., Prabhakaran, V., Desai, A. P., Bajpai, J., Verma, R. J., & Swain, P. K. (2019). Post-translational modifications (PTMs), from a cancer perspective: An overview. *Oncogene*, 2(3), 12.
- Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A., & McGuire, W. L. (1987). Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235, 177–182.
- Suhre, K., Arnold, M., Bhagwat, A. M., ... Kastenmüller, G. (2021). Plasma proteomics identifies colon cancer biomarkers. *Nature Communications*, 12, 6789.
- Syka, J. E. P., Coon, J. J., Schroeder, M. J., Shabanowitz, J., & Hunt, D. F. (2004). Peptide and protein sequence analysis by electron transfer dissociation mass spectrometry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101, 9528–9533.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., ... ESC/ACC/AHA/WHF Task Force. (2018). Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*, 72(18), 2231–2264.
- Varki, A. (2017). Biological roles of glycans. *Glycobiology*, 27(1), 3–49.
- Walsh, C. T., Garneau-Tsodikova, S., & Gatto, G. J., Jr. (2005). Protein posttranslational modifications: The chemistry of proteome diversifications. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(45), 7342–7372.
- Wang, Y., & Mandelkow, E. (2016). Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews Neuroscience*, 17, 5–21.
- Wu, F., Li, W., Lu, H., & Li, L. (2025). Recent advances in mass spectrometry-based studies of post-translational modifications in Alzheimer's disease. *Molecular & Cellular Proteomics*, 101003.
- Xu, G., Paige, J. S., & Jaffrey, S. R. (2010). Global analysis of lysine ubiquitination by ubiquitin remnant immunoaffinity profiling. *Nature Biotechnology*, 28(8), 868–873.
- Zhang, Y., & Reinberg, D. (2001). Transcription regulation by histone methylation: Interplay between different covalent modifications of the core histone tails. *Genes & Development*, 15(18), 2343–2360.
- Zhao, Y., Chen, J., & Li, H. (2015). Glycoproteomics for cancer biomarker discovery. *Journal of Proteome Research*, 14, 1234–1245.

BÖLÜM 11

MITOKONDRIYAL KALITE KONTROL MEKANİZMALARI: MITOFAJİ, DİNAMİKLER VE HASTALIK İLİŞKİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi CEMİLE ZONTUL ¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18134284>

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Yıldızeli Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Biyokimya Programı, Sivas, Türkiye. cemilezontul@cumhuriyet.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-1436-5145

1. Giriş

Mitokondriler, ökaryotik hücrelerde oksidatif fosforilasyon yoluyla adenozin trifosfat (ATP) üretimini sağlayan organeller olup hücresel enerji metabolizmasında yer almaktadır. Ayrıca mitokondriler; kalsiyum homeostazisinin düzenlenmesi, apoptozun kontrolü, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve hücresel sinyal iletimini sağlayarak hücrenin yaşama ve **apoptoz** süreçlerinde rol oynamaktadır (Duchen, 2000; Xu ve ark., 2025). Oksidatif fosforilasyon sırasında elektron taşıma zincirinden oksijene elektron aktarılması sonucunda süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit gibi ROS türleri oluşmaktadır. Fizyolojik koşullarda ROS'lar hücresel sinyal mekanizmalarında görev alırken, aşırı üretimleri oksidatif strese neden olur ve lipidler, proteinler ile mitokondriyal DNA üzerinde hasar oluşturur. (Ye ve ark., 2025). Mitokondriyal DNA'nın histon proteinleriyle korunmaması ve sınırlı onarım özelliği, onu oksidatif hasara karşı savunmasız hâle getirmektedir. Oksidatif stresin artması, mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu artırarak ROS üretimine neden olur ve böylece hücre içinde bir hasar döngüsü meydana gelir. Bu süreçler yaşlanma, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler bozukluklar ve metabolik hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır (Marzetti ve ark., 2024; Xu ve ark., 2025). Hücreler, bu olumsuz etkileri azaltmak ve mitokondriyal bütünlüğü korumak amacıyla mitokondriyal kalite kontrol (MKQ) mekanizmalarını geliştirmişlerdir. Mitokondriyal kalite kontrol; mitokondriyal füzyon, protein kalite kontrol sistemleri, mitokondriyal biyogenez ve hasarlı mitokondrilerin uzaklaştırılmasını sağlayan süreçleri içeren bir savunma sistemidir (Liu, 2024). Özellikle

PINK1/Parkin aracılı mitofaji, işlevini kaybetmiş mitokondrilerin tanınarak lizozomal yıkıma yönlendirilmesinde görevli ve hücrede ROS birikimini sınırlandırmaktadır. Mitokondriyal kalite kontrol mekanizmalarının bozulması ise hasarlı mitokondrilerin hücrede birikmesine, inflamatuvar yanıtların aktive olmasına ve hücreSEL ölüm süreçlerinin başlamasına neden olmaktadır (Ma ve ark., 2025).

2. Mitokondriyal Kalite Kontrolün Temel Bileşenleri

Mitokondriyal kalite kontrol, mitokondrilerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü korumaya yönelik, protein homeostazı ve hasarlı mitokondrilerin uzaklaştırılmasını içeren çok katmanlı bir savunma sistemidir.

2.1. Mitokondriyal Kalite Kontrol Mekanizmalarının Genel Çerçevesi

Mitokondriyal kalite kontrol (MKQ), mitokondrilerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü korumayı sağlayan hücre tarafından geliştirilen bir savunma sistemidir. Mitokondriler, metabolik işlevleri nedeniyle sürekli olarak oksidatif stres altında bulunur ve bu durum protein katlanma hataları, enzim inaktivasyonu ve organel disfonksiyonu riskini artırır. Bu nedenle mitokondriyal kalite kontrol mekanizmaları; mitokondriyal protein homeostazının sürdürülmesi, hasarlı proteinlerin onarılması ve geri döndürülemez hasar durumunda mitokondrinin seçici olarak ortadan kaldırılması gibi süreçleri kapsamaktadır (Marzetti ve ark., 2024). Bu mekanizmaların etkinliği, hücreSEL enerji dengesinin

korunması ve stres koşullarına adaptasyon açısından kritik öneme sahiptir.

2.2. Mitokondriyal Protein Homeostazı

Mitokondriyal protein homeostazı (proteostaz), mitokondri içinde sentezlenen veya sitozolden mitokondriye taşınan proteinlerin doğru şekilde katlanması, fonksiyonlarını sürdürmesi ve kontrollü olarak yıkılması sağlayan süreçlerdir. Mitokondriyal proteinlerin birçoğu nükleer genom tarafından kodlanmakta ve translasyon sonrası mitokondriye dahil edilmektedir. Bu taşınma ve katlanma süreci, proteinlerin yanlış katlanma veya agregasyon riskini artırmaktadır (Liu, 2024).

2.3. Chaperonlar ve Proteazlar (HSP60, LONP1, OMA1, YME1L)

Mitokondriyal protein homeostazının sağlanmasında moleküler şaperonlar ve proteazlar görevlidir. Mitokondri matriksinde bulunan HSP60, yeni sentezlenen veya stres altında denatüre olan proteinlerin doğru üç boyutlu yapı oluşmasını sağlayan şaperon proteinlerinden biridir. HSP60, protein agregasyonunu önleyerek mitokondriyal fonksiyonların sürdürülmesini sağlamaktadır (Xu ve ark., 2025). Mitokondriyal proteazlar ise geri döndürülemez şekilde hasarlanmış proteinlerin yıkımından sorumludur. ATP-bağımlı bir proteaz olan LONP1, okside olmuş veya yanlış katlanmış matriks proteinlerini tanıyarak degradasyonunu sağlar ve böylece mitokondriyal proteostazı korumaktadır (Pinti ve ark., 2016). İç mitokondriyal membrana bağlı proteazlardan OMA1 ve YME1L ise mitokondriyal düzenlenmede rol

oyunar. OMA1, mitokondriyal stres koşullarında aktive olarak OPA1 proteininin parçalanmasını sağlar ve böylece mitokondriyal fisyonun oluşmasına neden olur. YME1L ise OPA1'i stabilize ederek mitokondriyal füzyonu desteklemektedir. Bu iki proteaz arasındaki denge, mitokondriyal morfoloji ve fonksiyonun korunmasında önemlidir (Baker ve ark., 2014).

2.4. mtUPR'nin Temel İşlevi

Mitokondriyal katlanmamış protein yanıtı (mtUPR), mitokondri içinde protein katlanma kapasitesinin aşıldığı ve yanlış katlanmış proteinlerin biriktiği durumlarda aktive olan adaptif bir stres yanıt mekanizmasıdır. mtUPR'nin temel işlevi, mitokondriyal proteostazı düzenlemek amacıyla nükleer gen ekspresyonunu yeniden programlamaktır. Bu süreçte, mitokondriyal stres sinyalleri çekirdeğe iletilerek şaperonlar, proteazlar ve antioksidan savunma proteinlerini kodlayan genlerin ekspresyonu artırılır (Melber & Haynes, 2018). mtUPR, hücrenin mitokondriyal fonksiyonları koruyabilmesi için geçici bir uyum yanıtı sağlar; ancak stresin uzun süre devam etmesi veya yanıtın yetersiz kalması durumunda mitofaji ve apoptoz gibi daha radikal kalite kontrol mekanizmaları görev alır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, mtUPR'nin yaşlanma süreci, metabolik hastalıklar ve nörodejeneratif bozukluklarla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Marzetti ve ark., 2024).

3. Mitokondriyal Dinamikler ve Hücresel Önemi

Mitokondriler, hücre içerisinde sürekli olarak birleşme ve bölünme süreçlerine uğrayan dinamik organellerdir. Füzyon ve fisyon olarak

tanımlanan bu süreçler, mitokondriyal fonksiyonların korunması, enerji üretiminin düzenlenmesi ve hücrel streslere adaptasyon açısından kritik öneme sahiptir.

3.1. Füzyon ve Fizyon Mekanizmaları

Mitokondriler statik yapılar olmayıp hücre içerisinde sürekli olarak şekil değiştiren, birleşen ve bölünen organellerdir. Mitokondriyal dinamikler olarak adlandırılan füzyon ve fizyon süreçleri, mitokondrilerin morfolojisini, dağılımını ve fonksiyonel yapısını düzenleyerek hücrel homeostazın sürdürülmesinde görevlidir. Bu dinamik süreçler, mitokondriyal kalite kontrolün bir kısmıdır ve mitokondriyal stres, oksidatif hasar ve enerji ihtiyacındaki değişimlere hücrel adaptasyonu sağlamaktadır (Chan, 2020; Marzetti ve ark., 2024).

3.2. Dinamik Dengenin Hücrel Sonuçları

Mitokondriyal füzyon ve fizyon, mitokondriyal içeriğin yeniden düzenlenmesini sağlayarak fonksiyonel bütünlüğün korunmasına katkıda bulunmaktadır. Füzyon, mitokondriler arasında proteinler, lipidler ve mitokondriyal DNA'nın paylaşılmasını sağlayarak bölgesel hasarların telafi edilmesine katkıda bulunur. Buna karşılık fizyon, hasarlı mitokondriyal bölgelerin ayrıştırılmasına ve mitofaji yoluyla uzaklaştırılmasında görevlidir (Youle & van der Bliek, 2012).

Füzyon mekanizması (MFN1, MFN2 ve OPA1), mitokondriyal dış ve iç membranların birleşmesini sağlayan bir süreçtir. Dış mitokondriyal membran füzyonu, mitofusin 1 (MFN1) ve mitofusin 2 (MFN2) proteinleri tarafından düzenlenir. Bu GTPaz proteinleri, mitokondriler

arasında homotipik ve heterotipik etkileşimler kurarak membranların birleşmesini sağlar (Chan, 2020). MFN2 aynı zamanda endoplazmik retikulum mitokondri temas bölgelerinin düzenlenmesinde görev alarak hücrel kalsiyum sinyalini ve metabolik süreci etkilemektedir. İç mitokondriyal membran füzyonu ise optik atrofi 1 (OPA1) proteini tarafından kontrol edilir. OPA1, krista yapısının korunmasında ve solunum zinciri komplekslerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. OPA1'in uzun ve kısa izoformları arasındaki denge, mitokondriyal morfoloji ve fonksiyonun sürdürülmesinde belirleyicidir (Baker ve ark., 2014).

Fizyon mekanizması (DRP1, Fis1 ve Mff), tek bir mitokondrinin iki veya daha fazla organel hâline bölünmesini sağlayan, başlıca sitozolik GTPaz protein olan dinamin ilişkili protein 1 (DRP1) tarafından yürütülen temel bir mitokondriyal dinamik süreçtir. DRP1, mitokondriyal dış membran üzerindeki proteinler aracılığıyla mitokondriye dahil edilir. Bu adaptör proteinler arasında Fisyon protein 1 (Fis1) ve Mitokondriyal fisyon faktörü (Mff) yer almaktadır (Youle & van der Bliek, 2012). DRP1'in mitokondri yüzeyinde halkalı yapılar oluşturması, GTP hidrolizi ile bölünmeye yol açar. Fizyon süreci, hücrel stres koşullarında aktive olur ve hasarlı mitokondriyal bölgelerin ayrıştırılmasını sağlayarak mitofaji için ortam oluşturur. Ayrıca fizyon, mitokondrilerin hücre içinde uygun bölgelere taşınmasına ve hücre bölünmesi sırasında eşit dağılmasına katkıda bulunur (Chan, 2020).

Mitokondriyal füzyon ve fizyon arasındaki dengenin bozulması, hücrel hasara neden olmaktadır. Aşırı fizyon, mitokondrilerin

fragmentasyonuna, enerji üretiminin azalmasına ve ROS üretiminin artmasına neden olurken; yetersiz fizyon hasarlı mitokondrilerin hücrede birikmesine yol açabilir. Benzer şekilde füzyonun baskılanması, mitokondriyal DNA mutasyonlarının birikmesini ve solunum zinciri fonksiyonunun bozulmasına neden olur (Marzetti ve ark., 2024). Mitokondriyal bozuklukları başlıca; nörodejeneratif hastalıklar, kardiyomiyopatiler, metabolik sendrom ve yaşlanma süreciyle ilişkilendirilmiştir. Özellikle MFN2 ve OPA1 mutasyonlarının Charcot–Marie–Tooth hastalığı ve optik atrofi gibi kalıtsal nörolojik bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir. Bu bulgular, mitokondrinin hücre sel sağlık ve hastalık süreçlerindeki görevini ortaya koymaktadır (Chan, 2020).

4. Mitofaji ve Mitokondriyal Eliminasyon

Mitofaji, işlevini yitirmiş veya hasar görmüş mitokondrilerin hücre tarafından seçici olarak uzaklaştırılmasını sağlayan temel bir kalite kontrol mekanizmasıdır. Bu süreç, hücre sel homeostazın sürdürülmesi, reaktif oksijen türlerinin kontrolü ve enerji metabolizmasının korunmasında merkezi bir rol oynamaktadır.

4.1. Mitofaji: Hasarlı Mitokondrilerin Seçici Eliminasyonu

Mitofaji, hücre sel homeostazın korunması amacıyla hasarlı mitokondrilerin seçici olarak uzaklaştırılmasını sağlayan özel bir otofaji mekanizmasıdır. Bu süreç, mitokondriyal kalite kontrolün son ve önemli aşamasıdır ve hücre sel homeostazın korunması, ROS seviyelerinin dengelenmesi ve hücre sel enerji dengesinin sürdürülmesinde rol oynar. Mitofaji, hem klasik ubikuitin-bağımlı yolları hem de ubikuitin-bağımsız

adaptör proteinlerini kullanarak hasarlı mitokondrileri tanır ve lizozom yoluyla degradasyona yönlendirir (Youle & van der Bliek, 2012).

4.2. Mitofajinin Temel Aşamaları

Mitofaji süreci genel olarak dört ana aşamadan oluşur: hasarlı mitokondrinin tanınması, otofajiyi başlatacak sinyalin iletilmesi, mitofajozom (autophagosome) oluşumu ve mitokondrinin lizozomal degradasyonudur. İlk aşamada, mitokondriyal membran potansiyelinin azalması veya oksidatif hasarın birikmesi gibi stres koşulları mitokondrinin işlev kaybına neden olur. İkinci aşamada, bu hasar sinyalleri PINK1–Parkin veya adaptör proteinler aracılığıyla mitofaji yollarını aktive eder. Üçüncü aşamada, mitofajozom oluşumu hasarlı mitokondrinin çevresinde gerçekleşir ve son aşamada, mitokondri lizozomlarla birleşerek degradasyonu sağlamaktadır (Palikaras & Tavernarakis, 2014).

4.3 PINK1–Parkin ve Alternatif Mitofaji Yolakları

PINK1–Parkin yolu, mitokondriyal degradasyonun karakterize edilmiş mekanizmasıdır. Normal koşullarda PINK1 proteini mitokondri iç membranına taşınır ve hızlıca yıkıma uğrar. Ancak mitokondriyal membran potansiyeli kaybolduğunda PINK1 matrikste birikir ve Parkin E3 ubiquitin ligazını sitozolden mitokondriye taşır.

Parkin, mitokondriyal dış membran proteinlerini ubiquitinle işaretler ve böylece mitofajozom tarafından tanınmalarını sağlar. Bu yol, hasarlı mitokondrilerin seçici bir şekilde temizlenmesini ve hücrel ROS seviyelerinin kontrol altında tutulmasını sağlar (Narendra ve ark., 2008).

PINK1–Parkin yolunun yanı sıra bazı mitofaji mekanizmaları ubikuitin bağımlı değildir. BNIP3 ve NIX (BNIP3L) gibi adaptör proteinler, mitokondriyal dış membrana bağlanarak LC3 gibi otofaji proteinleri ile etkileşir ve mitokondrinin mitofajozoma yönlendirilmesini sağlar. FUNDC1, özellikle hipoksi koşullarında aktive olur ve mitokondrileri mitofajozom ile etkileşime girer. Bu yolaklar, hücre tipine ve stres koşullarına bağlı olarak PINK1–Parkin yoluna alternatif bir temizleme mekanizması olarak işlev görür (Zhou ve ark., 2017).

5. Mitokondriyal Biyogenez ve Kalite Kontrol Dengesi

Mitokondriyal füzyon ve fisyon, mitofajinin etkinliği için önemlidir. Fizyon, hasarlı mitokondriyal segmentlerin ayrıştırılmasına ve izolasyonunu sağlayarak mitofaji için ortam oluşturur. Füzyon ise fonksiyonel mitokondriler arasında materyal paylaşımını sağlayarak hasarın lokalize edilmesine ve mitofajiye uygun parçaların belirlenmesine katkıda bulunur (Chan, 2020). Bu entegrasyon sayesinde hücre, yalnızca hasarlı mitokondrileri hedefleyerek enerji üretimini korur ve ROS birikimini sınırlar. Mitokondriyal dinamiklerdeki bozukluklar, mitofajinin etkinliğini azaltır ve mitokondriyal disfonksiyonun birikmesine yol açar; bu durum nörodejeneratif hastalıklar ve kardiyomiyopatiler gibi çeşitli patolojilerle ilişkilendirilmiştir (Marzetti ve ark., 2024).

5.1. Biyogenezin Düzenlenmesi (PGC-1 α , NRF1/2, TFAM)

Mitokondriyal biyogenez, temel olarak Peroksizom proliferatör-aktive edilmiş reseptör gama koaktivatör-1 alfa (PGC-1 α) adlı transkripsiyon

koaktivatörü tarafından başlatılır. PGC-1 α , nükleer respiratuvar faktörler (NRF1 ve NRF2) ile etkileşime girerek mitokondriyal proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu artırır. Bu süreç mitokondriyal transkripsiyon faktörü A (TFAM) aracılığıyla mitokondriyal DNA'nın çoğaltılması ve transkripsiyonunun düzenlenmesini sağlar. PGC-1 α aktivasyonu, enerji ihtiyacının yüksek olduğu dokularda, örneğin kas ve beyin hücrelerinde mitokondriyal kapasitenin artırılmasında önemlidir. Böylece hücreler, enerji üretim kapasitesini stres koşullarına ve metabolik ihtiyaçlara göre ayarlayabilmektedir (Scarpulla, 2011).

5.2. Mitokondriyal Biyogenez ve Kalite Kontrol Dengesi

Mitokondriyal biyogenez, artan enerji ihtiyacına yanıt olarak hücrede metabolik kapasitenin artırılmasını ve hasarlı mitokondrilerin telafi edilmesini sağlayan bir süreçtir. Bu süreç, enerji ihtiyacı artan hücrelerde metabolik etkinliğin artırılması ve hasarlı mitokondrilerin telafi edilmesini sağlamaktadır. Mitokondriyal biyogenez, aynı zamanda mitokondriyal kalite kontrol mekanizmaları ile iş birliği içinde çalışarak hücrel homeostazın korunmasını sağlar (Scarpulla, 2011; Liu, 2024).

5.3. Mitofaji–Biyogenez Döngüsü

Mitokondriyal kalite kontrol sistemi, biyogenez ve mitofajiyi birbirine bağlayan dinamik bir döngü olarak işlev görür. Hasarlı veya disfonksiyonel mitokondrilerin mitofaji ile uzaklaştırılması, enerji kapasitesinin korunması amacıyla biyogenez sinyallerini tetikler. Bu döngü, hücrede mitokondrinin korunmasını sağlar ve oksidatif stresin birikmesini önler. Özellikle PGC-1 α ve mitofaji düzenleyici yollar

arasındaki karşılıklı etkileşim, hem enerji üretim kapasitesini hem de organel bütünlüğünü dengeler. Mitofaji ve biyogenez döngüsü, hücresel adaptasyon ve yaşlanma sürecinde mitokondriyal homeostazın önemli bir belirleyicisidir (Palikaras & Tavernarakis, 2014).

5.4. Hücresel Metabolizma ile Bağlantı

Mitokondriyal biyogenez ve kalite kontrol dengesi, hücresel metabolizmada rol oynar. Enerji ihtiyacının artması, PGC-1 α yolaklarını aktive ederek yeni mitokondri üretimini sağlamaktadır. Aynı zamanda mitofaji ile disfonksiyonel mitokondrilerin temizlenmesi, ATP üretim kapasitesini ve metabolik esnekliği korur. Bu denge, glukoz ve yağ asidi metabolizmasının düzenlenmesi, ROS seviyelerinin kontrolü ve hücresel stres yanıtlarının yönetilmesinde önemlidir. Mitokondriyal biyogenez ve kalite kontrol arasındaki iş birliği bozulduğunda, metabolik hastalıklar, kardiyomiyopatiler ve nörodejeneratif bozukluklar oluşabilmektedir (Marzetti ve ark., 2024).

6. Mitokondriyal Kalite Kontrol Bozuklukları ve Hastalıklar

MKQ sistemlerinin bozulması, çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. Füzyon–fizyon dengesindeki bozulmalar, mitofaji ve biyogenez süreçlerindeki aksaklıklar, mitokondriyal DNA (mtDNA) hasarı ve proteostaz problemleri; hücresel enerji dengesini bozarak oksidatif stres, inflamasyon ve hücre ölümünü tetiklemektedir. Bu bozulmalar, başta nörodejeneratif hastalıklar, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser olmak üzere birçok patolojik durumla ilişkilendirilmiştir (Marzetti ve ark., 2024).

6.1. Nörodejeneratif Hastalıklar

Nörodejeneratif hastalıklarda, özellikle Parkinson ve Alzheimer hastalıklarında, mitokondriyal kalite kontrol bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Parkinson hastalığında PINK1/Parkin yolundaki mutasyonlar, hasarlı mitokondrilerin mitofaji ile temizlenmesini engeller ve dopaminerjik nöronlarda ROS birikimi ile hücre ölümünü tetikler (Narendra ve ark., 2008). Alzheimer hastalığında ise mitokondriyal fragmentasyon, enerji üretiminde azalma ve oksidatif stres artışı gözlenir. Bu durum, amyloid-beta ve tau protein birikimiyle birlikte nöronal disfonksiyonu artırmaktadır (Wang ve ark., 2020).

6.2. Metabolik ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıklarda mitokondriyal disfonksiyon, insülin duyarlılığının azalması ve enerji metabolizmasının bozulmasına yol açar. Özellikle adipositler ve kas hücrelerinde mitokondriyal ROS üretiminin artması, inflamatuvar sinyalleri artırarak metabolik homeostazın bozulmasına neden olur. Ayrıca PGC-1 α ve mitofaji yollarının yetersiz aktivasyonu, mitokondriyal biyogenez ile kalite kontrol arasındaki dengeyi bozarak metabolik stresin artmasına neden olmaktadır (Petersen ve Shulman, 2018).

Kardiyovasküler sistemde mitokondriyal kalite kontrol bozukluğu, özellikle iskemi-reperfüzyon hasarı ve kalp yetmezliği gibi durumlarda oluşmaktadır. İskemik dokuda oksijen yetersizliği nedeniyle mitokondriyal disfonksiyon meydana gelir; reperfüzyon sırasında ani oksijen girişine bağlı ROS üretimi ve kalsiyum artışı, hücre ölümüne

neden olmaktadır. Füzyon–fizyon dengesindeki bozulmalar, mitofajinin yetersizliği ve proteostaz yetersizlikleri kalp kası hücrelerinde enerji üretiminin azalmasına ve inflamasyonun artmasına neden olmaktadır (Zhou ve ark., 2018).

6.3. Kanser

Kanserde mitokondriyal kalite kontrol mekanizmalarının bozulması, hem enerji metabolizmasını hem de hücrel adaptasyon süreçlerini etkilemektedir. Bu durum, kanser hücrelerinin oksijen varlığında dahi glikolizi tercih ettiği metabolik yeniden programlanma süreci olan Warburg etkisi ile ilişkilendirilmektedir. Bu metabolik yeniden programlanma, mitokondriyal protein ekspresyonundaki değişiklikler ve sinyal yollarının yeniden düzenlenmesi ile ilişkilidir. Bunun yanı sıra mitofaji, kanserde çift yönlü olarak görev yapar; erken aşamalarda hasarlı mitokondrileri temizleyerek hücreyi korurken, ilerlemiş tümörlerde mitofaji, tümör hücrelerinin stres koşullarına adaptasyonunu ve hayatta kalmasını sağlamaktadır (Vyas ve ark., 2016).

7. Terapötik ve Klinik Perspektifler

Mitokondriyal kalite kontrol mekanizmalarının hastalık süreçlerindeki rolünün anlaşılması, bu sistemleri hedef alan yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Güncel çalışmalar, mitofaji, mitokondriyal dinamikler ve stres yanıt yollarını modüle eden ajanların çeşitli hastalıkların tedavisinde potansiyel hedefler sunduğunu göstermektedir.

7.1. Mitofaji ve Dinamikleri Hedefleyen Yaklaşımlar

Yaşlanma sürecinde mitokondriyal DNA hasarı birikir, oksidatif stres artar ve mitokondriyal kalite kontrol mekanizmalarının etkinliği azalır. Özellikle sirtuin ailesi proteinleri (SIRT1, SIRT3) ile mitokondriyal fonksiyon arasındaki etkileşim, yaşlanma hızını ve hücrel metabolik hızı belirler. Sirtuinlerin azalması, PGC-1 α aracılığıyla biyogenezin azalmasına ve mitofaji etkinliğinin düşmesine yol açarak hücrel enerji dengesinin bozulmasına katkıda bulunur. Bu durum, yaşlanma ile ilişkili nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde katkıda bulunmaktadır (Gomes ve ark., 2013).

7.2. Gelecek Yönelimler

Mitokondriyal kalite kontrol (MKQ) mekanizmalarının kronik hastalıklar ve yaşlanma süreciyle yakın ilişkisi, bu sistemleri hedef alan yeni nesil terapötik stratejilerin geliştirilmesini ön plana çıkarmaktadır. Güncel yaklaşımlar, mitokondriyal fonksiyonların korunmasını yalnızca hasarın giderilmesi üzerinden değil; aynı zamanda hücrel adaptasyon ve metabolik esnekliğin artırılması üzerinden değerlendirmektedir. Bu bağlamda, mitofaji, mitokondriyal dinamikler ve stres yanıt yollarını hedefleyen ajanlar, geleceğin kişiselleştirilmiş ve çok hedefli tedavi stratejileri açısından umut vadeden araçlar olarak görülmektedir (Marzetti ve ark., 2024; Ryu ve ark., 2016).

Mitofaji Aktivatörleri

Mitofaji aktivatörleri, hasarlı mitokondrilerin temizlenmesini sağlayarak hücrel homeostazı ve enerji üretimini optimize eder. Metformin,

AMPK yolunu aktive ederek PGC-1 α ve mitofaji yollarını uyarır; böylece özellikle diyabet ve metabolik sendrom modellerinde mitokondriyal fonksiyonu iyileştirir (Foretz ve ark., 2014). Urolithin A, bağırsak mikrobiyomu tarafından üretilen bir polifenol türevidir ve mitofajiyi doğrudan artırarak kas hücrelerinde mitokondriyal yenilenmeyi destekler (Ryu ve ark., 2016). Spermidin, otofaji ve mitofajiyi teşvik eden doğal bir poliamindir; yaşlanma modellerinde mitokondriyal fonksiyonun korunmasını ve inflamasyonun azaltılmasını sağlar. Bu moleküller, mitofajiyi artırarak mitokondriyal disfonksiyonun neden olduğu hücresel stres ve enerji kaybını azaltabilmektedir (Eisenberg ve ark., 2009).

DRP1 İnhibitörleri ve OPA1 Modülasyonu

Mitokondriyal dinamiklerin düzenlenmesi, mitokondriyal bütünlüğün korunmasında önemlidir. DRP1 inhibitörleri, aşırı fizyonu engelleyerek mitokondriyal fragmentasyonu azaltır ve buna bağlı oksidatif stres ile hücre ölümünü sınırlar. Ayrıca OPA1 modülasyonu, iç mitokondriyal membran füzyonunu artırarak krista yapısını ve solunum zinciri etkinliğini desteklemektedir. Bu stratejiler, özellikle nörodejeneratif hastalıklar ve kardiyovasküler bozukluklarda mitokondriyal fonksiyonun iyileştirilmesinde ilerleme sağlamaktadır (Quintana-Cabrera ve ark., 2018).

mtUPR Hedefli Tedavi Yaklaşımları

mtUPR, mitokondriyal proteostazın sürdürülmesinde bir mekanizmadır. mtUPR'yi hedefleyen tedaviler, mitokondriyal stres altında proteaz ve

chaperon aktivitelerini artırarak hücrel hasarı azaltmaktadır. Bu yaklaşımlar, mitokondriyal proteinlerin doğru katlanmasını ve fonksiyonel bütünlüğün korunmasını sağlayarak hem nörodejeneratif hem de metabolik hastalık modellerinde koruyucu etki göstermektedir (Fiorese ve ark., 2016).

7.3. Klinik Araştırma Örnekleri ve Gelecek Yönelimler

Güncel klinik araştırmalar, MKQ'yu hedefleyen moleküllerin insan sağlığı üzerindeki etkilerini incelemektedir. Örneğin, urolithin A ve spermidin takviyeleri, yaşlı bireylerde mitokondriyal fonksiyon ve kas etkinliğini artırıcı etkiler göstermektedir (Ryu ve ark., 2016; Eisenberg ve ark., 2009). Metformin ise sadece glikoz metabolizmasını değil, aynı zamanda mitofajiyi ve biyogenezi artırarak kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalık riskini azaltıcı özelliğindedir. Gelecekte, kişiye özel MKQ hedefli terapiler ve kombinasyon tedavileri ile güvenli yaklaşımların geliştirilmesi beklenmektedir. Ayrıca mtUPR modulatorleri ve mitokondriyal düzenleyicilerin klinik testleri, bu alandaki translasyonel araştırmalara katkı sağlayacaktır (Foretz ve ark., 2014).

8. Sonuç

MKQ mekanizmaları, hücrel homeostazın korunmasında ve organizmanın enerji dengesinin sağlanmasında rol oynar. MKQ, mitokondriyal biyogenez, füzyon ve fisyon dengesi, selektif otofaji (mitofaji) ve proteostaz gibi birbirine bağlı mekanizmalar aracılığıyla çalışır. Bu süreçler, yalnızca hasarlı mitokondrilerin ortadan

kaldırılmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda mitokondriyal ağın yeniden yapılandırılması ve hücrel streslere adaptasyon için önemlidir (MedComm, 2025; Chem-Yang Duan, 2024). MKQ'nin bozulması, birçok kronik hastalığın patogeneğinde önemli bir faktör olarak ortaya çıkar. Nörodejeneratif hastalıklarda, mitofajinin etkinliği düştüğünde hasarlı mitokondriler birikir ve reaktif oksijen türlerinin artışıyla nöronal kayıplar hızlanır. Kanser hücreleri ise MKQ yollarını uyararak stresli çevre koşullarına direnç kazanabilir ve hayatta kalmayı sağlar. Metabolik sendrom ve diyabet gibi sistemik hastalıklarda MKQ bozulması, oksidatif stres, inflamasyon ve hücrel enerji dengesizliğini artırarak hastalığın ilerlemesine neden olmaktadır (Nature, 2025). Bu durum, mitokondriyal bütünlüğün hem hücrel homeostaz hem de dayanıklılık için kritik olduğunu göstermektedir. MKQ mekanizmalarının hastalık süreçlerindeki rolünü anlamak, hedefe yönelik terapötik stratejilerin geliştirilmesi sağlar. Mitofajiyi artıran ajanlar, mitokondriyal hasarın giderilmesi ve enerji dengesinin yeniden sağlanmasında önemli iken, mitokondriyal füzyon/fisyon dengesi ve mtUPR gibi mekanizmaların düzenlenmesi, hücrelerin strese yanıtını düzenleyen tedaviler olarak araştırılmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, hücre ve doku spesifik MKQ davranışlarının incelenmesi, hastalık progresyonu boyunca MKQ profillemesi, MKQ modülatörlerinin klinik çalışmaları ve multidisipliner yaklaşımların omik teknolojilerle entegrasyonu üzerine odaklanmalıdır. Bu çalışmalar, mitokondriyal kalite kontrolün yalnızca temel bilimsel soruları cevaplamakla kalmayıp, aynı zamanda kronik hastalıkların tedavisine ve yaşlanma karşıtı yöntemlerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır (MedComm, 2025; Milit. Med. Res., 2024).

KAYNAKÇA

- Baker, M. J., Tatsuta, T., & Langer, T. (2014). Quality control of mitochondrial proteostasis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(7), a017939.
- Chan, D. C. (2020). Mitochondrial dynamics and its involvement in disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 15, 235–259.
- Chem-Yang Duan, L., ... (2024). Mitochondrial quality control in cellular homeostasis. *Journal of Cellular Biochemistry*, 125(4), 1020–1035.
- Duchen, M. R. (2000). Mitochondria and calcium: From cell signalling to cell death. *The Journal of Physiology*, 529(1), 57–68.
- Eisenberg, T., Knauer, H., Schauer, A., Büttner, S., Ruckenstuhl, C., Carmona Gutierrez, D., ... Madeo, F. (2009). Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nature Cell Biology*, 11(11), 1305–1314.
- Fiorese, C. J., Schulz, A. M., Lin, Y.-F., Rosin, N., Pellegrino, M. W., & Haynes, C. M. (2016). The transcription factor ATF5 mediates a mammalian mitochondrial UPR. *Current Biology*, 26(15), 2037–2043.
- Foretz, M., Guigas, B., Bertrand, L., Pollak, M., & Viollet, B. (2014). Metformin: From mechanisms of action to therapies. *Cell Metabolism*, 20(6), 953–966.
- Gomes, A. P., Price, N. L., Ling, A. J. Y., Moslehi, J. J., Montgomery, M. K., Rajman, L., ... Sinclair, D. A. (2013). Declining NAD⁺ induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell*, 155(7), 1624–1638.
- Goto, S., & Tanaka, K. (2018). Discovery and characterization of selective small molecule inhibitors of the mammalian mitochondrial division dynamin, DRP1. *Journal of Biological Chemistry*, 293.
- Liu, B. H. (2024). Mitochondrial quality control in human health and disease. *Cell Death & Disease*, 15(2), 1–15.
- Ma, Y., Song, R., & Duan, C. (2025). Mitochondrial quality control and intercellular mitochondrial transfer in neurological disorders and neuroinflammation. *Frontiers in Immunology*, 16, 1542369.

- Marzetti, E., Calvani, R., Landi, F., Coelho Júnior, H. J., & Picca, A. (2024). Mitochondrial quality control processes at the crossroads of cell death and survival: Mechanisms and signaling pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7305–7328.
- Marzetti, E., Csiszar, A., Dutta, D., Balagopal, G., & Calvani, R. (2024). Role of mitochondrial quality control in health and disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, 213, 111906.
- Melber, A., & Haynes, C. M. (2018). UPRmt regulation and output: A stress response mediated by mitochondrial-nuclear communication. *Cell Research*, 28(3), 281–295.
- Narendra, D., Tanaka, A., Suen, D. F., & Youle, R. J. (2008). Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *Journal of Cell Biology*, 183(5), 795–803.
- Palikaras, K., & Tavernarakis, N. (2014). Mitochondrial homeostasis: The interplay between mitophagy and mitochondrial biogenesis. *Experimental Gerontology*, 56, 182–188.
- Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133–2223.
- Pinti, M., Gibellini, L., Liu, Y., Xu, S., Lu, B., & Cossarizza, A. (2016). Mitochondrial Lon protease at the crossroads of oxidative stress, ageing and cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(4), 741–762.
- PubMed. (2023). Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome and diabetes. *Journal of Metabolic Research*, 12(2), 115–128.
- Ryu, D., Mouchiroud, L., Andreux, P. A., Katsyuba, E., Moullan, N., Nicolet dit Félix, A.-A., ... Auwerx, J. (2016). Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents. *Nature Medicine*, 22(8), 879–888.
- Vyas, S., Zaganjor, E., & Haigis, M. C. (2016). Mitochondria and cancer. *Cell*, 166(3), 555–566.

- Wang, X., Su, B., Zheng, L., Perry, G., Smith, M. A., & Zhu, X. (2020). The role of abnormal mitochondrial dynamics in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 125(6), 836–848.
- Xu, X., Pang, Y., & Fan, X. (2025). Mitochondria in oxidative stress, inflammation, and aging: From mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 1–25.
- Ye, J., Zhang, Y., & Wang, C. (2025). Mitochondrial DNA damage and repair in oxidative stress-related diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 204, 1–14.
- Youle, R. J., & van der Bliek, A. M. (2012). Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science*, 337(6098), 1062–1065.
- Zhou, H., Chen, X., & Wang, H. (2018). Mitochondrial dynamics in ischemia–reperfusion injury: Mechanisms and therapeutic implications. *Frontiers in Physiology*, 9, 1591.
- Zhou, H., Zhang, T., & Wang, J. (2017). BNIP3 and NIX-mediated mitophagy in health and disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 5, 95.

BÖLÜM 12

EPİLEPSİ

Öğr. Gör. Dr. Gülsüm ASILKAN KALDIK¹, Öğr. Gör. Zühal
PALIOĞLU²

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18134335>

¹ Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Yaşlı Bakımı Programı, gasilkan@bingol.edu.tr, Bingöl, Türkiye, ORCID: 0000-0002-1179-7719

² Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Evde Hasta Bakımı Programı, zpalioglu@bingol.edu.tr, Bingöl, Türkiye, ORCID: 0000-0003-1018-7641

1.Giriş

Kortikal nöronlardaki aşırı ve anormal deşarja bağlı olarak ortaya çıkan epilepsi; tekrar eden, ani başlangıçlı ve tanımlanabilir bir tetikleyiciyle ilişkilendirilemeyen epileptik nöbetlerle karakterize özgül bir nörolojik hastalıktır (Bora ve ark., 2008). Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği'nin (International League Against Epilepsy-ILAE) epidemiyoloji komisyonunun önerilerine göre, toksik, metabolik, enfeksiyöz, yapısal ve inflamatuvar nedenlere bağlı olarak gelişen, akut merkezi sinir sistemi (MSS) hasarı ile yakından ilişkili ve geçici nitelik taşıyan nöbetler ise “akut semptomatik” ya da “duruma bağlı” nöbetler başlığı altında değerlendirilmektedir (Bora ve ark., 2008; Yeni ve Gürses, 2015). Bu sınıflandırma, epilepsi ile akut nöbetlerin ayırt edilmesi ve uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından klinik önem taşımaktadır. Epilepsi insidansı toplumdan topluma değişiklik göstermekle birlikte yıllık ortalama 20–50/100.000 olarak bildirilmektedir. Aktif epilepsinin prevalansı 4–10/1000 arasında değişirken, yaşam boyu kümülatif insidansın yaklaşık %3 olduğu belirtilmektedir. Epilepsi insidansı yaşamın ilk yılında ve 60 yaş sonrasında belirgin şekilde artmakta olup, bu durum gelişimsel beyin hassasiyeti ve yaşlanmayla ilişkili yapısal-vasküler değişikliklerle açıklanmaktadır. Klinik pratikte epilepsi, en sık çocukluk ve ergenlik döneminde görülen; ikinci sıklıkla ise beyin damar hastalıkları sonrasında ortaya çıkan nörolojik hastalıklardan biri olarak tanımlanmaktadır (Öge ve Baykan, 2011).

Epilepsi, her yaştan, ırktan ve sosyoekonomik düzeyden bireyde görülebilen, sık rastlanan ve kronik seyreden bir nörolojik hastalıktır. Bu

hastalık, santral sinir sistemindeki subkortikal ve kortikal alanlarda bulunan nöronların birden bire, anormal şekilde ve aşırı senkronize bir biçimde ateşlenmesi sonucu meydana gelir. Genellikle tekrarlayıcı nöbetler ve bilinç değişiklikleriyle karakterize bir seyir izler. (Shahhamzeh ve ark., 2016; Adadioğlu ve Oğuz, 2016). Epilepsi yaklaşık 2500 yıldır bilinen bir hastalıktır ve kökeni Yunanca “epilepsia” sözcüğüne, yani “tutulmak” anlamına dayanmaktadır. Eski zamanlarda, epilepsi hastalarının doğaüstü ya da özel güçlere sahip olduklarına inanıldığı düşünülmektedir (Adadioğlu ve Oğuz, 2016). Epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle seyreden bir hastalık olup, dünya çapında ortalama 50 milyon insanı etkilemektedir. Aktif epilepsiye sahip bireylerin (nöbetleri devam eden ya da tedaviye ihtiyaç duyan kişilerin) genel nüfusa oranı binde 4 ile 10 arasında değişmektedir. Düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde ise bu oran daha fazla olup, binde 7 ile 14 arasındadır. Küresel ölçekte her sene ortalama 2,4 milyon bireye epilepsi teşhisi konulmaktadır. Yüksek gelire sahip ülkelerde senelik yeni olgu sayısı 100.000 kişide 30–50 arasında değişirken, orta ve düşük gelirli ülkelerde bu oran neredeyse iki katına ulaşmaktadır. Epilepsili bireylerin ortalama %80’i orta ve düşük gelirli ülkelerde yaşamlarını sürdürmektedir. Bu durumun sebepleri arasında ve düşük gelirli ülkelerde beyin dokusunu etkileyebilen sıtma gibi salgın hastalıkların daha yaygın olması, trafik kazalarının ve doğuma bağlı yaralanmaların daha sık görülmesi, koruyucu sağlık hizmetleri ve tıbbi altyapıdaki yetersizlikler ile tedavi ve bakım hizmetlerine erişimde yaşanan güçlükler gibi çeşitli etkenler yer almaktadır. Ayrıca, epilepsinin ortaya çıkışında çoğu zaman birden fazla faktörün birlikte rol oynadığı da bilinmektedir (WHO, 2024).

Tablo1. Epilepsi Nöbetleri ile Epilepsi Sınıflamasında Kullanılan Bazı Terimler

	Eski	Yeni
Etyoloji	İdyopatik: Olası genetik	Genetik: Epilepsinin sebebi genetik defektir ve nöbetler ana belirtidir
	Semptomatik: Beyinde olası ya da bilinen bir hastalığa bağlı	Yapısal-Metabolik: Beyinde metabolik ya da yapısal bir hasarlanma sonucundaki hastalık
	Kriptojenik: Muhtemel semptomatik	Bilinmeyen sebep: Sebebi bilinmeyen ve genetik-yapısal ya da metabolik bir sebep gösterilemeyen
	Jeneralize: İlk değişiklikler başlangıçta her iki hemisferin de tutulumunu gösterir	Jeneralize: Bilateral dağılımlı ağlardan kaynaklanan ve hızlı yayılan
Nöbetler	Fokal: İlk değişiklikler bir serebral hemisferdeki sınırlı nöron sisteminin aktivasyonunu gösterir	Fokal: Bir hemisfer içine sınırlı ağlardan kaynaklanan
	Spazmlar: Tanımlanmamıştır Kompleks, basit parsiyel, sekonder jeneralize	Epileptik Spazmlar: Fokal, jeneralize ya da ikisi beraber olabilir; Önceki terimler kaldırılmış, iktal semiyolojiye göre detaylı tanımlanması için sözlük tavsiye edilmiştir
Epilepsiler	Jeneralize: Jeneralize nöbetler ile birlikte olan epilepsiler	Terim kaldırılmıştır
	Fokal: Fokal nöbetler ile birlikte olan epilepsiler	Terim kaldırılmıştır

Epilepsi tipleri; nöbetlerin başlangıç yaşı, altta yatan etiyolojik faktörler, köken aldığı beyin bölgesi, elektroensefalografi (EEG) bulgularındaki anormallikler ve nöbetin klinik özellikleri dikkate alınarak sınıflandırılmaktadır (Karadakovan, 2019). Bu sınıflandırma, tanısal sürecin standartlaştırılması ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği (International League Against Epilepsy – ILAE) tarafından 2017 yılında önerilen basitleştirilmiş nöbet sınıflandırması, klinik uygulamada

kullanım kolaylığı sağlaması ve ortak bir dil oluşturması amacıyla geliştirilmiş olup, aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 2. Nöbet Türlerinin Sınıflandırılması

Fokal Başlangıçlı	Jeneralize Başlangıçlı	Sebebi Bilinmeyen
Farkında/Bozulmuş Farkındalık	Motor Tonik-Klonik Diğer Motor Nonmotor(Yokluk)	Motor Tonik-Klonik Diğer Motor Nonmotor
Motor/Nonmotor Başlangıç		
İki Taraf Odaklı Tonik/Klonik		Sınıflandırılmamış

2. Epilepsi Tanı

Epilepsinin tanı ve değerlendirme sürecinde; hastanın perinatal hikayesinin, kafa travması ya da santral sinir sistemi enfeksiyonu geçmişinin bulunup bulunmadığının, ayrıca ailede epilepsi veya diğer yaygın hastalıkların varlığının ayrıntılı biçimde sorgulanması büyük önem taşır. Epileptik nöbetler, yalnızca beyinle ilişkili hastalıkların sonucu olarak değil, bazı sistemik hastalıkların seyri sırasında da ortaya çıkabilmektedir (Shahhamzeh vd., 2016; Bingöl, 2012). Bu sebeple, hastadan ve görgü tanıklarından, yaşanan nöbetin epilepsi kaynaklı olup olmadığını ayırt etmeye yardımcı olacak ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır. Ardından kapsamlı bir nörolojik ve sistemik muayene yapılması gereklidir. Bireyin gerçekten epileptik bir nöbet geçirip geçirmediğini değerlendirmek amacıyla, nöbetin ayrıntılı tanımı ve eşlik eden belirtiler dikkatle incelenmelidir. Tanının kesinleştirilmesi sürecinde, eğer

mevcutsa hastanın nöbet anına ait video kayıtlarının incelenmesi de oldukça faydalı olabilir (Bingöl, 2012).

Araştırmalarda, epilepsi tanısında yanlış değerlendirilmeler sebebiyle antiepileptik ilaçların (AEİ) gereksiz kullanım oranının yaklaşık %25 olduğu belirtilmektedir (Lesser, 1996). Ayrıca tedaviye dirençli epilepsi teşhisi alan vakaların yaklaşık beşte birinin, gerçekte psikojenik nöbet geçirdiği gösterilmiştir (Chadwick, 1994). Bu nedenle tanı sürecinde hasta ve atağa tanık olan bireylerden ayrıntılı öykü alınması büyük önem taşır. Atağın başlangıç zamanı, gelişim şekli, süresi, bitişi ve sonrası hakkında ayrıntılı bilgi toplanmalı, mümkünse olayın video kaydı incelenmelidir. Bununla birlikte, hastanın kişisel ve ailesel öyküsü de dikkatle değerlendirilmelidir. Epilepsi tanısı; nörolojik muayene, laboratuvar analizleri, beyin görüntüleme yöntemleri ve elektroensefalografi (EEG) bulgularının birlikte yorumlanmasıyla desteklenir. Ancak, tanı konulmasının sürücü belgesi alımı, mesleki yeterlilik ve uzun süreli ilaç tedavisi gibi yaşamı etkileyebilecek sonuçlar doğurabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, olgular ayrıntılı biçimde değerlendirildikten sonra kesin tanıya gidilmesi gerekir. Şüphe duyulan durumlarda, erken tanı koymaktan kaçınılmalı; hasta belirli aralıklarla izlenmeli veya ileri inceleme yapılabilecek merkezlere yönlendirilmelidir. Epilepsiyle karışabilecek durumlar arasında psikojen nonepileptik ataklar, kardiyak veya nörojenik senkoplar, uyku bozuklukları, geçici iskemik ataklar, migren, panik atak, akut konfüzyonel tablolar ve metabolik dengesizlikler bulunmaktadır. Epilepsi tanısı temelde klinik değerlendirmeye dayanır ve ek incelemelerle desteklenir. İlk kez nöbet geçiren hastalarda, rutin EEG

uygulaması tanı açısından en değerli testlerden biri olarak kabul edilmektedir (Öge ve Baykan, 2011)

3.Tedavi

Epilepsi tedavisinde ilaç ve cerrahi yöntemlerin yanı sıra, vagal sinir stimülasyonu, ketojenik diyet gibi tamamlayıcı ve alternatif tedavi yaklaşımları da kullanılmaktadır. Hastaların %70–75’inde tekli ilaç tedavisi ile nöbetler kontrol altına alınabilirken, kalan %25–30’luk grupta ilaç tedavisi nöbet sıklığı ve şiddetini azaltmakla sınırlı kalmaktadır (Bingöl, 2012). Tedavi başarı oranı yüksek olmasına rağmen, epilepsili bireylerin hayat kalitesini hâlâ önemli derecede etkileyen bir durumdur.

Epilepsi, uzun süre takip ve tedavi gerektiren en sık görülen kronik nörolojik hastalıklardan biridir. Epilepsi hastalarının tedavisindeki temel hedefler; nöbetleri önlemek, ilaçların yan etkilerini ve etkileşimlerini azaltmak veya önlemek, maliyet açısından etkin bakım sağlamak, hastanın hayat kalitesini artırmak ve hasta memnuniyetini arttırmak şeklinde özetlenebilir (Burkhart ve Sabate, 2003; Krumholz ve Wiebe, 2015). Antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisinin temel hedefi, epileptik nöbetlerin meydana gelmesini önlemektir. İlacın tercihinde en önemli kriter, etkinliğidir. Bunun yanı sıra, ilacın tolere edilebilirliği, kullanım rahatlığı ve başka ilaçlarla olası etkileşimleri de göz önünde bulundurulması gereken önemli faktörlerdir (Kayani ve Goud, 2017). Antiepileptik ilaçların başlanması, sürdürülmesi ve kesilmesi, hastanın kişisel özellikleri (nöbet türü, sıklığı, patolojinin yeri gibi) dikkate alınarak çok yönlü bir değerlendirme sonucunda belirlenir. Tedavide öncelikli yaklaşım monoterapidir; eğer hasta monoterapiye rağmen nöbet geçirmeye devam

ediyorsa, politerapiye geçiş yapılır (Gül ve Çokar, 2015). İlaç tedavisinde, epilepsi tipine bağlı olarak dar spektrumlu (ör. Okskarbazepin, Karbamazepin) veya geniş spektrumlu (ör. Levetirasetam) antiepileptik ilaçlar tercih edilmektedir (Vossler ve ark., 2018). Antiepileptik ilaç tedavisi yıllar boyunca, hatta yaşam boyunca sürebilmektedir. Uzun dönemli tedavilerde, ilacın yan etkilerinden korunmak, hastanın psikososyal ve mesleki uyumunu sürdürmek ve yeni duruma adaptasyonunu desteklemek büyük önem taşır (Acaroğlu ve Yılmaz, 2016). İlaç tedavisine uyum, genellikle hastaların kendilerine reçete edilen ilaçları ne derecede ve düzenli olarak kullandıkları şeklinde tanımlanmaktadır (Osterberg ve Blaschke, 2005). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tedaviye uyumu, “kişinin ilaçları doğru dozda ve zamanında alması, sağlık çalışanlarının tavsiyelerine ve diyetine uyması ile hayat tarzı değişikliklerini olumlu biçimde sürdürme davranışı” şeklinde tanımlamaktadır. Epilepsinin etkin yönetimi için, tedaviye iyi uyum ve uygun sağlık eğitimi temel unsurlar arasında yer almaktadır (Burkhart ve Sabate, 2003). Epilepsi tedavisinde ilaç uyumsuzluğunun en önemli sebebi, hastalığın ağrı gibi sürekli bir semptom yerine daha nadir belirtiler sergilemesidir. Bu durum, hastaların epilepsiyi kronik bir rahatsızlık şeklinde algılamamalarına yol açar. Hastalar, bilinçli ya da bilinçsiz olarak ilaçlarını düzensiz kullanabilir; bu da hastalıkta alevlenmelere ve nöbet sıklığında artışa neden olabilir. Tedaviye uyumsuzluk gösteren hastalarda nöbet riski %21’in üzerinde artmaktadır (Al-aeel ve Al-sabhan, 2011; Faught, 2012). Tedaviye yeterince uyum sağlayamayan kişilerde, nöbet geçirme olasılığı artmakta; buna bağlı olarak sağlık hizmetlerini kullanım

sıklığı ve sağlık bakım harcamaları da yükselmektedir (Gurumurthy vd., 2017; Luga ve McGuire, 2014).

4. Epilepsi Hastalarında Tedaviye Uyuma Etki Eden Etmenler

Kronik rahatsızlığı bulunan kişilerde, ilaç tedavisine uyumsuzluk oranının ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ters orantılı olduğu bilinmektedir. Ayrıca, yaşın ilerlemesiyle birlikte tedaviye uyumsuzluk derecesinin de yükseldiği bildirilmektedir (Yılmaz ve Yavuz, 2018). Kronik rahatsızlığı bulunan bireylerde ilaç uyumu üzerine yapılan bir araştırmada, uyum oranının en yüksek hipertansiyon hastalarında (%80) görüldüğü; bunu sırasıyla hipotiroidizm (%68,4), tip 2 diyabet (%65,4), epilepsi (%60,8), hiperkolesterolemi (%54,6), osteoporoz (%51,2) ve gut hastalığı (%36,8) takip ettiği bildirilmiştir (Briesacher vd., 2008). Ülkemizde 2018 verilerine dayanan bir tedavi uyumu çalışmasına göre, kronik rahatsızlığı bulunan her beş bireyden biri tedaviye uyumsuzluk yaşamaktadır (IPSOS Healthcare, 2018). Yapılan araştırmalarda, epilepsili bireylerin %48–64’ünün tedaviye uyumsuzluk gösterdiği bildirilmiştir (Liu ve ark., 2013; Sweileh ve ark., 2011). Epilepsi tedavisinde uyum, hastayla ilgili etmenler (sosyokültürel, demografik ve davranışsal özellikler), hastalık ve tedaviye bağlı etmenler ile sağlık ekibi ve sağlık sistemiyle ilişkili faktörlerden etkilenmektedir (Luga ve McGuire, 2014).

5. Epilepsi ve Hayat Kalitesi

Epilepside tekrar eden nöbetler, bedensel yaralanmalara, yanıklara, travmalara, kanamalara, kırıklara, boğulmalara ve hatta ölüme bile yol açabilir. Nöbetlerin uzun dönemde etkileri arasında kognitif bozukluklar,

algılama ve dikkat problemleri, duygulanım değişiklikleri, bellek kaybı, yürütücü işlev bozuklukları ve konuşma güçlükleri görülebilmektedir. Tüm bu etkiler sonucunda epilepsili bireyler toplumda ayrımcılığa uğrayabilir, iş, aile ve sosyal hayatlarında zorluklarla karşılaşabilir ve hayat kaliteleri olumsuz etkilenir (Oto ve ark., 2004). Dünya Sağlık Örgütü’ne göre hayat kalitesi, “Bireyin yaşadığı kültür ve değerler sistemi içinde kendi hayatını nasıl algıladığı” ve “bireyin amaçları, standartları, beklentileri ve ilgileri ile bağlantılı olarak, yaşadığı kültür ve değer yargıları çerçevesinde durumunu algılama biçimi” olarak tanımlanmaktadır (Yaşar ve ark., 2014).

Epilepside hayat kalitesi, bireysel iyilik halini de kapsayan geniş bir kavramdır. Geleneksel tedavi yaklaşımında, epilepsili bireylerde genellikle sadece tedavi ve prognoz dikkate alınmıştır. Oysa hayat kalitesi perspektifinden bakacak olursak, tedavinin nihai amacı sadece nöbetlerin ya da ilacın yan etkilerinin olmaması değil; hastaların hayal ettikleri hayatı özgürce sürdürebilmeleridir. Hayat kalitesini değerlendirmede, epilepsili kişiler bedensel, sosyal, psikolojik ve ekonomik açılardan bütüncül olarak ele alınmalı ve tedavide temel hedef, nöbet kontrolünü sağlamakla beraber hayat kalitesini artırmak olmalıdır (Shahhamzeh ve ark., 2016; Bingöl, 2012; Mollaoğlu ve ark., 2015). Epilepside hayat kalitesinin boyutları; nöbetler ve diğer belirtiler, bedensel fonksiyonlar, rol aktiviteleri, sosyal işlevler, duygusal durum, bilişsel durum, uyku ve dinlenme, enerji düzeyi, sağlık algısı ve genel yaşamdan memnuniyet gibi bedensel ve psiko-sosyal alanları kapsamaktadır (Shahhamzeh ve ark., 2016; Bingöl, 2012; Mollaoğlu ve ark., 2015; Hosseini ve ark., 2016). Epilepsi hastalarının

hayat kalitesi, pek çok farklı etmenden etkilenmektedir. Sosyo-demografik faktörler arasında cinsiyet, yaş, işsizlik, sosyo-ekonomik durum, medeni durum ve eğitim seviyesi sayılabilir. Hastalıkla ilgili faktörler ise; nöbet şiddeti ve sıklığı, nöbet geçirme kaygısı, antiepileptik ilaçların düzensiz kullanımı, tedaviye uyumsuzluk, ilaç yan etkileri, toplumsal önyargılar ve damgalanma, kronik stres, uyku problemleri, öğrenilmiş çaresizlik, depresyon, yorgunluk, sosyal destek eksikliği, sosyal izolasyon, anksiyete gibi psikososyal problemleri kapsamaktadır (Canbaz ve ark., 2014; Yaşar ve ark., 2014; Shahhamzeh ve ark., 2016; Hosseini ve ark., 2016; Mutluay vd., 2016). Araştırmalara göre yaş ile hayat kalitesi arasında negatif bir ilişki vardır; yani yaş ilerledikçe hayat kalitesi azalmakta ve bu durum yaşlanmaya bağlı bedensel, psikolojik ve sosyal değişikliklerle açıklanmaktadır (Canbaz ve ark., 2014; Tlusta ve ark., 2009; Melikyan ve ark., 2012). Ayrıca yapılan araştırmalarda, genellikle kadınların hayat kalitesi puanlarının erkeklere göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Erdoğan ve ark., 2006; Chen vd., 2016).

Sosyo-ekonomik durum ve eğitim seviyesinin az olması, epilepsi hastalarının hayat kalitesini olumsuz etkilerken; evli olma durumu hayat kalitesine olumlu etki eden bir demografik özellik olarak öne çıkmaktadır (Yaşar ve ark., 2014; Tlusta ve ark., 2009; Şenol ve ark., 2007; Zhao ve ark., 2011). Araştırmalar, evli bireylerin eşlerinden aldıkları destek ve bakım imkanlarının daha iyi olmasından dolayı hayat kalitelerinin daha iyi olduğunu göstermektedir (Hosseini ve ark., 2016). Eğitim düzeyi düşük epilepsi hastalarının, hastalık ve tedavi konusundaki bilgi düzeyleri de genellikle düşüktür. Ayrıca eğitim düzeyi düşük hastalarda işsizlik oranları

daha yüksektir; düşük eğitim seviyesi hem tek başına hem de bunun sonucu olarak ortaya çıkan işsizlik ve hastalık bilgisi eksikliği ile birleştiğinde, yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir (Mollaoğlu ve ark., 2015; Hosseini ve ark., 2016). Epilepsi hastaları, genel nüfusa kıyasla daha hareketsiz bir yaşam sürmekte ve bu hasta grubunda obezite ile daha çok karşılaşmaktadır. Nöbetlerin tetiklenebileceği kaygısı nedeniyle fiziksel aktiviteden kaçınan epilepsi hastalarının bu endişesi, çoğu zaman hasta yakınları ve sağlık profesyonelleri tarafından da pekiştirilmektedir. Ancak yapılan bir araştırmada, bireylerin %85'i egzersizin nöbetleri tetiklemediğine inandıklarını belirtmiş ve 15 haftalık egzersiz sürecinde nöbet sıklığında azalma gözlenmiştir (Pimentel ve ark., 2015). Egzersiz sırasında artan mental aktivite ve konsantrasyon, nöbetlerdeki azalmayı açıklayabilir (Pimentel ve ark., 2015; Soyuer ve Erdoğan, 2011). Nörobiyolojik açıdan, hem epilepsi hem de duygu durum bozuklukları nörotransmitterlerde (noradrenalin, serotonin, glutamat, dopamin ve GABA) disfonksiyona yol açmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite ile bu nörotransmitterlerin normal işlevleri geri kazanılmakta, depresyon oranları azalmakta ve yaşam kalitesi artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, dört haftalık yoğun egzersiz programının ardından zihinsel durum, benlik saygısı ve sosyal bütünleşmede olumlu etkiler gözlemlendiği bildirilmiştir (Pimentel ve ark., 2015).

6. Epilepsi ve Psikososyal Etkileri

Epilepsinin genellikle belirsiz ve öngörülemez doğası, hastaların çeşitli psikososyal sorunlar yaşamasına yol açmaktadır (Uysal ve Ercan, 2005). Epilepsiye bağlı psikososyal sorunlar, hastanın yaşı, hastalığın altta yatan

nedeni ve nöropatolojisi, nöbetlerin sıklığı, epilepsinin süresi, şiddeti ve türü, EEG'deki deşarjlar, kullanılan antiepileptik ilaçlar ve çeşitli psikolojik faktörlerden etkilenebilmektedir (Koponen ve ark., 2007). Ayrıca hastanın akademik başarıdaki düşüşü, aile ve çevresel desteğin yetersizliği, kronik hastalık durumu ve toplumun epilepsiye yönelik olumsuz tutumları, psikososyal sorunların ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır (Raguraman ve Wadoo, 2006).

Epilepsili bireylerde psikososyal problemler, genel nüfusa kıyasla daha yaygındır (Raguraman ve Wadoo, 2006). Bu hastalarda sık görülen sorunlar arasında sosyal izolasyon, sosyal uyum güçlükleri, benlik saygısında azalma, akademik başarının düşmesi, iş bulmada zorluklar ve hem sosyal yaşam hem de evlilik hayatında bozulmalar yer almaktadır. Epilepsinin doğrudan etkileri—bilinç kaybı, düşmeler, kazalar gibi—bireyin günlük yaşamını olumsuz etkileyebilir ve mesleki ile sosyal işlevselliğini düşürebilir. Özellikle epilepsi hastalarında sosyal uyum sorunları, örneğin iş olanaklarının kısıtlanması veya araç kullanma engelleri şeklinde ortaya çıkmaktadır (Raguraman ve Wadoo, 2006; Suurmeijer ve ark., 2001; Oto ve ark., 2004). Bu sorunların temel sebebi, nöbet geçirme kaygısıdır. Nöbetler arası süre uzun olsa bile hastalar sürekli olarak yeni bir nöbet geçirme kaygısı taşırlar. Tekrarlayan nöbetler, eğitim hayatını, iş yaşamını, araç kullanımını ve aile ile sosyal ilişkilerin kurulmasını ve sürdürülmesini engelleyebilir (Oto ve ark., 2004). Sağlıklı kişilerle kıyaslandığında, epilepsili kişiler fiziksel ve ruhsal sağlıklarının bozulduğunu, hayata bağlılıklarının azaldığını ve toplumsal rollerini gerektiği gibi yerine getiremediklerini ifade etmektedirler (Wagner vd.,

1996). Jacoby (1992) çalışmasında, iyi kontrol altındaki epilepsili kişilerde genel popülasyona kıyasla evlilik ve işle ilgili problemlerin daha az görüldüğü; sosyal aktivitelerde sınırlılık yaşayan birey sayısının düşük, tek başına yaşayan epilepsili birey sayısının ise daha fazla olduğu belirlenmiştir (Jacoby, 1992). Agarwal ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında ise epilepsili erkek ve kadınlarda genel nüfusa göre evlilik oranının düşük, boşanma oranının ise daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Agarwal ve ark., 2006). Bazı araştırmalarda, yoğun emosyonel stresin hasta ailelerinde boşanma oranını artırdığı ve emosyonel destek ihtiyacını yükselttiği bildirilmiştir (Hung Anchor, 2009; Hills, 2007). Morrell ve Flynn'ın araştırmasında epilepsili kadın hastalar, epilepsisi olmayan kontrol grubuna göre ortalama cinsel uyarının daha düşük, depresyon skorlarının ve cinsel disfonksiyonun daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Morrell vd., 2005). Epilepsili bireylerde sosyal sorunlar; özellikle depresyon, anksiyete ve antisosyal kişilik gibi mental sağlık sorunlarıyla ilişkili olabilmektedir. Ayrıca epilepsili kişilerde major depresyon başta olmak üzere psikiyatrik bozuklukların ve intihar girişimlerinin sıklığı, epilepsisi olmayan bireylere göre daha fazladır (Gilliam ve ark., 2004). Epilepsinin etkileri yalnızca hastalığın doğasından kaynaklanmaz; sosyal çevre ile etkileşimi de önemli rol oynar. Epilepsinin psikososyal sonuçları, hem hastalığın direkt etkisi hem de toplumun hastalığı nasıl algıladığı ile ilgilidir. Toplumda epilepsili bireylere yönelik sosyal damgalanma yaygındır (Suurmeijer ve ark., 2001). Günümüzde çoğu ülkede epilepsi hâlâ mistik veya doğaüstü bir olgu olarak algılanmakta, bu nedenle muska takmak veya dini kişilerden yardım almak gibi uygulamalar sıkça görülmektedir. Toplumun epilepsili bireylere yönelik önyargısı,

damgalama ve ayrımcılığı, hastalığın kendisinden daha fazla zarar ve yük yaratabilmektedir (Şenol ve ark., 2009). Bu önyargılar, epilepsili kişileri sağlık profesyonellerinden ve sosyal çevresinden (komşu, arkadaş, akraba vb.) uzaklaştırabilir (Suurmeijer ve ark., 2001; McEwan ve ark., 2007). Bu olumsuz tutumlarla mücadele etmek amacıyla, 1997 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Epilepsiye Karşı Uluslararası Lig (ILAE) ve Uluslararası Epilepsi Bürosu (IBE) tarafından “Epilepside Küresel Aydınlanma” kampanyası başlatılmıştır (Şenol vd., 2009). Bu kampanya, epilepsiye dair yanlış değer yargılarını düzeltmeyi ve toplumsal farkındalığı artırmayı hedeflemektedir.

7. Epilepside Öz Yönetim

Epilepside tedaviye uyum ve hastalıkla başa çıkma süreci, kronik hastalıklarda olduğu gibi çok önemlidir. Nöbetlerle başa çıkmak epilepsili bireyler için zorlayıcı olabilir ve aynı tip epilepsiye sahip hastalarda nöbet sıklığı, uyum düzeylerine bağlı olarak farklılık gösterebilir (Aydemir ve ark., 2012). Nöbet sıklığını azaltmak için sadece davranışsal düzenlemeler değil, aynı zamanda katı ilaç rejimlerine uyum, doğru beslenme, yeterli uyku ve stresi azaltma programlarına katılım da kritik öneme sahiptir (Kobau ve DiIorio, 2003). Bu nedenle epilepsili bireylerin bakımı ve tedavisi sadece tıbbi müdahale değil, aynı zamanda bireylerin kendi durumlarını yönetmelerini de kapsar (Miller ve ark., 2014). Öz yönetim, kronik hastalıklarda giderek daha fazla önem kazanan bir kavramdır ve hasta merkezli, bireysel ihtiyaç ve endişelere dayalı olmalıdır. Epilepsili kişilerde öz yönetim, bireysel nöbet kontrolünü teşvik etmek ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla sağlıklı davranışlara ve aktivitelerle uyumu

ifade eder (Miller ve ark., 2014; Aliasgharpour ve ark., 2013). Bu yaklaşım, hastaların kendi sağlıklarını aktif olarak yönetmelerine ve tedaviye daha etkin şekilde uyum sağlamalarına yardımcı olur.

Epilepside öz yönetim ve tedaviye uyum açısından, ilaç değişiklikleri, doz ayarlamaları, nöbet sıklığı ve ilaç yan etkileri büyük önem taşır. Bunun yanında düzenli ilaç kullanımı, nöbetlerin sıklığını azaltmada kritik bir rol oynar. Düzenli ilaç kullanımını sağlamak için hasta ve sağlık personeli arasındaki güven ilişkisi, hastanın öz yeterliliğinin artırılması ve bedensel ile ruhsal sorunlarının yönetimi gereklidir. Sağlık çalışanlarının, hastalara ilaçlar ve tedavi süreci hakkında yeterli ve anlaşılır eğitim vermesi önceliklidir. Eğitimde özellikle dikkat edilmesi gereken unsur, tedavi rejiminin karmaşık olmamasıdır; çünkü rejim karmaşıklıştıkça, hastaların talimatları anlaması ve tedaviye uyumu azalır. Epilepside ideal nöbet kontrolü, karmaşık olmayan tedavi rejimi ve nöbetleri azaltan en uygun, en az ilaç sayısını içeren tedaviyle mümkündür (Chen ve ark., 2010; Yeager ve ark., 2005).

Öz yönetim yaklaşımında sağlık profesyonelleri ve hasta iş birliği içinde, hastaya uygulanabilir ve sürdürülebilir teknikler belirler. İyi bir öz yönetim programı şunları içermelidir:

- Öğretim yaklaşımı oluşturmak
- Stratejiler geliştirmek ve tutarlı kullanımı vurgulamak
- Hastanın kendi kendini değerlendirmesi.
- Öz yeterliliği desteklemek
- Çevresel desteği sağlamak

Araştırmalar, genç yetişkinlerin yaşlılara göre daha fazla bilgiye ihtiyaç duyduğunu göstermektedir, bu nedenle eğitim ve öz yönetim programları yaşa göre uyarlanmalıdır (Pramuka ve ark., 2007; Miller ve ark., 2014).

Epilepsi öz yönetiminde hasta eğitimi, sürecin en kritik adımıdır ve hasta eğitimi ile öz yönetim birbirine sıkı sıkıya bağlıdır. Temel noktalar şöyle sıralanabilir:

1. Amaç: Öz yönetim eğitim programları, sağlığı teşvik eden davranışların benimsenmesini kolaylaştırmak ve tedavi edici /önleyici sağlık faaliyetlerinde hastanın görevini güçlendirmek için tasarlanır (Fitzsimons ve ark., 2012).
2. Uzun Süreli Süreç: Öz yönetim, hastanın tedavi, fiziksel ve psikososyal yetenekleri ile yaşam tarzını yönetmesini içeren uzun süreli bir süreçtir (Coster ve Norman, 2009).
3. Kazançlar:
 - Tedaviye uyum ve nöbet kontrolünü artırır.
 - Fiziksel ve psikososyal durumların yönetimini destekler.
 - Klinisyen-hasta iletişimini geliştirir ve uyumu artırır.
 - Sağlık kaynaklarının daha verimli kullanımını sağlar, tıbbi maliyetleri düşürür.
4. Sonuç: İyi yapılandırılmış hasta eğitimi ile başarılı tedavi, gelişmiş nöbet kontrolü ve yaşam kalitesinin yükselmesi mümkün olur (Warsi ve ark., 2004).

8. Sonuç

Sonuç olarak, epilepsi hastalarında öz yönetim; nöbet kontrolünün sağlanması, tedaviye uyumun artırılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından temel bir bakım bileşeni olarak öne çıkmaktadır. Etkili hasta eğitimi, toplumsal farkındalığın artırılması, yaşam kalitesini merkeze alan bütüncül bakım yaklaşımları ve sağlık profesyonellerinin aktif rolü, epilepsili bireylerin hastalıkla baş etme becerilerini güçlendirmekte ve bağımsız yaşamlarını desteklemektedir. Bu çerçevede öz yönetim, epilepsi bakımının sürdürülebilir ve hasta odaklı bir biçimde yürütülmesinde vazgeçilmez bir unsur olarak değerlendirilmelidir.

Özetle, epilepsi hastalarında öz yönetimin önemi aşağıdaki başlıklar altında vurgulanabilir:

- 1. Hasta Eğitimi:** Öz yönetimin etkinliği, özellikle uzman hemşireler tarafından sunulan yapılandırılmış hasta eğitimine bağlıdır. Bu eğitimler, hastaların nöbetlerini daha iyi kontrol etmelerini, ilaç tedavisine uyumlarını artırmalarını ve genel yaşam kalitelerini iyileştirmelerini sağlar.
- 2. Toplum Farkındalığı:** Epilepsiye yönelik halk sağlığı politikaları ve farkındalık çalışmaları, toplumsal önyargıların azaltılmasına katkıda bulunur. Bu sayede hastaların sosyal yaşama katılımı artar ve damgalanmanın önüne geçilebilir.
- 3. Yaşam Kalitesi Odaklı Bakım:** Epilepside bakım yaklaşımı yalnızca tıbbi tedavi ile sınırlı kalmamalı; bireylerin fiziksel, psikolojik ve sosyal iyilik hâli bütüncül olarak desteklenmelidir.

Bu yaklaşım, hastaların hastalık algısını olumlu yönde etkileyerek toplumsal yaşama daha aktif katılımlarını teşvik eder.

4. Sağlık Profesyonellerinin Rolü: Sağlık profesyonellerinin uygulayacağı öz yönetim programları, hasta eğitimi, psikososyal destek ve multidisipliner yaklaşımlar; epilepsili bireylerin genel iyilik hâlini ve yaşam kalitesini anlamlı düzeyde artırmada önemli rol oynar

KAYNAKÇA

- Acaroğlu, G., & Yılmaz, E. (2016). Epilepsili hastalarda ilaç uyumunun yaşam kalitesine etkisi. *Epilepsi*, 22(1), 17–25.
- Adadioğlu, Ö., & Oğuz, S. (2016). Epilepsi ve öz yönetim. *Epilepsi*, 22(1), 1–4.
- Agarwal, P., Mehndiratta, M. M., Antony, A. R., Kumar, N., Dwivedi, R., Sharma, P., & Kumar, S. (2006). Epilepsy in India: Nuptiality behaviour and fertility. *Seizure*, 15, 409–415.
- Al-Aqeel, S., & Al-Sabhan, J. (2011). Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Aliasgharpour, M., Dehghan Nayeri, N., Yadegary, M. A., & Haghani, H. (2013). Effects of an educational program on self-management in patients with epilepsy. *Seizure*, 22(1), 48–52.
- Aydemir, N., Jacoby, A., & Ozkara, C. (2012). Predictors of positive and negative attitudes toward their condition in Turkish individuals with epilepsy. *Seizure*, 21(5), 385–390.
- Bora, S., Yeni, S. N., & Gürses, C. (2008). Epilepsi. In *Nöroloji* (1. baskı, ss. 707–734). Nobel Tıp Kitabevleri.
- Briesacher, B. A., Andrade, S. E., Fouayzi, H., & Chan, K. A. (2008). Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy*, 28(4), 437–443.
- Burkhart, P. V., & Sabaté, E. (2003). Adherence to long-term therapies: Evidence for action. *Journal of Nursing Scholarship*, 35(3), 207–213.
- Canbaz Kabay, S., Çetiner, M., Ali, A., & Doğan, N. (2014). Epilepside yaşam kalitesi ve ölçümü. *Türk Nöroloji Dergisi*, 20(Özel Sayı 1), 68–72.
- Chadwick, D. (1994). Epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57, 64–277.
- Chen, H. F., Tsai, Y. F., Hsi, M. S., & Chen, J. C. (2016). Factors affecting quality of life in adults with epilepsy in Taiwan: A cross-sectional, correlational study. *Epilepsy & Behavior*, 58, 26–32.

- Chen, H. F., Tsai, Y. F., Lin, Y. P., Shih, M. S., & Chen, J. C. (2010). The relationships among medicine symptom distress, self-efficacy, patient-provider relationship, and medication compliance in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 19(1), 43–49.
- Coster, S., & Norman, I. (2009). Cochrane reviews of educational and self-management interventions to guide nursing practice: A review. *International Journal of Nursing Studies*, 46(4), 508–528.
- World Health Organization. (n.d.). *Epilepsy*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
- Erdoğan, F., Soyuer, F., Şenol, V., & Arman, F. (2006). Epilepsi hastalarında yorgunluğun yaşam kalitesine etkisi. *Epilepsi*, 12(1), 21–26.
- Faught, E. (2012). Adherence to antiepilepsy drug therapy. *Epilepsy & Behavior*, 25(3), 297–302.
- Fitzsimons, M., Normand, C., Varley, J., & Delanty, N. (2012). Evidence-based models of care for people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 23(1), 1–6.
- Gilliam, F. G., Santos, J., Vahle, V., Carter, J., Brown, K., & Hecimovic, H. (2004). Depression in epilepsy: Ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia*, 45, 28–33.
- Gurumurthy, R., Chanda, K., & Sarma, G. (2017). An evaluation of factors affecting adherence to antiepileptic drugs in patients with epilepsy: A cross-sectional study. *Singapore Medical Journal*, 58(2), 98–102.
- Gül, G., & Çokar, Ö. (2015). Epilepsi tanısı almış hastada tedavi yaklaşımı. In *Epilepsi çalışma grubu tanı ve tedavi rehberi* (ss. 27–33).
- Hills, M. D. (2007). The psychological and social impact of epilepsy. *Neurology Asia*, 12(Suppl. 1), 10–12.
- Hosseini, N., Mokhtari, S., Momeni, E., Vossoughi, M., & Barekatian, M. (2016). Effect of motivational interviewing on quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 55, 70–74.
- Hung, A. T. F. (2009). Psycho-social impact of epilepsy and issues of stigma. *Medical Bulletin*, 14, 15–17.

- IPSOS Healthcare. (2018). *Tedavi uyumu çalışması: Kantitatif araştırma raporu*. Sağlık Araştırmaları Departmanı, Türkiye.
- Jacoby, A. (1992). Epilepsy and the quality of everyday life: Findings from a study of people with well-controlled epilepsy. *Social Science & Medicine*, 34, 657–666.
- Kayani, P., & Goud, M. S. (2017). A prospective study to measure drug compliance in epilepsy patients. *Indian Journal of Pharmacy Practice*, 10(3), 207–215.
- Kobau, R., & DiIorio, C. (2003). Epilepsy self-management: A comparison of self-efficacy and outcome expectancy for medication adherence and lifestyle behaviors among people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 4(3), 217–225.
- Koponen, A., Sillanpää, U., Elfvingren, K., Nieminen, P., Uusitalo, A., Salo, M., Hiltunen, L., & Rantala, R. (2007). Social functioning and psychological well-being of young adults with epilepsy: A population-based, controlled study from Finland. *Epilepsia*, 48, 907–912.
- Krumholz, A., Wiebe, S., Gronseth, G. S., Gloss, D. S., Sanchez, A. M., Kabir, A. A., ... French, J. A. (2015). Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults. *Epilepsy Currents*, 15(3), 144–152.
- Lesser, R. P. (1996). Psychogenic seizures. *Neurology*, 46(6), 1499–1507.
- Liu, J., Liu, Z., Ding, H., & Yang, X. (2013). Adherence to treatment and influencing factors in a sample of Chinese epilepsy patients. *Epileptic Disorders*, 15(3), 289–294.
- Luga, O. A., & McGuire, M. J. (2014). Adherence and health care costs. *Risk Management and Healthcare Policy*, 7, 35–44.
- McEwan, L., Taylor, J., Casswell, M., Entwistle, R., Jacoby, K., Gorry, J., Jacoby, A., & Baker, G. A. (2007). Knowledge of and attitudes expressed toward epilepsy by carers of people with epilepsy: A UK perspective. *Epilepsy & Behavior*, 11, 13–19.
- Melikyan, E., Guekht, A., Milchakova, L., & Lebedeva, A. (2012). Health-related quality of life in Russian adults with epilepsy: The effect of sociodemographic and clinical factors. *Epilepsy & Behavior*, 25, 670–675.

- Miller, W. R., Bakas, T., & Buelow, J. M. (2014). Problems, needs, and useful strategies in older adults self-managing epilepsy: Implications for patient education and future intervention programs. *Epilepsy & Behavior*, 31, 25–30.
- Mollaoğlu, M., Durna, Z., & Bolayır, E. (2015). Türkiye’deki epilepsili hastalarda yaşam kalitesi ölçeği’nin (QOLIE-31) geçerlik ve güvenirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 52, 289–295.
- Morrell, M. J., Flynn, K. L., Done, S., et al. (2005). Sexual dysfunction, sex steroid hormone abnormalities, and depression in women with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*, 6, 360–365.
- Mutluay, F. K., Gündüz, A., Tekeoglu, A., Oğuz, S., & Yeni, S. N. (2016). Health-related quality of life in patients with epilepsy in Turkey. *Journal of Physical Therapy Science*, 28(1), 240–245.
- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine*, 353(5), 487–497.
- Oto, R., Apak, İ., Arslan, S., Yavuzlu, A., Altındağ, A., & Karaca, E. E. (2004). Epilepsinin psikososyal etkileri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 7, 210–214.
- Öge, E., & Baykan, B. (2011). *Nöroloji*. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Pimentel, J., Tojal, R., & Morgado, J. (2015). Epilepsy and physical exercise. *Seizure*, 25, 87–94.
- Pramuka, M., Hendrickson, R., Zinski, A., & Van Cott, A. C. (2007). A psychosocial self-management program for epilepsy: A randomized pilot study in adults. *Epilepsy & Behavior*, 11(4), 533–545.
- Raguraman, J., & Wadoo, O. (2006). Unravelling the psychological shadows of epilepsy. *JK-Practitioner*, 13, 248–250.
- Shahhamzeh, M., Harandy, T. F., Kabir, K., & Montazeri, A. (2016). Examination of the relationship between self-management and social stigma in epileptic patients of Iranian epilepsy association. *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 8(2S), 640–650.
- Soyuer, F., & Erdoğan, F. (2011). Fiziksel aktivite ve epilepsi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 20(1), 77–81.

- Suurmeijer, T. P., Reuvekamp, M. F., & Aldenkamp, B. P. (2001). Social functioning, psychological functioning, and quality of life in epilepsy. *Epilepsia*, 42(9), 1160–1168.
- Sweileh, W. M., Ihbesheh, M. S., Jarar, I. S., Taha, A. S., Sawalha, A. F., Zyoud, S. H., & Morisky, D. H. (2011). Self-reported medication adherence and treatment satisfaction in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 21(3), 301–305.
- Şenol, M. G., Gün, İ., Toğrol, E., Olgun, N., & Saraçoğlu, M. (2009). Epilepsi hastalarında antiepileptik ilaç tedavisine uyumu etkileyen etmenler. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 11, 21–31.
- Şenol, V., Soyuer, F., Arman, F., & Öztürk, A. (2007). Influence of fatigue, depression and demographic, socioeconomic and clinical variables on quality of life of patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 10, 96–104.
- Tlusta, E., Zarulova, J., Simko, J., Simkoc, J., Hojdikova, H., Salek, S., & Vlcek, J. (2009). Clinical and demographic characteristics predicting quality of life in patients with epilepsy in the Czech Republic: How this can influence practice. *Seizure*, 18(2), 85–90.
- Türk Nöroloji Derneği Çalışma Grubu. (2012). Epilepsi rehberi. In C. Aykut Bingöl (Ed.), *Türk Nöroloji Derneği rehber yayınları*. *Epilepsi*, 18(1), 26–38.
- Uysal, S., & Ercan, T. (2005). Epilepsi, spor ve psikososyal yaşam. *Türk Pediatri Arşivi*, 40, 68–71.
- Vossler, D. G., Weingarten, M., & Gidal, B. H. (2018). Summary of antiepileptic drugs available in the United States of America. *Epilepsy Currents*, 18(4 Suppl. 1), 1–26.
- Wagner, A. K., Bungay, K. M., Kosinski, M., Bromfield, E. B., & Ehrenberg, B. L. (1996). The health status of adults with epilepsy compared with that of people without chronic conditions. *Pharmacotherapy*, 16, 1–9.
- Warsi, A., Wang, P. S., LaValley, M. P., Avorn, J., & Solomon, D. H. (2004). Self-management education programs in chronic disease: A systematic review and methodological critique of the literature. *Archives of Internal Medicine*, 164(15), 1641–1649.

- Yaşar, H., Alay, S., Kendirli, T., Tekeli, H., Şenol, M. G., & Türker, T. (2014). Genç erkek epilepsi hastalarında yaşam ve uyku kalitesi. *Epilepsi*, 20(1), 17–22.
- Yeager, K. A., DiIorio, C., Shafer, P. O., McCarty, F., Letz, R., & Henry, T. (2005). The complexity of treatments for persons with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 7(4), 679–686.
- Yel, P., & Karadakovan, A. (2021). Epilepsi hastalarında tedaviye uyum ve etkileyen faktörler. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi (EGEHFD)*, 37(3), 223–228.
- Yeni, N., & Gürses, C. (2015). *Epilepsi çalışma grubu tanı ve tedavi rehberi*. Galenos Yayınevi.
- Yılmaz, F., & Yavuz Çolak, M. (2018). Evaluation of beliefs about medicines and medication adherence among elderly people with chronic diseases. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*, 3(2), 113–121.
- Zhao, Y., Wu, H., Li, J., Dong, Y., Liang, J., & Zhu, J. (2011). Quality of life and related factors in adult patients with epilepsy in China. *Epilepsy & Behavior*, 22(2), 376–379.

BÖLÜM 13

DELİRYUM VE HEMŞİRELİK GİRİŞİMLERİ

Öğr. Gör. Turgut ŞÖHRET¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18134446>

¹ Iğdır Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Iğdır, Türkiye. turgut.sohret@igdir.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-0414-0110

1. Giriş

Deliryum, özellikle hastanede yatan, ileri yaş grubunda yer alan ve cerrahi ya da yoğun bakım süreçlerinden geçen bireylerde sık görülen; akut başlangıçlı, dalgalı seyirli ve genellikle geri dönüşümlü bir bilişsel bozukluktur. Klinik uygulamada çoğu zaman geçici bir konfüzyon durumu olarak değerlendirilse de deliryum; artmış morbidite ve mortalite, uzamış hastanede kalış süresi, fonksiyonel kayıplar ve bakım maliyetlerinde artış ile ilişkilidir. Bu yönüyle deliryum, hasta güvenliği ve bakım kalitesi açısından önemli bir klinik sorun oluşturmaktadır (Kaya ve ark., 2013; Dönmez ve ark., 2007; Güner ve Geenen, 2007).

Yaşlanan nüfus, kronik hastalıkların artışı ve ileri cerrahi ve yoğun bakım uygulamalarının yaygınlaşması, deliryum görülme sıklığını giderek artırmaktadır. Özellikle yoğun bakım üniteleri ve cerrahi klinikler deliryum açısından yüksek riskli alanlar olarak öne çıkmaktadır. Buna karşın deliryumun hipoaktif formunun sıklıkla gözden kaçması ve belirtilerinin yaşlılık ya da altta yatan hastalıklara atfedilmesi, erken tanı ve etkili bakım girişimlerinin gecikmesine neden olabilmektedir (Güner ve Geenen, 2007; Çavdar ve ark., 2023).

Deliryumun büyük ölçüde önlenabilir olması, hemşirelik bakımının bu alandaki önemini artırmaktadır. Hemşireler; hastayı sürekli gözlem eden, risk faktörlerini erken dönemde belirleyen ve bilişsel değişiklikleri ilk fark eden sağlık profesyonelleri olarak deliryumun önlenmesi ve yönetiminde kilit bir rol üstlenmektedir. Kanıta dayalı hemşirelik girişimlerinin sistematik olarak uygulanması, deliryum insidansının ve şiddetinin azaltılmasında temel bir belirleyicidir (Koyuncu ve ark., 2020; Doğu ve Kaya, 2017; Temiz ve Aydın, 2021).

Bu bölümde deliryumun tanımı ve insidansı, etiyolojisi ve patofizyolojisi ele alınmakta; deliryumun önlenmesi ve yönetiminde hemşirelik girişimleri güncel literatür ışığında incelenmektedir. Amaç, hemşirelerin deliryum konusundaki bilgi ve farkındalığını artırmak ve klinik uygulamalara rehberlik edecek bir çerçeve sunmaktır.

2. Deliryum Tanımı ve İnsidansı

Akut beyin yetmezliği ya da akut konfüzyonel durum olarak da adlandırılan deliryum, ani başlangıçlı, dalgalı seyir gösteren ve genellikle geri dönüşümlü olan; dikkat, bilinç düzeyi ve bilişsel işlevlerde bozulma ile karakterize akut bir nöropsikiyatrik sendromdur (Özer ve ark., 2022; Mattison, 2020; Kaya ve ark., 2013). Deliryumda bireyin çevresel uyaranlara odaklanma, dikkati sürdürme ve yönlendirme yetisi belirgin biçimde azalır; buna bellek, algı, düşünce ve dil işlevlerinde bozulmalar eşlik edebilir. Saatler ya da günler içinde gelişen bu tablo, genellikle altta yatan tıbbi bir hastalık, cerrahi girişim, enfeksiyon, metabolik dengesizlikler veya ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkar ve belirtiler gün içinde dalgalanma eğilimi gösterir (Mattison, 2020; Kaya ve ark., 2013).

Deliryumun insidansı, hasta grubuna ve klinik ortama göre değişkenlik göstermektedir. Hastanede yatan genel hasta popülasyonunda deliryum insidansı yaklaşık %10–30 arasında bildirilirken, yoğun bakım ünitelerinde bu oran %50–80'e kadar çıkabilmektedir. Özellikle ileri yaşlı bireylerde, büyük cerrahi girişimler (özellikle kalça kırığı ve kardiyak cerrahi), yoğun bakım yatışı ve ciddi sistemik hastalık varlığında deliryum insidansı belirgin şekilde artmaktadır (Cömert, 2022; Wilson ve ark., 2020); bu durum, deliryumun erken tanı ve

önleyici yaklaşımlarla yönetilmesinin klinik sonuçlar açısından kritik önem taşıdığını göstermektedir.

3. Delirium Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Deliriumun etiyolojisi multifaktöriyel olup, genellikle birden fazla etkenin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan karmaşık bir klinik tabloyu yansıtır. Altta yatan nedenler çoğu zaman akut ve geri dönüşümlü olmakla birlikte, özellikle yaşlı ve kırılgan bireylerde kronik hastalıklar ve çevresel faktörlerle birlikte delirium gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır. Güncel yaklaşımlar deliriumu tek bir nedene indirgemekten ziyade, predispoza (hazırlayıcı) ve presipitan (tetikleyici) faktörlerin etkileşimi çerçevesinde ele almaktadır (Yüksel ve Uslu, 2022; Özer ve ark., 2022).

Predispozan faktörler, bireyin deliriuma yatkınlığını artıran, genellikle önceden var olan özelliklerdir. İleri yaş, delirium için en güçlü risk faktörlerinden biridir. Yaşlanmaya bağlı olarak beyin rezervinin azalması, nörotransmitter dengesinin bozulması ve santral sinir sisteminin stres faktörlerine karşı direncinin düşmesi delirium gelişimini kolaylaştırmaktadır. Demans, hafif bilişsel bozukluk, inme öyküsü ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklar delirium riskini anlamlı düzeyde artıran önemli predispozan etkenlerdir. Ayrıca duyuusal yetersizlikler (görme ve işitme kaybı), malnütrisyon, dehidratasyon, çoklu komorbidite varlığı ve fonksiyonel bağımlılık da deliriuma zemin hazırlayan faktörler arasında yer almaktadır (Özer ve ark., 2022; Ökdem, 2005; Cömert, 2022).

Presipitan faktörler ise deliryumu doğrudan başlatan, çoğunlukla akut gelişen durumlardır. Enfeksiyonlar deliryum etiolojisinde önemli bir yer tutar; özellikle üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni ve sepsis yaşlı hastalarda deliryumun en sık nedenleri arasında bildirilmektedir. Cerrahi girişimler ve anestezi uygulamaları da güçlü tetikleyici faktörlerdir. Postoperatif dönemde gelişen deliryum; cerrahinin büyüklüğü, operasyon süresi, kan kaybı, perioperatif hipotansiyon ve kullanılan anestezik ajanlarla yakından ilişkilidir. Özellikle kardiyak cerrahi, ortopedik cerrahiler ve büyük abdominal girişimler sonrası deliryum insidansının yüksek olduğu bilinmektedir (Özer ve ark., 2022; Ökdem, 2005; Cömert, 2022).

Metabolik ve fizyolojik bozukluklar deliryum etiolojisinde merkezi bir rol oynamaktadır. Hipoksi, hipoglisemi, hiperglisemi, elektrolit dengesizlikleri (özellikle sodyum, kalsiyum ve magnezyum bozuklukları), böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi durumlar beyin fonksiyonlarını doğrudan etkileyerek deliryuma yol açabilmektedir. Ateş, anemi ve ağrı gibi fizyolojik stres faktörleri de deliryum gelişimini kolaylaştıran önemli etmenlerdir. Özellikle yeterince kontrol altına alınmamış ağrının, santral sinir sistemi üzerinde stres oluşturduğu ve deliryum riskini artırdığı vurgulanmaktadır (Özer ve ark., 2022; Yüksel ve Uslu, 2022; Koyuncu ve ark., 2020).

İlaçlar ve madde kullanımı deliryum etiolojisinde en sık göz ardı edilen ancak son derece önemli faktörler arasındadır. Antikolinergik etkili ilaçlar, benzodiazepinler, opioid analjezikler, kortikosteroidler, antipsikotikler ve bazı antibiyotikler deliryum gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. Polifarmasi, özellikle yaşlı bireylerde, ilaç-ilac

etkileşimleri ve doz aşımı riskini artırarak deliryuma zemin hazırlamaktadır. Ayrıca alkol ve madde yoksunluğu, özellikle alkol yoksunluğu deliryumu (delirium tremens), etiyolojik açıdan ayrı ve klinik olarak ağır seyirli bir tablo olarak değerlendirilmektedir (Cömert, 2022; Özer ve ark., 2022; Koyuncu ve ark., 2020).

Çevresel ve psikososyal faktörler de deliriumun ortaya çıkışında önemli bir rol oynamaktadır. Yoğun bakım üniteleri ve ameliyathaneler gibi yüksek teknoloji, gürültü ve ışık düzeni bozulmuş ortamlar; hastalarda uyku-uyanıklık döngüsünün bozulmasına ve duyuşal aşırı yüklenmeye ya da yoksunluğa neden olabilmektedir. Sosyal izolasyon, yakınlarından ayrılma, oryantasyon sağlayıcı uyaranların eksikliği ve sürekli yatak istirahati gibi faktörler delirium riskini artırmaktadır. Özellikle yoğun bakım deliryumu, çevresel stresörlerin etiyolojideki belirleyici rolünü açıkça ortaya koymaktadır (Cömert, 2022; Ersoy ve ark., 2023; Ulus ve Durmaz, 2022).

Delirium, tek bir nedene bağlı olarak ortaya çıkan bir durumdan ziyade; bireysel yatkınlıklar ile akut tıbbi, cerrahi, farmakolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda gelişen kompleks bir sendromdur. Bu çok boyutlu etiyolojik yapı, deliriumun önlenmesi ve yönetiminde bütüncül, disiplinler arası ve bireye özgü yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

4. Deliriumun Patofizyolojisi

Deliriumun patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, güncel literatür deliriumun tek bir mekanizma ile değil; nörotransmitter dengesizlikleri, nöroinflamasyon, oksidatif stres, beyin

enerji metabolizmasındaki bozulmalar ve serebral perfüzyon değişikliklerinin birlikte rol aldığı çok boyutlu bir süreç sonucu geliştiğini göstermektedir. Bu mekanizmalar, özellikle yaşlanma, bilişsel rezerv azalması ve altta yatan nörolojik hastalık varlığında daha belirgin hale gelmektedir (Smith ve ark., 2024).

Deliryum patofizyolojisinde en yaygın kabul gören mekanizmalardan biri nörotransmitter dengesizliği hipotezidir. Bu hipoteze göre deliryum gelişiminde özellikle asetilkolin düzeylerinde azalma merkezi bir rol oynamaktadır. Asetilkolin; dikkat, öğrenme, bellek ve bilinç düzeyinin sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir. Hipoksi, hipoglisemi, enfeksiyonlar ve antikolinerjik etkili ilaçlar asetilkolin sentezini ve salınımını azaltarak bilişsel işlevlerde ani bozulmalara yol açabilmektedir. Buna karşılık dopamin aktivitesindeki artışın ajitasyon, psikomotor huzursuzluk, halüsinasyon ve hezeyanlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Asetilkolin azalması ile dopamin artışı arasındaki dengenin bozulması, deliryumun klinik belirtilerinin ortaya çıkmasında temel bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (Wilson ve ark., 2020; Mckay ve ark., 2023).

Nöroinflamasyon hipotezi, deliryum patofizyolojisinin anlaşılmasında giderek önem kazanmaktadır. Enfeksiyon, cerrahi travma veya sistemik inflamatuvar yanıt durumlarında periferik olarak salınan proinflamatuvar sitokinler, kan-beyin bariyerini geçerek ya da dolaylı yollarla merkezi sinir sistemini etkileyebilmektedir. Bu sitokinler mikrogial hücreleri aktive ederek beyin içinde inflamatuvar yanıtı tetikler ve sinaptik iletimi bozar. Yaşlı bireylerde kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin artmış olması, nöroinflamatuvar sürecin daha belirgin

yaşanmasına ve deliryum gelişiminin kolaylaşmasına neden olmaktadır (Wilson ve ark., 2020; Gunther ve ark., 2008; Echeverría ve ark., 2022).

Deliryum patofizyolojisinde oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon da önemli bir yer tutmaktadır. Hipoksi, anemi, sepsis ve metabolik bozukluklar gibi durumlarda reaktif oksijen türlerinin artışı, nöronal hasara ve hücrel enerji üretiminde azalmaya yol açmaktadır. Mitokondriyal fonksiyonların bozulması, nöronların enerji gereksinimini karşılayamamasına ve beyin metabolizmasının akut olarak etkilenmesine neden olur. Bu durum, özellikle dikkat ve bilinç düzeyi gibi yüksek enerji gereksinimi olan bilişsel süreçlerde belirgin bozulmalarla sonuçlanmaktadır (Smith ve ark., 2024; Wilson ve ark., 2020; MacLulich ve ark., 2008; Echeverría ve ark., 2022).

Serebral perfüzyon ve mikrosirkülasyon bozuklukları, deliryumun patofizyolojisinde rol oynayan bir diğer önemli mekanizmadır. Hipotansiyon, dehidratasyon, kalp yetmezliği ve sepsis gibi durumlar beyin kan akımını azaltarak nöronal fonksiyonları olumsuz etkileyebilmektedir. Beynin otoregülasyon mekanizmalarının bozulması, özellikle yaşlı ve vasküler hastalığı olan bireylerde deliryum gelişme riskini artırmaktadır. Geçici ve bölgesel hipoperfüzyon alanları, bilinç ve bilişsel işlevlerde dalgalı bozulmalarla kendini gösterebilmektedir (MacLulich ve ark., 2008; Ada ve ark., 2025).

Deliryum patofizyolojisinde nöroendokrin yanıt ve stres mekanizmaları da dikkate alınmaktadır. Akut hastalık ve cerrahi stres durumlarında nöroendokrin aktivasyonu artmakta ve kortizol düzeyleri yükselmektedir. Uzun süreli veya aşırı kortizol salınımı, hipokampus başta olmak üzere bilişsel işlevlerle ilişkili beyin bölgelerinde nöronal

fonksiyonları olumsuz etkileyebilmektedir. Bu durum bellek, dikkat ve öğrenme süreçlerinde bozulmalara yol açarak deliryum gelişimine katkı sağlamaktadır (Devlin ve ark., 2018; Omran, 2024; Echeverría ve ark., 2022).

Sirkadiyen ritim ve melatonin salınımındaki bozukluklar da deliryum patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle yoğun bakım ortamlarında ışık düzeninin bozulması, gürültü, sık müdahaleler ve uyku bölünmeleri melatonin salınımını baskılamakta ve uyku-uyanıklık döngüsünü bozabilmektedir. Bu durum, bilinç düzeyinde dalgalanmalar ve algısal bozukluklarla karakterize deliryum tablosunun ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (Maldonado, 2018; Ulus ve Durmaz Eder, 2022; Koyuncu ve ark., 2020).

Özetle deliryumun patofizyolojisi; nörotransmitter dengesizlikleri, inflamatuvar süreçler, oksidatif stres, serebral perfüzyon bozuklukları, nöroendokrin yanıtlar ve sirkadiyen ritim bozukluklarının bir araya geldiği karmaşık ve çok boyutlu bir süreçtir. Bu çoklu mekanizmalar, deliryumun heterojen klinik görünümünü ve özellikle kırılgan hasta gruplarında neden daha sık ve ağır seyrettiğini açıklamaktadır.

5. Deliryum Önlenmesi Ve Hemşirelik Girişimleri

Deliryum, hastanede yatış sürecinde morbidite ve mortaliteyi artıran, hastanede kalış süresini uzatan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir klinik sendromdur. Deliryumun büyük ölçüde önlenebilir olması, hemşirelik bakımının bu alandaki kritik rolünü ortaya koymaktadır. Önleme ve yönetim sürecinde hemşireler; hastayı sürekli gözlem eden, erken belirtileri fark eden ve çok yönlü girişimleri

uygulayan temel sağlık profesyonelleridir. Deliryumun önlenmesine yönelik hemşirelik girişimleri, bireyin risk faktörlerinin belirlenmesi, çevresel düzenlemeler, fizyolojik gereksinimlerin karşılanması ve psikososyal destek sağlanması gibi çok boyutlu yaklaşımları içermektedir (Doğu ve Kaya, 2017; Echeveria ve ark., 2022).

Deliryumun önlenmesinde ilk ve en önemli adım risk değerlendirmesidir. Hemşireler, özellikle ileri yaş, bilişsel bozukluk, demans öyküsü, enfeksiyon, cerrahi girişim, yoğun bakım yatışı, polifarmasi ve duyuşsal yetersizlikler gibi deliryum için bilinen risk faktörlerini sistematik biçimde değerlendirmelidir. Hastanın yatış anından itibaren düzenli aralıklarla bilişsel durumunun izlenmesi, deliryumun erken dönemde tanınmasını ve önleyici girişimlerin zamanında uygulanmasını sağlar. Bu kapsamda, klinik uygulamada geçerliliği kanıtlanmış tarama araçlarının kullanılması hemşirelik bakımının etkinliğini artırmaktadır (Karadaş ve Özdemir, 2019; Szewczak ve ark., 2025).

Oryantasyonun desteklenmesi, deliryumun önlenmesinde temel hemşirelik uygulamalarından biridir. Hastanın zaman, yer ve kişi yöneliminin korunması amacıyla bulunduğu ortamın tanıdık hale getirilmesi, saat ve takvim gibi oryantasyon araçlarının görünür şekilde yerleştirilmesi önemlidir. Hemşireler, hasta ile her etkileşimde kendilerini tanıtmalı, hastaya nerede olduğunu ve hangi gün olduğunu hatırlatmalıdır. Özellikle yoğun bakım ve postoperatif dönemlerde, bu tür basit ancak etkili girişimler deliryum riskini anlamlı ölçüde azaltabilmektedir (Karadaş ve Özdemir, 2019; Kılıç ve Kav, 2022; Yüksel ve Uslu, 2022).

Çevresel düzenlemeler, deliryumun önlenmesinde önemli bir yer tutar. Gürültünün azaltılması, uygun aydınlatmanın sağlanması ve gece-gündüz ayrımının korunması uyku-uyanıklık döngüsünün sürdürülmesine katkı sağlar. Gece saatlerinde gereksiz girişimlerin sınırlandırılması, ışıkların azaltılması ve mümkün olduğunca kesintisiz uyku ortamının sağlanması hemşirelik bakımının önemli bir parçasıdır. Aynı zamanda hastanın sık sık oda veya yatak değiştirmesinden kaçınılması, çevresel istikrarın korunması açısından önem taşır (Karadaş ve Özdemir, 2019; Kılıç ve Kav, 2022).

Fizyolojik gereksinimlerin karşılanması, deliryumun önlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. Hemşireler; yeterli oksijenlenmenin sağlanması, sıvı-elektrolit dengesinin korunması, beslenme durumunun izlenmesi ve ağrının etkin biçimde kontrol edilmesinden sorumludur. Hipoksi, dehidratasyon, hipoglisemi ve elektrolit dengesizlikleri gibi durumlar deliryumun sık nedenleri arasında yer aldığından, bu fizyolojik parametrelerin yakından izlenmesi ve erken müdahale edilmesi büyük önem taşır. Özellikle ağrı değerlendirmesinin düzenli olarak yapılması ve uygun analjezik yaklaşımların uygulanması, deliryum riskini azaltan temel girişimlerdenidir (Yüksel ve Uslu, 2022; Öztürk Birge ve Tel Aydın, 2017; Szewczak ve ark., 2025).

İlaç yönetimi, deliryumun önlenmesinde hemşirelik bakımının kritik bileşenlerinden biridir. Polifarmasi ve antikolinergik etkili ilaçlar, benzodiazepinler ve opioidler deliryum riskini artırabilmektedir. Hemşireler, hastanın kullandığı ilaçları dikkatle izlemeli, olası yan etkileri ve etkileşimleri değerlendirmeli ve şüpheli durumlarda sağlık ekibini bilgilendirmelidir. Gereksiz sedatif kullanımının önlenmesi ve

ilaçların en düşük etkili dozda uygulanması deliryum riskinin azaltılmasına katkı sağlar (Karadaş ve Özdemir, 2019; Yüksel ve Uslu, 2022).

Duyusal yetersizliklerin giderilmesi, deliryumun önlenmesinde sıklıkla ihmal edilen ancak etkili bir girişimdir. Görme ve işitme kaybı olan hastalarda gözlük, işitme cihazı gibi yardımcı araçların erişilebilir olması sağlanmalıdır. Duyusal yoksunluk ya da aşırı uyarılma, hastanın algısal bütünlüğünü bozarak deliryum gelişimini kolaylaştırabilir. Bu nedenle hemşireler, duysal uyarıları dengeli biçimde düzenlemelidir (Yüksel ve Uslu, 2022; Öztürk Birge ve Tel Aydın, 2017; Koyuncu ve ark., 2020).

Erken mobilizasyon ve fiziksel aktivitenin desteklenmesi, deliryumun önlenmesine yönelik önemli hemşirelik girişimlerindendir. Uzun süreli yatak istirahati, kas gücü kaybı ve sirkadiyen ritim bozukluklarına yol açarak deliryum riskini artırabilir. Hastanın klinik durumu elverdiği ölçüde erken dönemde mobilize edilmesi, günlük yaşam aktivitelerine katılımının desteklenmesi ve pasif ya da aktif egzersizlerin uygulanması deliryumun önlenmesine katkı sağlar (Nydahl ve ark., 2023; Koyuncu ve ark., 2020).

Aile katılımının sağlanması, deliryumun önlenmesinde önemli bir psikososyal destek unsurudur. Aile üyelerinin hastayı ziyaret etmesi, tanıdık sesler ve yüzler aracılığıyla hastanın kendini güvende hissetmesini sağlar. Hemşireler, aileyi deliryum belirtileri konusunda bilgilendirerek erken farkındalık oluşmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca aile üyelerinin oryantasyon sürecine aktif olarak katılması, hemşirelik

bakımını güçlendiren bir unsurdur (Kılıç ve Kav, 2022; Kılıç ve ark., 2022; Koyuncu ve ark., 2020).

Deliryum gelişmiş hastalarda hemşirelik girişimleri, hasta güvenliğinin sağlanması ve belirtilerin şiddetinin azaltılmasına odaklanmalıdır. Ajitasyon ve bilinç bulanıklığı olan hastalarda düşme riskinin azaltılması, invaziv girişimlerin güvenliğinin sağlanması ve gerekmedikçe fiziksel kısıtlamalardan kaçınılması önemlidir. Fiziksel kısıtlamaların deliryumu ağırlaştırabileceği göz önünde bulundurularak, bu uygulamalar son çare olarak ve kısa süreli kullanılmalıdır (Kılıç ve Kav, 2022; Yüksel ve Uslu, 2022; Koyuncu ve ark., 2020).

Kısacası deliryumun önlenmesi ve yönetiminde hemşirelik girişimleri; erken risk değerlendirmesi, çevresel ve fizyolojik düzenlemeler, ilaç yönetimi, oryantasyonun desteklenmesi, aile katılımı ve hasta güvenliğinin sağlanmasını kapsayan bütüncül bir yaklaşımı gerektirmektedir. Hemşirelerin deliryum konusundaki bilgi ve farkındalığının artırılması, kanıta dayalı hemşirelik girişimlerinin sistematik olarak uygulanması ve ekip içi iş birliğinin güçlendirilmesi, deliryumun sıklığını ve olumsuz sonuçlarını azaltmada temel belirleyiciler arasında yer almaktadır.

6. Sonuç

Sonuç olarak, deliryumun önlenmesi ve yönetimi, bireyin fizyolojik, psikososyal ve çevresel gereksinimlerini kapsayan bütüncül bir bakım yaklaşımını gerektirir. Risk değerlendirmesi, oryantasyonun desteklenmesi, çevresel düzenlemeler, uygun ilaç yönetimi, erken mobilizasyon ve aile katılımını içeren hemşirelik girişimleri, deliryum

insidansı ve şiddetinin azaltılmasında etkilidir. Hemşirelerin bilgi ve farkındalığının artırılması ile kanıta dayalı uygulamaların ekip iş birliği içinde hayata geçirilmesi, hasta güvenliğini güçlendirerek deliryuma bağlı olumsuz sonuçların önlenmesine katkı sağlar.

KAYNAKÇA

- Ada, N., Kılıç, E., & Aktaş, Y. Y. (2025). Yoğun bakım hastasında deliryum yönetiminde hemşirelik bakımı: Kanıta dayalı uygulamalar. *Doğu Karadeniz Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(2), 191–204.
- Cömert, B. (2022). Yoğun bakımda deliryum. 5. *Ulusal İç Hastalıkları Kongresi*, 2–5 Haziran 2022, Antalya, Türkiye.
- Çavdar, S., Aygör, H. E., & Akçiçek, F. (2023). Deliryum. *Türkiye Klinikleri Geriatrics – Special Topics*, 9(1), 30–36.
- Devlin, J. W., Skrobik, Y., Gélinas, C., Needham, D. M., Slooter, A. J. C., Pandharipande, P. P., Watson, P. L., & Alhazzani, W. (2018). Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Critical Care Medicine*, 46(9), e825–e873.
- Doğu, Ö., & Kaya, H. (2017). Yoğun bakımda deliryum ve hemşirelik bakımı. *Journal of Human Rhythm*, 3(2), 80–84.
- Dönmez, M. C., Gündoğar, D., & Demirci, S. (2007). Deliryum: Nedenleri ve klinik yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 27(5), 718–724.
- Echeverría, M. D. L. R., Schoo, C., Paul, M., & Doerr, C. (2022). Delirium (Nursing). In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
- Ersoy, S., Koç, Ş. Ö., & Topuz, S. (2023). Deliryum durumu ve yoğun bakım ünitelerinde hemşirelik bakımı. In P. Karakurt (Ed.), *Sağlık bilimleri araştırmaları: Hemşirelik ve ebelik-III* (pp. 85–98). Özgür Yayınları.
- Gunther, M. L., Morandi, A., & Ely, E. W. (2008). Pathophysiology of delirium in the intensive care unit. *Critical Care Clinics*, 24(1), 45–65.
- Güner, P., & Geenen, O. (2007). Atlanması kolay bir bozukluk: Deliryum. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 11(1), 37–46.
- Karadaş, C., & Özdemir, L. (2019). Deliryumun yönetiminde farmakolojik olmayan yaklaşımlar ve hemşirenin sorumlulukları. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 10(2), 137–142.
- Kaya, E., Sönmez, S., & Barlas, F. (2013). Deliryum. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 29(Ek sayı 2), 70–74.

- Kılıç, G., & Kav, S. (2022). Deliryumun önlenmesinde çok bileşenli farmakolojik olmayan hemşirelik müdahaleleri. *Türk Hemşireler Derneği Dergisi*, 3(1), 71–80.
- Kılıç, G., Kav, S., & Çevik, B. (2022). Yoğun bakım ünitelerinde deliryumun kanıta dayalı olarak değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 15(2), 227–232.
- Koyuncu, A., Yava, A., & Pehlivan, K. (2020). Hastane kaynaklı deliryumun önlenmesi ve yönetimine yönelik kanıtlar. In A. Yava & A. Koyuncu (Eds.), *Hemşirelikte kanıttan kliniğe uygulama önerileri* (1. baskı, ss. 227–242). Nobel Tıp Kitabevleri.
- MacLulich, A. M., Ferguson, K. J., Miller, T., de Rooij, S. E., & Cunningham, C. (2008). Unravelling the pathophysiology of delirium: A focus on the role of aberrant stress responses. *Journal of Psychosomatic Research*, 65(3), 229–238.
- Maldonado, J. R. (2018). Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(11), 1428–1457.
- Mattison, M. L. (2020). Delirium. *Annals of Internal Medicine*, 173(7), ITC49–ITC64.
- McKay, T. B., Khawaja, Z. Q., Freedman, I. G., Turco, I., Wiredu, K., Colecchi, T., & Akeju, O. (2023). Exploring the pathophysiology of delirium: An overview of biomarker studies, animal models, and tissue-engineered models. *Anesthesia & Analgesia*, 137(6), 1186–1197.
- Nydahl, P., Jeitziner, M. M., Vater, V., Sivarajah, S., Howroyd, F., McWilliams, D., & Osterbrink, J. (2023). Early mobilisation for prevention and treatment of delirium in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Intensive and Critical Care Nursing*, 74, 103334.
- Omran, A. (2024). Analysis of nutritional effects and other risk factors for the development of postoperative delirium in patients undergoing coronary arterial bypass grafting: A retrospective secondary analysis. *[Yayımlanmamış çalışma]*.
- Ökdem, F. Ş. (2005). Deliryum. *Kriz Dergisi*, 13(1), 33–45.
- Özer, K. B., Ulusoy, Z. G., Kanlı, İ., & Tamam, L. (2021). Deliryum. *Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi*, 1(2), 61–68.

- Öztürk Birge, A., & Tel Aydın, H. (2017). The effect of nonpharmacological training on delirium identification and intervention strategies of intensive care nurses. *Intensive and Critical Care Nursing*, 41, 33–42.
- Smith, C. J., Hodge, D., Harrison, F. E., & Roberson, S. W. (2024). The pathophysiology and biomarkers of delirium. In *Seminars in Neurology*. Thieme Medical Publishers.
- Szewczak, A., Siwicka, D., Klukow, J., Czerwik-Marcinkowska, J., & Zmorzynski, S. (2025). Clinical nursing management of adult patients with delirium in a hospital setting: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 14(22), 8113.
- Temiz, Z., & Aydın, A. S. (2021). Yoğun bakım hemşirelerinin deliryum bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi*, 13(4), 751–758.
- Ulus, M., & Durmaz Eder, A. (2022). Açık kalp cerrahisi sonrası yoğun bakım hastalarında deliryumun önlenmesi. *Kalp ve Damar Hastalıkları Dergisi (KVHD)*, 13(30), 43–49.
- Wilson, J. E., Mart, M. F., Cunningham, C., Shehabi, Y., Girard, T. D., MacLulich, A. M., & Ely, E. W. (2020). Delirium. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 90.
- Yüksel, S., & Uslu, A. (2022). Deliryum ve ajitasyonda kanıta dayalı bakım. In Y. Y. Sayın & H. H. Cengiz (Eds.), *Yoğun bakım hemşireliği: Erişkin temel sorunları ve kanıta dayalı bakım* (1. baskı, ss. 261–288). Alter Yayıncılık.

BÖLÜM 14

KEDİLERDE HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ: PATOGENEZİ, TANISI VE İNSAN KARDİYOMİYOPATİSİ İÇİN MODEL OLARAK KULLANIMI

Dr. Özge SİDEKLİ^{1,2}

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18134550>

¹ Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Burdur, Türkiye. ozgesidekli@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-4891-1968

² Royal Veterinary College, Hatfield, UK. osidekli@rvc.ac.uk, Orcid ID: 0000-0002-4891-1968

1.Giriş

Hipertrofik kardiyomiyopati (HCM), hem insan hem de kedi popülasyonlarında en sık karşılaşılan kalıtsal kardiyomiyopatilerden biri olup, temel olarak sol ventrikül miyokardının açıklanamayan kalınlaşması ile karakterizedir (McKenna ve Judge, 2021). İnsanlarda prevalansın yaklaşık 1/500 olduğu bildirilmektedir; buna karşılık kedilerde hastalığın görülme sıklığı özellikle ileri yaş gruplarında belirgin biçimde artmakta ve bazı çalışmalarda bu oranın 1/7'ye kadar yükseldiği rapor edilmektedir (McKenna ve Judge, 2021; Paige ve ark., 2009). Kedilerde HCM, klinik seyri sırasında konjestif kalp yetmezliği, aort tromboembolisi ve ani kardiyak ölüm gibi ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir; bu durum hastalığın morbidite ve mortalite yükünü önemli ölçüde artırmaktadır. Buna karşın, kedilerde HCM'nin yaygınlığına rağmen hastalığın doğal seyrini kökten değiştirebilen küratif bir tedavi seçeneğinin henüz bulunmaması, HCM'nin genetik altyapısının, hücresel patogenezinin ve altta yatan moleküler mekanizmalarının daha ayrıntılı biçimde aydınlatılmasına yönelik araştırmaların önemini artırmaktadır.

HCM patogenezinin merkezinde, kardiyak kasılmayı düzenleyen sarkomer yapıları ve kalsiyum işleyiş mekanizmalarındaki bozulmalar yer alır (Gaddamedi ve ark., 2023; Kaplan ve ark., 2023). Normalde ventriküler kasılma, L-tipi kalsiyum kanallarından (LTCC) hücre içine giren Ca^{2+} ile başlar ve bu giriş, sarkoplazmik retikulumdaki ryanodin reseptörlerinin (RyR2) açılmasını tetikleyerek kalsiyum kaynaklı kalsiyum salınımı (CICR) sürecini oluşturur (Scoote ve ark., 2002). Sarkomer düzeyinde Ca^{2+} , troponin kompleksine bağlanarak

tropomiyozinin konformasyonunu değiştirir ve aktin-miyozin etkileşimini başlatır; bu süreç ATP hidrolizi eşliğinde kasılmanın gerçekleşmesini sağlar. Diyastolde ise Ca^{2+} büyük oranda SERCA2a pompası aracılığıyla sarkoplazmik retikuluma geri alınır; geri kalan kısmı ise $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ değiştiricisi (NCX) yoluyla hücre dışına taşınır. Bu hassas döngü, hem kasılmanın gücü hem de gevşemenin etkinliği açısından kritik öneme sahiptir (Sutanto ve ark., 2020).

HCM'de sarkomer proteinlerindeki yapısal veya fonksiyonel bozukluklar, bu Ca^{2+} döngüsünün dengesini değiştirerek artmış miyofilament Ca^{2+} duyarlılığı, hiperkontraktilite ve diyastolik gevşeme kusuru ile sonuçlanır (Marian ve Braunwald, 2017). Hücresel düzeyde ortaya çıkan bu anormal kasılma davranışı, zamanla kardiyomiyosit hipertrofisine, enerji tüketiminde artışa, mitokondriyal stres yanıtlarının aktive olmasına ve interstisyel fibrozis gelişimine yol açar. Histolojik olarak hem kedilerde hem de insanlarda görülen miyofiber disarray, kollajen birikimi, kapiller yoğunluk azalması ve ventrikül duvarının sertleşmesi gibi bulgular, bozulmuş Ca^{2+} işleyişinin ve artmış sarkomer stresinin uzun dönem sonuçlarını yansıtır (Cheng ve ark., 2023; Marian ve Braunwald, 2017). Bu mekanizmalar sonucunda kedilerde gelişen hipertrofi, primer sol ventrikül miyokard kalınlaşması şeklinde tanımlanır (Luis Fuentes ve ark., 2020). Kedilerde gözlenen bu biyolojik ve klinik özelliklerin insan HCM'si ile dikkate değer ölçüde benzerlik göstermesi, kedilerin hastalığın doğal seyrini ve moleküler temellerini incelemek için yüksek translasyonel değere sahip bir model olarak kabul edilmesine zemin hazırlamıştır (Freeman ve ark., 2017). Bu bölümde, önce kedilerde HCM'nin klinik, patolojik ve tanısal özellikleri ele

alınacak; ardından insan HCM'sinin temel hatları özetlenecek ve son olarak kedilerin insan kardiyomiyopatisi için neden ideal bir translasyonel model olduğu tartışılacaktır.

2. Kedilerde Hipertrofik Kardiyomiyopati

Kedilerde hipertrofik kardiyomiyopati (HCM), başka bir sistemik hastalıkla açıklanamayan sol ventrikül miyokardiyal hipertrofisi ile karakterizedir ve dünya genelinde en yaygın görülen kedi kalp hastalığıdır (Luis Fuentes ve ark., 2020). Klinik olarak hem sessiz seyreden hem de ciddi komplikasyonlarla ortaya çıkan geniş bir varyasyon gösterir. Prevalansın genel kedi popülasyonunda %10–15 civarında olduğu bildirilmektedir (Payne ve ark., 2015). HCM tanısı alan kedilerin büyük çoğunluğunu safkan olmayan kısa, uzun veya orta tüylü ev kedileri (DSH, DLH, DMH) oluşturmaktadır (McGrath ve ark., 2021; Payne ve ark., 2015). Bununla birlikte Maine Coon, Ragdoll, British Shorthair, Persian, Bengal, Sphynx, Norwegian Forest ve Birman ırkları da yüksek riskli ırklar olarak değerlendirilmektedir (Payne ve ark., 2010; Payne ve ark., 2013; Rush ve ark., 2002; Trehieu-Sechi ve ark., 2012). Ayrıca ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek vücut kondisyon skoru ve kalp üfürümü varlığı HCM ile güçlü şekilde ilişkilidir. Özellikle yaş önemli bir risk faktörüdür; geniş bir popülasyon çalışmasında 9 yaş ve üzerindeki kedilerin yaklaşık %29'unda HCM tespit edilmiştir (Payne ve ark., 2015).

Klinik açıdan HCM, sol ventrikül duvarının kalınlaşmasına ve bunun sonucunda diyastolik dolumun bozulmasına yol açar. Hastalığın seyrinde konjestif kalp yetmezliği (KY), arteriyel tromboembolizm (ATE) ve ani ölüm önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer

alır (Dickson ve ark., 2018; Fox ve ark., 2018; Freeman ve ark., 2017). Birçok kediye, kalp üfürümünün saptanması sonrasında yapılan ileri incelemelerle HCM tanısı konulsa da, hastalığa sahip kedilerin yaklaşık beşte birinde herhangi bir üfürüm tespit edilemeyebilmektedir (Paige ve ark., 2009).

Aşağıdaki alt başlıklarda, kedilerde HCM'nin patogenezi, tanısı, klinik bulguları ve tedavi yaklaşımları ayrıntılı şekilde incelenecektir.

2.1 Kedilerde HCM Patogenezi

Kedilerde HCM patogenezinin merkezinde, tıpkı insan HCM'sinde olduğu gibi, sarkomer proteinlerini etkileyen moleküler bozukluklar ve bunlara bağlı hücresel yanıtlar yer alır (Gaddamedi ve ark., 2023; Kaplan ve ark., 2023). Genetik altyapı HCM gelişiminde önemli bir rol oynar. Kedilerde bugüne kadar yalnızca beş varyant tanımlanmış; bunlardan sadece üçü güçlü nedensellik kanıtına sahiptir. Bu mutasyonlar arasında Maine Coon ırkında bildirilen MYBPC3-A31P, Ragdoll ırkıyla ilişkili MYBPC3-R820W (Meurs ve ark., 2005, 2007) ve bir evcil kısa tüylü kedide tanımlanan MYH7 p.Glu1883Lys (Schipper ve ark., 2019) yer almaktadır. Buna karşılık, TNNT2 geninin intronik c.95-108G>A varyantının HCM ile bağlantılı olmadığı gösterilmiştir (McNamara ve ark., 2020). ALMS1 p.G3376R varyantı ise Sphynx kedilerinde tartışmalı olup, bazı çalışmalarda ilişkiyi destekleyen kanıtlar bulunsa da nedenselliği net değildir (Meurs ve ark., 2021). Safkan olmayan kedilerde kesin bir tek gen ilişkisi saptanmamış olmasına rağmen (O'Donnell ve ark., 2021), fenotipin genetik temelli olduğu güçlü şekilde düşünülmektedir.

Miyokardiyal hipertrofiye eşlik eden önemli bir süreç fibrozis oluşumudur. Kardiyomiyosit stresine bağlı olarak aktive olan fibroblastlar, interstisyel alanda kollajen birikimine yol açar (Namboodiri ve Francis, 2010; Palyam ve ark., 2022). Bu fibrotik yapı hem diyastol sırasında ventrikülün gevşemesini engeller hem de elektriksel iletinin heterojenleşmesine neden olarak aritmi riskini artırır. Fibrozis, hem kedilerde hem de insanlarda hastalığın ilerlemesini belirleyen ana patolojik değişikliklerden biridir (Marian ve Braunwald, 2017).

Bir diğer önemli mekanizma mikrovasküler disfonksiyondur (Rodríguez ve ark., 2022). Hipertrofik miyokardda artmış oksijen ihtiyacı ile küçük damar düzeyinde perfüzyon azalması arasında dengesizlik oluşur. Bu durum kardiyomiyositlerde kronik hipoksiye, enerji metabolizmasında bozulmaya ve sonuç olarak hücrel stres yanıtlarının artmasına yol açar. Enerji üretimi açısından mitokondriyal işlev bozukluğu ve ATP tüketiminin artması, kedilerde de HCM patofizyolojisinin temel bileşenlerindendir.

Kalsiyum işleyişindeki bozukluklar patogenezin bir başka yapısal parçasıdır (Kaplan ve ark., 2023). Sarkoplazmik retikulumdan aşırı kalsiyum salınımı veya diyastolde kalsiyum geri alımının yetersiz olması, kardiyomiyositlerin gevşeme fazını bozar ve diyastolik disfonksiyonun ortaya çıkmasına katkıda bulunur (Deraz ve ark., 2023). Kedilerde erken dönemde gözlenen ventriküler sertlik artışı, büyük ölçüde bu hücrel süreçlerle ilişkilidir.

Transkriptomik çalışmalar (Gao ve ark., 2020; Liu ve ark., 2019; Malgija ve ark., 2018; Joshua ve ark., 2023), HCM gelişiminin yalnızca yapısal

proteinlerdeki değişikliklerle sınırlı olmadığını; aynı zamanda gen ekspresyonunun düzenlenmesinde görev alan mekanizmaların, özellikle uzun kodlamayan RNA'ların (lncRNA'ların), hastalıkta önemli rol oynadığını göstermektedir (Cai ve ark., 2019; Shahzadi ve ark., 2021). lncRNA'lar, protein kodlamayan ve uzunluğu ≥ 200 nükleotid olan geniş bir transkript sınıfıdır (Mattick ve Rinn, 2015). Bu moleküllerin fibrozis, inflamasyon, kalsiyum işleyişi ve hücrel stres yanıtlarını düzenleyen genlerle etkileşim içinde olduğu düşünülmektedir.

Tüm bu mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde, kedilerde HCM'nin genetik duyarlılık, hücrel stres ve yapısal yeniden şekillenmenin birleşiminden oluşan progresif bir süreç olduğu görülmektedir. Patogenezin insanlardaki HCM ile büyük ölçüde benzerlik göstermesi, kedileri doğal ve translasyonel değeri yüksek bir model hâline getirmektedir.

2.2 Kedilerde HCM Tanısı

Kedilerde hipertrofik kardiyomiyopati, sıklıkla uzun süre asemptomatik seyretmesi ve klinik bulguların geç dönemde ortaya çıkması nedeniyle tanısal açıdan önemli güçlükler içermektedir; bu durum hastalığın ancak ileri evrede veya komplikasyon geliştiğinde fark edilmesine yol açabilmektedir (Paige ve ark., 2009; Luis Fuentes ve ark., 2020).

Ekokardiyografi, kedilerde HCM'nin altın standart tanı yöntemidir (Luis Fuentes ve ark., 2020). En kritik ölçüt, diyastol sonunda sol ventrikül serbest duvarının (LVFW) veya interventriküler septumun kalınlaşmasıdır. Genel olarak, 6 mm'nin üzerindeki duvar kalınlığı HCM ile uyumlu kabul edilirken, 5,5–6,0 mm aralığı “eşik bölge” olarak

değerlendirilir ve yakın takip gerektirir (Luis Fuentes ve ark., 2020). Bu değerlendirme yapılırken sistemik hipertansiyon, hipertiroidizm ve diğer sekonder hipertrofi nedenlerinin dışlanması zorunludur; aksi takdirde ortaya çıkan hipertrofik fenotip primer HCM'yi taklit edebilir (Luis Fuentes ve ark., 2020; Kittleson, 2021).

Ekokardiyografide asimetrik sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik fonksiyon bozukluğu, sol atriyum dilatasyonu ve bazı olgularda sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu (LVOTO) saptanabilmektedir (Stern ve ark., 2016; Luis Fuentes ve ark., 2020). LVOTO'nun sıklıkla sistolik anterior mitral kapak hareketi (SAM) ile ilişkili olduğu ve bu durumun kedilerde, insanlardaki obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatiye benzer bir basınç gradyanı ve hemodinamik yüklenme paterni oluşturduğu bildirilmiştir (Maron ve ark., 2007; Stern ve ark., 2016).

Ekokardiyografi dışında, NT-proBNP ölçümü HCM şüphesi olan kedilerde yararlı bir biyobelirteçtir (Luis Fuentes ve ark., 2020). Yüksek değerler miyokardiyal duvar stresini yansıtarak kardiyomiyopati olasılığını güçlendirse de, normal bir sonuç hastalığı kesin olarak dışlamaz. Bu nedenle NT-proBNP, özellikle klinik olarak sessiz veya tarama amaçlı hastalarda, ekokardiyografiye yardımcı bir test olarak kullanılmaktadır. Radyografi ve EKG, tanı koydurmaktan ziyade hastalığın klinik seyrini ve komplikasyonlarını değerlendirmede kullanılır (Nelson ve ark., 2002). Bununla birlikte, hipertrofik kardiyomiyopatiye sahip kedilerin önemli bir kısmında elektrokardiyografik bulguların normal sınırlarda olabileceği bildirilmiştir; bu durum EKG'nin tek başına dışlayıcı bir tanı aracı olarak

kullanılmasını sınırlandırmaktadır (Paige ve ark., 2009; Fox ve ark., 2018).

Sonuç olarak, kedilerde HCM tanısı esas olarak fenotipik ölçümlere, yani ekokardiyografik değerlendirmeye dayanır ve sekonder hipertrofi nedenlerinin dikkatle dışlanması gerektirir. Klinik bulguların görüntüleme yöntemleri ve biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesi, tanısal doğruluğu artırmakta ve hastalığın evresinin daha sağlıklı biçimde belirlenmesine olanak sağlamaktadır.

3. İnsanlarda Hipertrofik Kardiyomiyopati (HCM)

İnsanlarda hipertrofik kardiyomiyopati, başka bir sistemik ya da kardiyak neden olmaksızın sol ventrikül miyokardının kalınlaşmasıyla karakterize, yaygın ve heterojen bir kalıtsal kardiyomiyopatidir (Kittleson ve ark., 2015). Prevalansın uzun yıllar boyunca yaklaşık 1/500 (%0,2) olduğu kabul edilmesine karşın, ileri görüntüleme tekniklerinin yaygınlaşmasıyla bu oranın daha yüksek olabileceği öne sürülmektedir (McKenna ve Judge, 2021). Hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte, klinik belirti sıklığı ve tanı oranı yaşla birlikte artış göstermektedir. Erkeklerde daha sık rapor edilmesine karşın, ileri yaş gruplarında kadınlarda hastalık yükünün ve prognozun daha olumsuz seyrettiği bildirilmektedir (Lorenzini ve ark., 2020; Butters ve ark., 2021).

3.1 Patogenezi

İnsan HCM'sinin temelinde, çoğunlukla sarkomer proteinlerini etkileyen mutasyonlar yer almaktadır (Gaddamedi ve ark., 2023; Teekakirikul ve ark., 2019). Kedilerde gözlenen sarkomer protein bozuklukları, kalsiyum işleyişindeki düzensizlikler, interstisyel fibrozis ve miyosit disarrai gibi

temel patofizyolojik mekanizmalar, insan hipertrofik kardiyomiyopatisi ile büyük ölçüde örtüşmekte; bu yüksek biyolojik paralellik, kedileri güçlü ve translasyonel değeri yüksek bir doğal model hâline getirmektedir (Marian ve Braunwald, 2017; Freeman ve ark., 2017).

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde interstisyel fibrozis, miyosit disarrayi, mikrovasküler iskemi ve ventriküler sertlik artışı belirgin hâle gelir (Marian ve Braunwald, 2017). Fibrozis, hem elektriksel heterojenliği artırarak aritmilere zemin hazırlar hem de diyastolik dolumu bozar. Bu patolojik süreçlerin tümü, kedilerde HCM’de gözlenen yeniden şekillenme mekanizmalarıyla dikkate değer derecede benzerlik göstermekte ve kediye insan HCM’si için güçlü bir doğal ve translasyonel model hâline getirmektedir (Freeman ve ark., 2017; Kittleson ve ark., 2015; Cheng ve ark., 2023).

Genetik nedenli olmayan HCM olguları da mevcuttur; ancak bu hastalarda da moleküler sonuçların—fibrozis, Ca^{2+} işleyiş bozukluğu ve enerji dengesizliği gibi—büyük ölçüde benzer bir patofizyolojik yol izlediği görülmektedir (Coppini ve ark., 2018). Dahası, HCM’nin yalnızca monogenik bir hastalık olmadığı; bazı olgularda çoklu genetik varyantların ve epigenetik düzenleyicilerin de hastalığın gelişiminde etkili olabileceği anlaşılmıştır (Ladd-Acosta ve Fallin, 2016).

3.2 Klinik Bulgular ve Tanı

İnsan HCM’si geniş bir klinik spektrum sergiler. Hastalar uzun yıllar asemptomatik kalabileceği gibi nefes darlığı, göğüs ağrısı, çarpıntı ve efor intoleransı gibi belirtiler de gösterebilir (Maron ve ark., 1986). Olguların yaklaşık üçte birinde sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu

(LVOTO) gelişir; bu durum sistolik anterior mitral kapak hareketi ile ilişkilidir ve efor sırasında belirginleşebilir (Maron ve ark., 2007). Hastalığın en ciddi sonuçları arasında kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm yer almaktadır (Zhao ve ark., 2023).

Tanıda temel yöntem ekokardiyografidir (Luis Fuentes ve ark., 2020). Sol ventrikül duvar kalınlığının diyastolde ≥ 15 mm olması HCM ile uyumlu kabul edilir. Bazı olgularda 13–15 mm arası kalınlaşma “şüpheli” olarak değerlendirilir ve diğer klinik ve görüntüleme bulguları ile birlikte yorumlanır (Marian ve Braunwald, 2017). Ekokardiyografi; duvar kalınlaşmasının dağılımını, sol atriyal genişlemeyi, mitral kapak patolojisini, sistolik anterior mitral kapak hareketi (SAM) ile ilişkili sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunu (LVOTO) ve diyastolik fonksiyon parametrelerini değerlendirerek hastalığın hemodinamik sonuçları ve risk belirteçleri hakkında kapsamlı bilgi sağlar (Ommen ve ark., 2020; ESC, 2014).

Ekokardiyografinin yetersiz kaldığı durumlarda kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMR), miyokard yapısının ve fibrozis dağılımının değerlendirilmesinde üstün bir yöntemdir (Massera ve ark., 2019). CMR ile saptanan geç gadolinyum tutulumu, fibrotik yükün doğrudan değerlendirilmesine olanak tanıyarak hem tanıda hem de prognostik sınıflamada önemli katkı sunar.

3.3 Tedavi ve Prognoz

İnsan HCM’inde tedavi, semptomların kontrol altına alınmasına ve komplikasyon riskinin azaltılmasına yöneliktir. Beta-blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri, diyastolik fonksiyonu iyileştirmek ve kalp

hızını kontrol etmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Sanchez-Nadales ve ark., 2019). Ciddi sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu (LVOTO) varlığında septal redüksiyon tedavileri, alkol septal ablasyon veya cerrahi miyektomi gibi girişimsel yöntemler uygulanabilmektedir (McNamara ve ark., 2016).

Ani kardiyak ölüm riski yüksek olan hastalarda implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) kullanımı önerilmektedir (Maron ve ark., 2007). Ayrıca son yıllarda geliştirilen miyozin inhibitörleri (örneğin mavacamten), hiperaktif sarkomer fonksiyonunu doğrudan hedefleyerek HCM’de artmış kasılma gücünü ve buna bağlı mekanik yükü azaltmayı amaçlamakta; bu sayede sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun ve semptomların kontrolünde yeni bir tedavi paradigması sunmaktadır (Robertson ve ark., 2019). Kediler üzerinde gerçekleştirilen deneysel ve translasyonel çalışmaların, bu ilaçların farmakodinamik etkilerinin anlaşılması, doz–yanıt ilişkilerinin belirlenmesi ve klinik uygulamaya geçiş sürecinin hızlandırılmasında önemli katkılar sağladığı bildirilmektedir (Heitner ve ark., 2019; Stern ve ark., 2016).

4. Kediler: İnsan Hipertrofik Kardiyomiyopatisi İçin Doğal Bir Model

Kediler, hipertrofik kardiyomiyopati (HCM) araştırmalarında en güçlü doğal modellerden biri olarak kabul edilmektedir (Freeman ve ark., 2017). Kedilerin insan HCM’siyle sergilediği klinik, patolojik ve moleküler düzeydeki yüksek benzerlik, onları transgenik kemirgen modellerine kıyasla çok daha güçlü ve gerçekçi bir translasyonel hastalık modeli hâline getirmektedir. Hastalığın kedilerde kendiliğinden ortaya çıkması, uzun süre asemptomatik seyredebilmesi, klinik progresyonunun

bireyler arasında değişkenlik göstermesi ve tedaviye verilen yanıtların insan HCM'si ile büyük ölçüde örtüşmesi, bu türü kardiyomiyopati patofizyolojisinin, doğal seyrinin ve yeni tedavi stratejilerinin incelenmesi açısından benzersiz bir model konumuna taşımaktadır.

5. Klinik ve Morfolojik Benzerlikler

Kedilerde HCM'nin fenotipi, insanlardaki HCM fenotipiyle dikkat çekici ölçüde örtüşmektedir (Stern ve ark., 2016; Luis Fuentes ve ark., 2020; Dickson ve ark., 2018; Fox ve ark., 2018; Freeman ve ark., 2017):

- Sekonder nedenler olmaksızın gelişen primer sol ventrikül hipertrofisi
- Diyastolik disfonksiyonun baskın olması
- Sol atriyum dilatasyonu ve buna eşlik eden tromboemboli riski
- Bazı olgularda sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu (LVOTO) ve sistolik anterior mitral kapak hareketi (SAM) gelişimi
- Fibrozis, miyosit hipertrofisi ve miyofiber düzensizliği

Histopatolojik açıdan da benzer şekilde miyosit disarrayi, interstisyel fibrozis ve kapiller yoğunlukta değişiklikler gözlenmektedir (Cheng ve ark., 2023). Bu durum, kedilerin özellikle erken patolojik yeniden şekillenme süreçlerinin incelenmesinde ideal bir model olmasını sağlamaktadır.

5.1 Genetik Benzerlikler ve Model Değeri

İnsanda olduğu gibi kedilerde de HCM'nin genetik temeli heterojendir. Tanımlanmış mutasyon sayısı sınırlı olmakla birlikte, bildirilen

varyantların büyük bir kısmı insan HCM'si ile ilişkili genlerle aynı sarkomerik yapılarda yer almaktadır:

- MYBPC3-A31P (Maine Coon; Meurs ve ark., 2005)
- MYBPC3-R820W (Ragdoll; Longeri ve ark., 2013; O'Donnell ve ark., 2021)
- MYH7 p.Glu1883Lys (evcil kısa tüylü kedi; sınırlı kanıt, Schipper ve ark., 2019)
- ALMS1 p.G3376R (Sphynx; olası yeni patogenetik yollar, Meurs ve ark., 2021)

MYBPC3 varyantlarının hem kedilerde hem de insanlarda sarkomer mimarisinde bozulma ve buna eşlik eden diyastolik fonksiyon kaybı ile ilişkili olduğu; ayrıca sarkomer düzeyindeki hiper-kontraktilite ekseninin (miyozin temelli artmış kasılma) HCM patofizyolojisinin temel bileşenlerinden biri olduğu gösterilmiştir (Longeri ve ark., 2013; Kittleson ve ark., 2015; Marian ve Braunwald, 2017). Bu ortak mekanizmalar, kediyi sarkomer biyolojisi ile genotip–fenotip ilişkilerinin incelenmesi açısından güçlü ve translasyonel değeri yüksek bir model hâline getirmektedir (Stern ve ark., 2016).

Ayrıca, tıpkı insanlarda olduğu gibi, birçok kedide bilinen bir mutasyonun saptanamaması, HCM'nin tek bir varyantla açıklanamayabileceğini ve kompleks (oligogenik/poligenik) bir genetik mimariye sahip olabileceğini düşündürmektedir (O'Donnell ve ark., 2021; Raffle ve ark., 2025). Bu durum, kedilerin yalnızca monogenik (tek genli) deneysel modellerden daha gerçekçi bir biyolojik sistem

sunduğunu ve hastalığın genetik heterojenitesini daha iyi yansıttığını göstermektedir (Kittleston ve ark., 2015; Freeman ve ark., 2017).

5.2 Transkriptomik ve Hücresel Benzerlikler

Kedi ve insan miyokardına ait RNA-Seq çalışmaları, HCM'nin her iki türde de benzer moleküler süreçlerle ilerlediğini göstermektedir. Kedilerde gerçekleştirilen ilk geniş ölçekli miyokard RNA-Seq analizi (Joshua ve ark., 2023), HCM'li dokularda fibrozis, ekstrasellüler matriks (ECM) yeniden düzenlenmesi, inflamasyon, kalsiyum düzenlenmesi ve enerji metabolizması ile ilişkili genlerin ekspresyonunda belirgin değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. İnsan HCM çalışmalarında da; septal miyektomi dokuları, indüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC) modelleri ve büyük ölçekli tek çekirdekli RNA-Seq (snRNA-Seq) analizleri dâhil olmak üzere, benzer yolakların tekrarlayan biçimde bozulduğu gösterilmiştir (Malgija ve ark., 2018; Seeger ve ark., 2019; Chaffin ve ark., 2022). Her iki türde de:

- ECM ve fibrotik yanıtla ilişkili genlerin artmış ekspresyonu,
- TGF- β ile ilişkili yeniden şekillenme süreçlerinin aktive olması,
- Sarkomer ve mekanosensör genlerde (örn. MYH7, MYBPC3, CSRP3) değişiklikler,
- Kalsiyum sinyalleme ve mitokondriyal metabolizmanın bozulması

ortak transkriptomik imzalar olarak ortaya çıkmaktadır. Joshua ve ark. (2023), kedilerde sol ventrikül ve sol atriyumun farklı gen ekspresyon profilleri sergilediğini bildirmiştir; bu bulgu, insan HCM'sinde

tanımlanan bölgesel kardiyak yeniden şekillenme paternleri ile uyumludur (McLellan ve ark., 2020; Palao ve ark., 2018).

Bu paralellikler, kedinin yalnızca klinik açıdan değil, aynı zamanda moleküler düzeyde de insan HCM'sinin en yakın ve translasyonel değeri yüksek doğal modeli olduğunu güçlü biçimde desteklemektedir.

5.3 Tedavi Araştırmaları İçin Model Olarak Kedi

Kedilerin araştırma modelindeki en önemli avantajlarından biri, tedavi yanıtlarının insanlarla yüksek düzeyde benzerlik göstermesidir; bu benzerlik yalnızca klinik semptomların gerilemesiyle sınırlı kalmayıp, hemodinamik parametrelerdeki düzeltilmeler, görüntüleme bulgularındaki değişimler ve moleküler düzeydeki yanıt paternlerini de kapsamaktadır. Özellikle farmakolojik müdahalelere verilen yanıtların zamanlaması, doz-yanıt ilişkileri ve patofizyolojik mekanizmalar üzerindeki etkilerinin insan HCM'si ile büyük ölçüde örtüşmesi, kedileri yeni tedavi stratejilerinin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesinde son derece değerli bir translasyonel model hâline getirmektedir. Örneğin:

Mavacamten (miyozin ATPaz inhibitörü): Maine Coon kedilerde sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunu (LVOTO) azalttığı ve diyastolik fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (Stern ve ark., 2016). Bu çalışma, ilacın FDA onayı sürecinde kritik bir “doğal model” verisi olarak kullanılmıştır.

Aficamten: Kedilerde doz-bağımlı LVOTO azalması sağladığı gösterilmiş; bu veriler, insanlarda yürütülen faz III klinik çalışmaları destekleyen önemli bir prelinik kanıt kaynağı olmuştur (Sharpe ve ark., 2023).

Rapamisin (mTOR inhibitörü): Subklinik HCM’li kedilerde sol ventrikül duvar kalınlığını azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgu hem insan hem de kedi hastalarında mTOR yolaklarının HCM patogenezindeki rolünü desteklemektedir (Sciarretta ve ark., 2018; Kaplan ve ark., 2023).

Kedilerde hastalığın görece hızlı progresyon göstermesi ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun (LVOTO) doğal olarak ortaya çıkması, klinik seyir ve tedavi yanıtlarının kısa sürede izlenebilmesine olanak tanıyarak, yeni tedavi stratejilerinin etkinlik, doz–yanıt ilişkisi ve mekanistik etkilerinin değerlendirilmesi açısından diğer deneysel modellere kıyasla çok daha pratik ve translasyonel değeri yüksek bir araştırma ortamı sunmaktadır.

6. Sonuç

Kediler, insan HCM’si için benzersiz, doğal, klinik açıdan anlamlı ve translasyonel değeri yüksek bir model sunmaktadır; genetik çeşitlilik, histopatolojik bulgular, moleküler mekanizmalar, transkriptomik profiller ve farmakolojik tedavi yanıtları arasındaki belirgin paralellik, bu türü yalnızca hastalığın patogenezinin derinlemesine anlaşılması için değil, aynı zamanda hedefe yönelik yeni tedavi yaklaşımlarının etkinlik, güvenilirlik ve mekanistik etkilerinin değerlendirilmesi açısından da vazgeçilmez bir araştırma modeli hâline getirmiştir.

KAYNAKÇA

- Butters, A., Lakdawala, N. K., & Ingles, J. (2021). Sex differences in hypertrophic cardiomyopathy: Interaction with genetics and environment. *Current Heart Failure Reports*, 18(5), 264–273.
- Cai, B., Zhang, Y., Zhao, Y., Wang, J., Li, T., Zhang, Y., Jiang, Y., Jin, X., Xue, G., Li, P., Sun, Y., Huang, Q., Zhang, X., Su, W., Yang, Y., Sun, Y., Shi, L., Li, X., Lu, Y., Yang, B., & Pan, Z. (2019). Long noncoding RNA DACH1 regulates cardiac function by inhibiting SERCA2a (sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase 2a). *Hypertension*, 74(4), 833–844.
- Chaffin, M., Papangelis, I., Simonson, B., Akkad, A. D., Hill, M. C., Arduini, A., ... Ellinor, P. T. (2022). Single-nucleus profiling of human dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Nature*, 608(7921), 174–180.
- Cheng, W. C., Lawson, C., Liu, H. H., Wilkie, L., Dobromylskyj, M., Luis Fuentes, V., ... Connolly, D. J. (2023). Exploration of mediators associated with myocardial remodelling in feline hypertrophic cardiomyopathy. *Animals*, 13(13), 2112.
- Coppini, R., Ferrantini, C., Mugelli, A., Poggesi, C., & Cerbai, E. (2018). Altered Ca^{2+} and Na^{+} homeostasis in human hypertrophic cardiomyopathy: Implications for arrhythmogenesis. *Frontiers in Physiology*, 9, 1391.
- Elliott, P. M., Anastasakis, A., Borger, M. A., Borggrefe, M., Cecchi, F., Charron, P., Hagege, A. A., Lafont, A., Limongelli, G., Mahrholdt, H., McKenna, W. J., Mogensen, J., Nihoyannopoulos, P., Nistri, S., Pieper, P. G., Pieske, B., Rapezzi, C., Rutten, F. H., ... Watkins, H. (2014). 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*, 35(39), 2733–2779.
- Deraz, S. E., Esmat, O. D., El-Hmid, R. G. A., & Amin, S. A. (2023). Evaluation of diastolic dysfunction in children with hypertrophic cardiomyopathy and its relationship with development of myocardial fibrosis. *The Egyptian Heart Journal*, 75(1), 54.
- Dickson, D., Little, C. J. L., Harris, J., & Rishniw, M. (2018). Rapid assessment with physical examination in dyspnoeic cats: The RAPID CAT study. *Journal of Small Animal Practice*, 59(2), 75–84.

- Fox, P. R., Keene, B. W., Lamb, K., Schober, K. A., Chetboul, V., Luis Fuentes, V., ... Ohara, V. Y. T. (2018). International collaborative study to assess cardiovascular risk and evaluate long-term health in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy and apparently healthy cats: The REVEAL study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 930–943.
- Freeman, L. M., Rush, J. E., Stern, J. A., Huggins, G. S., & Maron, M. S. (2017). Feline hypertrophic cardiomyopathy: A spontaneous large animal model of human HCM. *Cardiology Research*, 8(4), 139–142.
- Gaddamedi, S., Koshy, L., Ganapathi, S., Jeemon, P., Ahmed, H., Bahl, A., ... Harikrishnan, S. (2023). Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: Cardiologist's perspective. *Heart Failure Journal of India*, 1(2), 108–115.
- Gao, J., Collyer, J., Wang, M., Sun, F., & Xu, F. (2020). Genetic dissection of hypertrophic cardiomyopathy with myocardial RNA-seq. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3040.
- Heitner, S. B., Jacoby, D., Lester, S. J., Owens, A., Wang, A., Zhang, D., ... Schnert, A. J. (2019). Mavacamten treatment for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A clinical trial. *Annals of Internal Medicine*, 170(11), 741–748.
- Joshua, J., Caswell, J., O'Sullivan, M. L., Wood, G., & Fonfara, S. (2023). Feline myocardial transcriptome in health and in hypertrophic cardiomyopathy: A translational animal model for human disease. *PLOS ONE*, 18(3), e0283006.
- Kaplan, J. L., Rivas, V. N., & Connolly, D. J. (2023). Advancing treatments for feline hypertrophic cardiomyopathy: The role of animal models and targeted therapeutics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 53(6), 1293–1308.
- Kaplan, J. L., Rivas, V. N., Walker, A. L., Grubb, L., Farrell, A., Fitzgerald, S., ... Stern, J. A. (2023). Delayed-release rapamycin halts progression of left ventricular hypertrophy in subclinical feline hypertrophic cardiomyopathy: Results of the RAPACAT trial. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 261(2), 1–10.

- Kittleson, M. D., Meurs, K. M., & Harris, S. P. (2015). The genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in cats and humans. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(Suppl. 1), S53–S73.
- Ladd-Acosta, C., & Fallin, M. D. (2016). The role of epigenetics in genetic and environmental epidemiology. *Epigenomics*, 8(2), 271–283.
- Liu, X., Ma, Y., Yin, K., Li, W., Chen, W., Zhang, Y., ... Zhou, Z. (2019). Long non-coding and coding RNA profiling using strand-specific RNA-seq in human hypertrophic cardiomyopathy. *Scientific Data*, 6(1), 90.
- Longeri, M., Ferrari, P., Knafelz, P., Mezzelani, A., Marabotti, A., Milanese, L., ... Porciello, F. (2013). Myosin-binding protein C DNA variants in domestic cats (A31P, A74T, R820W) and their association with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(2), 275–285.
- Lorenzini, M., Norrish, G., Field, E., Ochoa, J. P., Cicerchia, M., Akhtar, M. M., Syrris, P., Lopes, L. R., Kaski, J. P., & Elliott, P. M. (2020). Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in sarcomere protein mutation carriers. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(5), 550–559.
- Luis Fuentes, V., Abbott, J., Chetboul, V., Côte, E., Fox, P. R., Häggström, J., ... Stern, J. A. (2020). ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(3), 1062–1077.
- Malgija, B., Kumar, N. S., & Piramanayagam, S. (2018). Collective transcriptomic deregulation of hypertrophic and dilated cardiomyopathy: Importance of fibrotic mechanism in heart failure. *Computational Biology and Chemistry*, 73, 85–94.
- Marian, A. J., & Braunwald, E. (2017). Hypertrophic cardiomyopathy: Genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation Research*, 121(7), 749–770.
- Maron, B. J., Spirito, P., Shen, W. K., Haas, T. S., Formisano, F., Link, M. S., ... Bruzzi, P. (2007). Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*, 298(4), 405–412.
- Maron, B. J., Wolfson, J. K., Epstein, S. E., & Roberts, W. C. (1986). Intramural (“small vessel”) coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 8(3), 545–557.

- Massera, D., McClelland, R. L., Ambale-Venkatesh, B., Gomes, A. S., Hundley, W. G., Kawel-Boehm, N., ... Bluemke, D. A. (2019). Prevalence of unexplained left ventricular hypertrophy by cardiac magnetic resonance imaging in MESA. *Journal of the American Heart Association*, 8(8).
- Mattick, J. S., & Rinn, J. L. (2015). Discovery and annotation of long noncoding RNAs. *Nature Structural & Molecular Biology*, 22(5–7), 5–7.
- McGrath, J. I., Zhang, W., Hollar, R., Collings, A., Powell, R., Foale, R. D., ... Schoenebeck, J. J. (2021). More than a moggy: A population genetics analysis of the United Kingdom's non-pedigree cats. *Genes*, 12(10).
- McKenna, W. J., & Judge, D. P. (2021). Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nature Reviews Cardiology*, 18(1), 22–36.
- McLellan, M. A., Skelly, D. A., Dona, M. S. I., Squiers, G. T., Farrugia, G. E., Gaynor, T. L., ... Pinto, A. R. (2020). High-resolution transcriptomic profiling of the heart during chronic stress reveals cellular drivers of cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circulation*, 142(15), 1448–1463.
- McNamara, J. W., Li, A., Smith, N. J., Lal, S., Graham, R. M., Kooiker, K. B., ... Cooke, R. (2016). Ablation of cardiac myosin-binding protein C disrupts the super-relaxed state of myosin in murine cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 94, 65–71.
- McNamara, J. W., Schuckman, M., Becker, R. C., & Sadayappan, S. (2020). A novel homozygous intronic variant in TNNT2 associates with feline cardiomyopathy. *Frontiers in Physiology*, 11, 1500.
- Meurs, K. M., Norgard, M. M., Ederer, M. M., Hendrix, K. P., & Kittleson, M. D. (2007). A substitution mutation in the myosin-binding protein C gene in Ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. *Genomics*, 90(2), 261–264.
- Meurs, K. M., Sanchez, X., David, R. M., Bowles, N. E., Towbin, J. A., Reiser, P. J., ... Kittleson, M. D. (2005). A cardiac myosin-binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Human Molecular Genetics*, 14(23), 3587–3593.
- Meurs, K. M., Williams, B. G., DeProspero, D., Friedenber, S. G., Malarkey, D. E., Ezzell, J. A., ... Tou, S. (2021). A deleterious mutation in the ALMS1 gene in

- a naturally occurring model of hypertrophic cardiomyopathy in the Sphynx cat. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 108.
- Namoodiri, N., & Francis, J. (2010). Ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy: Can we ever predict them? *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 10(3), 112–120.
- Nelson, O. L., Reidesel, E., Ware, W. A., & Christensen, W. F. (2002). Echocardiographic and radiographic changes associated with systemic hypertension in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(4), 418–425.
- O'Donnell, K., Adin, D., Atkins, C. E., DeFrancesco, T., Keene, B. W., Tou, S., & Meurs, K. M. (2021). Absence of known feline MYH7 and MYBPC3 variants in a diverse cohort of cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Animal Genetics*, 52(4), 542–544.
- Paige, C. F., Abbott, J. A., Elvinger, F., & Pyle, R. L. (2009). Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234(11), 1398–1403.
- Palao, T., Medzikovic, L., Rippe, C., Wanga, S., Al-Mardini, C., van Weert, A., ... Bakker, E. N. (2018). Thrombospondin-4 mediates cardiovascular remodelling in angiotensin II-induced hypertension. *Cardiovascular Pathology*, 35, 12–19.
- Palyam, V., Azam, A. T., Odeyinka, O., Alhashimi, R., Thoota, S., Ashok, T., & Sange, I. (2022). Hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: A review. *Cureus*, 14(1).
- Payne, J. R., Borgeat, K., Connolly, D. J., Boswood, A., Dennis, S., Wagner, T., ... Luis Fuentes, V. (2013). Prognostic indicators in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1427–1436.
- Payne, J., Luis Fuentes, V., Boswood, A., Connolly, D., Koffas, H., & Brodbelt, D. (2010). Population characteristics and survival in 127 referred cats with hypertrophic cardiomyopathy (1997–2005). *Journal of Small Animal Practice*, 51(10), 540–547.
- Payne, J. R., Brodbelt, D. C., & Luis Fuentes, V. (2015). Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study). *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(Suppl. 1), S244–S257.

- Ommen, S. R., Mital, S., Burke, M. A., Day, S. M., Deswal, A., Elliott, P., Evanovich, L. L., Hung, J., Joglar, J. A., Kantor, P., Kimmelstiel, C., Kittleson, M. M., Link, M. S., Mackie, A. S., Maron, M. S., Martinez, M. W., Miyake, C. Y., Schaff, H. V., Semsarian, C., ... Yancy, C. W. (2020). 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 142(25), e558–e631.
- Robertson, L. A., Armas, D. R., Robbie, E., Osmukhina, A., Li, H., Malik, F. I., & Solomon, S. D. (2019). A first-in-human study of the selective cardiac myosin inhibitor CK-3773274. *Journal of Cardiac Failure*, 25(8), S79–S80.
- Rodríguez, J. M. M., Fonfara, S., Hetzel, U., & Kipar, A. (2022). Feline hypertrophic cardiomyopathy: Reduced microvascular density and involvement of CD34⁺ interstitial cells. *Veterinary Pathology*, 59(2), 269–283.
- Rush, J. E., Freeman, L. M., Fenollosa, N. K., & Brown, D. J. (2002). Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(2), 202–207.
- Sanchez-Nadales, A., Anampa-Guzmán, A., & Khan, A. (2019). Disopyramide for hypertrophic cardiomyopathy. *Cureus*, 11(4).
- Schipper, T., Van Poucke, M., Sonck, L., Smets, P., Ducatelle, R., Broeckx, B. J. G., & Peelman, L. J. (2019). A feline orthologue of the human MYH7 c.5647G>A (p.(Glu1883Lys)) variant causes hypertrophic cardiomyopathy in a domestic shorthair cat. *European Journal of Human Genetics*, 27(11), 1724–1730.
- Sciarretta, S., Forte, M., Frati, G., & Sadoshima, J. (2018). New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system. *Circulation Research*, 122(3), 489–505.
- Scoote, M., & Williams, A. J. (2002). The cardiac ryanodine receptor (calcium release channel): Emerging role in heart failure and arrhythmia pathogenesis. *Cardiovascular Research*, 56(3), 359–372.
- Seeger, T., Shrestha, R., Lam, C. K., Chen, C., McKeithan, W. L., Lau, E., ... Wu, J. C. (2019). A premature termination codon mutation in MYBPC3 causes hypertrophic cardiomyopathy via chronic activation of nonsense-mediated decay. *Circulation*, 139(6), 799–811.

- Seidman, C. E., & Seidman, J. G. (2011). Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: A personal history. *Circulation Research*, 108(6), 743–750.
- Shahzadi, S. K., Naidoo, N., Alsheikh-Ali, A., Rizzo, M., Rizvi, A. A., Santos, R. D., & Banerjee, Y. (2021). Reconnoitering the role of long noncoding RNAs in hypertrophic cardiomyopathy: A descriptive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9378.
- Sharpe, A. N., Oldach, M. S., Rivas, V. N., Kaplan, J. L., Walker, A. L., Kovacs, S. L., ... Stern, J. A. (2023). Effects of aficamten on cardiac contractility in a feline translational model of hypertrophic cardiomyopathy. *Scientific Reports*, 13(1), 1–11.
- Stern, J. A., Markova, S., Ueda, Y., Kim, J. B., Pascoe, P. J., Evanchik, M. J., ... Harris, S. P. (2016). A small molecule inhibitor of sarcomere contractility acutely relieves left ventricular outflow tract obstruction in feline hypertrophic cardiomyopathy. *PLOS ONE*, 11(12), e0168407.
- Sutanto, H., Lyon, A., Lumens, J., Schotten, U., Dobrev, D., & Heijman, J. (2020). Cardiomyocyte calcium handling in health and disease: Insights from in vitro and in silico studies. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 157, 54–75.
- Teekakirikul, P., Kelly, M. A., Rehm, H. L., Lakdawala, N. K., & Funke, B. H. (2013). Inherited cardiomyopathies: Molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era. *Journal of Molecular Diagnostics*, 15(2), 158–170.
- Teekakirikul, P., Zhu, W., Huang, H. C., & Fung, E. (2019). Hypertrophic cardiomyopathy: An overview of genetics and management. *Biomolecules*, 9(9).
- Trehou-Sechi, E., Tissier, R., Gouni, V., Misbach, C., Petit, A. M. P., Balouka, D., ... Chetboul, V. (2012). Comparative echocardiographic and clinical features of hypertrophic cardiomyopathy in five breeds of cats: A retrospective analysis of 344 cases (2001–2011). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3), 532–541.
- Zhao, H., Tan, Z., Liu, M., Yu, P., Ma, J., Li, X., ... Liu, X. (2023). Is there a sex difference in the prognosis of hypertrophic cardiomyopathy? A systematic

review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*, 12(11), 26270.

BÖLÜM 15

KOYUNLARDA ZOONOTİK HASTALIKLARA KARŞI GENETİK AŞI YAKLAŞIMLARI: DNA–mRNA PLATFORMLARININ ONE HEALTH ÇERÇEVESİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ

Öğr. Gör. Dr. Hasret ÖZTÜRK¹, Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERTAŞ
OĞUZ²

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18134935>

¹ Iğdır Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootekni Bölümü, Iğdır, Türkiye. hasrettozturk@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0002-1419-1050

² Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü, Iğdır, Türkiye. fatma.ertas@igdir.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-5289-071X

1. Giriş

Biyosağlık yaklaşımı, zoonotik hastalıkların hayvan, insan ve çevre sağlığını birlikte etkileyen çok boyutlu süreçler olduğunu kabul eden bütüncül bir çerçeve sunar. Bu yaklaşım, enfeksiyonların ekolojik döngüsünü, ara-son konak ilişkilerini ve çevresel kontaminasyon yollarını birlikte ele almayı gerektirir. Özellikle ruminantlar ve köpekler arasında taşınan protozoer ve helmint enfeksiyonlarında bu döngü, gıda güvenliği ve kamusal alan hijyenini de kapsayan geniş bir ekolojik ağ içinde ilerlemektedir.

Türkiye’den bildirilen moleküler çalışmalar, bu ağın ne denli aktif olduğunu ortaya koymaktadır. Köpeklerde zoonotik *Cryptosporidium parvum* subtipi IIaA15G2R1’in tanımlanması (Ayan ve ark., 2023), evcil hayvanların çevresel kontaminasyon ve insan enfeksiyonlarındaki rolünü vurgulamaktadır. Van bölgesinde mandalarda ve köpeklerde *Giardia duodenalis*’in zoonotik assemblage’larının saptanması (Kılınç ve ark., 2022; Ayan ve ark., 2022) ile Iğdır’daki rekreasyon alanlarından alınan toprak örneklerinde paraziter etkenlerin belirlenmesi (Orunç Kılınç ve ark., 2021), zoonotik bulaşın yalnızca hayvansal üretimle sınırlı kalmadığını, çevrenin de aktif bir rezervuar olduğunu göstermektedir. Ayrıca nörolojik semptomlu koyunlarda *Coenurus cerebralis* enfeksiyonunun moleküler olarak doğrulanması (Akkuş & Ertaş Oğuz, 2020) ve zoonotik karaciğer parazitozlarında oksidatif stres belirteçlerindeki değişimler (Ertaş Oğuz ve ark., 2021), ruminantlarda paraziter hastalıkların ekonomik ve refah açısından kritik etkisini ortaya koymaktadır.

Bu bulgular, koyunların zoonotik parazitlerin ekolojik döngüsünde merkezi bir role sahip olduğunu açık biçimde göstermektedir. *Echinococcus granulosus*'ta koyunlar temel ara konak olup, enfeksiyonun bu türlerde baskılanması köpeklerdeki erişkin parazit yükünü, çevreye saçılan yumurta miktarını ve insanlarda yanlış konak enfeksiyonu riskini önemli ölçüde azaltmaktadır (Lightowlers & Heath, 2004; Heath ve ark., 2003). EG95 temelli aşılarda koyunlarda kistik gelişimi belirgin biçimde azaltması (Gauci ve ark., 2023), ara konak bağışıklamasının zoonotik döngünün kırılmasında etkili bir müdahale olduğunu göstermiş ve One Health yaklaşımının sahadaki somut örneklerinden birini oluşturmuştur (Larrieu & Gavidia, 2021).

Dolayısıyla koyunların genetik temelli aşılarda bağışıklanması, yalnızca veteriner hekimlikte enfeksiyon kontrolünü değil; çevresel kontaminasyonun azaltılmasını, köpek popülasyonlarında enfeksiyon yükünün düşürülmesini ve insanlarda zoonotik maruziyetin sınırlandırılmasını hedefleyen çok katmanlı bir biyosağlık stratejisi olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle koyun modellerinde DNA ve mRNA tabanlı aşı platformlarının incelenmesi, üretim ekonomisi, halk sağlığı ve çevre sağlığını eşzamanlı olarak etkileyen sürdürülebilir yaklaşımlar için güçlü bir bilimsel temel oluşturmaktadır.

2. DNA ve mRNA Aşılarda: Kavramsal Çerçeve

Zoonotik paraziter hastalıkların kontrolünde uzun yıllar boyunca temel yaklaşım, antiparaziter ilaçlara dayalı baskılama stratejileri olmuştur. Ancak bu yöntemler, parazitin çevresel fazının devam etmesi, ara ve son

konaklar arasındaki sürekli geçiş ve artan ilaç direnci nedeniyle kalıcı ve sürdürülebilir bir kontrol sağlayamamaktadır (Vercruysse ve ark., 2018; Charlier ve ark., 2020). Özellikle köpek–koyun–çevre ekseninde ilerleyen zoonotik döngülerde, tek bir konak grubuna odaklanan müdahalelerin enfeksiyon zincirini kırmakta yetersiz kaldığı gösterilmiştir (Larrieu & Gavidia, 2021).

Bu yapısal sınırlılıklar, kontrol stratejilerinin yalnızca patojeni baskılamayı değil, konak–patojen etkileşimini daha temelden hedeflemesini gerekli kılmıştır. Genetik temelli aşılar bu noktada, antijenin hazır hâlde verilmesi yerine konak hücrelerinde sentezlenmesini sağlayarak bağışıklık sistemini daha fizyolojik bir biçimde aktive eden alternatif bir yaklaşım sunmaktadır (Dhama ve ark., 2008; Meeusen & Walker, 2020). Böylece bağışıklık yanıtı yalnızca dolaşımdaki antikorlara değil, hücresel bağışıklık bileşenlerine de dayandırılabilir.

DNA ve mRNA tabanlı aşı platformları, bu kavramsal dönüşümün merkezinde yer almaktadır. Her iki platform da patojen içermemeleri, hızlı tasarlanabilmeleri ve antijen seçimi açısından yüksek esneklik sunmaları nedeniyle zoonotik hastalıklar açısından stratejik avantajlara sahiptir (Pardi ve ark., 2018; You & McManus, 2023). Özellikle ara konakların bağışıklanması yoluyla parazitin gelişim evrelerinin baskılanması, çevresel kontaminasyonun ve son konak enfeksiyonlarının dolaylı olarak azaltılmasını mümkün kılmaktadır (Lightowlers & Heath, 2004).

Bu bağlamda genetik aşılar, yalnızca bireysel hayvan koruması sağlayan bir veteriner uygulaması değil; zoonotik döngüyü ekolojik düzeyde

zayıflatmayı, parazitin çevresel dolaşımını ve ara konaklar arasındaki bulaş zincirini kırmayı hedefleyen biyosağlık odaklı bir müdahale olarak değerlendirilmektedir. One Health yaklaşımı çerçevesinde, koyunların genetik temelli aşılarda bağışıklanması, hayvan sağlığı, halk sağlığı ve çevre sağlığını eş zamanlı olarak etkileyen, uzun vadede enfeksiyon yükünü azaltmayı ve zoonotik riskleri yönetilebilir düzeye indirmeyi amaçlayan sürdürülebilir bir kontrol stratejisinin kavramsal temelini oluşturmaktadır (Larrieu & Gavidia, 2021; Ozturk, 2024).

3. Klasik Kontrol Yöntemleri ve Sınırları

Zoonotik parazitler hastalıklarının kontrolünde uzun yıllar boyunca temel yaklaşım, hayvanlara belirli aralıklarla antiparaziter ilaçların uygulanması olmuştur. Bu uygulamalar kısa vadede enfeksiyon baskısını azaltabilse de, parazitin ekolojik döngüsünün ve çevresel kontaminasyonun devam etmesi nedeniyle kalıcı bir kontrol sağlamaktan uzaktır (Vercruysse ve ark., 2018). Yeniden bulaş, ilaç direnci ve çevresel yükün sürekliliği, klasik antiparaziter uygulamaların sahada çoğu zaman sürdürülebilir sonuçlar üretmesini engellemektedir (Ozturk, 2024; Larrieu & Gavidia, 2021). Bu durum, özellikle kırsal ve mera temelli üretim sistemlerinde, kontrol programlarının etkinliğini ciddi biçimde sınırlamaktadır.

Mera temelli hayvancılıkta helmint yumurtalarının toprakta uzun süre canlı kalması, çoban köpeklerinin kontrolsüz hareketliliği ve çevresel yükün yüksekliği, tedavi sonrası enfeksiyonun kısa sürede geri dönmesine neden olmaktadır. Bu tabloya son yıllarda artan ilaç direnci de eklendiğinde, mevcut tedavilerin etkinliği birçok bölgede belirgin

biçimde zayıflamıştır (Charlier ve ark., 2020). Direnç gelişimi yalnızca maliyetleri artırmakla kalmamakta, hastalıkların uzun vadeli yönetimini de sürdürülemez hâle getirmektedir.

Kontrol stratejilerinin yalnızca tek bir konağa odaklanması da önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır. Parazitin çevresel fazı aktif kaldığı sürece, yalnızca koyunlara ya da yalnızca köpeklere uygulanan tedaviler bulaş döngüsünü kıramamaktadır. Göçer sürülerde takip zorlukları, düzensiz ilaç uygulamaları ve çevresel hijyen eksikliği bu durumu daha da karmaşık hâle getirmektedir (Besier, 2007).

Son değerlendirmeler, paraziter zoonozların sürdürülebilir biçimde yönetilmesinin yalnızca kimyasal tedavilere dayalı yaklaşımlarla mümkün olmadığını açık biçimde ortaya koymaktadır. Geleneksel stratejilerin yeniden bulaşı ve ilaç direncini önlemedeki sınırlılığı, kontrol yaklaşımlarının odağını konak bağışıklığını hedefleyen biyolojik yöntemlere kaydırmıştır. Bu kapsamda genetik temelli mücadele yaklaşımları—özellikle DNA ve mRNA aşı platformları—parazitin ara konaktaki gelişimini baskılayarak çevresel bulaş zincirini zayıflatma ve zoonotik döngüyü uzun vadede kırma potansiyeline sahip yenilikçi ve sürdürülebilir stratejiler olarak öne çıkmaktadır (Ozturk, 2024).

4. DNA ve mRNA Aşı Platformlarının İmmünolojik ve Teknolojik Temelleri

Genetik temelli aşılarda temel çalışma prensibi, antijenin doğrudan uygulanması yerine antijeni kodlayan genetik bilginin konak hücrelerine aktarılmasına dayanmaktadır. Hücre içinde sentezlenen antijen,

bağışıklık sistemi tarafından konak içinde üretilen patojen benzeri bir yapı olarak algılanmakta ve bu durum doğal enfeksiyona benzer güçlü bir immün yanıt oluşturmaktadır (Pardi ve ark., 2018). DNA aşılarında plazmid DNA'nın hücre çekirdeğine taşınması ve transkripsiyon sonrası antijen üretimi söz konusu iken, mRNA aşılarında genetik materyal çekirdeğe girmeden sitoplazmada doğrudan translasyona uğramaktadır. Bu temel fark, bağışıklık yanıtının başlama hızı, stabilite ve lojistik gereksinimler açısından iki platform arasında belirgin ayrımlar yaratmaktadır (Zhang ve ark., 2019; Uddin ve ark., 2021). DNA aşıları daha stabil yapıları ve soğuk zincire daha az bağımlı olmaları nedeniyle saha koşullarında avantaj sağlarken, mRNA aşıları hızlı antijen üretimi ve erken bağışıklık yanıtı ile öne çıkmaktadır (Pardi ve ark., 2018); bu teknik ve operasyonel farklılıklar Tablo 1'de özetlenmiştir. Her iki platformda da antijenin hücre içinde sentezlenmesi, MHC Sınıf I ve Sınıf II antijen sunum yollarının eş zamanlı aktivasyonuna olanak tanımakta; bu durum CD4⁺ yardımcı T hücreleri ile CD8⁺ sitotoksik T hücrelerinin birlikte uyarılmasını sağlamaktadır. Özellikle IFN- γ ve IL-12 ekseninden şekillenen Th1 ağırlıklı bağışıklık yanıtı, paraziter enfeksiyonların kontrolünde kritik bir rol oynamaktadır (Heath ve ark., 2003; Lightowers & Heath, 2004; You & McManus, 2023). Genetik aşıların etkinliği, yalnızca antijen tasarımına değil, aynı zamanda kullanılan adjuvanlar ve taşıyıcı sistemlere de bağlıdır; CpG oligodeoksinükleotidlerin TLR9 aracılığıyla bağışıklığı güçlendirmesi ile lipid nanopartikülleri (LNP) ve PLGA kapsüllerinin antijen sunumunu artırması, daha düşük dozlarla daha güçlü ve uzun süreli bağışıklık yanıtlarının elde edilmesini mümkün kılmaktadır (Mutwiri ve

ark., 2011; Zhang ve ark., 2019). Bu ortak ve platforma özgü immünolojik mekanizmalar Tablo 2’de şematik olarak sunulmuş olup, söz konusu teknolojik ilerlemeler genetik aşılardan yalnızca deneysel değil, aynı zamanda transkripsiyonel açıdan uygulanabilir platformlar hâline gelmesine katkı sağlamaktadır (Meeusen & Walker, 2020).

Tablo 1. DNA ve mRNA Aşılarının Karşılaştırmalı Özellikleri

Özellik	DNA Aşıları	mRNA Aşıları
Antijen üretimi	Plazmid DNA çekirdeğe girer → transkripsiyon sonrası protein üretilir.	mRNA sitoplazmada doğrudan transkripsiyona girer → hızlı protein üretimi.
Bağışıklık mekanizması	MHC I ve MHC II yollarını aktive ederek B ve T hücre yanıtı oluşturur.	MHC I ve MHC II üzerinden güçlü B ve T hücre yanıtı oluşturur.
Bağışıklık tipi	Güçlü hücresel + antikor yanıtı	Güçlü hücresel + antikor yanıtı
Bağışıklığın başlaması	Daha yavaş	Daha hızlı
Doz gereksinimi	Çoğu zaman booster gerekir	Daha az doz yeterli olabilir
Depolama	Dayanıklı; soğuk zincir gerekmez.	Isıya duyarlı; soğuk zincir gerektirir.
Üretim maliyeti	Düşük	Görece yüksek
Genetik materyalle etkileşim	Çekirdeğe girer → teorik entegrasyon tartışması vardır.	Genoma entegre olmaz (çekirdeğe girmez).
Doğuştan bağışıklık sensörleri	Daha çok TLR9/CpG üzerinden uyarım.	TLR3, TLR7/8, RIG-I, MDA5 üzerinden uyarım.
Antijen tasarımı esnekliği	Büyük gen kasetleri ve çoklu epitop tasarımına uygundur.	Uzun mRNA dizilerinde stabilite sınırlayıcı olabilir.
Uygulama gereksinimi	Klasik enjeksiyon çoğunlukla yeterlidir.	Eğitilmiş uygulayıcı + sağlam lojistik gerektirir.
Saha koşulları (çiftlik)	Kırsal alanlarda uygulaması kolay; depolama sorunu minimal.	Soğuk zincir gereksinimi nedeniyle her bölgede uygulanması zor olabilir.
Zoonotik hastalık kontrolü	Sürülerde uzun süreli koruma hedefleyen programlara uygundur.	Bağışıklığın hızlı başlaması gereken durumlarda avantajlıdır.

Tablo 2. Ortak İmmünolojik Temeller ve Platforma Özgü Farklılıklar

Kategori	Ortak Noktalar	DNA Aşılarına Özgü	mRNA Aşılarına Özgü
Bağışıklık mekanizması	Hem antikor hem T-hücre yanıtı oluşturur (CD4 ⁺ & CD8 ⁺).	Bağışıklık yanıtı daha yavaş başlar.	Bağışıklık çok hızlı başlar.
Antijen sunumu	MHC Sınıf I ve II birlikte aktive olur.	Çekirdeğe girip transkripsiyon → translasyon gerekir.	Çekirdeğe girmeden sitoplazmada doğrudan translasyon gerçekleşir.
Bağışıklık sonucu	Th1 baskın yanıt (IFN- γ , IL-12, TNF- α artışı) ve uzun süreli hafıza oluşturur.	Genellikle booster dozlara ihtiyaç duyar.	Daha az dozla koruma sağlayabilir.
Uygulama kapsamı	Zoonotik patojenlerde klasik aşıların sınırlılıklarını aşma potansiyeli taşır.	Kırsal bölgelerde saha uygulaması daha uygundur.	Soğuk zincir gereksinimi nedeniyle her bölgede uygulanması kolay değildir.
Tasarım esnekliği	Çoklu veya füzyon epitop tasarımlarına uygundur.	Büyük gen kasetlerini taşımaya özellikle elverişlidir.	Uzun mRNA dizilerinde stabilite ve üretim verimi sınırlayıcı olabilir.
Risk / algı	Genetik materyal geçici olarak kullanılır; patojen içermez.	Genoma entegrasyon teorik bir tartışmadır (risk çok düşüktür).	Genoma entegre olmaz; böyle bir risk tartışması yoktur.
Teknoloji ve maliyet	Geleneksel aşılarla göre daha esnek platformlardır.	Üretim maliyeti düşük; depolama koşullarına dayanıklıdır.	Üretimi daha pahalıdır; soğuk zincir ve lojistik gerektirir.

5. Koyunlarda Genetik Aşıların Deneysel Uygulamaları

Genetik aşıların kavramsal ve immünolojik avantajları, koyun modeli üzerinde yürütülen deneysel çalışmalarla değerlendirilmiştir. Koyunlar, birçok zoonotik parazitin ara konağı olmaları ve üretim sistemlerindeki merkezi rolleri nedeniyle genetik aşı araştırmaları için uygun bir model oluşturmaktadır (Larrieu & Gavidia, 2021). Bu kapsamda farklı patojenlere yönelik geliştirilen genetik aşıların hedef antijenleri, kullanılan platformlar ve bildirilen koruyuculuk düzeyleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Echinococcus granulosus'a karşı geliştirilen EG95 temelli DNA aşıları, koyunlarda şimdiye kadar bildirilen en yüksek koruyuculuk oranlarını sağlamıştır. Farklı deneysel ve saha çalışmalarında kist gelişiminde %90–99 oranında azalma raporlanmış; bu sonuçlar genetik aşının ara konakta parazitin gelişimini etkin biçimde baskılayabildiğini göstermiştir (Heath ve ark., 2003; Lightowers & Heath, 2004; Gauci ve ark., 2023; Larrieu ve ark., 2015). *Toxoplasma gondii* modellerinde SAG1, GRA7 ve ROP1 gibi antijenleri hedefleyen DNA aşıları, Th1 ağırlıklı bağışıklık yanıtı oluşturarak IFN- γ ve granzyme-B artışı ile ilişkilendirilmiş; doku ve beyin kist sayılarında anlamlı azalmalar bildirilmiştir (Chu & Quan, 2021; Chu ve ark., 2023).

Fasciola hepatica'ya karşı geliştirilen GST ve Cathepsin L1 temelli DNA aşıları, koyunlarda parazit yükünde azalma ve karaciğer lezyonlarının hafiflemesi ile ilişkilendirilmiş; ancak koruyuculuk düzeyinin antijen seçimi ve adjuvan kombinasyonlarına duyarlı olduğu vurgulanmıştır (Alvarez Rojas ve ark., 2021; Martínez-Sernández ve ark., 2022). *Haemonchus contortus* için geliştirilen genetik aşılar, parazit yükünde %50–

75 oranında azalma, hematolojik parametrelerde iyileşme ve sürü performansında artış sağlamıştır (Wang ve ark., 2017; Wang ve ark., 2021). Bu bulgular, genetik aşılarda yalnızca enfeksiyon kontrolü değil, üretim verimliliğinin korunması açısından da stratejik bir araç olabileceğini göstermektedir.

Son yıllarda çoklu antijen ve multiepitope tasarımlarına yönelik ilgi belirgin biçimde artmış olup, DNA ve mRNA aşı platformları bu yaklaşımların uygulanmasında yüksek düzeyde tasarım esnekliği ve hızlı optimizasyon olanağı sunmaktadır. Bu platformlar sayesinde farklı parazitik evreleri hedefleyen epitopların tek bir aşı konstrüksiyonu içerisinde birleştirilmesi mümkün hâle gelmiş, böylece hem humoral hem de hücresel bağışıklık yanıtlarının eş zamanlı olarak uyandırılması hedeflenmiştir.

Tablo 3. Genetik Aşı Uygulamaları: Patojen, Platform, Antijen ve Etki Özetleri

Hedef Patojen / Hastalık	Aşı Platformu	Hedef Antijen(ler)	Gözlenen Etki / Bulgular
<i>Echinococcus granulosus</i>	DNA	EG95	Kist gelişiminde %95–99 azalma; IFN- γ $\uparrow$; CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T hücre aktivasyonu $\uparrow$
<i>Toxoplasma gondii</i>	DNA	SAG1, GRA7, ROP1	Th1 yanıtı $\uparrow$; Granzyme-B $\uparrow$; kist sayısı ve doku yayılımında azalma
<i>Fasciola hepatica</i>	DNA	GST, CatL1	Parazit yükü $\downarrow$; karaciğer lezyonları ve fibroziste azalma; IgG1+IgG2 $\uparrow$
<i>Haemonchus contortus</i>	DNA	H11, Hsp70	Parazit yükünde %60–75 azalma; eritrosit kaybı $\downarrow$; IFN- γ & IL-4 dengeli $\uparrow$; performans artışı
Çoklu patojen (multiepitope)	DNA/ mRNA	Multiepitope	Dengeli humoral + hücresel yanıt; %50–80 koruyuculuk

Özellikle mRNA temelli multiepitope aşılar, güçlü T-hücresi yanıtı indükleme potansiyelleri nedeniyle dikkat çekmekte; ancak bu yenilikçi yaklaşımların bağışıklık süresi, saha koşullarındaki koruyuculuk düzeyi ve üretim sistemlerine entegrasyonu açısından koyun modelinde geniş ölçekli ve uzun dönemli saha verilerine hâlen ihtiyaç duyulmaktadır (Zhang ve ark., 2019; Rossi ve ark., 2023; You & McManus, 2023).

6. One Health Perspektifi: Köpek–Koyun–İnsan Bulaş Döngüsünün Kırılması

Zoonotik paraziter hastalıkların kontrolünde koyunların bağışıklaması yalnızca hayvan sağlığını korumakla kalmaz; çevresel rezervuarlar ve insan maruziyeti üzerinde de belirleyici bir etki yaratır. *Echinococcus granulosus*, *Toxoplasma gondii* ve *Fasciola hepatica* gibi patojenlerde döngü, sürü içi bulaşla sınırlı olmayıp çoban köpekleri, yaban hayatı, insanlar ve geniş çevresel kontaminasyon basamakları üzerinden yıllarca sürebilmektedir. Bu nedenle döngü kırılmadığı takdirde enfeksiyon baskısı kronikleşir, ekonomik kayıplar birikerek artar ve halk sağlığı tehdidi süreklilik kazanır (Larrieu & Gavidia, 2021).

Örneğin *E. granulosus*'ta erişkin parazitler köpeklerin ince bağırsağında yaşar ve yumurtalar dışkı aracılığıyla çevreye yayılır. Bu yumurtalar merada otlayan koyunlar tarafından alındığında iç organlarda kistik evre gelişir. İnsan ise “yanlış konak” olarak kontamine gıda, su veya toprak teması yoluyla döngüye rastlantısal biçimde dahil olur. Dolayısıyla bulaş kontrolünde yalnızca koyunların değil, köpeklerin de müdahale programına dahil edilmesi epidemiyolojik olarak zorunludur.

Matematiksel modelleme çalışmaları, tek başına koyun aşılmasının bulaş baskısını azaltabilse de çevredeki yumurta yükünü kritik eşik değerinin altına çekmek için köpek kontrolüyle birlikte uygulanması gerektiğini ortaya koymuştur (Craig ve ark., 2017). Buna karşılık koyun aşılması ile köpeklerde düzenli antiparaziter tedavinin entegre edilmesi, bölgesel bulaş zincirini tamamen kırabilmekte ve yeni enfeksiyon oranlarında kalıcı düşüş sağlamaktadır (Torgerson ve ark., 2015). Bu sonuçlar, döngüdeki tek bir halkaya müdahalenin yeterli olmadığını; etkili kontrol için aynı anda birden fazla temas noktasının hedeflenmesi gerektiğini göstermektedir.

Bu nedenle One Health yaklaşımı yalnızca kavramsal bir çerçeve değil; hayvan sağlığı, çevre sağlığı ve insan sağlığını aynı anda hedefleyen uygulamalı bir politika modelidir. Entegre kontrol şeması üç temel bileşen üzerine kurulmalıdır:

1. **Koyunlarda genetik aşı uygulaması:** Kist gelişimini ve doku tutulumunu baskılayarak patojen yükünü kaynağında azaltır.
2. **Köpeklerde düzenli antiparaziter tedavi veya aşı:** Çevreye yumurta saçılımını düşürür ve çevresel kontaminasyonu kırar.
3. **Çevresel bulaş yönetimi ve hijyen eğitimi:** İnsan popülasyonuna geçişi sınırlandırır.

Genetik temelli koyun aşıları biyolojik kontrol ayağını, köpek tedavisi epidemiyolojik ayağı, çevresel hijyen ise halk sağlığı ayağını temsil eder. Başarı, bu üç bileşenin sahada eşgüdümlü biçimde uygulanmasına bağlıdır; laboratuvar düzeyinde yüksek etkinlik tek başına yeterli değildir.

7. Saha Uygulaması Zorlukları ve Sosyo-Ekonomik Etmenler

Genetik temelli aşılarda laboratuvar koşullarında yüksek koruyuculuk göstermesi, sahada aynı başarının otomatik olarak sağlanacağı anlamına gelmemektedir. Uygulama başarısı biyolojik etkinliğin yanı sıra lojistik altyapı, ekonomik koşullar, üretim sistemi, sosyo-kültürel yapı ve politika desteğine de bağlıdır (Chambers, 2015; Sander ve ark., 2020; Sacarrão-Birento ve ark., 2024).

mRNA aşılarının ultra-soğuk zincire bağımlılığı kırsal alanlarda uygulamayı sınırlandırırken (Uddin ve ark., 2021; WHO, 2020), DNA aşıları depolama açısından daha avantajlıdır; ancak çoğu protokolda gereken tekrarlayan dozlar iş gücü ve maliyet baskısını artırmaktadır (Myhr, 2017). Buna ek olarak, DNA ve mRNA aşılarda veteriner kullanımına yönelik ruhsatlandırma süreçleri birçok ülkede hâlen net değildir (Smith, 2001; Myhr, 2017).

Antiparaziter ilaçların kısa vadede daha ucuz algılanması, genetik aşılarda başlangıç maliyetinin yetiştiricilerde tereddüt yaratmasına yol açmaktadır (Sander ve ark., 2020). Uzun vadede aşılama daha maliyet-etkin olsa da bu avantaj, özellikle küçük ölçekli işletmelerde karar süreçlerine yeterince yansımamaktadır (Robi ve ark., 2024; Sacarrão-Birento ve ark., 2024).

Göçer ve mera temelli yetiştiricilikte sürü hareketliliği ve ulaşım güçlükleri aşılama takvimine uyumu azaltmakta; bu durum hedeflenen sürü bağışıklığı düzeylerine ulaşılmasını zorlaştırmaktadır (Craig ve ark., 2017). Ayrıca koyunların aşılama tek başına yeterli olmayıp,

köpeklerde düzenli antiparaziter tedavi veya aşılama yapılmadığında çevresel yumurta saçılımı devam etmekte ve bulaş döngüsü yeniden oluşmaktadır (Craig ve ark., 2017; Larrieu ve ark., 2015).

Veteriner genetik aşılarda ruhsatlandırma ve uygulama çerçevesinin parçalı olması saha uygulamalarını sınırlandırırken (Myhr, 2017; Smith, 2001), Arjantin’de EG95 aşısının başarısı devlet desteği ve kurumsal eşgüdümün önemini göstermiştir (Larrieu ve ark., 2015). Bununla birlikte birçok endemik bölgede yaygın olan “parazit doğaldır” algısı, düzensiz dehelmintizasyon ve yetersiz hijyen uygulamalarıyla bulaş döngüsünü sürdürmektedir (Alishani ve ark., 2017; Khan ve ark., 2018; Khan ve ark., 2025). Sonuç olarak DNA ve mRNA temelli aşılarda etkin saha uygulaması; lojistik kapasite, net düzenleyici çerçeve, ekonomik teşvikler ve eğitim programlarının birlikte yürütülmesine bağlıdır (Craig ve ark., 2017; Sander ve ark., 2020). Başarı, yalnızca aşının etkililiğine değil, sürdürülebilir ve entegre kontrol modellerinin kurulmasına dayanmaktadır.

8. Eksik Araştırma Alanları

Genetik aşı teknolojilerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, mevcut literatür bu yaklaşımların sahaya aktarılmasını sınırlayan önemli boşluklar içermektedir. Koyun modeline yönelik çalışmaların büyük bölümü deneysel düzeyde kalmakta, gerçek üretim koşullarını yansıtan saha verileri sınırlı olmaktadır (You & McManus, 2023). Araştırmalar çoğunlukla kontrollü laboratuvar ortamlarında yürütülmüş; göçer yetiştiricilik, sürü hareketliliği, mevsimsel stres ve çoklu enfeksiyon baskısını içeren uzun dönemli saha çalışmaları yeterince temsil

edilmemiştir. Bu durum, deneysel başarı ile saha başarısı arasındaki boşluğun devam ettiğini göstermektedir (Dhama ve ark., 2008; You & McManus, 2023). DNA ve mRNA platformlarında doz, uygulama aralığı, yaşa bağlı immün yanıt, adjuvan seçimi ve uygulama yolu gibi temel parametreler henüz standardize edilmemiştir; bu da çalışmalar arası karşılaştırılabilirliği ve saha uyarlamasını zorlaştırmaktadır (Dhama ve ark., 2008). Saha koşullarında koyunlar çoğunlukla *Echinococcus*, *Fasciola*, *Toxoplasma* ve gastrointestinal helmintlere eş zamanlı maruz kalmasına rağmen, mevcut çalışmaların büyük kısmı tek patojene odaklanmaktadır. Multivalan veya kombine genetik aşı yaklaşımları sınırlı olup, çoklu enfeksiyon gerçekliği literatürde yeterince temsil edilmemektedir (Hailu ve ark., 2017; You & McManus, 2023). Ayrıca hidatik kist gibi döngüsel zoonozlarda yalnızca koyunlara ya da yalnızca köpeklerle yönelik müdahalelerin yeterli olmadığı bilinmektedir. EG95 deneyimleri önemli olmakla birlikte, köpek tedavisi veya aşılması ile koyun genetik aşılmasının aynı protokol içinde değerlendirildiği saha çalışmaları hâlen sınırlıdır (Craig ve ark., 2017; Larrieu & Gavidia, 2021). Sonuç olarak, genetik aşının güçlü immünolojik temeline rağmen saha verisi üretimi, protokol standardizasyonu, multivalan tasarımlar ve entegre köpek–koyun stratejileri alanlarında önemli araştırma boşlukları bulunmaktadır. Bu eksikliklerin giderilmesi, genetik aşının koyun yetiştiriciliğinde rutin bir biyosağlık aracı hâline gelebilmesi için kritiktir.

9. Translasyonel Engeller ve Laboratuvar dan Çiftliğ e Geçiş

Genetik aş ılarla laboratuvar koş ullarında elde edilen yüksek koruyuculuk verileri umut verici olmakla birlikte, bu başar ının sahada yetiştiriciye somut faydaya dönüş memesi durumunda pratik etkisi s ınırlı kalmaktadır. Laboratuvar dan çiftliğ e geç iş , yalnızca biyolojik etkinliğ e değ il; uygulanabilirlik ve sürdürülebilirlik koş ullarına da bağı ldır (Chambers, 2015; Sander ve ark., 2020). Tek dozla uygulanabilen, oda sıcaklığ ında stabil, maliyet açısından rekabetçi ve ticari olarak eriş ilebilir aş ı formları translasyonel başarı için kritik öneme sahiptir (Uddin ve ark., 2021; WHO, 2020; Myhr, 2017). Bu nedenle aş ının biyoteknolojik etkinliğ i kadar saha koş ullarında pratik uygulanabilirliğ i de belirleyicidir. Devlet desteğ i, veteriner otoritesi ile koordinasyon ve ruhsatlandırma süreçlerinin açık ve öngörülebilir olması, genetik aş ıların yaygınlaştırılmasını doğ rudan etkilemektedir. Düzenleyici belirsizlikler, güçlü bilimsel verilerin sahaya yansım asını geciktirebilmektedir (Smith, 2001; Myhr, 2017). Yetiştiricilerin paraziter hastalıklar ın yol aç tığ ı ekonomik kay ıplar konusunda yeterli farkındalığ a sahip olmamas ı, aş ı kabulünü sınırlandıran önemli bir faktördür. Koruyucu hekimlik bilincinin düşük olduğ u bölgelerde genetik aş ıların benimsenme oran ı düşük kalmaktadır (Alishani ve ark., 2017; Khan ve ark., 2018; Robi ve ark., 2024). Multiepitope DNA ve mRNA tasarımlar ının antijenik varyasyonlara karşı daha geniş spektrumlu koruyuculuk sağ laması, nanopartikül ve LNP tabanlı taşıyıcı sistemlerle tek doz ve soğ uk zincirsiz uygulama hedefinin mümkün hâle gelmesi, translasyonel aş ının temel bilimsel yönünü oluşturmaktadır (Pardi ve ark., 2018; Hou ve ark.,

2021; Uddin ve ark., 2021). Laboratuvar sonuçlarının gerçek yetiştiricilik koşullarına uyarlanabilmesi için geniş ölçekli saha çalışmalarının artırılması zorunludur (Larrieu ve ark., 2015; Craig ve ark., 2017). Bölgesel risk haritalarına dayalı hedefli aşılama programları ve ekonomi temelli politika modelleri, hem üretici motivasyonunu artırabilir hem de uygulama maliyetlerini azaltabilir (Sander ve ark., 2020). Bu bütüncül yaklaşım benimsendiğinde genetik aşılar yalnızca teorik bir yenilik olmaktan çıkarak sahada uygulanabilir ve sürdürülebilir bir parazit kontrol aracına dönüşebilir. Aksi hâlde bilimsel düzeyde yüksek performans, çiftlik ölçeğinde sınırlı etkiyle kalacaktır (Chambers, 2015; Craig ve ark., 2017).

10. Sonuç

Zoonotik paraziter hastalıklar, koyun yetiştiriciliğinde hayvan sağlığı, üretim ekonomisi ve halk sağlığını eş zamanlı etkileyen çok boyutlu bir sorundur. Yeniden bulaş ve artan ilaç direnci nedeniyle klasik antiparaziter uygulamalar kalıcı kontrol sağlayamadığından, daha hedefe yönelik ve sürdürülebilir yaklaşımlara gereksinim açıktır.

DNA ve mRNA temelli genetik aşılar, antijenin konakta sentezlenmesine dayanan mekanizmalarıyla hücresel ve humoral bağışıklığı güçlü biçimde uyaramakta ve uzun süreli koruma potansiyeli sunmaktadır. *Echinococcus*, *Toxoplasma* ve *Fasciola* modellerinde parazit yükü ve doku hasarında bildirilen azalmalar, bu yaklaşımın saha etkisini desteklemektedir. Multiepitope tasarımlar ve nanopartikül taşıyıcı sistemlerdeki ilerlemeler, koruyuculuğun daha da artırılabilmesine işaret etmektedir.

Bununla birlikte genetik aşıların başarısı yalnızca biyolojik etkinliğe değil; lojistik, ekonomik uygulanabilirlik, düzenleyici süreçler ve yetiştirici farkındalığının birlikte yönetilmesine bağlıdır. Etkili saha kontrolü, koyun aşılmasının köpek müdahaleleri ve çevresel hijyenle entegre edilmesini gerektirmektedir. Bu bütüncül yaklaşımın, bulaş zincirini kırarak hayvanlarda ve insanlarda enfeksiyon yükünü kalıcı biçimde azaltma potansiyeli taşıdığı açıktır. Sonuç olarak genetik aşılar, Biyosağlık yaklaşımı kapsamında hayvan-insan-çevre kesişiminde stratejik bir araç olarak sürdürülebilir parazit kontrol programlarının merkezinde yer almaya güçlü bir adaydır.

KAYNAKÇA

- Akkuş, E., & Ertaş Oğuz, F. (2024). Molecular prevalence of *Coenurus cerebralis* in sheep with neurological symptoms in Iğdır Province, Türkiye. *Pakistan Veterinary Journal*, 44(2), 499–503.
- Alishani, M., Sherifi, K., Rexhepi, A., Hamidi, A., Armua-Fernandez, M. T., Grimm, F., Hegglin, D., & Deplazes, P. (2017). The impact of socio-cultural factors on transmission of *Taenia* spp. and *Echinococcus granulosus* in Kosovo. *Parasitology*, 144(13), 1736–1742.
- Ayan, A., Aslan Çelik, B., Çelik, Ö. Y., Akyıldız, G., Oruç Kılınç, Ö., Oktay Ayan, Ö., Ertaş Oğuz, F., Göz, Y., Yüksek, N., Yılmaz, A. B., Myrzhieva, A., Akhmetzhanova, A., & Uslu, U. (2024). First report of zoonotic *Cryptosporidium parvum* subtype IIaA15G2R1 in dogs in Türkiye. *Pakistan Veterinary Journal*, 44(4), 1263–1268.
- Besier, R. B. (2007). New anthelmintics for livestock: The time is right. *Veterinary Parasitology*, 149(1–2), 1–8.
- Chambers, M. A. (2015). Challenges in veterinary vaccine development and immunization. *Frontiers in Immunology*, 6, 340.
- Charlier, J., Rinaldi, L., Musella, V., Ploeger, H., Chartier, C., Vineer, H. R., Hinney, B., & Morgan, E. R. (2020). Initial assessment of COMBAR: Combating anthelmintic resistance in ruminants. *Veterinary Parasitology*, 288, 109–137.
- Chu, K.-B., & Quan, F.-S. (2021). Advances in *Toxoplasma gondii* vaccines: Current strategies and challenges for vaccine development. *Vaccines*, 9(5), 413.
- Craig, P. S., Hegglin, D., Lightowlers, M. W., Torgerson, P. R., & Wang, Q. (2017). Echinococcosis: Control and prevention. *Advances in Parasitology*, 96, 55–158.
- Dhama, K., Mahendran, M., Gupta, P. K., & Rai, A. (2008). DNA vaccines and their applications in veterinary practice: Current perspectives. *Veterinary Research Communications*, 32, 341–356.
- Ertaş Oğuz, F., Akça, P., & Kırmızıgül, A. H. (2025). Investigation of parasitic agents in soil samples collected from picnic areas in Iğdır/Türkiye Province: A descriptive research. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 16(1), 8–14.

- Ertaş Oğuz, F., Ayan, A., Orunç Kılınç, Ö., Yüksek, N., & Akyıldız, G. (2023). Van Bölgesindeki köpeklerde *Giardia duodenalis* yaygınlığının mikroskopik ve moleküler yöntemlerle araştırılması. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 13(3), 2264–2270.
- Gauci, C. G., Jenkins, D. J., & Lightowlers, M. W. (2023). Protection against cystic echinococcosis in sheep using an *Escherichia coli*–expressed recombinant antigen (EG95) as a bacterin. *Parasitology*, 150(1), 29–31.
- Heath, D. D., Jensen, O., & Lightowlers, M. W. (2003). Progress in control of hydatidosis using vaccination—A review of formulation and delivery of the vaccine and recommendations for practical use in control programmes. *Acta Tropica*, 85(2), 133–143.
- Khan, A., et al. (2018). Knowledge, attitudes and practices related to cystic echinococcosis endemicity in Pakistan. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(4), e0006320.
- Khan, M. I., et al. (2025). Investigating the epidemiology and socio-ecological determinants of *Echinococcus* cysts in livestock. *Animals*, 15(11), 1617.
- Larrieu, E., et al. (2015). Pilot field trial of the EG95 vaccine against ovine cystic echinococcosis in Rio Negro, Argentina. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(9), e0004134.
- Larrieu, E., & Gavidia, C. (2021). Control of cystic echinococcosis: Background and prospects. *Parasites & Vectors*, 14, 195.
- Lightowlers, M. W., & Heath, D. D. (2004). Immunity and vaccine control of *Echinococcus granulosus* infection in animal intermediate hosts. *Parassitologia*, 46(1–2), 27–31.
- Meeusen, E. N. T., & Walker, J. (2020). Modern vaccine technologies for veterinary applications. *Veterinary Microbiology*, 245, 108695.
- Mutwiri, G., Gerdt, V., Van Drunen Littel-van den Hurk, S., Auray, G., Eng, N., Garlapati, S., ... Potter, A. (2011). Combination adjuvants: The next generation of adjuvants? *Expert Review of Vaccines*, 10(1), 95–107.
- Myhr, A. I. (2017). DNA vaccines: Regulatory considerations and safety aspects. *Current Issues in Molecular Biology*, 22, 79–88.

- Orunç Kılınç, Ö., Ayan, A., Aslan Çelik, B., Yaşar Çelik, Ö., Yüksek, N., Akyıldız, G., & Ertaş Oğuz, F. (2023). The investigation of giardiasis (foodborne and waterborne diseases) in buffaloes in Van Region, Türkiye: First molecular report of *Giardia duodenalis* assemblage B from buffaloes. *Pathogens*, 12(1), 106.
- Orzürk, H. (2024). Çiftlik hayvanlarında yaygın zoonotik hastalıklar ve genetik mücadele yöntemleri. In *Biyosağlıkta Güncel Yaklaşımlar IV* (pp. 35–54). IKSAD International Publishing House.
- Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines—A new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17, 261–279.
- Robi, D. T., Bogale, A., Temteme, S., Aleme, M., & Urge, B. (2024). Adoption of veterinary vaccines, determining factors, and barriers in Southwest Ethiopia: Implications for livestock health and disease management strategies. *Preventive Veterinary Medicine*, 225, 106143.
- Sacarrão-Birrento, L., et al. (2024). Challenges for animal health and production in the 21st century. *Tropical Animal Health and Production*, 56, 112.
- Sander, V. A., Sánchez, E., Mendoza Morales, L. F., & Clemente, M. (2020). Use of veterinary vaccines for livestock as a strategy to control foodborne parasitic diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 288.
- Smith, H. A. (2001). The regulation of DNA vaccines. *Current Opinion in Biotechnology*, 12(3), 300–306.
- Uddin, M. N., Roni, M. A., & Wen, S. (2021). Challenges of storage and stability of mRNA-based vaccines. *Vaccines*, 9(9), 1033.
- Vercruysse, J., Charlier, J., Van Dijk, J., & Morgan, E. (2018). Control of helminth infections in ruminants by 2030. *Parasitology*, 145(11), 1655–1664.
- World Health Organization. (2020). *Ultra-low temperature storage and transport for vaccines: An overview*. WHO Press.
- You, H., Jones, M. K., Gordon, C. A., Arganda, A. E., Cai, P., Al-Wassiti, H., ... McManus, D. P. (2023). The mRNA vaccine technology era and the future control of parasitic infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 36(1), e00241-21.

Zhang, C., Maruggi, G., Shan, H., & Li, J. (2019). Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. *Frontiers in Immunology*, 10, 594.

BÖLÜM 16

PARAZİTER HASTALIKLARIN TANISINDA BİYOKİMYASAL VE MOLEKÜLER YAKLAŞIMLAR

Biyokimyager Ayça ALPARSLAN¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18134965>

¹ Biyokimya Merkez Laboratuvarı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, İstanbul, Türkiye. abacak@bezmialem.edu.tr. Orcid ID: 0009-0004-3389-2882

1. Giriş

Paraziter enfeksiyonlar yalnızca erişkinlerde değil, yaşamın en erken dönemlerinde de önemli klinik sorunlara neden olabilir (McSorley & Maizels, 2012; Ertaş ve ark., 2022) Yenidoğanlarda immün sistemin henüz tam olgunlaşmamış olması, biyokimyasal yanıtların erişkinlere kıyasla daha silik seyretmesine yol açar. Bu nedenle akut faz proteinlerinin, oksidatif stres belirteçlerinin ve serolojik testlerin duyarlılığı değişkenlik gösterebilir; bazı biyobelirteçlerin referans aralıkları da yaşa özgü bir yorum gerektirir. Böyle bir tabloda parazitin genetik materyaline doğrudan ulaşan yöntemler (PCR, qPCR, LAMP) erken tanıda daha belirgin bir avantaj sunar (McSorley & Maizels, 2012; WHO, 2023).

Konak organizmanın parazite verdiği yanıt, tanı sürecinde değerlendirilebilecek geniş bir biyobelirteç yelpazesi oluşturur. Akut faz proteinlerindeki değişimler (CRP, SAA, haptoglobin), oksidatif stres göstergeleri (MDA, TOS, TAC) ve karaciğer-kas enzimlerindeki artışlar (AST, ALT, GGT, LDH) enfeksiyonun başlaması, ilerlemesi ve şiddeti hakkında anlamlı bilgiler sunabilir (Gottstein & Hemphill, 1997; Pawłowska ve ark., 2024). Bununla birlikte bu testlerin tek başına her durumda yeterli özgüllük sağladığını söylemek güçtür; parazit yükünün düşük olduğu ya da komorbiditelerin tabloyu bulanıklaştırdığı durumlarda doğruluk azalabilir.

Moleküler tanı teknikleri, özellikle PCR ve qPCR, yüksek duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle parazit tanısının temel dayanaklarından biri haline gelmiştir. LAMP ve benzeri izotermal yöntemler hızlı sonuç alma ve saha ortamında dahi uygulanabilme özellikleriyle tanısal yelpazeyi

geniştirmektedir (Notomi ve ark., 2000; Mori & Notomi, 2013). Son yıllarda taşınabilir PCR platformlarının yaygınlaşması, lateral akış testlerinin çeşitlenmesi ve proteomik–metabolomik analizlerin tanıya entegre edilmeye başlaması, yeni nesil tanı platformlarının giderek daha erişilebilir hale geldiğini göstermektedir (Maqbool ve ark., 2024; Jie ve ark., 2020; Kona ve ark., 2025).

Bu bölümde paraziter hastalıkların tanısında kullanılan biyokimyasal, immünolojik ve moleküler yöntemler birlikte ele alınarak, klasik testlerden ileri teknolojilere uzanan sürecin biyokimyasal temeli ışığında tanı–tedavi–prognoz ilişkisi daha anlaşılır bir çerçeveye oturtulmaktadır. Ayrıca nanoteknoloji ve omik temelli yaklaşımların tanıya sağlayabileceği katkılara da kısaca değinilecektir. Zoonotik paraziter hastalıkların yalnızca hayvan sağlığı açısından değil, insan sağlığı ve çevresel riskler bakımından da çok disiplinli bir yönetim gerektirdiği; geleneksel kontrol yöntemlerinin hastalık döngüsünü çoğu zaman kalıcı olarak kırmaya yetmediği çalışmalarla gösterilmiştir (Ozturk, 2024). Bu durum, biyosağlık yaklaşımının neden bütünlüklü bir çerçeveye ihtiyaç duyduğunu da açıkça ortaya koymaktadır.

2. Paraziter Enfeksiyonlarda Konak Biyokimyası

Paraziter enfeksiyonların biyokimyasal temellerinin anlaşılması, tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ve hastalık şiddetinin değerlendirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Konak organizmanın parazite verdiği yanıt yalnızca immünolojik mekanizmalarla sınırlı değildir; metabolik düzenlemeler, oksidatif stres artışı ve enflamatuvar süreçlerin eşlik ettiği çok boyutlu bir biyokimyasal adaptasyon ortaya çıkar. Lipid peroksidasyonu, reaktif oksijen türlerindeki (ROS) artış ve antioksidan

savunma kapasitesinin değişmesi gibi biyokimyasal süreçler helmint ve protozoon enfeksiyonlarında iyi tanımlanmıştır (Gottstein & Hemphill, 1997; McSorley & Maizels, 2012; Pawłowska ve ark., 2024). Bu tepkisel biyokimyasal değişimler, akut faz proteinleri ile oksidatif stres belirteçleri başta olmak üzere pek çok biyobelirtecin ortaya çıkmasına zemin hazırlayarak, enfeksiyonun tanısında ve prognoz değerlendirilmesinde önemli bir rol üstlenir.

2.1 Enflamatuvar Yanıtın Biyokimyası

Paraziter enfeksiyonlar genellikle güçlü bir pro-enflamatuvar yanıtı tetikler. Antijen sunan hücrelerin aktivasyonu, özellikle IL-1 β , IL-6 ve TNF- α üretimini artırır. IL-6 aracılığıyla karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezi uyarılır; bu süreç CRP, serum amiloid A (SAA), haptoglobin ve fibrinojen düzeylerinde belirgin artışa neden olur. Bu proteinler enfeksiyonun erken evrelerinde yükselerek hem hastalığın varlığına işaret eder hem de enflamatuvar yük hakkında bilgi sağlar (Gruys ve ark., 2005; Khalil, 2020; Gottstein & Hemphill, 1997).

2.2 Akut Faz Yanıtı

Akut faz proteinleri, özellikle karaciğer fonksiyonlarına bağlı enzimsal değişimlerle birlikte değerlendirilir. Örneğin *Echinococcus* spp. veya *Fasciola hepatica* gibi karaciğer yerleşimli parazitlerde, hepatosit hasarı ve safra duktusu inflamasyonu sonucu AST, ALT, ALP ve GGT aktiviteleri anlamlı şekilde yükselebilir. Bu biyokimyasal değişiklikler klinik bulgular ortaya çıkmadan önce bile tanıda değer taşır ve enfeksiyonun doku düzeyindeki etkilerini erken dönemde ortaya koyarak

prognoz değerlendirmesine katkı sağlar (Hodžić ve ark., 2013; Gruys ve ark., 2005; Bozukluhan ve ark., 2024).

2.3 Oksidatif Stres ve Serbest Radikal Üretimi

Enfeksiyon sırasında aktive olan makrofaj ve nötrofiller, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak paraziti elimine etmeye çalışır. Ancak aşırı ROS üretimi hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna, DNA hasarına ve protein oksidasyonuna yol açabilir (Ertaş ve Kırmızıgül, 2021; Öner ve ark., 2022). Malondialdehid (MDA) düzeylerindeki artış, enfeksiyon şiddetiyle korele bulunmuş ve birçok paraziter hastalıkta tanısallık belirteç olarak değerlendirilmiştir (Ertaş ve Kırmızıgül, 2021; Pawłowska ve ark., 2023). Antioksidan kapasitenin göstergeleri olan TAC ve glutatyon (GSH) düzeyleri ise enfeksiyon süresince azalabilir. Bu dengenin bozulması, konağın inflamatuvar yükünü artırarak hem doku hasarının ilerlemesine hem de enfeksiyonun biyokimyasal profilinin daha belirgin hale gelmesine yol açar.

2.4 Metabolik Değişiklikler

Parazitler konağın enerji metabolizmasını doğrudan etkileyebilir. Kronik helmint enfeksiyonlarında artan enerji gereksinimi nedeniyle glukoz tüketimi yükselir, laktat seviyeleri artar ve amino asit metabolizmasında bozulmalar görülebilir. Karaciğer dokusunun etkilenmesi; lipid metabolizması, protein sentezi ve diğer temel biyokimyasal süreçlerin aksamasına yol açar (Maizels & Yazdanbakhsh, 2003). Bu değişiklikler tanıda dolaylı ancak değerli bilgiler sunar. Metabolik dengenin bu şekilde bozulması, konağın sistemik fizyolojik yükünü artırarak enfeksiyonun klinik seyrinin daha hızlı değişmesine ve laboratuvar

parametrelerine erken dönemde yansımaya neden olabilir. Bu biyokimyasal süreçlerin anlaşılması, klasik ve modern tanı yöntemlerinde kullanılan marker'ların neden ve nasıl değiştiğini açıklamak açısından temel bir çerçeve sunar. Bir sonraki bölümde, bu yanıtların tanıya nasıl yansıdığı ve klinik pratikte hangi laboratuvar parametrelerinin öne çıktığı ele alınacaktır.

2.5 Neonatal Dönemde Biyokimyasal Yanıt Farklılıkları

Yenidoğanlarda IL-6 üretimi, akut faz protein yanıtı ve antioksidan savunma mekanizmaları erişkinlere kıyasla daha düşüktür. Bu nedenle CRP, SAA ve haptoglobin gibi marker'ların enfeksiyon varlığında beklenen artışı her zaman belirgin olmayabilir. Oksidatif stres belirteçleri de daha siliik seyrettiğinden, neonatal paraziter enfeksiyonların biyokimyasal tanısı erişkinlerden farklı değerlendirilmelidir (McSorley & Maizels, 2012). Bu yaş grubunda tanısal doğruluğun artırılması için biyokimyasal bulguların moleküler yöntemlerle desteklenmesi özellikle önem taşımaktadır.

3. Klasik Biyokimyasal Tanı Yaklaşımları

Paraziter hastalıkların tanısında kullanılan klasik biyokimyasal testler, enfeksiyonun doğrudan etkenini değil; konak dokularında meydana gelen fizyolojik bozulmaları, inflamasyonu ve metabolik stresi değerlendirir. Moleküler yöntemlere göre özgüllükleri daha düşük olsa da, kolay uygulanabilir olmaları ve erken enfeksiyon döneminde bile anlamlı biyokimyasal değişiklikleri yansıtması nedeniyle klinik ve veteriner tanıda önemli bir yere sahiptir. Bu testler, özellikle enfeksiyonun sistemik etkilerinin izlenmesi ve hastalığın şiddetinin

değerlendirilmesi açısından klinisyene yol gösterici bilgiler sunmaktadır. Ayrıca tedaviye verilen yanıtın izlenmesi ve prognozun öngörülmesinde destekleyici tanı araçları olarak kullanılabilmektedir. Bu bölümde serum enzimleri, akut faz proteinleri, oksidatif stres belirteçleri ve immünolojik testlerin biyokimyasal temelleri ele alınmaktadır.

Tablo 1. Paraziter Hastalıklarda Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler ve Klinik Anlamları

Belirteç	Biyokimyasal Anlamı	Artış / Azalış	İlgili Parazitler	Klinik Değeri
AST/ALT	Hepatosit hasarı	↑	<i>Fasciola</i> , <i>Echinococcus</i>	Karaciğer hasarının göstergesi
GGT/ALP	Safra kanalı inflamasyonu	↑	<i>Fasciola</i> , <i>Clonorchis</i>	Safra yolu tutulumunu gösterir
CRP/SAA	Akut faz yanıtı	↑	Birçok sistemik parazit	Enfeksiyon şiddeti
MDA	Lipid peroksidasyonu	↑	Helminidler, <i>Leishmania</i>	Oksidatif stres
TAC/GSH	Antioksidan kapasite	↓	Helminidler	Doku hasarı, prognoz

3.1. Serum Enzimleri ve Organ Hasarının Göstergeleri

Karaciğer, kas ve safra yollarında yerleşen parazitler dokularda mekanik hasar, inflamasyon veya metabolik bozulmaya yol açtığında serum enzimlerinde belirgin değişimler ortaya çıkar. *Fasciola hepatica*, (Ertaş ve Kırmızıgül, 2021) *Echinococcus granulosus* ve *Toxocara spp.* gibi karaciğer yerleşimli parazitlerde AST, ALT, ALP ve GGT düzeyleri anlamlı şekilde artabilir. Bu artışlar hepatosit hasarı ve safra kanalı inflamasyonunun biyokimyasal göstergeleridir (Mezo ve ark., 2011). Kas dokusunda parazit bulunan olgularda, örneğin *Sarcocystis* veya

Trichinella spiralis enfeksiyonlarında CK ve LDH seviyeleri yükselir. Bu enzimler doku hasarının non-invaziv biyokimyasal göstergeleri olarak değerlendirilir.

3.2. Akut Faz Proteinleri: Enfeksiyon ve İnflamasyonun Sistemik Belirteçleri

Akut faz yanıtı, paraziter enfeksiyonlarda en sık kullanılan sistemik biyokimyasal göstergelerden biridir. CRP ve SAA'nın artışı enfeksiyon varlığını destekler ancak özgüllüğü sınırlıdır. *Leishmania infantum* enfeksiyonlarında CRP ve haptoglobin düzeylerinin hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Martínez-Subiela ve ark., 2011).

3.3. Oksidatif Stres Belirteçleri: MDA ve Antioksidan Kapasite

MDA düzeylerinin yükselmesi enfeksiyon şiddetiyle ilişkili olup birçok paraziter hastalıkta tanısal bir marker olarak değerlendirilmiştir. Buna karşılık TAC ve GSH gibi antioksidan göstergeler genellikle azalır (Pawłowska ve ark., 2023).

3.4. İmmünolojik Testler: Elisa ve Western Blot

Biyokimyasal tanıyı tamamlayan en önemli araçlardan biri immünolojik testlerdir. Bu testler parazite özgü antijenleri veya konağın geliştirdiği antikorları tespit eder. ELISA antijen–antikor etkileşimine dayanır ve hızlı, duyarlı bir yöntemdir. *Echinococcus granulosus*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania spp.* ve *Fasciola hepatica* için tanıda yaygın olarak kullanılır. Western Blot ise ELISA'da pozitif çıkan örnekleri doğrulamak ve özgüllüğü artırmak amacıyla kullanılır. *Echinococcus granulosus* için 8–16 kDa bantları karakteristiktir (Gottstein &

Hemphill, 2008). İmmünolojik testler doğrudan paraziti göstermese de, enfeksiyonun biyokimyasal bağlamda güçlü kanıtlarını sunar ve moleküler yöntemlerle birlikte kullanıldığında tanısal doğruluğu önemli ölçüde artırır.

4. Proteomik ve Metabolomik Tanı Yaklaşımları

Moleküler tanı tekniklerindeki gelişmelerle birlikte proteomik ve metabolomik yaklaşımlar, paraziter hastalıklarda erken tanı ve biyobelirteç keşfi açısından önem kazanmıştır. Bu yöntemler, konağın parazite verdiği biyokimyasal yanıtı bütüncül olarak değerlendirmeye olanak tanır; proteomik analizler özgül proteinleri, metabolomik profillemeye ise metabolit düzeylerindeki değişimleri ortaya koyarak enfeksiyonun varlığı ve şiddeti hakkında duyarlı bilgiler sağlar (Maqbool ve ark., 2024).

Tablo 2. Tanıda Kullanılan Proteomik ve Metabolomik Marker'lar

Platform	Marker Örnekleri	Tanısal Değeri	Kullanım Alanı
LC-MS metabolomik	Laktat, piruvat, serbest yağ asitleri	Metabolik bozulma	Helmintler
NMR	Amino asit profili	Enfeksiyon evresi	Sistemik parazitler
Proteomik (MALDI-TOF)	AgB, Ag5	Tür tanısı	<i>Echinococcus</i>
LC-MS/MS	Akut faz proteinleri	Hastalık şiddeti	<i>Leishmania</i>

4.1. Metabolomik Profilleme: Enfeksiyonun Metabolik izleri

Metabolomik analizler, paraziter enfeksiyonlara bağlı metabolik değişiklikleri klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce saptayabilme avantajı sunar. Helmint enfeksiyonlarında artan enerji gereksinimi glukoz tüketimini ve anaerobik glikolizi artırarak serumda laktat, piruvat ve asetat düzeylerinin yükselmesine yol açar. Trypanosoma brucei enfeksiyonlarında laktat artışı ve amino asit dengesindeki bozulmaların erken dönemde metabolomik yöntemlerle tanımlanabildiği bildirilmiştir; metabolomik profillemenin sistemik metabolik yanıtları ortaya koymadaki genel kapasitesi ise farklı hastalık modellerinde gösterilmiştir (Tunon ve ark., 2016). Karaciğer yerleşimli parazitlerde, özellikle Fasciola hepatica enfeksiyonlarında lipid metabolizmasının etkilenmesi sonucu serbest yağ asitleri, fosfolipid döngüsü ve oksidatif stres ürünlerindeki değişimler metabolomik yaklaşımlarla duyarlı biçimde saptanabilmektedir. Bu amaçla NMR spektroskopisi, GC-MS ve LC-MS gibi teknikler yaygın olarak kullanılmakta; serum, idrar, safra ve doku örneklerinden çok sayıda metabolitin eşzamanlı analiz edilmesine olanak tanıyarak enfeksiyona özgü metabolik imzaların oluşturulmasını sağlamaktadır.

4.2. Proteomik Yaklaşımlar: Tanısal Proteinlerin Belirlenmesi

Proteomik analizler, parazite özgü ya da enfeksiyona yanıt olarak konakta ortaya çıkan proteinlerin sistematik biçimde tanımlanmasını sağlar ve erken tanıda kullanılabilecek yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi açısından önem taşır. Bu amaçla MALDI-TOF MS, LC-MS/MS ve 2D jel elektroforezi gibi teknikler yaygın olarak kullanılmaktadır. Proteomik yaklaşımların parazit tanısındaki etkinliği

birçok çalışmada gösterilmiş olup, örneğin *Echinococcus granulosus* hidatik kist sıvısında AgB ve Ag5 gibi özgül antijenler bu yöntemlerle güvenilir şekilde tanımlanarak tanı kitlerinin geliştirilmesine katkı sağlamıştır (Dos Santos ve ark., 2022). Ayrıca proteomik profillemeye, konak yanıtına ait protein değişimlerini de ortaya koyarak akut faz proteinleri, antioksidan enzimler ve inflamasyonla ilişkili proteinlerdeki değişimler üzerinden enfeksiyonun biyolojik yükünün değerlendirilmesine olanak tanır.

4.3. Proteomik ve Metabolomik Yaklaşımların Tanısal Avantajları

Bu iki teknolojinin klasik biyokimyasal ve moleküler yöntemlere göre öne çıkan avantajları şunlardır. **Erken tanı:** Klinik belirtiler ortaya çıkmadan metabolit veya protein düzeyleri değişebilir. **Yüksek özgüllük:** Parazite özgü proteomik veya metabolomik imzalar tanımlanabilir. **Şiddet değerlendirmesi:** Metabolik bozulmalar ve proteomik kaymalar prognozla ilişkili olabilir. **Yeni biyobelirteç keşfi:** Tanıya yönelik yeni hedef moleküller belirlenebilir. **Tedavi izleme:** Antiparaziter tedavi sonrası metabolitlerin normalleşme eğilimi izlenebilir. Bu özellikler nedeniyle proteomik ve metabolomik platformlar, modern parazitolojide hem araştırma hem de klinik tanı süreçlerinin tamamlayıcı bir bileşeni hâline gelmiştir.

5. Moleküler Tanı Yöntemlerinin Biyokimyasal Temeli

Moleküler tanı yöntemleri, paraziter hastalıkların teşhisinde yüksek duyarlılık ve özgüllük sunan, günümüzde hem klinik hem de veteriner alanda yaygın kullanılan teknolojilerdir. Bu yöntemlerin başarısı, DNA polimeraz aktivitesi, nükleik asit hibridizasyonu, floresan boyaların

kimyasal özellikleri ve reaksiyon kinetiği gibi biyokimyasal süreçlere dayanır. Modern moleküler platformlar, düşük parazit yüklerinde bile hedef DNA'yı tespit edebilme kapasitesi sayesinde klasik mikroskopik yöntemlere göre çok daha yüksek tanısal doğruluk sağlar (Notomi ve ark., 2000). Türkiye’de köpeklerde *Cryptosporidium parvum*’un zoonotik alt tipi IlaA15G2R1’in moleküler yöntemlerle ilk kez tanımlanmış olması, alt tip düzeyinde karakterizasyonun yalnızca PCR temelli tekniklerle mümkün olduğunu ve epidemiyolojik risk analizinde kritik rol oynadığını göstermektedir (Ertaş ve Ayan 2021;Ayan ve ark., 2024). Gerçek zamanlı amplifikasyon sistemlerinde kullanılan floresan probalar ve enzim kinetiğindeki hassas düzenlemeler ise kantitatif ölçümlerin güvenilirliğini artırarak enfeksiyon dinamiklerinin izlenmesini mümkün kılar (Mackay ve ark., 2002).

Tablo 3. Moleküler Tanı Yöntemlerinin Biyokimyasal Özellikleri ve Karşılaştırması

Yöntem	Ana Enzim / Kimya	Duyarlılık	Avantaj	Dezavantaj
PCR	Taq DNA polimeraz	Yüksek	Özgül	Cihaz gerektirir
qPCR	Floresans (SYBR/ TaqMan)	Çok yüksek	Kantitatif	Maliyet yüksek
LAMP	Bst polimeraz	Çok yüksek	Sahada kullanılabilir	Primer tasarımı zor
RPA	Rekombinaz + polimeraz	Orta-yüksek	Çok hızlı	Kontaminasyon riski
Multiplex PCR	Taq	Yüksek	Çoklu hedef	Optimizasyon zor

5.1. PCR Mekanizması: Enzimatik Temel

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), DNA polimeraz enziminin 5'→3' yönünde yeni DNA zinciri sentezlemesine dayanır ve üç temel basamak içerir: Denatürasyon: 94–95°C'de çift sarmal DNA ayrılarak tek iplik hâline gelir. Annealing: 50–65°C aralığında primerler hedef DNA dizisine bağlanır; bu basamak primer T_m ve GC içeriğine bağlıdır. Uzama: 72°C'de Taq DNA polimeraz dNTP'leri kullanarak yeni DNA zincirini oluşturur.

PCR'ın verimliliği Mg²⁺ konsantrasyonu, dNTP dengesi, polimerazın özgüllüğü ve primer–hedef uyumluluğu gibi faktörlere bağlıdır. Neonatal örneklerde parazite ait DNA miktarı daha düşük olabileceğinden, klasik PCR'da yalancı negatiflik riski artabilir. Bu nedenle yenidoğanlarda qPCR veya LAMP gibi daha yüksek duyarlılıklı yöntemler tercih edilmektedir (Mullis ve ark., 1986; Avendaño ve ark., 2020).

5.2. QPCR: Floresan Kimyası ile Kantitatif Tanı

Gerçek zamanlı PCR (qPCR), amplifikasyonu eşzamanlı olarak izleyerek parazit yükünün kantitatif ölçümünü sağlar. Temel çalışma mantığı floresan boyaların veya probaların kimyasal özelliklerine dayanır.

SYBR Green sistemleri: Çift sarmal DNA'ya bağlandığında floresan veren bir interkalant boyadır. Uygun maliyetlidir ancak özgüllüğü düşüktür çünkü tüm çift zincirli DNA'ya bağlanır.

TaqMan prob sistemleri: DNA polimerazın 5'→3' ekzonükleaz aktivitesini kullanarak reporter–quencher ayrışmasıyla yüksek

özgüllükte sinyal üretir. Tür ve gen düzeyi ayırımında oldukça hassastır ve *Leishmania*, *Toxoplasma* ve *Echinococcus* gibi türlerde yaygın biçimde kullanılmaktadır (Rihs ve ark., 2025).

qPCR ayrıca klinik şiddetin değerlendirilmesi ve tedavi yanıtının izlenmesi için değerli bir araçtır.

5.3. LAMP: İzotermal Amplifikasyonun Biyokimyasal Mantiğı

LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification), PCR'dan farklı olarak tek bir sıcaklıkta (60–65°C) çalışan izotermal bir amplifikasyon yöntemidir. Yüksek yer değiştirme aktivitesine sahip Bst DNA polimerazı, 4–6 primer ile döngü oluşturarak sürekli amplifikasyon ve oluşan magnezyum pirofosfatın görünür bulanıklık oluşturması üzerine kuruludur.

LAMP döngü gerektirmemesi ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle düşük kaynaklı koşullarda önemli avantaj sağlar. Bu nedenle saha tanısında giderek daha yaygın hâle gelmiştir (Notomi ve ark., 2000).

5.4. Diğer Modern Moleküler Platformlar

RPA (Rekombinaz Polimeraz Amplifikasyonu): 37–42°C gibi düşük sıcaklıklarda çalışan, dakikalar içinde sonuç verebilen hızlı bir izotermal amplifikasyon yöntemidir. Rekombinaz, tek iplik bağlayıcı protein ve polimerazın koordineli çalışmasına dayanır. Multiplex PCR, Birden fazla hedef dizinin aynı reaksiyonda amplifiye edilmesini sağlar ve karışık parazit enfeksiyonlarda yararlıdır. HRM (High-Resolution Melting), çift sarmal DNA'nın erime eğrisini analiz ederek tür veya genotip farklılıklarını ayırt eder. *Echinococcus granulosus* suş ayırımında

kullanımı bildirilmiştir. Bu yöntemlerin tamamı, nükleik asit stabilitesi, enzimatik kinetik ve floresan kimyası üzerine kurulu biyokimyasal prensiplere dayanır.

5.5. Moleküler Yöntemlerin Biyokimyasal Avantajları

Moleküler yöntemlerin biyokimyasal avantajları, onları modern paraziter hastalık tanısının merkezine yerleştirmektedir. Bu teknikler, tek kopya düzeyindeki DNA'nın dahi tespit edilebilmesini sağlayan yüksek duyarlılığa ve yalnızca hedef diziyi amplifiye eden güçlü bir özgüllüğe sahiptir. LAMP ve RPA gibi izotermal amplifikasyon yöntemlerinin dakikalar içinde sonuç verebilmesi, laboratuvar ve saha uygulamalarında hız avantajı yaratmaktadır. qPCR'ın kantifikasyon kapasitesi sayesinde parazit yükünün doğrudan ölçülmesi mümkün olmakta; bu da tanı, tedavi takibi ve prognoz değerlendirmesi arasındaki ilişkinin objektif şekilde izlenmesine olanak tanımaktadır. Bu özellikler, moleküler tanıyı paraziter enfeksiyonların güvenilir ve hızlı değerlendirilmesinde temel bir araç hâline getirmektedir.

6. Hızlı Tanı Testlerinin (Point-Of-Care) Biyokimyası

Hızlı tanı testleri, laboratuvar altyapısının kısıtlı olduğu bölgelerde, saha taramalarında ve acil klinik karar süreçlerinde paraziter hastalıkların tespitinde önemli bir yer edinmiştir. Kısa sürede sonuç vermeleri, düşük maliyetleri ve minimal ekipman gerektirmeleri sayesinde hem veterinerlikte hem de insan sağlığında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testlerin biyokimyasal temeli antijen–antikor etkileşimleri, kolloidal metal nanopartiküllerin optik özellikleri ve membran üzerindeki kapiler akış dinamiklerine dayanır; immunokromatografik hızlı testler (örneğin

lateral flow immunoassay) antigenin doğrudan yakalanması ve görsel sinyal oluşturulması prensibiyle çalışır (Di Nardo ve ark., 2021). Bu özellikleri sayesinde hızlı tanı testleri, erken müdahale olanağı sağlayarak hastalık kontrol stratejilerinin etkinliğini artırmakta ve epidemiyolojik izleme çalışmalarına da önemli katkılar sunmaktadır.

6.1. Lateral Flow Assay: Altın Nanopartiküllerin Biyokimyası

Lateral flow testleri, altın nanopartikülleriyle işaretlenmiş antikorların kullanıldığı immünokromatografik sistemlerdir. Numunenin membran üzerine uygulanmasıyla birlikte kapiler kuvvetler akışı başlatır ve işaretli antikorlar hedef antijenle karşılaştığında optik olarak görülebilen bir renk bandı oluşur. Altın nanopartiküllerin yüzey plazmon rezonansı, bu kırmızı sinyalin cihaz gerektirmeden yorumlanabilmesini sağlar. *Leishmania*, *Fasciola* ve bazı helmint enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan bu testlerin saha koşullarındaki performansının birçok çalışmada güvenilir olduğu bildirilmiştir (Chappuis ve ark., 2006).

6.2. Hızlı Antijen ve Antikor Testlerinin Klinik Değeri

Hızlı testlerin iki temel formu vardır: Antijen testleri, patojene ait proteinleri doğrudan tespit ettikleri için özellikle akut enfeksiyonlarda avantaj sağlar. Örneğin *Fasciola hepatica* için dışkıdaki copro-antijen testleri ağır enfeksiyonlarda yüksek duyarlılık sunmaktadır. Antikor testleri ise konak tarafından üretilen IgM/IgG yanıtını ölçer ve kronik enfeksiyonların değerlendirilmesinde yararlıdır; ancak tedavi sonrası uzun süre pozitif kalabildikleri için dikkatli yorumlanmaları gerekir. *Leishmania infantum* için hızlı IgG strip testleri veteriner kliniklerinde bu amaçla sık kullanılmaktadır. Bu nedenle tanısal doğruluğu artırmak

amacıyla hızlı test sonuçlarının klinik bulgular, epidemiyolojik veriler ve mümkün olduğunda diğer laboratuvar yöntemleriyle birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

6.3. İzotermal Amplifikasyon Tabanlı Taşınabilir Sistemler

Modern point-of-care teknolojileri artık yalnızca immünokromatografik testlerle sınırlı değildir. LAMP ve RPA gibi izotermal amplifikasyon tekniklerinin taşınabilir versiyonları, moleküler tanının saha koşullarında dakikalar içinde yapılabilmesini sağlamıştır. Tek sıcaklıkta çalışan polimerazlar, basit bir ısı kaynağı ve renk değişimi ya da floresans sinyali, PCR laboratuvarı olmadan tanı koymayı mümkün kılar. Bu sistemler *Trypanosoma*, *Plasmodium* ve *Schistosoma* taramalarında birçok ülkede başarıyla uygulanmaktadır (Nzeli vd. 2014).

6.4. Hızlı Testlerin Avantajları ve Kısıtlılıkları

Hızlı testlerin en belirgin avantajları hız, düşük maliyet, taşınabilirlik ve kullanım kolaylığıdır. Bu nedenle özellikle kırsal bölgelerde ilk basamak tarama aracı olarak büyük değer taşırlar. Ancak duyarlılıkları moleküler yöntemlere kıyasla daha düşük olabilir; düşük parazit yükünde yalancı negatiflik görülebilir ve antikor testleri eski enfeksiyonları ayırt etmekte güçlük yaşayabilir. Bu nedenle hızlı testler çoğu zaman nihai tanı aracı değil, doğrulayıcı ELISA veya moleküler testlerle birlikte kullanılan tamamlayıcı bir basamak olarak değerlendirilmelidir.

7. Tanı–Tedavi–Prognoz İlişkisi

Paraziter hastalıklarda tanı süreci yalnızca enfeksiyonun varlığını ortaya koymakla sınırlı değildir; tedavi kararlarının belirlenmesi, hastalığın

şiddetinin değerlendirilmesi ve klinik seyrin öngörülmesi açısından merkezi bir rol üstlenir. Moleküler testler, biyokimyasal belirteçler ve hızlı tanı yöntemleri birlikte değerlendirildiğinde, enfeksiyonun biyolojik dinamiğine ilişkin bütüncül bir tablo elde edilir. Bu nedenle tanı ve tedavi arasında çift yönlü bir ilişki vardır: Erken ve doğru tanı tedavi başarısını artırırken, tedaviye verilen yanıt da biyokimyasal ve moleküler göstergeler üzerinden düzenli olarak izlenebilir.

Tablo 4. Tanı–Tedavi–Prognoz Parametrelerinin Entegre Kullanımı

Parametre	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Klinik Yorum
qPCR parazit yükü	Yüksek Ct düşük	Ct artışı	Başarılı tedavi
CRP/SAA	Yüksek	Düşüş	İnflamasyon geriliyor
MDA	Yüksek	Azalma	Oksidatif stres azalıyor
ALT/GGT	Artmış	Normalleşme	Karaciğer iyileşmesi

7.1 Biyokimyasal Belirteçlerin Tedavi Rehberliğindeki Rolü

Karaciğer enzimleri, akut faz proteinleri ve oksidatif stres belirteçleri, hem tanı aşamasında hem de tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli bilgiler sunar. Örneğin *Fasciola hepatica* enfeksiyonlarında GGT ve ALT düzeylerindeki artış safra kanalı inflamasyonuna işaret eder; başarılı tedaviyi takiben bu değerlerin haftalar içerisinde normalleşmesi iyileşmenin biyokimyasal kanıtıdır (Ertaş ve Kırmızıgül 2021; Mezo ve ark., 2011). Benzer şekilde *Leishmania infantum* enfeksiyonlarında CRP ve SAA düzeylerinin tedavi yanıtıyla uyumlu

şekilde azalması, inflamatuvar yükün gerilediğini göstermektedir (Martínez-Subiela ve ark., 2011). Bu tür marker'ların zamana bağlı değişimlerinin izlenmesi, tedavinin yalnızca etkili olup olmadığını değil, aynı zamanda hastalığın ilerleyiş hızını ve olası komplikasyon riskini değerlendirmede de önemli avantaj sağlar. Bu parametreler yalnızca tanısal amaçla değil, tedavi sürecinin takibi için de oldukça değer taşır.

7.2 Moleküler Yükün Klinik Seyirle İlişkisi

qPCR ile ölçülen parazit yükü, tedavi yanıtının en doğrudan göstergelerinden biridir. Ct değerindeki artış, hedef DNA miktarının azaldığını ve tedavinin etkili olduğunu gösterir. Bu yaklaşım birçok parazit türünde klinik şiddet ile moleküler yük arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu ortaya koymuştur. Örneğin *Leishmania spp.* tedavisinde birkaç hafta içinde belirgin Ct artışı iyileşmeyi destekleyen bir belirteçtir (Rihs ve ark., 2025). *Echinococcus granulosus* olgularında ise kist materyalinden ölçülen DNA miktarındaki azalma, prognoz değerlendirmesinde yardımcıdır. Moleküler yük analizi özellikle kronik veya subklinik enfeksiyonlarda tedavi kararlarını güçlendiren önemli bir araçtır.

7.3 Prognozun Belirlenmesinde Çoklu Tanısal Yaklaşımlar

Paraziter hastalıkların klinik seyrini tek bir belirteç üzerinden öngörmek çoğu zaman mümkün değildir. Bu nedenle biyokimyasal hasar göstergeleri (ALT, AST, GGT), inflamatuvar belirteçler (CRP, SAA), oksidatif stres parametreleri (MDA, TAC), qPCR ile parazit yükü ve klinik bulgular birlikte değerlendirilmelidir. Örneğin visceral leishmaniasis olgularında yüksek CRP, düşük albumin ve yüksek parazit

yükü kombinasyonu kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (Ferreira ve ark., 2022). Çoklu parametrelerle yapılan değerlendirme hem tanıda hem de izlem sürecinde en doğru sonuçları sağlar.

7.4 Tedavi Sonrası İzlem ve Yeniden Enfeksiyonun Ayırt Edilmesi

Tedavi sonrası izlem, özellikle yeniden enfeksiyonun belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Antikor testleri tedavi sonrasında uzun süre pozitif kalabileceğinden, qPCR ve antijen temelli testler tedavi başarısını değerlendirmede daha güvenilirlerdir. Oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinin normalleşmesi tedaviye yanıtın biyokimyasal göstergeleri olarak kabul edilir. Buna karşın değerlerin persistans göstermesi, tedavi başarısızlığı veya komplikasyonların işareti olabilir. Bu nedenle paraziter hastalıkların seyri, yalnızca parazit yüküne değil; konak yanıtını şekillendiren immünolojik ve biyokimyasal süreçlere de bağlı olarak değişebilmektedir. Bazı zoonotik enfeksiyonlarda konak genetiğinin klinik seyri belirgin biçimde etkilediği gösterilmiştir. Örneğin Kırım-Kongo kanamalı ateşinde TLR8 ve TLR9 genlerindeki polimorfizmler hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuş, bu da doğuştan bağışıklık yanıtının prognoz üzerindeki belirleyici rolünü ortaya koymuştur (Engin ve ark., 2010). Benzer genetik farklılıkların paraziter enfeksiyonlarda da tanı–tedavi–prognoz eksenindeki karmaşık bireysel yanıtları açıklamada önemli bir biyobelirteç potansiyeli taşıdığı düşünülmektedir.

8. Sonuç ve Gelecek Perspektifi

Paraziter hastalıkların tanısında biyokimyasal ve moleküler yaklaşımların entegrasyonu, günümüz biyosağlık uygulamalarının temel

gerekliliklerinden biri hâline gelmiştir. Klasik biyokimyasal belirteçler; inflamasyon, oksidatif stres ve organ hasarını yansıtarak enfeksiyonun konak üzerindeki etkilerini ortaya koyarken, proteomik ve metabolomik profillemeye bu süreçleri daha ayrıntılı düzeyde inceleme imkânı sunmaktadır. Moleküler tanı yöntemleri, özellikle PCR ve izotermal amplifikasyon teknikleri, düşük parazit yüklerinde bile yüksek duyarlılık sağlayarak tanıyı güçlendirmekte ve erken müdahaleye olanak sağlamaktadır. Bu tanısal katmanların bir arada kullanılması, hem erken teşhis hem de tedavi takibi açısından bütüncül bir bakış açısı oluşturur.

Mevcut veriler, multidisipliner tanı stratejilerinin yalnızca enfeksiyonun doğrulanmasında değil; hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, tedavi yanıtının izlenmesinde ve prognozun tahmin edilmesinde önemli katkılar sunduğunu göstermektedir. qPCR ile ölçülen parazit yükünün zaman içindeki seyri, akut faz proteinleri ve oksidatif stres belirteçleriyle birlikte değerlendirildiğinde klinik karar süreçleri için oldukça değerli bir çerçeve sunmaktadır. Bu nedenle modern parazitoloji, biyokimyasal ve moleküler araçları birbirinin tamamlayıcısı olarak görmekte ve tanı sistemlerinin giderek daha entegre bir yapıya kavuştuğunu vurgulamaktadır.

Gelecekte tanı teknolojilerinin üç ana ekseninde gelişmesi beklenmektedir: nanoteknoloji tabanlı test platformları, taşınabilir moleküler tanı cihazları ve yapay zekâ destekli analiz sistemleri. Altın nanopartikülleri, manyetik boncuklar ve mikroakışkan çiplerin kullanıldığı yeni nesil test platformları hem laboratuvar hem saha koşullarında daha hızlı ve yüksek duyarlılıkla çalışabilecek potansiyele sahiptir. LAMP ve RPA gibi izotermal tekniklerin taşınabilir

versiyonları ise moleküler tanıyı düşük kaynaklı bölgelerde bile erişilebilir hâle getirmektedir. Yapay zekâ algoritmaları, proteomik, metabolomik ve genetik verilerin birlikte analiz edilmesiyle enfeksiyon evresi, şiddeti ve tedavi yanıtını tahmin edebilen modellerin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır.

Sonuç olarak paraziter hastalıkların tanısında biyokimyasal ve moleküler yöntemlerin eşzamanlı kullanımı hem bireysel hasta yönetiminde hem de popülasyon düzeyinde kontrol programlarının planlanmasında vazgeçilmez bir yaklaşım hâline gelmiştir. Bu bütünleşik sistemlerin, One Health perspektifiyle geliştirilecek yeni nesil teknolojilerle desteklenmesi, sürdürülebilir ve etkili parazit kontrolünün geleceğini şekillendirecek en güçlü bilimsel adımlardan biri olacaktır.

KAYNAKÇA

- Ayan, A., Aslan Çelik, B., Çelik, Ö. Y., Akyıldız, G., Orunç Kılınç, Ö., Oktay Ayan, Ö., Ertaş Oğuz, F., Göz, Y., Yüksek, N., Yılmaz, A. B., Myrzhiyeva, A., Akhmetzhanova, A., & Uslu, U. (2024). First report of zoonotic *Cryptosporidium parvum* subtype IIaA15G2R1 in dogs in Türkiye. *Pakistan Veterinary Journal*, 44(4), 1263–1268.
- Avendaño, C., & Patarroyo, M. A. (2020). Loop-mediated isothermal amplification as point-of-care diagnosis for neglected parasitic infections. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 7981.
- Bozukluhan, K., Merhan, O., Akyüz, E., Kızıltepe, S., Aydın, U., Gezer, T., ... & Gökçe, G. (2024). Determination of Haptoglobin, Serum Amyloid A, Some Other Acute Phase Proteins, and Biochemical Parameters in Cattle with Hydatid Cysts. *Van Veterinary Journal*, 35(3), 160–163.
- Chappuis, F., Rijal, S., Soto, A., Menten, J., & Boelaert, M. (2006). A meta-analysis of the diagnostic performance of the direct agglutination test and rK39 dipstick for visceral leishmaniasis. *BMJ*, 333(7571), 723.
- Di Nardo, F., et al. (2021). Ten years of lateral flow immunoassay technique: Trends, opportunities and challenges. *Sensors*, 21(15), 5185.
- Dos Santos, G. B., da Silva, E. D., Kitano, E. S., Battistella, M. E., Monteiro, K. M., de Lima, J. C., ... & Zaha, A. (2022). Proteomic profiling of hydatid fluid from pulmonary cystic echinococcosis. *Parasites & Vectors*, 15(1), 99.
- Duthie, M. S., et al. (2019). Biomarkers of disease severity and prognosis in visceral leishmaniasis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 1–12.
- Engin, A., Arslan, S., Kizildag, S., Ozturk, H., Elaldi, N., Dokmetas, I., & Bakir, M. (2010). Toll-like receptor 8 and 9 polymorphisms in Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Microbes and Infection*, 12(12–13), 1071–1078.
- Ertaş, F., & Kırmızıgül, A. H. (2021). Fasiyolozisli koyunlarda oksidatif stres ve metabolik profilin araştırılması. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 16(2), 204-210.

- Ertaş, F., Karakuş, A. S., & Ayan, A. (2022). The prevalence of commonly encountered parasites in sheep in Iğdır province, Turkey. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 10(2), 260-262.
- Ertaş, F., & Ayan, A. (2021). Detection Of *Cryptosporidium* Spp. In Calves Through Nested Pcr And Kinyoun's Acid-Fast Methods In Iğdır, Turkey. *International Journal of Ecosystems & Ecology Sciences*, 11(4).
- Ferreira, G. R., Santos-Oliveira, J. R., Silva-Freitas, M. L., Honda, M., Costa, D. L., Da-Cruz, A. M., Costa, C. H. N. (2022). Biomarkers of disease severity in patients with visceral leishmaniasis co-infected with HIV. *Cytokine*, 149, 155747.
- Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine*, 340(6), 448–454.
- Gottstein, B., & Hemphill, A. (1997). Immunopathology of echinococcosis. *Chemical Immunology*, 66, 177–208.
- Gruys, E., Toussaint, M. J. M., Niewold, T. A., & Koopmans, S. J. (2005). Review: Acute phase reaction and acute phase proteins. *Veterinary Quarterly*, 27(1), 1–29.
- Hodžić, A., Zuko, A., Avdić, R., Alić, A., Omeragić, J., & Jažić, A. (2013). Influence of *Fasciola hepatica* on serum biochemical parameters and vascular and biliary system of sheep liver. *Iranian Journal of Parasitology*, 8(1), 92.
- Khalil, R. H., et al. (2020). Types of acute phase reactants and their importance in clinical medicine. *Biomedical Reports*, 13(5), 1–9.
- Mackay, I. M., Arden, K. E., & Nitsche, A. (2002). Real-time PCR in virology. *Nucleic Acids Research*, 30(6), 1292–1305.
- Martínez-Subiela, S., et al. (2011). Acute phase proteins in canine leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, 180(3–4), 204–208.
- Maqbool, M., Mazhar, M. U., Zia, S., Muzaffar, H. A., & Shamim, A. (2024). Proteomics and Metabolomics in Parasitic Research. In *Omics Approaches in Veterinary Parasitology* (pp. 88–108). CRC Press.
- McSorley, H. J., & Maizels, R. M. (2012). Helminth infections and host immune regulation. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(4), 585–608.

- Mezo, M., González-Warleta, M., Castro-Hermida, J. A., & Ubeira, F. M. (2011). Evaluation of hepatic enzyme levels in cattle naturally infected with *Fasciola hepatica*. *Veterinary Parasitology*, 180(3–4), 273–278.
- Mullis, K., Faloona, F., Scharf, S., Saiki, R., Horn, G., & Erlich, H. (1986). The polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 51, 263–273.
- Notomi, T., Okayama, H., Masubuchi, H., Yonekawa, T., Watanabe, K., Amino, N., & Hase, T. (2000). Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Research*, 28(12), e63.
- Nzelu, C. O., Gomez, E. A., Cáceres, A. G., Sakurai, T., Martini-Robles, L., Uezato, H., ... & Kato, H. (2014). Development of a loop-mediated isothermal amplification method for rapid mass-screening of sand flies for *Leishmania* infection. *Acta Tropica*, 132, 1–6.
- Öner, A. C., Adnan, A. Y. A. N., Kiliç, Ö. O., Ayşe, U. S. T. A., & Ertaş, F. (2022). Effect of imidocarb on DNA damage in sheep with babesiosis. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 28(1).
- Ozturk, H. (2024). Çiftlik hayvanlarında yaygın zoonotik hastalıklar ve genetik mücadele yöntemleri. In *Biyosağlıkta Güncel Yaklaşımlar IV* (pp. 35–54). IKSAD International Publishing House.
- Pawłowska, M., Mila-Kierzenkowska, C., Szczegielniak, J., & Woźniak, A. (2023). Oxidative stress in parasitic diseases—Reactive oxygen species as mediators of interactions between the host and the parasites. *Antioxidants*, 13(1), 38.
- Peeling, R. W., & Mabey, D. (2010). Point-of-care tests for infectious diseases. *Clinical Microbiology and Infection*, 16(8), 1062–1069.
- Rihs, J. B., Vilela, M. T., Dos Santos, J. S. C., de Souza Filho, J. A., Caldas, S., Leite, R. S., & Mol, M. P. G. (2025). qPCR as a Tool for the Diagnosis of Visceral and Cutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Parasitologica*, 70(1), 16.
- Tunon, J., Barbas, C., Blanco-Colio, L., Burillo, E., Lorenzo, O., Martín-Ventura, J. L., ... & Egido, J. (2016). Proteomics and metabolomics in biomarker discovery for cardiovascular diseases: progress and potential. *Expert Review of Proteomics*, 13(9), 857–871.

World Health Organization. (2023). *Future surveillance for epidemic and pandemic diseases: a 2023 perspective*. World Health Organization.

BÖLÜM 17

MİKROBİYAL VE BİTKİSEL SEKONDER METABOLİTLERİN ENDÜSTRİYEL BİYOTEKNOLOJİ UYGULAMALARININ BİYOSAĞLIKTAKİ ROLÜ

Yüksek Lisans Öğr. Zeynep YAY¹ Öğr. Gör. Dr. Hasret ÖZTÜRK²

Doc. Dr. Arzu TAŞPINAR ÜNAL³

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18134992>

¹ Iğdır Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Iğdır, Türkiye. yayzeynep.13@gmail.com Orcid ID: 0009-0009-0497-3946

² Iğdır Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootekni Bölümü, Iğdır, Türkiye. hasrettozturk@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0002-1419-1050

³ Iğdır Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Tarımsal Biyoteknoloji Bölümü, Iğdır, Türkiye. arzuunal@gmail.com Orcid ID: 0000-0003-4427-3169

1. Giriş

Sağlık, yalnızca hastalıkların bulunmamasıyla açıklanabilecek bir durum değildir. Canlıların genetik yapıları, metabolik işleyişleri ve çevreyle kurdukları etkileşimler arasındaki dinamik denge, sağlığın temelini oluşturmaktadır (Dixon, 2001; Nicholson et al., 2012). İnsan, hayvan ve çevre arasındaki bu çok yönlü ilişki ağı, günümüzde biyosağlık kavramı çerçevesinde bütüncül bir yaklaşımla ele alınmaktadır. Biyosağlık, canlı sistemlerin yalnızca klinik sonuçlarını değil; bu sonuçlara yol açan biyolojik, moleküler ve çevresel süreçleri birlikte değerlendirmeyi amaçlayan disiplinler arası bir bakış açısı sunmaktadır (Demain & Fang, 2000; Katz & Baltz, 2016).

Bu bütüncül yapının merkezinde metabolitler yer almaktadır. Canlıların yaşam süreçleri sırasında ürettiği metabolitler, genetik bilginin çevresel koşullarla etkileşiminin somut biyokimyasal çıktılarıdır (Patti et al., 2012; Shahidi & Ambigaipalan, 2015). Özellikle mikroorganizmalar, sahip oldukları yüksek metabolik çeşitlilik sayesinde ekosistemlerin işleyişinde ve insan sağlığında kritik roller üstlenmektedir (Monciardini et al., 2014; Fouillaud & Dufossé, 2022). Mikroorganizmalar tarafından sentezlenen sekonder (özelleşmiş) metabolitler, primer metabolitlerden farklı olarak hücresel yaşam için zorunlu olmamakla birlikte; rekabet, savunma, hücreler arası sinyalizasyon ve çevresel adaptasyon gibi süreçlerde belirleyici işlevler görmektedir (Monciardini ve ark., 2014).

Antibiyotikler, pigmentler, toksinler, enzim inhibitörleri, immüno modülatörler ve hormonal aktivite gösteren bileşikler gibi çok sayıda biyolojik olarak aktif molekül, mikrobiyal sekonder metabolitler arasında yer almakta ve insan sağlığı, beslenme ve endüstri üzerinde

doğrudan ya da dolaylı etkiler göstermektedir (Fouillaud ve ark., 2016; Nawaz et al., 2021; Said Hassane et al., 2020). Doğal ürün temelli ilaçların önemli bir bölümünün mikrobiyal kaynaklı veya mikrobiyal türevli bileşiklerden oluşması, bu metabolitlerin biyosağlık alanındaki stratejik önemini açıkça ortaya koymaktadır. Nitekim FDA onaylı doğal ürün bazlı ilaçların yaklaşık %53'ünün mikroorganizma kökenli veya bu kaynaklardan türetilmiş olduğu bildirilmektedir (Patridge ve ark., 2016; Newman & Cragg, 2020). Metabolitlerin biyolojik etkileri, yalnızca çevresel faktörlerle değil, aynı zamanda genetik yapı tarafından da şekillendirilmektedir. Aynı çevresel koşullar veya beslenme stratejileri altında farklı bireylerin farklı metabolik yanıtlar göstermesi, genetik çeşitliliğin biyosağlık üzerindeki belirleyici rolünü ortaya koymaktadır (Dekkers, 2012; Mukiiibi et al., 2018). Bu bağlamda genetik yapı, metabolit üretimi ve metabolik yanıtları yönlendiren görünmez ancak temel bir düzenleyici çerçeve olarak değerlendirilebilir.

2. Mikrobiyal Sekonder Metabolitlerin Genel Özellikleri

Mikroorganizmalar, yalnızca hayatta kalmak için değil, çevreleriyle etkileşmek ve avantaj sağlamak için de çok sayıda özel bileşik üretir. Sekonder metabolitler olarak adlandırılan bu moleküller, mikropların “kimyasal dili” gibi çalışarak hem doğadaki dengeleri hem de insan sağlığına yönelik biyoteknolojik uygulamaları şekillendirir.

2.1. Sekonder Metabolitlerin Tanımı

Sekonder metabolitler, mikroorganizmaların yaşamını sürdürmesi için doğrudan zorunlu olmayan; ancak çevreyle etkileşimlerini şekillendiren ve çoğu zaman hayatta kalma avantajı sağlayan biyoaktif bileşiklerdir.

Enerji üretimi ve büyüme gibi temel metabolik süreçlerin aksine, bu metabolitler çevresel rekabet, savunma mekanizmaları, konak organizmalarla etkileşim ve hücreler arası iletişimde rol almaktadır. Bu yönleriyle sekonder metabolitler, mikroorganizmaların çevresel koşullara verdikleri biyokimyasal yanıtların bir yansıması olarak değerlendirilmektedir (Demain & Fang, 2000; Tiwari & Rana, 2015).

Genellikle durağan büyüme fazında sentezlenen bu bileşikler, ikincil metabolizmanın ürünleri olup üretimleri; besin mevcudiyeti, çevresel stres faktörleri ve hücresel düzenleyici mekanizmalar tarafından sıkı biçimde kontrol edilmektedir. Enzim indüksiyonu ve geri bildirim mekanizmaları bu sürecin temel düzenleyicileri arasında yer almaktadır (Monciardini ve ark., 2014; Katz & Baltz, 2016). Son yıllarda genomik çalışmalar, sekonder metabolit biyosentezinden sorumlu genlerin çoğunlukla biyosentetik gen kümeleri (biosynthetic gene clusters, BGC'ler) hâlinde organize olduğunu göstermiştir. Bu gen kümeleri, mikroorganizmaların yüksek kimyasal çeşitlilik üretme kapasitesinin genetik temelini oluşturmakta ve yeni biyolojik olarak aktif bileşiklerin keşfi açısından önemli bir potansiyel sunmaktadır (Jeong ve ark., 2020; Fouillaud & Dufossé, 2022).

2.2. Mikrobiyal Kaynaklar ve Metabolik Çeşitlilik

Sekonder metabolit üreten mikroorganizmalar, taksonomik açıdan geniş bir çeşitlilik göstermektedir. Özellikle Actinobacteria filumu, başta *Streptomyces* türleri olmak üzere antibiyotikler ve antitümör bileşikler açısından en zengin biyolojik kaynaklardan kabul edilmektedir (Monciardini ve ark., 2014; Katz & Baltz, 2016). Klinik kullanımda yer alan pek çok antibiyotiğin kökeninde bu gruba ait mikroorganizmalar

bulunmaktadır. Bunun yanı sıra *Bacillus* ve *Pseudomonas* türleri; lipopeptidler, sideroforlar ve çeşitli immünomodülatör moleküllerin üretimiyle öne çıkmakta ve tarımsal biyoteknoloji ile biyosağlık uygulamaları açısından önemli bir potansiyel sunmaktadır (Fouillaud ve ark., 2016; Nawaz ve ark., 2021).

Filamentöz mantarlar (*Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium*) ile mikroalgler, farmasötik ve fonksiyonel gıda alanlarında yüksek biyolojik aktiviteye sahip metabolitlerin başlıca kaynakları arasında yer almaktadır (Tablo 1) (Shahidi & Ambigaipalan, 2015). Ayrıca denizel mikroorganizmalar ve süngerlerle ilişkili mikrobiyotalar, ekstrem çevre koşullarına adaptasyon süreçleri sayesinde antioksidan, yaşlanma karşıtı ve enzim inhibitörü özellikler gösteren yeni metabolitlerin keşfi açısından dikkat çekici bir araştırma alanı oluşturmaktadır (Said Hassane ve ark., 2020; Fouillaud ve ark., 2016). Bu habitatlardan izole edilen mikroorganizmalar, benzersiz biyosentetik gen kümeleri ve kimyasal çeşitlilikleriyle geleceğin biyoteknolojik ve biyosağlık odaklı ürünleri için önemli bir potansiyeldir.

Tablo 1. Mikrobiyal sekonder metabolitlerin başlıca kaynakları ve uygulamaları

Mikrobiyal Kaynak	Üretilen Sekonder Metabolit Türleri	Biyosağlık Uygulamaları
<i>Streptomyces</i> spp.	Antibiyotikler, antitümör ajanlar	Enfeksiyon tedavisi, kanser terapisi
<i>Bacillus</i> spp.	Lipopeptidler, sideroforlar	Antimikrobiyal ajanlar, probiyotik destek
<i>Pseudomonas</i> spp.	Sideroforlar, pigmentler	Gıda koruma, biyosensör uygulamaları

Filamentöz mantarlar (<i>Penicillium</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i>)	Antibiyotikler, enzim inhibitörleri, toksinler	Tedavi ajanları, fonksiyonel gıda katkıları
Mikroalgler ve denizel mikroorganizmalar	Antioksidanlar, enzim inhibitörleri	Yaşlanma karşıtı ürünler, fonksiyonel gıdalar

2.3. Biyosağlık Kavramı ve Mikrobiyal Sekonder Metabolitlerle İlişkisi

Biyosağlık, biyolojik sistemler ile biyoteknolojik yaklaşımların insan sağlığının korunması ve geliştirilmesi amacıyla bütüncül bir çerçevede ele alındığı disiplinler arası bir yaklaşımı ifade etmektedir. Bu yaklaşım, hastalıkların yalnızca tedavisine değil; hastalıkların ortaya çıkmasını belirleyen biyolojik süreçlerin anlaşılması, önlenmesi ve yönetilmesine odaklanmaktadır (Demain & Fang, 2000; Katz & Baltz, 2016). Bu bağlamda mikrobiyal sekonder metabolitler, sahip oldukları geniş biyolojik aktivite yelpazesi nedeniyle biyosağlığın temel bileşenleri arasında yer almaktadır.

Antibiyotikler, antiviral ve antitümör ajanlar, doğal antioksidanlar ve immünomodülatör bileşikler gibi çok sayıda mikrobiyal sekonder metabolit; enfeksiyon hastalıklarının kontrolü, kronik hastalıkların yönetimi ve bağışıklık sisteminin desteklenmesi gibi alanlarda önemli katkılar sunmaktadır (Tablo 2) (Fouillaud ve ark., 2016; Patridge ve ark., 2016; Newman & Cragg, 2020). Bunun yanı sıra mikrobiyom kaynaklı sekonder metabolitlerin, konak bağışıklık yanıtları, inflamatuvar süreçler ve metabolik düzenleme üzerinde belirleyici etkiler gösterdiği bilinmektedir (Nawaz ve ark., 2021; Nicholson ve ark., 2012). Bu

metabolitler, konak–mikrobiyom etkileşiminin biyokimyasal araçlarından biri olarak değerlendirilmekte ve koruyucu ile önleyici sağlık stratejilerinde önemli bir potansiyel sunmaktadır (Koh ve ark., 2016).

Tablo 2. Mikrobiyal Sekonder Metabolitlerin Biyosağlıktaki Fonksiyonel Roller

Fonksiyonel Alan	Örnek Metabolitler	Etki Mekanizması
Tanı ve Biyosensörler	Pigmentler, redoks-aktif metabolitler	Moleküler tanı, sinyal üretimi
Tedavi ve Terapötik Kullanım	Antibiyotikler, antitümör ajanlar, enzim temelli terapötikler	Patojen inhibisyonu, tümör hücrelerini hedefleme
Koruyucu Sağlık ve Biyokoruma	Antioksidanlar, doğal gıda koruyucular	Hücrel stresin azaltılması, gıda güvenliğinin artırılması
Mikrobiyom Sağlığının Desteklenmesi	Kısa zincirli yağ asitleri, nöroaktif metabolitler	Bağırsak-beyin eksenini düzenlenmesi, bağışıklık modülasyonu
Biyoteknolojik Ürün Geliştirme	PKS/NRPS bazlı bileşikler, adjuvanlar	Fonksiyonel gıdalar, aşılar, biyomalzemeler

3. Mikrobiyal Sekonder Metabolitlerin Biyosağlıktaki Roller

Mikrobiyal sekonder metabolitler, sahip oldukları geniş biyolojik aktivite spektrumu sayesinde biyosağlığın farklı bileşenlerinde çok yönlü işlevler üstlenmektedir. Tanıdan tedaviye, koruyucu sağlık yaklaşımlarından biyoteknolojik ürün geliştirmeye kadar uzanan bu roller, modern biyosağlık uygulamalarının temelini oluşturmaktadır.

3.1. Tanı Uygulamaları ve Biyosensör Teknolojileri

Mikrobiyal kökenli enzimler ve sekonder metabolitler, yüksek özgüllük ve duyarlılıkları sayesinde moleküler tanı yöntemleri ve biyosensör

teknolojilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle pigmentler ve redoks-aktif metabolitler, elektrokimyasal ve renk temelli tanı platformlarında sinyal üretici bileşenler olarak değerlendirilmekte; hızlı, düşük maliyetli ve taşınabilir tanı sistemlerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (Salikin ve ark., 2020). Bu yönleriyle mikrobiyal metabolitler, klasik tanı yöntemlerini tamamlayıcı biyoteknolojik çözümler sunmaktadır.

3.2. Tedavi ve Terapötik Kullanımlar

Antibiyotikler, antitümör bileşikler ve enzim temelli terapötikler, mikrobiyal sekonder metabolitlerin klinik açıdan en önemli uygulama alanlarını oluşturmaktadır. Günümüzde kullanılan pek çok ilacın mikrobiyal kökenli ya da bu kaynaklardan türetilmiş olması, bu metabolitlerin terapötik değerini ortaya koymaktadır (Patridge ve ark., 2016). Buna ek olarak mikrobiyom hedefli metabolit temelli yaklaşımlar, inflamatuvar ve metabolik hastalıkların yönetiminde daha seçici ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri sunarak konak–mikrobiyom dengesini gözetken yeni bir terapötik çerçeve oluşturmaktadır (Nawaz ve ark., 2021).

3.3. Koruyucu Sağlık, Biyokoruma ve Önleyici Yaklaşımlar

Sekonder metabolitlerin doğal gıda koruyucuları, antioksidan katkıları ve biyokoruyucu ajanlar olarak kullanımı, sentetik katkı maddelerine alternatif sürdürülebilir çözümler sunmaktadır. Bu yaklaşım, gıda güvenliğinin artırılmasına ve çevresel toksisite risklerinin azaltılmasına katkı sağlamaktadır (Fouillaud ve ark., 2016). Doğal kökenli biyokoruyucu ajanlar, koruyucu ve önleyici sağlık stratejilerinde giderek

daha önemli bir yer edinmektedir. Aynı zamanda bu bileşiklerin biyolojik uyumluluğu ve çoklu etki mekanizmaları, uzun vadeli tüketimde güvenli ve etkili uygulamaların geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

3.4. Mikrobiyom Sağlığının Desteklenmesi ve Konak Etkileşimleri

Mikrobiyal sekonder metabolitler, mikrobiyom sağlığının korunması ve konak–mikrobiyota etkileşimlerinin düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bazı metabolitler, benign mikroflora lehine rekabeti destekleyerek patojenlerin çoğalmasını sınırlandırmakta; kısa zincirli yağ asitleri ise bağırsak bariyer bütünlüğünü güçlendirerek enerji metabolizmasını ve inflamatuvar yanıtları modüle etmektedir (Nicholson ve ark., 2012). Ayrıca quorum sensing sistemleri ve mikrobiyal sinyal molekülleri, mikrobiyal topluluk davranışlarının düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. GABA ve serotonin öncülleri gibi nöroaktif metabolitler ise bağırsak–beyin eksenini üzerinden dolaylı etkiler göstererek bu metabolitlerin sistemik biyolojik potansiyelini ortaya koymaktadır (Liu ve ark., 2020).

3.5. Biyoteknolojik Ürün Geliştirme ve Translasyonel Uygulamalar

Sekonder metabolitler, biyoteknolojik ürünlerin geliştirilmesi ve translasyonel uygulamalarda geniş bir kullanım alanına sahiptir. Laktik asit bakterilerinden elde edilen bakteriyosin benzeri inhibitör maddeler (BLIS), toksik olmayan yapıları ve bakterisidal etkileri sayesinde gıda güvenliği ve antimikrobiyal ürün geliştirme çalışmalarında öne çıkmaktadır (Jawan ve ark., 2020). Deniz mikroalglerinden elde edilen DHA gibi metabolitler, fonksiyonel gıdalar ve nutrasetik ürünlerde

yaygın biçimde kullanılmakta ve metabolik sağlığın desteklenmesine katkı sağlamaktadır (Liu ve ark., 2020). Ayrıca endofitik mantarlardan elde edilen antimikrobiyal özütlerin biyomalzemelere entegre edilmesi, antimikrobiyal tekstil ve yüzeylerin geliştirilmesine olanak tanımakta ve sağlık ile endüstri uygulamaları arasında köprü oluşturmaktadır (Hamed ve ark., 2020). Bu kapsamda mikrobiyal sekonder metabolitlerin biyosağıltaki başlıca uygulamaları ve etki mekanizmaları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Mikrobiyal Sekonder Metabolitlerin Biyosağılık Alanındaki Uygulama Alanları ve Etki Mekanizmaları

Metabolit/ Metabolit Grubu	Kaynak Mikroorganizma	Temel Etki Mekanizması	Biyosağılık Uygulaması
Antibiyotikler	<i>Streptomyces</i> spp.	Hücre duvarı / ribozom inhibisyonu	Enfeksiyon tedavisi
Pigmentler (Prodigiosin)	<i>Serratia</i> spp.	Apoptoz indüksiyonu	Antitümör, kozmesötik
SCFA'lar	Bağırsak mikrobiyotası	Bariyer güçlendirme	Mikrobiyom sağılığı
Bakteriyosinler (BLIS)	<i>Lactococcus lactis</i>	Membran bozulması	Gıda biyokoruma

4. Mikrobiyal Sekonder Metabolit Grupları

Mikrobiyal sekonder metabolitler, mikroorganizmaların çevresel streslere, rekabete ve konak etkileşimlerine karşı geliştirdiği; farmasötik, biyoteknolojik ve biyosağılık uygulamaları açısından yüksek katma değerli bileşiklerdir. Bu metabolit grupları, özellikle antibiyotiklerden

immünomodülatörlere uzanan geniş bir etki spektrumu ile hem temel bilim hem de klinik araştırmaların merkezinde yer almaktadır.

4.1. Antibiyotikler

Antibiyotikler, mikrobiyal sekonder metabolitler arasında klinik açıdan en önemli grubu oluşturmaktadır. Bu bileşikler; hücre duvarı sentezinin inhibisyonu, ribozomal protein sentezinin bloke edilmesi veya DNA giraz gibi temel enzimlerin baskılanması yoluyla etki göstermektedir. Özellikle *Streptomyces* türleri başta olmak üzere *Gordonia* ve *Nocardia* gibi daha az çalışılmış aktinobakteriyel gruplardan izole edilen antibakteriyel metabolitler, yeni antibiyotik keşfi açısından önemli bir potansiyel sunmaktadır (Monciardini ve ark., 2014; Katz & Baltz, 2016). Artan antibiyotik direnci göz önüne alındığında, bu mikroorganizmalar gelecekteki ilaç geliştirme çalışmaları için stratejik biyolojik kaynaklar olarak değerlendirilmektedir.

4.2. Biyolojik Pigmentler ve Fonksiyonel Moleküller

Mikrobiyal pigmentler, yalnızca renk verici özellikleriyle değil; aynı zamanda sahip oldukları biyolojik aktiviteler nedeniyle fonksiyonel moleküller olarak da dikkat çekmektedir. Bu pigmentler antioksidan, antimikrobiyal, UV koruyucu ve immünomodülatör etkiler gösterebilmektedir. Örneğin *Serratia* türleri tarafından üretilen prodigiosin, antitümör ve immün baskılayıcı özellikleriyle öne çıkarken; *Penicillium* ve *Talaromyces* türlerinden elde edilen azaphilon pigmentleri biyosensör sistemleri ve kozmetik uygulamalarda değerlendirilmektedir (Nawaz ve ark., 2021; Fouillaud ve ark., 2016). Bu

özellikleri sayesinde mikrobiyal pigmentler, biyosağlık ve endüstriyel uygulamalar arasında köprü kuran moleküller olarak öne çıkmaktadır.

4.3. Mikrobiyal Enzimler ve Enzim Tabanlı Ürünler

Mikrobiyal enzimler, yüksek özgülükleri ve biyolojik uyumlulukları nedeniyle tanı, tedavi ve endüstriyel biyoteknoloji alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu enzimler; biyosensör sistemleri, enzim replasman terapileri ve gıda biyoteknolojisi gibi çeşitli uygulamalarda önemli roller üstlenmektedir. *Saccharomyces cerevisiae* üzerine yapılan proteomik çalışmalar, özellikle köpüklü şarap üretiminde uçucu aroma bileşiklerinin oluşumu ve bu süreçte enzimlerin düzenleyici rolünü ortaya koymuştur (González-Jiménez ve ark., 2020). Bu tür çalışmalar, mikrobiyal enzimlerin kontrollü üretim ve kalite optimizasyonundaki önemini vurgulamaktadır.

4.4. Antimikrobiyal Peptitler ve Diğer Biyoaktif Moleküller

Antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) ve peptit yapıda olmayan küçük biyoaktif moleküller, geniş spektrumlu ve hızlı etki mekanizmaları sayesinde patojen mikroorganizmalara karşı etkili savunma araçlarıdır. Bu bileşikler genellikle hücre membranının bütünlüğünü bozarak veya hücre metabolik süreçleri hedef alarak bakterisidal etki göstermektedir. Ayrıca sideroforlar aracılığıyla demir metabolizmasının hedeflenmesi ve litik faj-bakteri etkileşimlerinden yararlanılması, farmasötik ve biyoteknolojik uygulamalar açısından dikkat çekici stratejiler sunmaktadır (Schneider ve ark., 2020). Bu moleküller, özellikle direnç gelişiminin sınırlandırılması açısından alternatif antimikrobiyal yaklaşımlar arasında değerlendirilmektedir.

5. Modern Biyoteknolojik Yaklaşımlar ve Genetik Araçlar

Sekonder metabolitlerin biyosağlık alanındaki etkilerinin anlaşılmasında klasik tanımlayıcı yaklaşımlar günümüzde tek başına yeterli olmamaktadır. Metabolit üretimi, biyosentez yolları ve biyolojik etkiler; genetik yapı, çevresel koşullar ve hücresel düzenleme mekanizmalarının etkileşimiyle şekillenmektedir. Bu nedenle modern biyoteknoloji, metabolit araştırmalarının moleküler ve genomik düzeyde ele alındığı bütüncül yaklaşımları zorunlu kılmıştır.

5.1. Omik Tabanlı Keşif, Genom Madenciliği ve Metabolit Profilleme

Omik tabanlı teknolojiler, genom madenciliği ve metabolit profilleme yaklaşımları; sekonder metabolitlerin keşfinden endüstriyel üretimine, biyolojik etkilerinin değerlendirilmesinden gen–fenotip ilişkilerinin aydınlatılmasına kadar geniş bir uygulama alanı sunmaktadır. Aynı zamanda bu yaklaşımlar, hayvan biyolojisi ve biyosağlık perspektifinde metabolit yanıtlarının genetik temellerinin anlaşılmasına da katkı sağlamaktadır.

Metagenomik, transkriptomik ve metabolomik yaklaşımlar, sekonder metabolitlerin keşfi ve fonksiyonel karakterizasyonunda temel araçlar hâline gelmiştir. Metagenomik analizler, kültüre edilemeyen mikroorganizmaların genetik potansiyelini ortaya çıkararak yeni biyosentetik gen kümelerinin tanımlanmasına olanak sağlamaktadır (Katz & Baltz, 2016; Demain & Fang, 2000). Bu yaklaşım özellikle antibiyotik, antimikrobiyal ve immünmodülatör bileşiklerin keşfinde önemli bir ivme yaratmıştır.

Transkriptomik çalışmalar, çevresel koşullar veya besleme stratejilerine bağlı olarak metabolit üretiminden sorumlu genlerin nasıl düzenlendiğini ortaya koyarken; metabolomik analizler bu genetik düzenlemenin fenotipik karşılığını doğrudan ölçmeyi mümkün kılmaktadır (Patti ve ark., 2012; Zhang ve ark., 2016). Hayvan biyolojisi açısından değerlendirildiğinde, bu teknolojiler sayesinde metabolit profillerindeki değişimler izlenebilmekte ve bu değişimlerin genomik temelleri daha net biçimde anlaşılabilir. Böylece metabolit yanıtları, gen–çevre etkileşiminin bütüncül bir çıktısı olarak ele alınmaktadır.

5.2. Metabolik Mühendislik, Sentetik Biyoloji ve Gen Düzenleme

Metabolik mühendislik ve sentetik biyoloji yaklaşımları, sekonder metabolitlerin kontrollü ve yüksek verimli üretimini mümkün kılan stratejiler sunmaktadır. CRISPR/Cas tabanlı gen düzenleme teknolojileri sayesinde mikroorganizmalarda biyosentetik yollar hedeflenebilmekte ve metabolit verimi anlamlı düzeyde artırılabilir (Jiang & Doudna, 2017; Nielsen & Keasling, 2016). Bu durum, endüstriyel ölçekte üretim maliyetlerinin düşürülmesi ve ürün standardizasyonu açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Benzer yaklaşımlar, hayvan genomlarında büyüme, bağışıklık ve metabolizma ile ilişkili genlerin fonksiyonel analizlerinde de kullanılmaktadır. Bu bağlamda gen düzenleme teknolojileri, doğrudan üretim amacıyla değil; gen–fenotip–metabolit ilişkilerinin daha iyi anlaşılmasına yönelik güçlü bir deneysel çerçeve sunmaktadır (Rodrigues ve ark., 2015).

5.3. Hayvan Genetiği, Moleküler Markörler ve Sekonder Metabolit Araştırmalarının Kesişimi

Hayvan genetiği ile sekonder metabolit araştırmalarının kesiştiği alan, biyosağlık açısından stratejik bir odak noktası oluşturmaktadır. CAST, DGAT1, IGF-I ve MSTN gibi zooteknik açıdan önemli genler; büyüme performansı, kas gelişimi, enerji metabolizması ve stres yanıtı gibi özelliklerin genetik altyapısını temsil eden biyolojik “çapa noktaları” olarak değerlendirilmektedir (Dekkers, 2012). SNP analizleri, PCR–RFLP uygulamaları, haplotip incelemeleri ve populasyon genetiği göstergeleri; metabolit yanıtlarının genetik arka planla bütünleştirilmesine imkân tanımaktadır. Bu entegratif yaklaşım sayesinde, aynı metabolik müdahaleye farklı genotiplerin neden farklı tepkiler verdiği açıklanabilmekte; fonksiyonel yem katkıları ve antioksidan stratejiler daha hedefli biçimde değerlendirilebilmektedir (Hayes ve ark., 2013).

Bu bağlamda, genotip–metabolit etkileşimlerinin ortaya konulması; yalnızca hayvan performansının artırılmasına değil, aynı zamanda hayvan sağlığı, refahı ve ürün kalitesi gibi biyosağlık bileşenlerinin optimize edilmesine de katkı sağlamaktadır. Özellikle rumen fermantasyonu, oksidatif stres yanıtı ve immün modülasyon üzerinde etkili sekonder metabolitlerin, genetik profillerle birlikte değerlendirilmesi; sürdürülebilir hayvansal üretim ve hassas besleme (precision nutrition) yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Sekonder metabolit araştırmalarında kullanılan modern biyoteknolojik yaklaşımlar ve bu yaklaşımların sağladığı avantajlar Tablo 4’te özetlenmiştir.

Tablo 4. Modern Biyoteknolojik Yaklaşımlar ve Sekonder Metabolit Araştırmalarındaki Roller

Yaklaşım	Kullanılan Teknoloji	Amaç	Sağlanan Avantaj
Genom madenciliği	Metagenomik	Sessiz BGC keşfi	Yeni metabolitler
Metabolomik	LC-MS / NMR	Fenotip doğrulama	Fonksiyonel yorum
CRISPR/Cas	Gen düzenleme	Verim artırımı	Ölçeklenebilir üretim
Yapay zekâ	ML / AI modelleri	Yapı ve yolak tahmini	Hızlı keşif

Bu çerçevede, genetik varyasyonun dikkate alındığı metabolit temelli müdahaleler, biyosağlık uygulamalarında etkinlik, sürdürülebilirlik ve bireysel yanıt farklılıklarının yönetimi açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Sonuç olarak sekonder metabolit temelli uygulamalar, rastgele değil; genetik yapı ile uyumlu ve optimize edilmiş biyolojik müdahaleler hâline gelmektedir.

6. Endüstriyel ve Biyosağlık Odaklı Uygulamalar

Sekonder metabolitler, biyolojik sistemlerdeki doğal rollerinin ötesinde; endüstriyel biyoteknoloji ve biyosağlık alanlarında yüksek katma değerli uygulamalara sahip bileşiklerdir. Mikrobiyal ve bitkisel kökenli bu metabolitler, farmasötiklerden gıda güvenliğine, tarımsal biyoteknolojiden kozmesötik uygulamalara kadar geniş bir kullanım alanında değerlendirilmektedir. Modern biyoteknolojik üretim tekniklerinin gelişmesi, bu bileşiklerin sürdürülebilir ve standart biçimde

elde edilmesini mümkün kılarak insan ve hayvan sağlığına yönelik uygulamalarda daha kontrollü kullanımını sağlamıştır.

6.1. Farmasötik ve Biyofarmasötik Moleküller

Sekonder metabolitler, farmasötik ve biyofarmasötik endüstride en önemli doğal molekül kaynakları arasında yer almaktadır. Antibiyotikler, antikanser ajanlar, immünmodülatörler ve antiviral bileşiklerin büyük bir bölümü mikrobiyal veya bitkisel kökenlidir (Newman & Cragg, 2020). Biyolojik sistemlerle etkileşime girecek şekilde evrimleşmiş olmaları, bu moleküllerin yüksek biyolojik etkinlik ve hedef özgüllüğü göstermesini sağlayarak modern ilaç geliştirme süreçlerinde önemli adaylar hâline getirmektedir.

6.2. Gıda Güvenliği, Fonksiyonel Gıdalar ve Doğal Koruyucular

Sekonder metabolitler, gıda güvenliği ve fonksiyonel gıda uygulamalarında sentetik katkı maddelerine alternatif doğal bileşikler olarak öne çıkmaktadır. Polifenoller, uçucu yağlar ve mikrobiyal metabolitler; antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri sayesinde gıdaların raf ömrünü uzatmakta ve aynı zamanda tüketici sağlığını destekleyen fonksiyonel katkılar sunmaktadır (Gyawali & Ibrahim, 2014; Shahidi & Ambigaipalan, 2015).

6.3. Tarımsal Biyoteknoloji: Doğal Metabolitler, Hayvan Performansı ve Genetik İslah Yaklaşımları

Tarımsal biyoteknolojide sekonder metabolitler, hayvan performansının iyileştirilmesinde etkili biyolojik araçlar olarak kullanılmaktadır. Rumen fermantasyonunu düzenleyen tanenler, saponinler ve flavonoidler; metan

üretiminin azaltılması, protein kullanım etkinliğinin artırılması ve sindirim fizyolojisinin iyileştirilmesi gibi olumlu etkiler göstermektedir (Patra & Saxena, 2011; Benchaar ve ark., 2008; Bodas ve ark., 2012). Ayrıca antioksidan özellikli metabolitler, çevresel stres koşullarında hayvan sağlığının korunmasına katkı sağlamaktadır. Metabolit–gen etkileşimlerinin dikkate alındığı bu yaklaşımlar, genetik ıslah stratejileri ile doğal metabolit uygulamalarının birlikte değerlendirildiği “biyo-performans” odaklı üretim modellerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (Dekkers, 2012; Mukiibi ve ark., 2018).

6.4. Kozmesötikler ve Çevresel Uygulamalar

Sekonder metabolitler, kozmesötik ve çevresel biyoteknoloji alanlarında da yaygın uygulama potansiyeline sahiptir. Pigmentler, fenolik bileşikler ve uçucu yağlar; antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri sayesinde dermatolojik ürünlerde kullanılmaktadır (Draelos, 2012). Çevresel uygulamalarda ise biyobozunur yapıları sayesinde sürdürülebilir ve çevre dostu biyoteknolojik çözümler sunmaktadır.

7. Güncel Yaklaşımlar ve Gelecek Perspektifleri

Mikrobiyal sekonder metabolitlerin keşfi ve biyosağlık alanındaki uygulamaları, son yıllarda genomik, metagenomik ve biyoteknolojik yaklaşımlardaki hızlı gelişmeler sayesinde önemli bir ivme kazanmıştır. Genom ve metagenom analizleri, kültürlenemeyen mikroorganizmaların biyosentetik gen kümelerinin tanımlanmasına olanak sağlamakta; bu genetik potansiyel, heterolog ekspresyon sistemleri aracılığıyla yeni biyoaktif metabolitlerin üretimine dönüştürülebilmektedir (Monciardini ve ark., 2014).

Buna ek olarak yapay zekâ ve makine öğrenmesi tabanlı modeller, biyosentetik yolların tahmini, metabolit yapı öngörüsü ve üretim optimizasyonu gibi alanlarda keşif sürecini hızlandıran yenilikçi araçlar olarak öne çıkmaktadır. CRISPR ve sentetik biyoloji yaklaşımları ise PKS/NRPS sistemlerinin yeniden düzenlenmesine imkân tanıyarak, hedef özgüllüğü yüksek ve işlevsel terapötik moleküllerin geliştirilmesini desteklemektedir (Fouillaud ve ark., 2016).

Gelecek perspektifinde antibiyotik direnciyle mücadele, mikrobiyom hedefli küçük moleküllerin geliştirilmesi ve kişiselleştirilmiş metabolit temelli terapiler, mikrobiyal sekonder metabolit araştırmalarının öncelikli odak alanları arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, bu potansiyelin klinik ve endüstriyel uygulamalara güvenli ve etkin biçimde aktarılabilmesi için biyogüvenlik, etik değerlendirme ve düzenleyici çerçevelerin bilimsel gelişmelerle eş zamanlı olarak güçlendirilmesi gerekmektedir (Patridge ve ark., 2016; Yang & Cong, 2021).

8. Sonuç

Mikrobiyal sekonder metabolitler, tanı, tedavi, koruyucu sağlık, gıda güvenliği ve biyoteknolojik ürün geliştirme alanlarında sundukları çok yönlü uygulamalarla biyosağlığın temel bileşenleri arasında yer almaktadır. Geniş biyomoleküler çeşitlilikleri, sürdürülebilir üretim potansiyelleri ve hedefe yönelik biyolojik etkileri sayesinde, doğal ürün temelli yaklaşımların yeniden önem kazandığı günümüzde biyosağlık uygulamalarında önemli avantajlar sunmaktadır (Monciardini ve ark., 2014).

Ancak antibiyotik direnci, toksisite, üretim maliyetleri ve düzenleyici gereksinimler gibi sınırlılıklar, bu moleküllerin geniş ölçekli kullanımını kısıtlayabilmektedir. Bu bağlamda disiplinler arası araştırmaların güçlendirilmesi ve biyosağlık odaklı düzenleyici çerçevelerin geliştirilmesi, mikrobiyal sekonder metabolitlerin biyoteknoloji ve sağlık alanındaki potansiyelinin etkin biçimde değerlendirilmesi açısından kritik önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Benchaaar, C., Calsamiglia, S., Chaves, A. V., Fraser, G. R., Colombatto, D., McAllister, T. A., & Beauchemin, K. A. (2008). A review of plant-derived essential oils in ruminant nutrition and production. *Animal Feed Science and Technology*, 145(1–4), 209–228.
- Bodas, R., Prieto, N., García-González, R., Andrés, S., Giráldez, F. J., & López, S. (2012). Manipulation of rumen fermentation and methane production with plant secondary metabolites. *Animal Feed Science and Technology*, 176(1–4), 78–93.
- Dekkers, J. C. M. (2012). Application of genomics tools to animal breeding. *Current Genomics*, 13(3), 207–212.
- Demain, A. L., & Fang, A. (2000). The natural functions of secondary metabolites. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 69, 1–39.
- Dixon, R. A. (2001). Natural products and plant disease resistance. *Nature*, 411(6839), 843–847.
- Draelos, Z. D. (2012). Cosmeceuticals and cosmetic ingredients. *Dermatologic Clinics*, 30(1), 17–26.
- Fouillaud, M., Venkatachalam, M., Girard-Valenciennes, E., Caro, Y., & Dufossé, L. (2016). Anthraquinones and derivatives from marine-derived fungi: Structural diversity and selected biological activities. *Marine Drugs*, 14(4), 64.
- Fouillaud, M., & Dufossé, L. (2022). Microbial secondary metabolism and biotechnology. *Microorganisms*, 10(1), 123.
- González-Jiménez, M. d. C., García-Martínez, T., Mauricio, J. C., Sánchez-León, I., Puig-Pujol, A., Moreno, J., & Moreno-García, J. (2020). Comparative study of proteins involved in fermentation-derived compounds in two *Saccharomyces cerevisiae* strains during secondary fermentation of sparkling wine. *Microorganisms*, 8(12), 1209.
- Gyawali, R., & Ibrahim, S. A. (2014). Natural antimicrobials as preservatives in food safety and quality. *Food Control*, 46, 412–429.
- Hamed, A. A., Soldatou, S., Qader, M. M., Arjunan, S., Miranda, K. J., Casolari, F., Pavesi, C., Diyaolu, O. A., Thissera, B., Eshelli, M., et al. (2020). Screening of

- fungus endophytes from underexplored marine habitats for antimicrobial and antioxidant properties. *Microorganisms*, 8(10), 1617.
- Jawan, R., Abbasiliasi, S., Tan, J. S., Mustafa, S., Halim, M., & Ariff, A. B. (2020). Effect of culture conditions and medium composition on bacteriocin-like inhibitory substance production by *Lactococcus lactis* Gh1. *Microorganisms*, 8(10), 1454.
- Jeong, Y., Cho, S.-H., Lee, H., Choi, H.-K., Kim, D.-M., Lee, C.-G., Cho, S., & Cho, B.-K. (2020). Current status and future strategies to enhance secondary metabolite production from cyanobacteria. *Microorganisms*, 8(12), 1849.
- Katz, L., & Baltz, R. H. (2016). Natural product discovery: Past, present, and future. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 43(2–3), 155–176.
- Liu, L., Hu, Z., Li, S., Yang, H., Li, S., Lv, C., Zaynab, M., Cheng, C. H. K., Chen, H., & Yang, X. (2020). Comparative transcriptomic analysis reveals genes responsible for increased DHA in mutant *Aurantiochytrium* sp. *Microorganisms*, 8(4), 529.
- Monciardini, P., Iorio, M., Maffioli, S., Sosio, M., & Donadio, S. (2014). Discovering new bioactive molecules from microbial sources. *Microbial Biotechnology*, 7(3), 209–220.
- Hayes, B. J., Lewin, H. A., & Goddard, M. E. (2013). The future of livestock breeding: genomic selection for efficiency, reduced emissions intensity, and adaptation. *Trends in Genetics*, 29(4), 206–214.
- Mukiibi, R., Vinsky, M., Keogh, K. A., Fitzsimmons, C., Stothard, P., Waters, S. M., & Li, C. (2018). Genomic approaches to improve feed efficiency and resilience in livestock. *Frontiers in Genetics*, 9, 605.
- Nawaz, A., Chaudhary, R., Shah, Z., Dufossé, L., Fouillaud, M., Mukhtar, H., & ul Haq, I. (2021). An overview of industrial and medicinal applications of bio-pigments produced by marine bacteria. *Microorganisms*, 9(1), 11.
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 1981 to 2019. *Journal of Natural Products*, 83(3), 770–803.

- Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W., & Pettersson, S. (2012). Host–gut microbiota metabolic interactions. *Science*, 336(6086), 1262–1267.
- Patra, A. K., & Saxena, J. (2011). Exploitation of dietary tannins to improve rumen metabolism and ruminant nutrition. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91(1), 24–37.
- Patridge, E., Gareiss, P. C., Kinch, M. S., & Hoyer, D. (2016). An analysis of FDA-approved drugs: Natural products and their derivatives. *Drug Discovery Today*, 21(2), 204–207.
- Patti, G. J., Yanes, O., & Siuzdak, G. (2012). Metabolomics: The apogee of the omics trilogy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(4), 263–269.
- Salikin, N. H., Nappi, J., Majzoub, M. E., & Egan, S. (2020). Combating parasitic nematode infections, newly discovered antinematode compounds from marine epiphytic bacteria. *Microorganisms*, 8(12), 1963.
- Said Hassane, C., Fouillaud, M., Le Goff, G., Sklirou, A. D., Boyer, J.-B., Trougakos, I. P., & Dufossé, L. (2020). Microorganisms associated with the marine sponge *Scopalina hapalia*: A reservoir of bioactive molecules to slow down the aging process. *Microorganisms*, 8(9), 1262.
- Schneider, Y., Jenssen, M., Isaksson, J., Hansen, K. Ø., Andersen, J. H., & Hansen, E. H. (2020). Bioactivity of Serratiochelin A, a siderophore isolated from co-cultures of *Serratia* sp. and *Shewanella* sp. *Microorganisms*, 8(7), 1042.
- Shahidi, F., & Ambigaipalan, P. (2015). Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices. *Journal of Functional Foods*, 18, 820–897.
- Tiwari, R., & Rana, C. S. (2015). Plant secondary metabolites: A review. *International Journal of Engineering Research and Applications*, 5(6), 44–50.
- Yang, W., & Cong, Y. (2021). Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, 18(4), 866–877.

BÖLÜM 18

TIBBİ VE AROMATİK BİTKİLERİN BİYOSAĞLIK YAKLAŞIMINDA KONUMU VE DEĞERİ

Dr. Öğr. Üyesi Sezgin SANCAKTAROĞLU¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18135006>

¹ Iğdır Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarla Bitkileri Bölümü, Iğdır, Türkiye.
sezginsancak@gmail.com, Orcid ID: 0009-0007-7778-3997

1. Giriş

Dünyanın ve içindeki tüm canlıların varoluşu, canlılar için bir değerdir. Ancak bu değer, varlığını sürdürebildiği ölçüde anlam kazanmaktadır. Canlıların yaşamları birbirine bağlıdır ve hepsinin var olmaya devam edebilmesi için sağlıkları büyük önem taşır (Adnane & Haddad, 2023). Canlılar, bulundukları ekosistem içinde bir denge hâlinde var olabildiklerinden, bu dengenin sürdürülmesi de çevreye uyum sağlamakla mümkün olmaktadır (Stegmann ve ark., 2021). İnsanlar, hayvanlar ve bitkiler ancak sağlıklı olduklarında nesillerini sürdürebilirler (Kumar & Singh, 2023).

Her canlı türü, kendini koruyarak bu sürekliliği sağlayabilir. Ancak insanlar, bazı yanlış davranışlarıyla ekosisteme zarar verebilmektedir (Mackenzie & Jeggo, 2019). Bu nedenle doğaya zarar vermemek konusunda dikkatli olunmalıdır. İnsanlar hem kendilerinden hem de diğer canlılardan sorumludur ve ancak bu sorumluluk bilinciyle tüm canlılar varlıklarını sürdürebilir (World Health Organization, 2024). İnsanların kendi yaşamlarını devam ettirebilmeleri de, ekosistemdeki ekolojik dengeye ve bu dengenin sürdürülebilirliğine bağlıdır (Stegmann ve ark., 2021). Bu kaçınılmaz gerçek, doğanın korunmasıyla başlar. İnsanlar, tüm canlıları korumalı; bunu sağlıklı kalabilmek, yaşayabilmek ve yaşatabilmek için yapmalıdır. Sağlık için ise öncelikle beslenmeye dikkat edilmelidir (Murray & Pizzorno, 2007).

Bitkiler, kendi besinlerini üretilip doğaya oksijen saldıklarında yalnızca ekolojik dengeye değil, aynı zamanda insanların sağlıklı beslenmesine de katkı sağlamaktadır (Graham ve ark., 2004). Bitkilerin endüstriyel açıdan kullanımları sayesinde, çevre koruma bilincine katkıda bulunan

toksik olmayan ürünler elde edilmekte; bu durum ekosistemin sağlıklı sürdürülebilirliğine ve insan sağlığına olumlu etkiler sunmaktadır (Atanasov ve ark., 2021; Maina ve ark., 2022). Mammadov (2014), bitkileri hayvanlardan ayıran özelliklerin fotosentez yapabilmeleri ve sekonder maddeler üretebilmeleri olduğunu vurgulamaktadır. Bitki sekonder metabolitleri, hem insan sağlığı hem de bitkilerin ekolojisi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu metabolitlerin başlıca grupları alkaloidler, terpenler ve fenolik bileşiklerdir (Graham ve ark., 2004).

Özellikle Tıbbi ve Aromatik Bitkiler (TAB) ve bu bitkilerden elde edilen ürünler, başta tıp alanı olmak üzere pek çok alanda gerekli olup kullanımları öncelikli ve değerlidir (Baytop, 1999; Ahmad & Mahomoodally, 2023). Doğadan toplanan bitkiler genellikle farklı tür, kemotip ve genotiplere sahip olduklarından, biyolojik çeşitlilik içerir ve bu nedenle çoğu zaman standartlara uygun değildir (Ceylan, 1994; Ceylan, 1995). Bu durum, menşei belli, genetik açıdan kaliteli ve sağlıklı tohum ile fide materyallerinin elde edilmesini gerekli kılmaktadır (Er & Başalma, 2014). Bu da bitkilerin kültüre alınmasıyla mümkündür.

Bitkilerin kültüre alınması, bir yandan doğayı ve ekosistemi korurken, diğer yandan insan sağlığı için güvenilir, standartlara uygun ve kaliteli bitkilerin elde edilmesine olanak tanımaktadır (Vaverková ve ark., 2024). Biyosağlık yaklaşımı kapsamında, türü, cinsi, etken maddesi ve miktarı belirli ürünlerin kullanılması gerekmektedir (World Health Organization, 2024). Biyosağlığın temelinde, sağlıklı bitki materyali ile doğru ve istenilen özelliklere sahip ilaç ve besin maddelerinin bulunması yer alır. Bu süreç, bitkilerin kontrollü şekilde kültüre alınmasıyla başlar;

kültüre alınan bitkiler daha doğru, standartlara uygun ve daha güvenilir ürünler sunar (Mammadov, 2014).

2. Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Endüstri Bitkilerindeki Yeri

Endüstri bitkileri, Tarla Bitkileri bölümüne ait bir bitki grubudur ve endüstride kullanılan, ekonomik değere sahip tüm bitkileri kapsamaktadır. Endüstri bitkileri; pamuk ve keten gibi lif bitkileri, şeker pancarı, patates ve tatlı patates gibi şeker ve nişasta bitkileri, ayçiçeği ve mısır gibi yağ bitkileri ile nane, adaçayı ve lavanta gibi tıbbi ve aromatik bitkiler olmak üzere dört ana başlık altında toplanmaktadır (Geçit ve ark., 2007).

Endüstri bitkilerinin üretiminde, ana ya da yan ürün olarak elde edilme hedeflerinin doğru ve iyi planlanması büyük önem taşımaktadır. Endüstri bitkilerinin küresel ölçekte biyosağlığa, çevresel sürdürülebilirlik yoluyla olumlu katkı sağlaması temel bir hedef olarak görülmelidir. Bununla birlikte, bu hedefin ekonomik açıdan da en geniş kitleye fayda sağlayacak bütüncül bir yaklaşımla ele alınması gerekmektedir. Lif, yağ, şeker, enerji, gıda, ilaç, kozmetik ve diğer endüstriyel alanların tümü, biyosağlık açısından stratejik bir öneme sahiptir. Sağlıklı bireylerin ve hatta sağlıklı bir ekosistemin varlığı için bu bütüncül yaklaşım gereklidir.

Endüstri bitki gruplarının (lif bitkileri, şeker ve nişasta bitkileri, yağ bitkileri ve tıbbi ve aromatik bitkiler) tamamı endüstri alanlarında önemli bir yere sahiptir. Ancak bu gruplar içerisinde, en fazla bitki cins ve türünü barındıran grup tıbbi ve aromatik bitkilerdir. Aynı zamanda bünyelerinde bulunan etkili bileşiklerin çeşitliliği, bu bitkileri ekonomik açıdan da son derece değerli kılmaktadır. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler; tıp

alanının yanı sıra ilaç sanayii, veteriner ilaç sanayii, gıda sanayii, parfümeri ve kozmetik sanayii, boya sanayii, zirai ilaç sanayii ve mobilya sanayii gibi çok sayıda endüstriyel alanda kullanılmaktadır.

Ceylan (1995), bu değerli bitki grubunun çok farklı alanlarda kullanılmasının temel nedeninin, içerdiği zengin ve çeşitli etken maddeler olduğunu belirtmektedir. Bu etken maddelerin türü ve miktarı; bitkinin cinsi, türü, genetik özellikleri, kullanılan organı ve yetiştirme tekniklerine bağlı olarak önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Ayrıca bitkinin yaşı, gelişim dönemi (ontogenetik dönem) ve hatta hasat saati gibi faktörlerin dahi (diurnal değişim) etken madde bileşiminde değişikliklere neden olduğu vurgulanmaktadır (Ceylan, 1995). Bu nedenlerle Tıbbi ve Aromatik Bitkiler (TAB), çok sayıda farklı sınıflandırma sistemine sahiptir.

TAB, içerdiği bileşiklere göre uçucu yağlar, tanenler, reçineli bileşikler, glikozitler, alkaloidler, sabit yağlar, antibiyotikler ve vitaminler gibi gruplar altında sınıflandırılabilir (Ceylan, 1995). Ayrıca kullanım şekillerine göre de farklı gruplandırmalar yapılmakta; bu bitkiler hap, toz, infüzyon, dekoksion, tentür, merhem, kokulu yağ ve tıbbi yağ gibi çeşitli formlarda değerlendirilebilmektedir (Baytop, 1999).

Günümüzde modern ilaç keşiflerinin yaklaşık yarısının doğal ürünlere dayandığı bildirilmektedir. Biyosağlık yaklaşımı çerçevesinde tıbbi bitkiler, yalnızca geleneksel tedavi unsurları olarak değil, ileri teknolojilerle izole edilen ve hedefe yönelik tedavilerde kullanılan etkin bileşenler olarak değerlendirilmektedir. Ziraat ve eczacılık disiplinleri arasındaki bu güçlü etkileşim, modern tıbbın etkinliğini artıran temel unsurlardan biri olarak öne çıkmaktadır (Atanasov ve ark., 2021).

3. Biyosağlık'ın Tanımı ve Önemi

Sağlıklı olmak ve sağlıklı kalmak, bireyin bu sürecin sorumluluğunu üstlenmesi ve sağlığı destekleyen davranışları geliştirmesiyle mümkündür. Pozitif zihinsel tutum, sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıkları; düzenli egzersiz, yeterli uyku, dengeli beslenme ve gerekli durumlarda destekleyici uygulamalar, ideal sağlık düzeyine ulaşmada temel belirleyicilerdir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), sağlığı yalnızca hastalık veya sakatlığın olmaması değil; fiziksel, zihinsel ve sosyal açıdan tam bir iyilik hâli olarak tanımlamaktadır (Murray & Pizzorno, 2007).

Tek Sağlık (One Health) yaklaşımı, sağlığın yalnızca birey temelli değil; insan, hayvan, bitki ve çevreyi kapsayan bir ekosistem bütünlüğü içinde ele alınması gerektiğini savunur (World Health Organization [WHO], 2024). Bu vizyonun operasyonel karşılığı olarak değerlendirilen Biyosağlık (Bio-Health) ise, biyolojik kaynakların dijitalleşme ve ileri endüstriyel teknolojilerle yönetilmesini esas alarak ekosistem dengesinin korunmasını hedefleyen bütüncül bir yaklaşımdır (Javaid ve ark., 2023; Vaverková ve ark., 2024).

Biyosağlık yaklaşımı çerçevesinde, tıbbi bitki üretim süreçlerinde uygulanan teknolojik gelişmeler ve standardizasyon yöntemleri; ziraat, veri yönetimi ve endüstriyel uygulamaların entegrasyonunu sürdürülebilir sağlık çıktıları için zorunlu kılmaktadır (Kumar & Singh, 2023).

Tıbbi bitkilerde hem bitkinin kendisinin hem de içerdiği etken maddenin kalitesi, genetik materyalden yani tohumdan başlamaktadır. Bu nedenle

tohum teknolojisi, Biyosağlık yaklaşımının temel taşlarından biri olup standardizasyon süreci tohumla başlamaktadır (Başalma, 2014).

Biyosağlık kapsamında, özellikle Tıbbi ve Aromatik Bitkilerden (TAB) yetiştiricilik yoluyla elde edilen ürünlerin kalitesi, insan biyokimyası ve halk sağlığı üzerinde doğrudan etki göstermektedir. Bu sistemlerde tıbbi bitkiler yalnızca birer hammadde değil; yeni ilaç keşifleri ve biyoterapötik uygulamalar için temel bileşenler olarak değerlendirilmektedir. Bu bitkilerin disiplinler arası bir yaklaşımla ele alınması, modern tıbbın etkinliğini artıran önemli bir unsur olarak öne çıkmaktadır (Ahmad & Mahomoodally, 2023).

Tıbbi bitkilerin etken madde odaklı olarak ilaç, kozmetik ve gıda gibi endüstriyel sektörlere entegrasyonu, döngüsel biyoekonominin temelini oluşturmaktadır. Bu entegrasyon, bitkisel kaynakların ekonomik ve toplumsal faydaya dönüştürülmesini sağlamaktadır (Stegmann ve ark., 2021). Döngüsel biyoekonomi modeli, tıbbi bitki üretiminde “sıfır atık” prensibini benimseyerek tarımsal çıktının endüstriyel değere dönüşmesini mümkün kılar. Bu yaklaşımda bitkisel atıklar birer kirlilik unsuru değil, yüksek katma değerli biyoterapötik bileşenlerin potansiyel kaynağı olarak görülmektedir. Böylece ekonomik sürdürülebilirlik ile toplumsal sağlık çıktıları bütünleştirilmektedir (Maina ve ark., 2022).

Günümüzde Biyosağlık yaklaşımında, Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin tarladan son ürüne kadar olan tüm üretim ve işleme aşamaları, konvansiyonel yöntemlerden ziyade dijital izleme ve veri yönetim sistemleriyle kontrol edilmektedir. Bu ölçekte yürütülen veri yönetimi; bitkinin genetik potansiyelini, çevresel koşullara adaptasyonunu ve etken madde sürekliliğini izlemeye olanak tanımaktadır (Javaid ve ark.,

2023). Bu nedenle biyoistatistik alanında uzman kişilere yalnızca sonuçların değerlendirilmesi aşamasında değil, çalışma öncesi planlama sürecinde de danışılması gerekmektedir. Bilgisayar teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte istatistiksel analiz olanakları genişlemiş, dijitalleşme süreçleri hız kazanmıştır (Açıkgöz ve ark., 2004).

4. Biyosağlık'ın ve Tek Sağlık'ın Multidisiplinler Arasındaki İlişkileri

Sağlık, sağlıklı bir ekosistem içerisinde, bitki-çevre etkileşimiyle başlamaktadır. Tek Sağlık yaklaşımı kapsamında bitki sağlığı, insan sağlığının korunmasında temel bir bileşen olarak değerlendirilmektedir (World Health Organization [WHO], 2024; Mackenzie & Jeggo, 2019). Çevresel mikrobiyota ve toprak kalitesi dikkate alınarak optimize edilen tıbbi bitki üretimi, zoonotik riskleri minimize ederken biyosağlık güvenliğini en üst düzeye çıkarmaktadır (Adnane & Haddad, 2023).

Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin (TAB) kullanım alanları ile bu alana katkı sunan multidisipliner yapılar arasında güçlü ve çok yönlü bağlantılar bulunmaktadır. Bu farklı disiplinler hem Biyosağlık hem de Tek Sağlık yaklaşımlarına değişik perspektiflerden katkı sağlamaktadır (Ahmad & Mahomoodally, 2023; Kumar & Singh, 2023). Bu katkının artırılabilmesi ve etkin biçimde sürdürülebilmesi için, ilgili disiplinler arasındaki dinamiklerin iyi bilinmesi ve ayrıntılı biçimde analiz edilmesi gerekmektedir. Tüm bu ilişkiler, ekolojik dengenin varlığı ve sürdürülebilirliği ile doğrudan bağlantılıdır (Stegmann et al., 2021).

Bu denge içerisindeki oluşumların ve disiplinler arası bağlantıların bütüncül biçimde değerlendirilebilmesi amacıyla hazırlanan kapsamlı

şema Şekil 1’de sunulmuştur. Şekil 1’de, Biyosağlık ile Tek Sağlık arasındaki disiplinler arası veri akışı, Tıbbi ve Aromatik Bitkilerle ilişkili bilgi ağları ve bu bağlantıların nasıl yapılandığı ayrıntılı olarak gösterilmektedir. Kafatasının kuşbakışı görünümünde tasarlanan bu şemada, Tek Sağlık kavramı kafatasının kendisini temsil ederken, Biyosağlık kafatasının içindeki beyne benzetilmektedir.

Biyosağlık yaklaşımının merkezinde Biyoloji bilimi yer almakta olup, bu yapının temelinde biyoçeşitlilik en önemli unsurlardan biri olarak öne çıkmaktadır. Canlılardaki biyoçeşitlilik, genetik aktarımın çeşitlenmesini ve adaptasyon süreçlerini destekleyerek dayanıklı genlerin gelişmesine olanak tanımakta; böylece ekolojik dengenin sürdürülebilirliğine katkı sağlamaktadır (Graham et al., 2004; Mammadov, 2014).

Beynin içerisindeki biyokimyasal süreçlere benzer şekilde, Biyokimya canlılardaki kimyasal olayları incelemektedir. Biyoteknoloji ise biyolojinin teknolojiyle bütünleşmesiyle moleküler düzeyde araştırma olanağı sunmuş; DNA temelli çalışmaların hızlanmasıyla birlikte ıslah ve üretim sistemlerinde önemli gelişmelerin önünü açmıştır (Atanasov et al., 2021; Javaid et al., 2023).

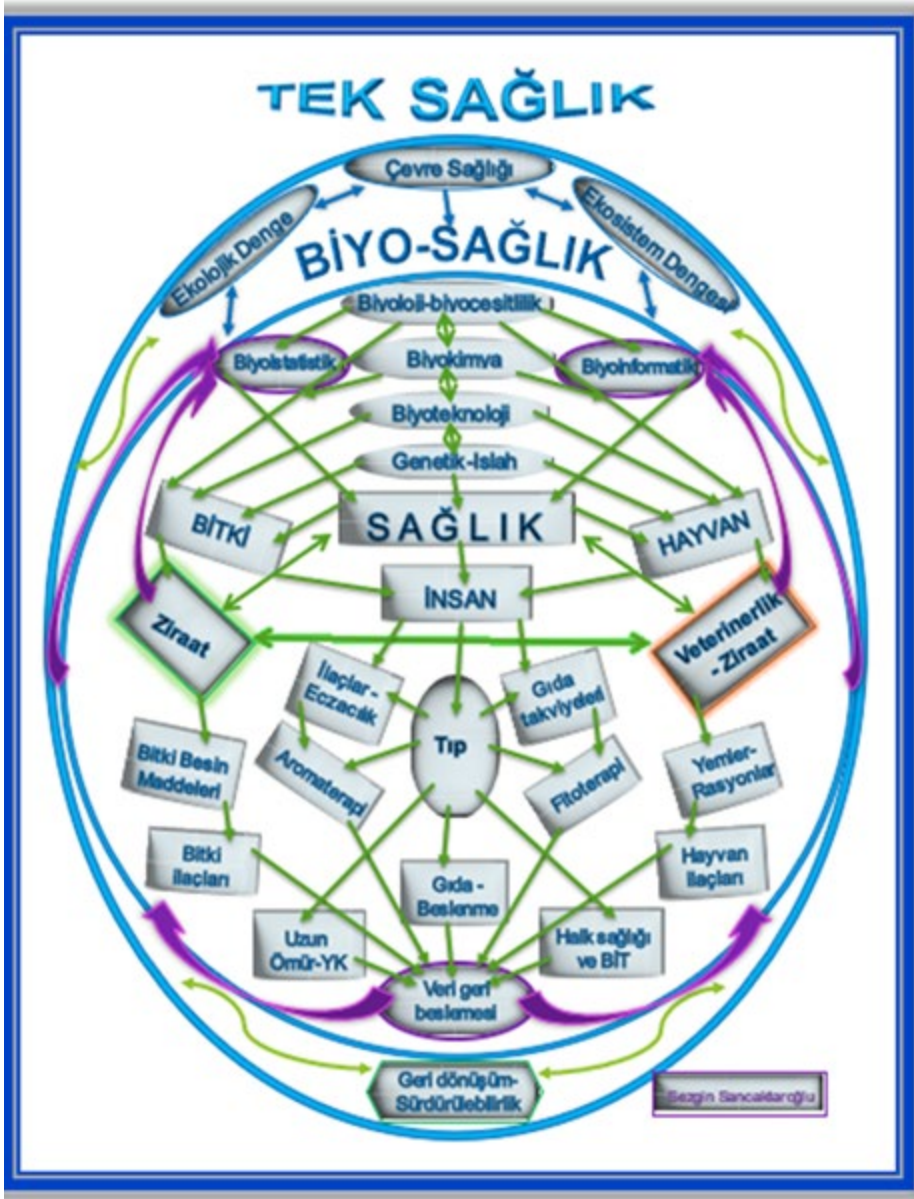
Şeklin merkezinde yer alan bu bilim dallarının karşılıklı etkileşimi ve bilgi aktarımı sayesinde sağlık alanına doğrudan katkı sağlanmaktadır. Sağlık kavramı bitki, hayvan ve insan sağlığı olarak üç ana başlıkta ele alınsa da, bu alanların tamamı birbiriyle sıkı bir ilişki içerisinde; bu durum Tek Sağlık yaklaşımının temel dayanaklarından birini oluşturmaktadır (WHO, 2024).

Ziraat bilimi tarafından üretilen bitkisel materyallerin Tıp ve Eczacılık alanlarında kullanılması, sağlık alanından gelen geri bildirimlerin ise Ziraat biliminde yürütülen araştırmalara yön vermesi, disiplinler arası çift yönlü bir etkileşimi ortaya koymaktadır (Kumar & Singh, 2023; Vaverková et al., 2024). Benzer şekilde Veterinerlik alanı da hayvansal ürünler, yem rasyonları ve zoonotik riskler üzerinden Tıp ve Ziraat bilimleriyle güçlü bağlar kurmaktadır (Adnane & Haddad, 2023).

Fitoterapi ve aromaterapi gibi uygulamalar, modern tıbbı alternatif değil; modern tıbbı tamamlayıcı yaklaşımlar olarak değerlendirilmektedir. Bu uygulamaların etkinliği, kullanılan bitkisel materyalin kalite, standardizasyon ve kalıntı içermeme özelliklerine doğrudan bağlıdır (Baytop, 1999; Atanasov et al., 2021). Bu gereklilikler, Organik Tarım ve sürdürülebilir üretim yaklaşımlarının önemini artırmıştır (Stegmann et al., 2021).

Günümüzde bireysel ve toplumsal sağlık verileri, Bilgi ve İletişim Teknolojileri (BİT) aracılığıyla işlenmekte; negatif verilerin eliminasyonu ve sistemin sürekli iyileştirilmesi sağlanmaktadır (Açıkgöz et al., 2004; Javaid et al., 2023). Biyoinformatik ve biyoistatistik alanlarında değerlendirilen bu veriler, yaşam kalitesi yüksek ve sürdürülebilir bir sağlık sisteminin oluşturulmasına katkı sunmaktadır (Maina et al., 2022).

Sonuç olarak, bu bölümde önerilen model, Tıbbi ve Aromatik Bitkiler ekosistemini; çevre, insan ve hayvan sağlığı ekseninde ele alan, disiplinler arası veri akışını ve geri besleme mekanizmalarını bütüncül biçimde ortaya koyan bir akış şeması niteliği taşımaktadır (WHO, 2024; Ahmad & Mahomoodally, 2023).



Şekil 1. Biyosağlık ve Tek Sağlık Perspektifinde Multidisipliner Dinamik Veri ve Bilgi Yönetim Modeli

5. Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Çoklu Gruplandırma Boyutları

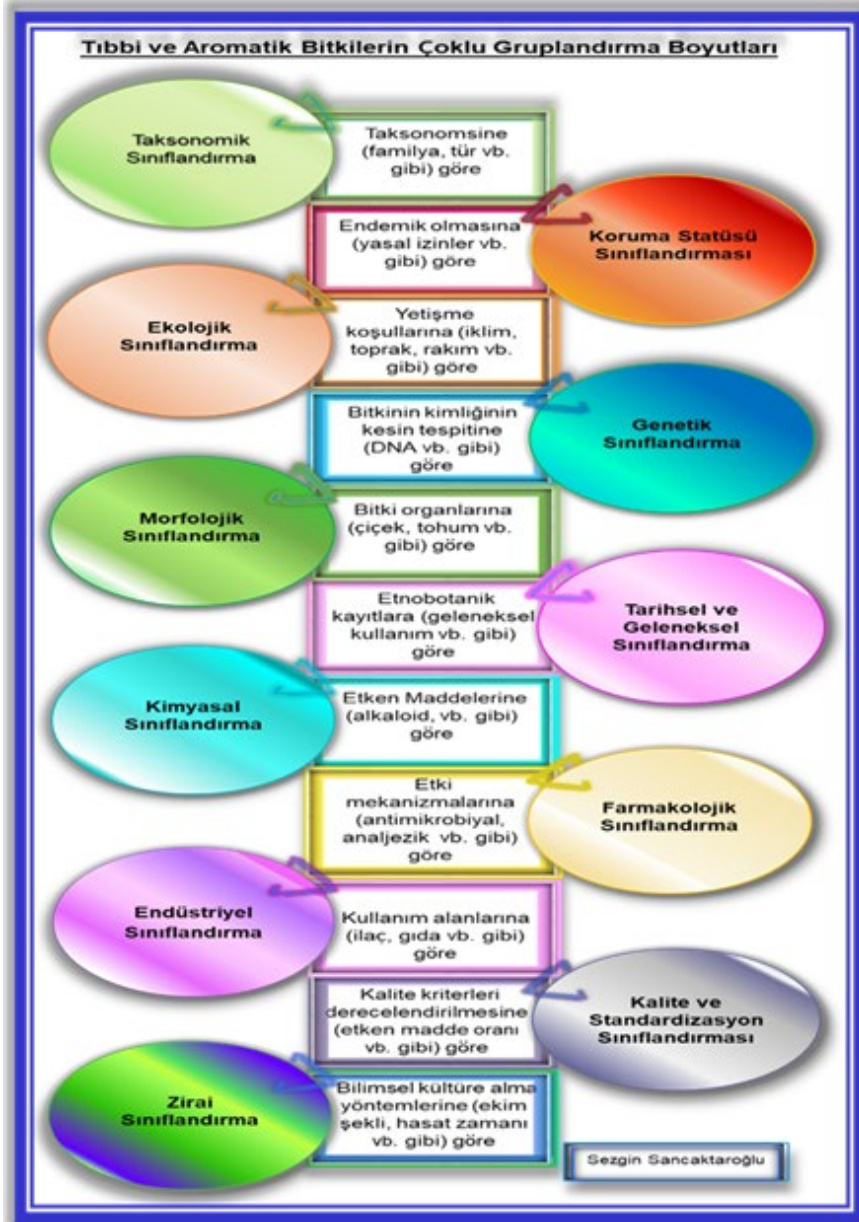
Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin (TAB) multidisipliner açıdan yüksek değere sahip olması, farklı bilim dallarının kendi yöntemsel ve etik sınırları içinde bu bitkileri çeşitli açılardan sınıflandırmasına yol açmaktadır. Bu nedenle TAB'lar tek bir ölçüte göre değil, **çoklu gruplandırma boyutları** çerçevesinde ele alınmaktadır. Şekil 2'de, Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin farklı gruplandırma yaklaşımlarına göre sınıflandırılması şematik olarak sunulmuştur.

- **Taksonomik Sınıflandırma:** Biyoloji biliminde familya, cins ve tür gibi taksonomik özelliklere dayalı olarak yapılan sınıflandırmadır.
Örnek: Lamiaceae (Labiatae) familyası bitkileri (kekik, biberiye, fesleğen, lavanta vb.).
- **Koruma Statüsü Sınıflandırması:** Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin endemik olma durumu ve doğada korunma gerekliliğine göre yapılan sınıflandırmadır.
- **Ekolojik Sınıflandırma:** Bitkilerin yetiştirme koşullarına; iklim, toprak özellikleri, rakım ve çevresel faktörlere göre yapılan sınıflandırmadır.
- **Genetik Sınıflandırma:** Bitkinin genetik kimliğinin kesin olarak belirlenmesine yönelik, DNA ve moleküler belirteçlere dayalı sınıflandırma şeklidir.
- **Morfolojik Sınıflandırma:** Tıbbi veya aromatik değeri olan bitki organlarına (çiçek, yaprak, kök, tohum vb.) göre yapılan sınıflandırmadır.

- **Tarihsel ve Geleneksel Sınıflandırma:** Etnobotanik kayıtlara dayanarak, bitkilerin geleneksel kullanım biçimleri, coğrafi bölgelere özgü tedavi alışkanlıkları ve tarihsel kullanım yöntemlerine göre yapılan gruplandırma.
- **Kimyasal Sınıflandırma:** Bitkilerin içerdiği etken maddelere (alkaloidler, terpenoidler, uçucu yağlar, fenolik bileşikler vb.) göre yapılan sınıflandırma ve özellikle kimya temelli bilgiye dayanmaktadır.
- **Farmakolojik Sınıflandırma:** Bitkilerin etki mekanizmalarına göre (antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antioksidan vb.) yapılan gruplandırma.
- **Endüstriyel Sınıflandırma:** Kullanım alanlarına göre (ilaç, gıda, kozmetik, parfümeri, boya sanayii vb.) yapılan sınıflandırma.
- **Kalite ve Standardizasyon Sınıflandırması:** Etken madde oranı, saflık ve kalite kriterlerine göre yapılan sınıflandırma. Her disiplin, kendi dinamiklerine uygun standardizasyon ölçütlerini belirlemektedir.
- **Zirai Sınıflandırma:** Bitkilerin kültüre alınma yöntemlerine, ekim şekline, hasat zamanı ve yetiştirme tekniklerine göre yapılan sınıflandırma.

Ceylan (1995), Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin; familya adlarına göre, içerdiği etken maddelere göre, bu etken maddelerin sağlık üzerindeki etki alanlarına göre ve kullanım alanlarına göre farklı gruplar altında sınıflandırıldığını belirtmiştir. Bu çok boyutlu sınıflandırma yaklaşımı, TAB'ların hem bilimsel araştırmalarda hem de endüstriyel ve biyosağlık

uygulamalarında doğru ve etkin şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.



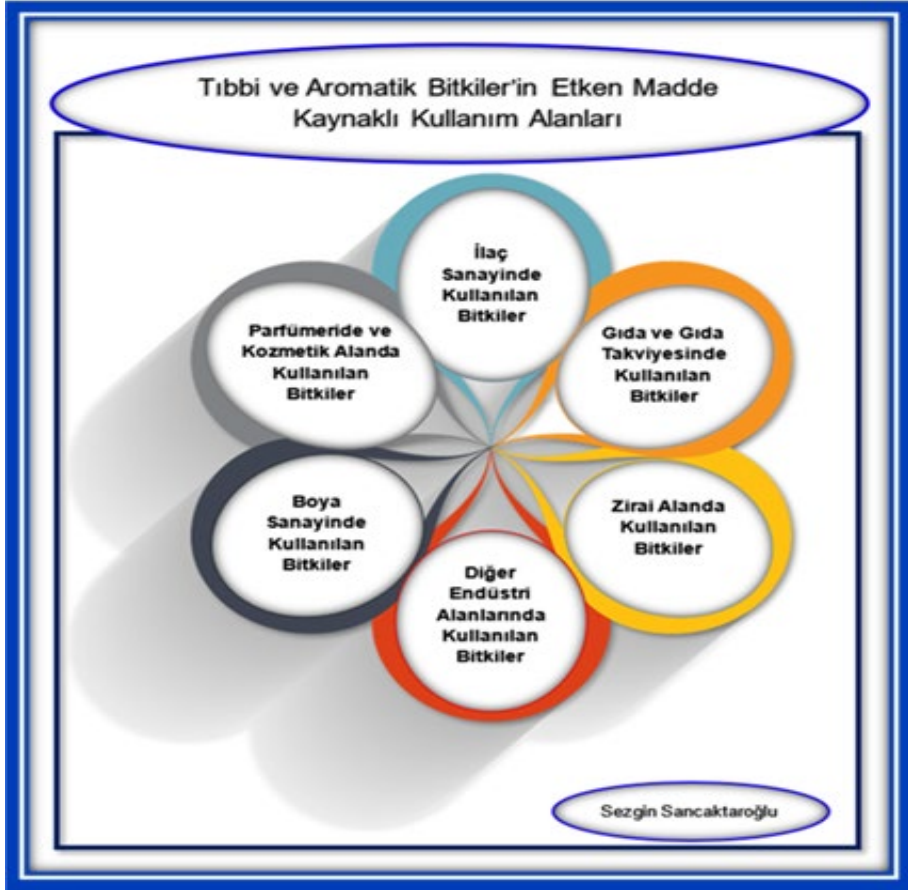
Şekil 2. Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Çok Boyutlu Gruplandırılması ve Disiplinler Arası Sınıflandırma Yelpazesi

Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin bu çok boyutlu gruplandırmalarının içerisinde Endüstriyel Sınıflandırma tipi daha detaylı olarak incelenmektedir (Şekil 3). Çünkü tüm sınıflandırmalar yapıldıktan sonra Tıbbi ve Aromatik Bitkiler, içerdiği etken maddeler ve etki mekanizmalarına göre başta tıp alanı olmak üzere farklı sektörlerde kullanılmaktadır. Bununla birlikte Tıp biliminin yanı sıra diğer disiplinlerde de yaygın olarak yer almaları, bu kullanım alanlarının daha net biçimde ele alınmasını gerekli kılmaktadır. Bu yaklaşım, Biyosağlık ve biyoteknolojik perspektiften Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin önemini daha görünür hâle getirmektedir (Ceylan, 1995; Atanasov ve ark., 2021).

İlaç bitkileri kapsamında Tıp biliminde kullanılan bitkiler; ilaç sanayinde değerlendirilen bitkileri, fitoterapi ve aromaterapide kullanılan türleri ve veteriner hekimlik uygulamalarında faydalanan bitkileri içermektedir (Baytop, 1999; Ahmad ve Mahomoodally, 2023). Gıda ve gıda takviyesi olarak kullanılan bitkiler de bu gruba dâhil olup, baharatlar ve çay olarak tüketilen bitkiler bu kullanım alanı içerisinde değerlendirilmektedir (Graham ve ark., 2004).

Parfümeri ve kozmetik alanında kullanılan Tıbbi ve Aromatik Bitkiler, uçucu yağlar ve çeşitli sekonder metabolitler aracılığıyla önemli bir hammadde kaynağı oluşturmaktadır. Zira alanda kullanılan bitkiler ise pestisit, herbisit ve bitki koruma ürünleri kapsamında yer almakta; bu yönüyle sürdürülebilir ve organik tarım uygulamaları açısından stratejik bir önem taşımaktadır (Stegmann ve ark., 2021; Maina ve ark., 2022). Ayrıca bitkisel boyalar, özellikle halı ve kilim boyamacılığında kullanılan geleneksel uygulamalarla boya sanayinde; zamk, reçine ve

kauçuk benzeri maddeler ise mobilya ve otomotiv sanayilerinde değerlendirilmektedir (Baytop, 1999).



Şekil 3. Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Etken Madde Kaynaklı Sınıflandırılması ve Endüstriyel Kullanım Entegrasyonu

Şekil 3'te çiçek petallerinin kesişim noktasında Biyosağlık kavramı temsil edilmektedir. Bu merkezi konum, Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin hem Biyosağlık hem de Biyoekonomi açısından çok yönlü ve stratejik bir değere sahip olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. İçerdikleri etken maddeler sayesinde farklı endüstriyel kullanım alanlarına sahip olan Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin, etken madde temelli sınıflandırılması ve

buna bağlı kullanım alanları Şekil 3'te şematik olarak gösterilmektedir (Atanasov ve ark., 2021; Vaverková ve ark., 2024).

Tüm sektörler için gerekli olan sağlıklı ve kaliteli bitkisel materyalin elde edilmesi, ancak ziraat alanında doğru ve bilimsel yöntemlerin uygulanmasıyla mümkün olabilmektedir. Bu bağlamda, çoklu gruplandırma çeşitleri arasında yer alan sınıflandırmalardan **Zirai Sınıflandırma**, bitki materyalinin güvenilir, izlenebilir ve standartlara uygun şekilde elde edilmesi açısından özel bir öneme sahiptir. Ayrıca bu yaklaşım, üretimden işleme aşamasına kadar kalite sürekliliğinin sağlanmasına katkı sunarak sektörel sürdürülebilirliği desteklemektedir (Ceylan, 1995; Er ve Başalma, 2014).

Yetiştirme teknikleri; bitkinin türüne, çeşidine, genetik yapısına, yetiştirildiği ekolojik koşullara, iklime ve zamana bağlı olarak önemli farklılıklar göstermektedir. Bu değişkenlik, yalnızca verimi değil; aynı zamanda bitkide sentezlenen sekonder metabolitlerin miktarını ve kalitesini de doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin yetiştiricilikte sınıflandırılması, üretim sürecinin her aşamasını kapsayacak biçimde, bütüncül bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Tüm bu yöntemleri içeren yetiştiricilik esaslı sınıflandırma Şekil 4'te sunulmuştur (Geçit ve ark., 2011).

Bu sınıflandırmada; ekim–dikim şekline göre (tohum, fide vb.), ekim–dikim ve hasat zamanına göre (bulunulan iklim ve coğrafi koşullar dikkate alınarak) ayrımlar yapılmaktadır. Ayrıca hasat edilecek bitki organına (çiçek, yaprak, tohum vb.) göre farklı yetiştirme stratejileri belirlenmekte ve mevcut teknik imkânlar doğrultusunda hasat şekli (elle veya makineyle) planlanmaktadır. Bunun yanında, değerlendirme

amacına göre özellikle etken madde eldesi hedeflendiğinde, bitkide etkin maddenin bulunduğu doku, yoğunluk ve dağılım dikkate alınarak yetiştirme ve hasat uygulamaları optimize edilmektedir (Ceylan, 1995; Mammadov, 2014).



Şekil 4. Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Ziraat Alanındaki Yetiştiricilik Parametrelerine Göre Sınıflandırılması

Bu çerçevede, Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin üretimden kullanım alanlarına kadar uzanan bu çok boyutlu yapısı, biyosağlık yaklaşımı

açısından stratejik bir önem taşımakta ve bütüncül bir değerlendirmeyi gerekli kılmaktadır.

6. Sonuç

Tıbbi ve Aromatik Bitkiler, multidisipliner bir yapıya sahip olup pek çok farklı bilim dalının kesişim noktasında yer alan stratejik bir çalışma alanıdır. Ziraat disiplini içerisinde uygulanan modern yetiştiricilik yöntemleri, Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin (TAB) kalitesini doğrudan etkilemektedir. Bu sayede yalnızca bitkisel materyal değil, aynı zamanda etken maddeler de istenilen kalite ve standartlarda, doğru yetiştiricilik teknikleriyle elde edilebilmektedir. Dolayısıyla ihtiyaca uygun, doğru tekniklerle üretilen kaliteli TAB ve bunlardan elde edilen ürünler, ilgili tüm disiplinler için vazgeçilmez birer kazanım niteliği taşımaktadır.

Dijitalleşen dünyanın ve Tek Sağlık vizyonunun güncel gereksinimleri doğrultusunda bu bölümde önerilen Biyosağlık ve Tek Sağlık Perspektifinde Multidisipliner Dinamik Veri ve Bilgi Yönetim Modeli, ziraat disiplinini yalnızca statik bir üretim alanı olmaktan çıkararak, dinamik ve bütüncül bir bilgi sistemine dönüştürmeyi hedeflemektedir.

Daha temelden incelendiğinde, Prof. Dr. Ayhan Ceylan'ın (1994; 1995; 1996) nitelikli hammadde anlayışını esas alan ekolü ile modern veri yönetimi yaklaşımlarını sentezleyen bu model, farklı disiplinler için yol gösterici bir çerçeve sunmaktadır.

Tıbbi ve Aromatik Bitkiler, insan, hayvan ve çevre sağlığını tek bir çatı altında ele alan Tek Sağlık (One Health) vizyonunun da doğal bir başlangıç noktasını oluşturmaktadır. Bu çalışmada ortaya konulan

yaklaşım, TAB sektörünün bu kritik rolünü Biyosağlık disiplini çerçevesinde yeniden tanımlamaktadır.

Önerilen dinamik veri ve bilgi yönetim modeli, toprakta başlayan sürecin insan sağlığında nihai etkiye dönüşmesini bilimsel ve izlenebilir bir akış içerisinde ortaya koymaktadır. Disiplinler arası güçlü bir köprü kuran bu modelin uygulanması, bitkisel hammaddenin yalnızca üretim miktarını değil, aynı zamanda tıbbi güvenilirliğini ve endüstriyel katma değerini de artıracaktır.

Sonuç olarak, bu çalışmada önerilen Biyosağlık ve Tek Sağlık Perspektifinde Multidisipliner Dinamik Veri ve Bilgi Yönetim Modeli, Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin yalnızca tarımsal bir üretim unsuru değil, halk sağlığının temel bileşenlerinden biri olduğunu vurgulamaktadır. Model, topraktan dijital veriye, sanayiden tüketiciye uzanan süreci *Biyosağlık* disiplini altında sistematik bir yapıya kavuşturarak, bitkisel kaynakların biyoteknolojik ve endüstriyel değerini artıran bütüncül bir bilimsel zemin sunmaktadır.

KAYNAKÇA

- Açıkgöz, N., İlker, E., & Gökçöl, A. (2004). *Biyolojik araştırmaların bilgisayarda değerlendirilmeleri*. Ege Üniversitesi Tohum Teknolojisi Uygulama ve Araştırma Merkezi Yayınları (Yayın No: 2), Bornova, İzmir.
- Adnane, M., & Haddad, N. (2023). One Health approach: The role of environment and plants in the emergence of zoonotic diseases. *Journal of Applied Microbiology*, 134(1), 12–28.
- Ahmad, I., & Mahomoodally, M. F. (2023). Interdisciplinary approaches to medicinal plant research: Enhancing modern medicine efficacy. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 112–128.
- Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., Orhan, I. E., Bansal, B. K., Lammel, G., & Lyon, J. J. (2021). Natural products in drug discovery: Advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(3), 200–216.
- Baytop, T. (1999). *Türkiye’de bitkiler ile tedavi: Geçmişte ve bugün* (2. Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri.
- Ceylan, A. (1994). *Tıbbi bitkiler III* (1. Basım). Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları (Yayın No: 509), Bornova, İzmir.
- Ceylan, A. (1995). *Tıbbi bitkiler I* (3. Basım). Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları (Yayın No: 312), Bornova, İzmir.
- Ceylan, A. (1996). *Tıbbi bitkiler II: Uçucu yağ bitkileri* (1. Basım). Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları (Yayın No: 481), Bornova, İzmir.
- Er, C., & Başalma, D. (2014). *Tohumluk ve tohumculuk: Temel ilkeler ve teknolojisi* (1. Basım). Nobel Akademik Yayıncılık.
- Geçit, H. H., Kolsarıcı, Ö., Ekiz, H., & Çiftçi, C. Y. (2011). *Tarla bitkileri*. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları (Yayın No: 1588; Ders Kitabı: 540).
- Graham, L. E., Graham, J. M., & Wilcox, L. W. (2004). *Bitki biyolojisi* (Çev. Ed. K. Işık). Palme Yayıncılık.
- Javaid, M., Haleem, A., Singh, R. P., & Suman, R. (2023). Understanding the role of digital technologies in agriculture 4.0. *Smart Agricultural Technology*, 4, 100–115.
- Kumar, R., & Singh, S. (2023). Interdisciplinary integration in agriculture and industry for sustainable health. *Sustainable Development Journal*, 31(2), 210–225.

- Mackenzie, J. S., & Jeggo, M. (2019). The One Health approach—Why is it so important? *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 4(2), 88–102.
- Maina, S., Misra, V., & Mohanty, S. K. (2022). Circular bioeconomy: A path towards sustainable management of medicinal plant waste. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(4), 5112–5130.
- Mammadov, R. (2014). *Tohumlu bitkilerde sekonder metabolitler* (1. Basım). Nobel Akademik Yayıncılık.
- Murray, M. T., & Pizzorno, J. (2007). *Doğal tıp ansiklopedisi* (2. Baskı). A.E. Yayıncılık.
- Stegmann, P., Londo, M., & Junginger, M. (2021). The circular bioeconomy: Its elements and role in sustainability transitions. *Resources, Conservation and Recycling*, 167, 105–118.
- Vaverková, M. D., Elbl, J., & Radziemska, M. (2024). Medicinal plants: A link between sustainable agriculture and industrial pharmacy. *Industrial Crops and Products*, 198, 116–130.
- World Health Organization. (2024). *One Health joint plan of action (2022–2026): Working together for health, animals, and the environment*. WHO Press.

BÖLÜM 19

ZEYTİN BİTKİSİNİN BİYOSAĞLIK YAKLAŞIMINDA İNCELENMESİ

Dr. Meltem AYAZ¹, Dr. Öğr. Üyesi Sezgin SANCAKTAROĞLU²

¹ Zeytincilik Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, İzmir, Türkiye.
meltem.ayaz@hotmail.com Orcid: 0009-0009-0497-3946

² Iğdır Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarla Bitkileri Bölümü, Iğdır, Türkiye.
sezginsancak@gmail.com ORCID No: 0009-0007-7778-3997

1.Giriş

Zeytinin tarihi önemi çok büyüktür. Bunun en büyük sebeplerinden biri binlerce yıllık ömre sahip olmasındandır. Tarih boyunca insanlık için barışın sembolü olmuştur, hatta aynı zamanda kutsallığı temsil etmiştir. Zeytin, meyvesi, yağı, yaprağı, gövdesi, ile insanlığa en faydalı ağaçtır.

Zeytinin sofralık zeytin ya da zeytinyağı olarak kullanımının dışında; içerdiği Oleuropin, flavonoidler ve fenolik bileşikleri nedeniyle yaprağıyla, çiçeğiyle ve gövde kabuğuyla tıbbi ve aromatik yönden de oldukça kıymetli bir ağaçtır (Sancaktaroğlu ve Ayaz, 2017).

Yetiştigi topraklarda yüzyıllardan beri halk tıbbında kullanılan zeytin yaprağının ve zeytin çiçeklerinin kaynatılmasıyla elde edilen bitkisel karışımlarla hazırlanan şurupların ateş düşürücü amaçla kullanıldığı bilinmektedir. Zeytinyağının, başta yüksek tansiyon ve kalp hastalıkları olmak üzere, damar sertliği, kolesterol, safra kesesi, karaciğer bozuklukları, mide ve bağırsak ülserleri, kansızlık, bazı romatizmal hastalıklar ve cilt hastalıklarını tedavide oldukça faydalı olduğu yapılan bilimsel çalışmalarla ortaya konmuştur (Schröder, 2007; Ersoy ve Özdemir, 2010; Tokay ve ark, 2021).

Zeytinyağı tıpkı meyve suyu gibi natürel tüketilebilen tek yağdır ve sahip olduğu aroma, tat, renk ve koku ile insan beslenmesinde çok özel konuma sahiptir. Zeytinyağının insanlık tarihindeki vazgeçilmez yerini ve önemini gösteren en güzel delillerden biri de mutfak kültüründe temel gıda olarak yer aldığına dair çok eski arkeolojik buluntulara rastlanmasıdır (Özata ve Cömert, 2016).

Öte yandan son yıllarda yükselen bir trend olarak karşımıza çıkan “*One Health (Tek Sağlık)*” yaklaşımı; insan sağlığının, hayvan sağlığının, bitki sağlığının ve çevrenin bütünsel olarak ele alındığı ve birbirleriyle bağlantılı olduğu kabul edilen bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımda küresel sağlık sorunlarının çözümünün; bitki, hayvan, çevre ve insanı aynı platformda birleştiren entegre eylemlerle olabileceğini savunan çok sektörlü bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımda zeytin ağacı; sürdürülebilir tarım ve kalkınma, ekosistem yönetimi, halk sağlığı disiplinlerinin tam da kesişim merkezinde yer alan kıymetli ürünlerden birisi olma özelliğine sahiptir bu nedenle gelecek yıllarda kıymeti ve görünürlüğü daha da artarak devam edecektir (Katsafadou 2025).

Bu bölümde; kadim zeytin ağacı yaprağı, çiçeği, meyvesi ve zeytinyağıyla kısacası tüm botanik kısımları ve etken maddeleriyle ele alınmıştır. Ayrıca Biyosağlık alanındaki yeriyle de insanlığa fayda sağlayan kıymetli bir ağaç olduğu, çeşitli kullanımlarıyla ve nesilden nesile korunarak muhafaza edilmesi gereği anlatılmıştır.

2. Zeytinin Tarihçesi

Yabani zeytin (*Olea europaea oleaster* L.)’in Anadolu’da on binlerce yıldır varlığı bilinmektedir. Anadolu’da, Cudi ve Cabar Dağları’nda (Şırnak) yaklaşık 1000 m yükseklikte dahi doğal zeytin ağaçlarına rastlanmaktadır. Zeytinin kültüre alınması (*Olea europaea sativa* L.) ise günümüzden yaklaşık 6000 yıl öncesine dayanmaktadır ve bu sürecin Anadolu’da gerçekleştiği kabul edilmektedir. Ünlü botanikçi Casuro, zeytinin ilk kez Anadolu’da kültüre alındığını ve buradan diğer bölgelere yayıldığını savunmaktadır.

Zeytinin, Neolitik Dönem'in sonlarında (M.Ö. 6000), Mersin, Hatay, Maraş, Mardin ve Suriye'nin kuzeyini kapsayan bölgede kültüre alındığı tahmin edilmektedir. Mersin yakınlarındaki Yumuktepe'de yapılan kazılarda bulunan kömürleşmiş incir, badem ve zeytin çekirdekleri; Neolitik Dönem'in başlarından itibaren zeytinin bu bölgede insanların önemli besin kaynaklarından biri olduğunu göstermektedir. Göçebelik ve avcılıktan yerleşik hayata ve tarıma geçişle birlikte, Neolitik Dönem'in sonlarında zeytinin kültüre alındığı bilinmektedir (Barakat, 1998; Köroğlu, 2010).

Kültür zeytini, Anadolu'dan başlayarak Suriye, Filistin, Ürdün ve Mısır'a, ardından Akdeniz Havzası'ndaki diğer ülkelere yayılmıştır. M.Ö. 1500 yıllarında Fenikeliler, zeytini Ege Denizi'ndeki birçok adaya taşımış; M.Ö. 1300–1100 yılları arasında ise Yunanistan anakarasına geçen zeytin, buradan tüm Akdeniz ülkelerine yayılmıştır. Yüzyıllar sonra zeytin ağacı, İtalyan ve İspanyollar aracılığıyla okyanus ötesine taşınmış; Amerika kıtasının keşfinden sonra İspanyollar tarafından Kuzey ve Güney Amerika, Meksika ve Şili'ye götürülerek Akdeniz Havzası dışına yayılmıştır (Efe ve ark., 2011).

Esas olarak Akdeniz Havzası'nda yayılış gösteren zeytin (*Olea europaea* L.), tipik bir Akdeniz bitkisi olup günümüzde dünya genelinde yaklaşık 40 ülkede yetiştirilmektedir. Türkiye, dünya zeytin üretiminde ilk üç ülke arasında yer almakta; en güncel 2024 verilerine göre yaklaşık 2,9 milyon ton zeytin ve 421 bin ton zeytinyağı üretimi gerçekleştirmektedir. Zeytinyağı ihracatı ise yıllık 1,2 milyar ABD doları üzerinde ekonomik değer oluşturarak ülke ekonomisine önemli katkı sağlamaktadır (FAO,

2025). Bu tarihsel yayılım ve kültürel süreklilik, zeytin ağacının yalnızca bir tarım ürünü değil; beslenme, sağlık ve çevresel sürdürülebilirlik boyutlarıyla biyosağlık yaklaşımının en eski ve en güçlü bitkisel temsilcilerinden biri olduğunu ortaya koymaktadır.

2.1 Zeytin Ağacının Botanik Kökeni

Zeytin, Oleaceae familyasına ait, ağaç ya da ağaççık formunda gelişen bir bitkidir. Türkiye’de zeytinin iki temel varyetesi bulunmaktadır. Kültür varyetesi olan *Olea europaea* L. var. *europaea*, meyvesi için yetiştirilmekte olup yaprakları genellikle 40 mm’den uzun, meyveleri ise yaklaşık 35 mm uzunluğundadır.

Diğer varyete olan yabani zeytin *Olea europaea* L. var. *sylvestris* (Miller) Lehr., daha çok dağlık ve doğal alanlarda kendiliğinden yetişmektedir. Halk arasında “delice” olarak da bilinen bu yabani form, zorlu iklim ve çevre koşullarına karşı daha dayanıklı olup, genetik çeşitliliğin korunması ve ıslah çalışmaları açısından önemli bir gen kaynağı olarak değerlendirilmektedir (Baytop, 2007).

3. Zeytin Ağacının Kullanılan Botanik Kısımları

3.1 Zeytinin Yapağı

Yabani zeytinlerin yaprakları genellikle daha küçük, daha koyu renkli ve klorofil bakımından daha zengindir. Kültüre alınmış zeytin çeşitlerinde ise yapraklar ortalama 5–6 cm uzunluğunda ve 1–1,5 cm genişliğindedir (Şekil 1). Zeytin yaprağının ortalama ömrü yaklaşık üç yıldır. İkinci yılda yeni sürgünlerin oluşmasıyla birlikte, bir önceki yıla ait yapraklar

gölgede kalarak dökülür ve görevlerini yeni gelişen yapraklar devralır (Anonim, 1997; Anonim, 2009).



Şekil 1. Zeytin ağacının genel görünümü ve zeytin yaprakları (Fotoğraf: Meltem Ayaz).

3.2 Zeytinin Çiçeği

Zeytin ağacı iki tip çiçek yapısına sahiptir. Tam (erselik) çiçek, dört birleşik çanak yaprak, dört beyaz taç yaprak, iki erkek organ ve bir dişi organdan oluşur. Dişi organ; dişi tepesi, dişi borusu ve ovaryumdan meydana gelir. Ovaryumda bulunan dört adet tohum taslağından birinin döllenmesiyle meyve oluşur. Zeytin çiçeğinin anterleri (erkek organ başcıkları), birçok bitki türüyle karşılaştırıldığında belirgin şekilde daha büyüktür; bu durum çiçeklerin yüksek miktarda polen içermesine yol açmaktadır. Çiçeklenmenin sonuna doğru anterler kahverengi renge dönüşerek taç yapraklarla birlikte dökülür.

Erkek çiçekler ise yalnızca erkek organlara sahip olup dişi organları işlevsiz durumdadır. Zeytin ağacının çiçeklenebilmesi için belirli bir süre soğuklama ihtiyacı bulunmaktadır. Bu gereksinim, sıcaklığın 7 °C'nin

altına düştüğü dönemlerde karşılanmakta olup, çeşide bağlı olarak minimum 50 saat ile maksimum 1200 saat arasında değişmektedir.

Zeytinde tam çiçeklenme genellikle 15 Nisan–15 Mayıs tarihleri arasında gerçekleşir. Çiçekler, iki yıllık dalcık ve sürgünler üzerinde yer alan yaprak koltuklarından gelişir. Beyazımsı-sarı renkte, hoş kokulu olan bu çiçekler, zeytin ağacının generatif gelişiminde ve verim oluşumunda temel rol oynamaktadır (Anonim, 1997; Şekil 2).



Şekil 2. Zeytin dalında; (a) salkım (somak) oluşumu, (b) çiçeklenme, (c) çiçekten meyveye dönüşüm süreci (Gemini, 2025).

Çeşitlere bağlı olarak değişmekle birlikte zeytin, hem kendi çiçek tozlarıyla hem de diğer zeytin ağaçlarından gelen çiçek tozlarıyla tozlanabilmektedir. Tozlanmaya rüzgâr ve çeşitli böcekler katkıda bulunur. Döllenme sürecinde çiçek tozları dişiçik tepesine taşınarak tozlaşma gerçekleşir. Dişiçik tepesinde çimlenen polenlere ait çim boruları gelişerek ovaryuma ulaşır ve burada erkek ve dişi gametlerin birleşmesiyle döllenme tamamlanır.

Döllenmeden yaklaşık 10 gün sonra ovaryumun renginin koyu yeşile dönmesi, meyve gelişiminin başladığını göstermektedir. Bu dönem genellikle Haziran ayı başına rastlamakta olup, meyvelerin normal boyutlarına ulaşması Ağustos ayı sonunu bulmaktadır. Eylül ayından itibaren meyvelerde yağ birikimi başlamakta; Ekim ayında meyve rengi yeşilden sarıya, ardından mora dönüşmektedir. Kasım ayında yağ birikimi maksimum düzeye ulaşırken, Aralık ayında meyveler siyah renge dönerek hasada hazır hâle gelmektedir (Şekil 3).

Zeytin meyvesi, içerdiği oleuropein nedeniyle doğal olarak acımsı bir tada sahiptir ve bu bileşik aynı zamanda zeytinin yüksek antioksidan kapasitesinden sorumludur. Oleuropeinin bu güçlü biyolojik aktivitesi, zeytinin sağlık açısından değerini artırırken taze meyvenin doğrudan tüketimini sınırlandırmaktadır. Bu nedenle sofralık olarak tüketilecek zeytinlerin, iri tuz ve bol su kullanılarak acılığının giderilmesi, diğer bir ifadeyle salamura edilmesi gerekmektedir. Olgun bir zeytin tanesi yaklaşık %20 oranında yağ içermekte olup, bu yağ fraksiyonu zeytinin besinsel ve teknolojik önemini belirleyen temel unsurlardan biridir (Anonim, 2009).



Şekil 3. Zeytin dalında meyve tutumu ve hasada hazır, siyah renge dönmüş zeytin meyveleri (Fotoğraf: Meltem Ayaz).

4. Zeytin Ağacının ve Botanik Kısımlarının Biyosağlık Yönüyle Değerlendirilmesi

Biyosağlık; biyoloji bilimini insan sağlığına ve topluma uygulayarak biyolojik, fiziksel, sağlık ve sosyal bilimler arasındaki ilişkileri bütüncül bir yaklaşımla inceleyen ve bu alanlar arasında denge kurmayı amaçlayan disiplinlerarası bir alandır (Anonim, 2025). Zeytin bitkisi, yalnızca meyvesi ve meyveden elde edilen yağıyla değil; yaprakları ve çiçek tomurcuklarıyla da mevsimsel değişkenlik gösteren, biyolojik açıdan oldukça kıymetli fenolik bileşikler içermektedir. Meyvesi, yaprağı ve çiçekleriyle hem gıda hem de tıbbi amaçlarla kullanılan zeytin, biyosağlık yaklaşımı kapsamında önemli bir yere sahiptir.

Zeytin yaprağı ve zeytin çiçeklerinin yüzyıllardır suyla kaynatılarak şurup hâlinde ateş düşürücü olarak ya da sıcak bitkisel çay şeklinde soğuk algınlığı semptomlarının giderilmesinde kullanıldığı bilinmektedir. Halk tıbbında ayrıca zeytin yapraklarının kaynatılarak lapa hâline getirilmesi ve cerahatli yaraların temizlenmesi ile pansumanında haricen uygulanmasına ilişkin uygulamalara da literatürde rastlanmaktadır (Khalaf ve ark., 2008).

19. yüzyılın sonlarına gelindiğinde, zeytin yaprağının tedavi edici özelliklerinin büyük ölçüde “oleuropein” adı verilen fenolik bileşikten kaynaklandığı bilimsel olarak ortaya konmuştur. 1962 yılında bir İtalyan araştırmacının oleuropeinin hayvanlarda kan basıncını düşürücü etkisini rapor etmesinin ardından, zeytin yaprağına yönelik bilimsel ilgi giderek artmıştır. Son 20 yılda yapılan çalışmalar, oleuropeinin bağırsak spazmlarını azalttığını, kan akışını olumlu yönde etkileyerek tansiyonun

düzenlenmesine katkı sağladığını ve kalp aritmilerini hafifletebildiğini göstermektedir (Ritchason, 1999).

Zeytin yaprağı, 100'den fazla biyoaktif bileşiğin doğal bir kaynağıdır. Bu bileşikler arasında fenolik bileşikler [oleuropeositler (oleuropein, verbaskosid), flavonlar (luteolin, luteolin-7-glukozit, apigenin, apigenin-7-glukozit, diosmetin, diosmetin-7-glukozit), flavanol (rutin), flavan-3-oller (kateşin) ve fenoller (tirosol, hidroksitirosol, vanilin, vanilik asit, kafeik asit, p-kumarik asit, klorojenik asit)] öne çıkmaktadır. Bu bileşikler arasında en dikkat çekici olan oleuropeindir. Zeytin yaprağında bulunan fenolik bileşenlerin antioksidan, antiinflamatuvar, antiteratojenik, antifungal, antibakteriyel, antiviral ve antikanser özellikler gösterdiği birçok bilimsel çalışmada rapor edilmiştir (Khalaf ve ark., 2008; Carluccio, 2003; Micol ve ark., 2005; Tripoli ve ark., 2005; Ferreira ve ark., 2007; Lee ve Lee, 2010; Bekteş ve Karabıyıklı, 2025).

Taamali ve ark. (2013), zeytin çiçeklerinin zeytin yaprağı kadar yüksek miktarda olmasa da önemli düzeyde fenolik bileşikler içerdiğini ve bu nedenle asırlardır halk tıbbında zeytin yapraklarıyla birlikte bitkisel çay yapımında kullanıldığını bildirmiştir. Aynı araştırmacılar, zeytin ağacının tüm botanik kısımlarının ekonomik ve terapötik öneminin bilinmesine rağmen, 2000'li yıllara kadar yapılan bilimsel çalışmaların ağırlıklı olarak zeytin meyvesi, zeytinyağı ve zeytin yaprağı üzerine yoğunlaştığını; çiçeklerin ise büyük ölçüde ihmal edildiğini vurgulamışlardır. Literatürde, İspanyol "Arbequina" zeytin çeşidinin çiçek tomurcukları ve çiçeklerinde oleuropein, verbaskosid, klorojenik

asit, rutin ve luteolin türevlerinin varlığına dair Malik ve Bradford (2006) dışında sınırlı bilgi bulunduğu ifade edilmiştir.

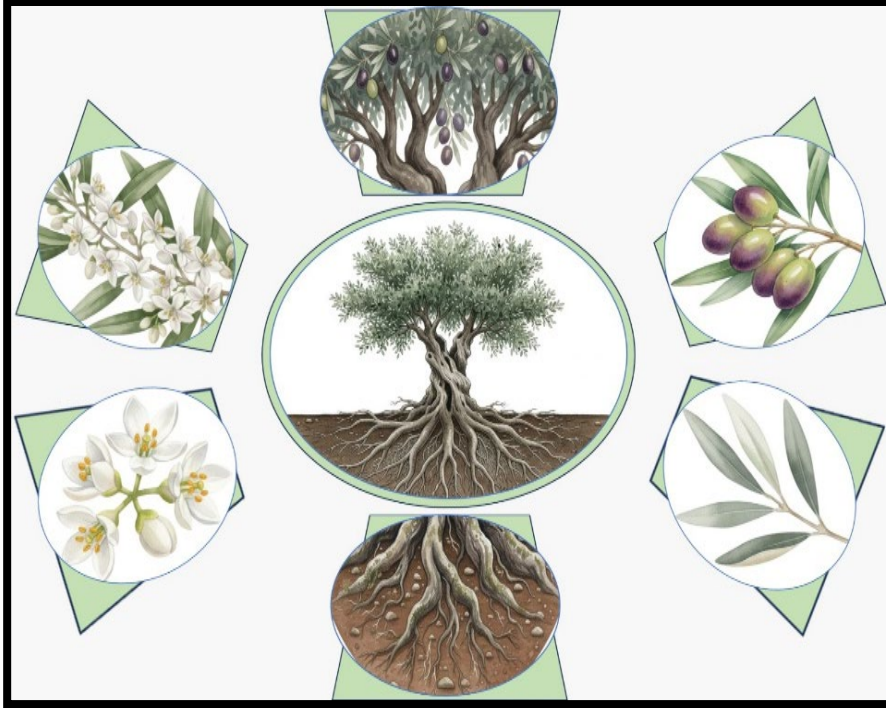
Bu nedenle Taamali ve ark. (2013), Tunus'un "Chemlali" zeytin çeşidinin tomurcuk ve açık çiçeklerinde fenolik bileşiklerin karakterizasyonunu incelemişlerdir. Çalışma sonucunda, zeytin tomurcukları ile açık çiçeklerin fenolik profillerinin kalitatif olarak benzer olduğu; ancak kantitatif açıdan sekoiridoidlerin açık çiçeklerde daha yüksek, flavonoidlerin ise çiçek gelişimi sırasında daha düşük düzeylerde bulunduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar, flavonoid ve sekoiridoidlerin zeytin çiçeklenmesinin düzenlenmesindeki rolünün aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışma, Chemlali zeytin çeşidinin tomurcuk ve çiçeklerindeki fenolik bileşiklerin karakterizasyonuna ilişkin yayımlanan ilk rapor olarak kaydedilmiştir.

Zeytin meyvesi, yüzyıllardır insan beslenmesinin önemli bir parçası olup, içerdiği zengin antioksidan bileşiklerle dengeli beslenmeye katkı sağlamaktadır. Farklı salamura yöntemleriyle yuvarlama, çizme, kırma, dilimli zeytin ve zeytin ezmesi gibi birçok formda tüketilebilmesi, zeytinin günlük beslenmede vazgeçilmez bir yer edinmesini sağlamıştır (Karasabina ve ark., 2016).

Zeytin meyvesi; kalsiyum, magnezyum, demir, çeşitli aminoasitler ile A, B1, B2, C, D, E ve K vitaminleri bakımından zengin bir besin kaynağıdır. Ayrıca fenolik asitler (kafeik, ferulik, p-hidroksifenilasetik, p-kumarik ve 3,4-dihidroksifenilasetik asit), fenolik alkoller (hidroksitirosol ve tirosol), flavonoidler (luteolin-7-glikozit ve apigenin) ve sekoiridoidler

(oleuropein) açısından oldukça zengin bir fenolik bileşik deposu olduğu birçok araştırmada vurgulanmaktadır (Iraklı ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2022; Whang ve ark., 2021; Bekteş ve Karabıyıklı, 2025).

Sonuç olarak, kadim zeytin ağacının yaprakları, çiçekleri ve meyveleri; içerdiği değerli fenolik bileşikler sayesinde biyosağlık yaklaşımı kapsamında insan sağlığına çok yönlü katkılar sunan, nesiller boyunca korunması ve sürdürülebilir biçimde değerlendirilmesi gereken özel bir bitkisel kaynaktır (Şekil 4).



Şekil.5 Zeytin ağacının organları (Gemini, 2025).

Zeytin ağacının botanik kısımları Şekil 5'te gösterilmiştir (Gemini, 2025). Aşağıdaki çizelgede ise zeytinin botanik kısımları, içerdiği

biyoaktif bileşikler ve biyosağlık açısından etki mekanizmaları özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Zeytin Ağacının Temel Biyoaktif Bileşenleri ve Ana Etki Mekanizmaları

Kaynak (Bitki Kısımı)	Kilit Biyoaktif Maddeler (En Önemli 3–5)	Temel Etki Mekanizması / Biyosağlık Vurgusu
Zeytinyağı	Oleokantal, Hidroksitirosol, Oleik asit, Skualen	Anti-inflamatuvar etki (COX inhibisyonu), kardiyoprotektif etki (LDL oksidasyonunun önlenmesi)
Zeytin Yaprağı	Oleuropein, Oleanolik asit, Rutin	Antihipertansif etki, NF- κ B / MAPK yolakları üzerinden enflamasyon baskılanması
Zeytin Meyvesi (Posa)	Maslinik asit, Oleanolik asit	Hücrel apoptozun (programlı hücre ölümü) indüklenmesi, antiviral aktivite
Zeytin Çiçeği	Linalool, Rutin, Kuersetin	Anksiyolitik ve sedatif etki (GABA-A reseptör modülasyonu), antioksidan destek

5. Altın Sivi Zeytinyağının İçerdiği Fenolik Maddeler ve Zeytinyağının Biyosağlık Yönüyle Faydaları

Kaliteli ve yüksek biyolojik değere sahip bir zeytinyağı elde edebilmek için hasat zamanının doğru belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Zeytin meyvesinin kabuk renginin vişne çürüğü–mor renge dönüştüğü dönem, tanede yağ oranının maksimuma ulaştığı ve yağ kalitesinin en yüksek olduğu ideal hasat zamanıdır. Hasadın geciktirilmesi yağ miktarını artırmamakta, aksine yağ kalitesinin düşmesine neden olmaktadır (Şekil 6). Geç hasatta meyvelerde yaralanma ve berelenmelerin artması, ayrıca hasat edilen zeytinlerin yağhaneye

ulaşana kadar ve sıkım öncesinde bekleme süresinin uzaması; çürüme ve mikrobiyal bozulmaları artırarak yağ asitliğinin yükselmesine ve ürün değerinin düşmesine yol açmaktadır (Anonim, 2009).



Şekil 6. Zeytin meyvesinin vişne çürüğü–mor renge döndüğü dönemin en uygun hasat zamanı olduğu ve bu dönemde elde edilen zeytinyağının yüksek kaliteye sahip olduğu (Fotoğraf: Meltem Ayaz).

Zeytinyağı, yüksek oranda tekli doymamış yağ asitleri içermesiyle karakterize edilen bir üründür ve yağ asidi profilinin yaklaşık %70'ini oleik asit oluşturmaktadır. Bu özellik, zeytinyağını dengeli ve sağlıklı beslenme açısından son derece değerli kılmaktadır. Zeytinyağının yaklaşık %98'ini majör bileşenler olan serbest yağ asitleri ve gliseritler oluştururken; geri kalan %2'lik kısmı minör bileşenler meydana getirmektedir. Fenolik bileşikler, skualen, triterpenler, steroller ve pigmentler (karotenoidler ve klorofiller) gibi bu minör bileşenler, zeytinyağının biyosağlık açısından taşıdığı asıl katma değeri oluşturmaktadır (Bayram ve Özçelik, 2016).

Zeytinyağı, yalnızca yağ asidi kompozisyonu ile değil; içerdiği fenolik bileşikler, skualen ve E vitamini gibi fitokimyasallar sayesinde de sağlık üzerine çok yönlü olumlu etkilere sahiptir. Bu bileşikler; antioksidan, antiinflamatuvar, kardiyoprotektif ve metabolik düzenleyici etkileriyle

zeytinyağını biyosağlık yaklaşımı kapsamında fonksiyonel bir gıda hâline getirmektedir (Servilli ve ark., 2004; Özata ve Cömert, 2016; Özer ve Tekinşen, 2016; Kırmızıkuşak ve Yaman, 2021; Özdoğan, 2025; Carrasco-Pancorbo ve ark., 2025). Zeytinyağının içerdiği bu biyoaktif bileşenler ve biyosağlık üzerindeki etkileri Tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2. Zeytin Bitkisinin Temel Biyoaktif Bileşenleri ve Etki Mekanizmaları

Bileşen Grubu	Önemli Kimyasal Maddeler	Temel Etki (Biyosağlık Vurgusu)	Mekanizmaları
Sekoiridoidler	Oleuropein, Oleokantal, Ligstrosid	COX enzim inhibisyonu yoluyla anti-inflamatuvar etki; oksidatif stresin baskılanması ve hücrel inflamasyonun azaltılması	
Fenolik Alkoller	Hidroksitirosol, Tirosol	Endotel fonksiyonunun iyileştirilmesi, vazodilatasyonun desteklenmesi ve kardiyoprotektif etki	
Triterpenik Asitler	Maslinik asit, Oleanolik asit	Apoptoz indüksiyonu, bağışıklık yanıtının düzenlenmesi ve hücrel yenilenmenin desteklenmesi	
Flavonoidler	Rutin, Luteolin, Kuersetin	Antioksidan savunma mekanizmalarının güçlendirilmesi, kapiller damar bütünlüğünün korunması	
Uçucu Bileşenler	Linalool, Feniletanol	2- Merkezi sinir sistemi üzerinde sedatif ve anksiyolitik etki; nörotransmitter modülasyonu	
Ana Yağ Asitleri	Oleik asit (Omega-9)	Hücre zarı akışkanlığının korunması, lipid metabolizmasının düzenlenmesi	
Hidrokarbonlar	Skualen	Hücrel ve DNA düzeyinde antioksidan koruma, oksidatif hasara karşı savunma	
Minör Bileşenler	Alfa-tokoferol (E vitamini)	Lipid peroksidasyonunun önlenmesi, hücrel antioksidan savunmanın desteklenmesi	

Yetiştği coğrafyalarda yüzyıllardır halk tıbbında kullanılan zeytinyağının; başta hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere, damar sertliği, hiperkolesterolemi, safra kesesi ve karaciğer fonksiyon bozuklukları, mide ve bağırsak ülserleri, anemi, bazı romatizmal hastalıklar ile çeşitli dermatolojik rahatsızlıkların tedavisinde destekleyici etkiler gösterdiği, çok sayıda bilimsel çalışma ile ortaya konmuştur (Schröder, 2007; Ersoy ve Özdemir, 2010; Tokay ve ark., 2021).

Dumitrescu (2025), zeytinyağının başta oleik asit olmak üzere yüksek oranda tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) içermesi ve polifenoller gibi ikincil biyoaktif bileşikler açısından zengin olması nedeniyle, sağlık üzerindeki olumlu etkiler bakımından son derece değerli bir besin olduğunu vurgulamaktadır.

Zeytinyağının biyosağlık yönüyle başlıca faydaları şu şekilde özetlenebilir:

- İçerdiği güçlü antioksidan bileşikler sayesinde serbest radikalleri nötralize ederek lipid peroksidasyonunu azaltır; LDL kolesterol oksidasyonunu önleyerek kronik kalp ve damar hastalıklarının gelişme riskini düşürür. Kan basıncının düzenlenmesine katkı sağlar ve kardiyoprotektif etki gösterir.
- Diyabete eşlik eden hipertrigliserideminin kontrolüne destek olur; bu etkisiyle kolon, meme ve rektum kanserleri gibi bazı kanser türlerinin gelişme riskinin azaltılmasına katkı sağlayabilir.
- Yüksek antioksidan içeriği sayesinde sindirim sistemi fonksiyonlarını destekler. Safra kesesinin boşalmasını artırarak

kolestazis riskini azaltır ve pankreatik ekzokrin sekresyonu düzenleyici etki gösterebilir.

- Bağırsak motilitesini düzenler; içerdiği polifenoller aracılığıyla *Bifidobacterium bifidum* ve *Lactobacillus plantarum* gibi yararlı bağırsak bakterilerinin artışı destekleyerek antiinflamatuvar etki oluşturur.
- Karaciğer fonksiyonlarını destekler, lipid metabolizmasının dengelenmesine katkı sağlar ve kolesterol homeostazını korur.
- Kan glukoz düzeylerinin düzenlenmesine yardımcı olarak diyabetli bireylerde metabolik kontrolün iyileştirilmesine destek olur.
- Gastrik ülser gelişimine karşı koruyucu etki gösterebilir.
- Yorgunluk ve stresin azaltılmasına katkı sağlayarak genel enerji düzeyini ve yaşam kalitesini artırır.
- Cilt sağlığını destekler, yaşlanma belirtilerini geciktirir; egzama gibi bazı dermatolojik problemlerde iyileştirici etki gösterebilir ve saç dökülmesini azaltarak saç sağlığını destekler (Ames, 1983; Toobert ve ark., 2003; Barbaros ve Kabaran, 2014; Uçak ve Kızıltan, 2021; Ekim ve ark., 2022).

6. Zeytin Ağacının One Health (Tek Sağlık) Yaklaşımındaki Yeri

Tek Sağlık (One Health) kavramı, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) tarafından; “*insanların, hayvanların ve ekosistemlerin sağlığını sürdürülebilir biçimde korumayı, dengelemeyi ve optimize etmeyi amaçlayan, bütünleştirici ve birleştirici bir yaklaşım*” olarak tanımlanmaktadır. Bu yaklaşım, insanların, hayvanların (evcil ve yabani), bitkilerin ve çevrenin (ekosistemler dâhil) sağlığının

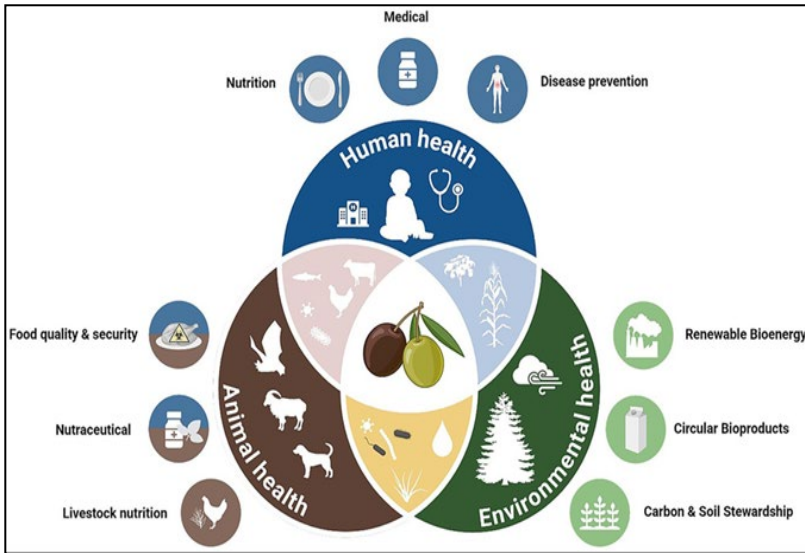
birbirleriyle yakından ilişkili ve karşılıklı bağımlı olduğu ilkesini esas almakta; Tek Sağlık uygulamalarının, tüm toplumlar için adil ve bütüncül çözümler geliştirilmesine olanak sağladığını vurgulamaktadır (WHO, 2025).

Zeytin, zeytinyağı ve zeytinden elde edilen yan ürünler; insan sağlığı, hayvan beslenmesi ve çevresel sürdürülebilirliği bir araya getiren Tek Sağlık yaklaşımı çerçevesinde stratejik bir konuma sahiptir. Besleyici özellikleri ve biyolojik etkileriyle zeytin ve zeytinyağı, küresel ölçekte insan, hayvan ve ekosistem sağlığı üzerinde çok yönlü etkiler göstermektedir (Katsafadou ve ark., 2025) (Şekil 7).

Şekil 7’de mavi renkle gösterilen alan, zeytinyağının beslenme, tıbbi uygulamalar ve hastalıkların önlenmesi dâhil olmak üzere insan sağlığı üzerindeki etkilerini temsil etmektedir. Kahverengi alan, hayvan beslenmesi, yem katkıları, gıda güvenliği ve ürün kalitesi gibi unsurları kapsayan hayvan sağlığı boyutunu ifade etmektedir. Yeşil renkle gösterilen alan ise; toprak yönetimi, karbon döngüsü, yenilenebilir biyoenerji ve döngüsel biyolojik ürünleri içeren çevre sağlığı bileşenlerini yansıtmaktadır.

Akdeniz beslenme modelinin temel taşlarından biri olan zeytin ağacı; kültürel mirası, çevresel sorumluluğu ve uzun vadeli halk sağlığını birbirine bağlayarak sürdürülebilir gıda sistemlerinin güçlenmesine katkı sağlamaktadır. Zeytinin zengin tekli doymamış yağ asitleri, polifenoller ve antioksidan bileşimi; kardiyoprotektif, nöroprotektif ve metabolik açıdan önemli faydalar sunarken, zeytin üretiminden elde edilen yan ürünler hayvan sağlığını desteklemekte, gıda kalitesini artırmakta ve tarımsal atıkların azaltılmasına katkı sağlamaktadır.

Bununla birlikte, iklim değişikliği ve doğal kaynaklara yönelik artan baskılar, zeytin yetiştiriciliğinin uzun vadeli sürdürülebilirliğini tehdit etmektedir. Bu durum; iklim değişikliğine dayanıklı tarım uygulamalarının geliştirilmesini, yenilenebilir enerji kullanımını ve atıkların etkin biçimde değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Döngüsel ekonomi ilkelerinin benimsenmesi ve sürdürülebilir üretim stratejilerinin uygulanmasıyla, zeytin sektörü hızla değişen küresel koşullar altında insan sağlığı, çevresel sorumluluk ve ekonomik dayanıklılığı desteklemeye devam edebilecek potansiyele sahiptir (Parkinson ve Keast, 2014; Tangredi, 2022; Katsafadou ve ark., 2025; Ferlisi ve ark., 2025; Intonti ve ark., 2025).



Şekil 7. Zeytin ağacının Tek Sağlık (One Health) yaklaşımı kapsamındaki yeri (Katsafadou ve ark., 2025).

7. Sonuç

Nuh tufanından sonra ağzında zeytin dalı ile geri dönen güvercin anlatısı, zeytin ağacının insanlık tarihinde barışın, bereketin ve yenilenmenin simgesi olarak yer edindiğini göstermektedir. Ancak zeytin, yalnızca sembolik bir anlam taşımamakta; binlerce yıldır meyvesi, yağı, yaprağı ve çiçeğiyle halk tıbbından modern bilime uzanan geniş bir sağlık pratiğinin de merkezinde yer almaktadır.

Zeytinyağı; içerdiği oleik asit, fenolik bileşikler ve özellikle oleuropein sayesinde yüksek biyolojik değere sahip fonksiyonel bir besin olarak öne çıkmaktadır. Antibakteriyel, antiviral, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleriyle zeytinyağı; kardiyovasküler hastalıklar, metabolik bozukluklar ve bazı kronik hastalıklara karşı koruyucu etkiler göstermekte, biyosağlık yaklaşımı kapsamında önleyici ve destekleyici bir rol üstlenmektedir.

Biyosağlık perspektifinden değerlendirildiğinde, zeytin yağı ve zeytin bitkisinin diğer botanik kısımlarının; hipertansiyon, kalp-damar hastalıkları, hiperkolesterolemi, karaciğer ve safra kesesi bozuklukları, gastrointestinal rahatsızlıklar, romatizmal hastalıklar ve çeşitli dermatolojik sorunların yönetiminde önemli katkılar sunduğu çok sayıda bilimsel çalışma ile ortaya konmuştur. Bu yönüyle zeytin, yalnızca beslenme değil, koruyucu sağlık ve yaşam kalitesinin artırılması açısından da stratejik bir bitkidir.

Öte yandan Akdeniz beslenme modelinin temel yapı taşlarından biri olan zeytin ağacı; kültürel miras, çevresel sorumluluk ve uzun vadeli halk sağlığını bir araya getiren güçlü bir bağ kurmaktadır. İnsan sağlığı,

hayvan beslenmesi ve ekosistem sürdürülebilirliğini aynı çerçevede ele alan Tek Sağlık (One Health) yaklaşımı içerisinde zeytin, bu bütüncül bakışın somut ve uygulanabilir örneklerinden biri olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç olarak, zeytin ağacına yönelik araştırmalar; insan ve hayvan sağlığı, çevresel sürdürülebilirlik, ekosistem dengesi, atık yönetimi ve döngüsel ekonomi boyutlarıyla birlikte, multidisipliner ve bütüncül bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Geçmişten günümüze aktarılan bu kadim ağacın korunması, yalnızca tarımsal ya da ekonomik bir mesele değil; biyosağlık, çevre etiği ve gelecek nesillere karşı taşıdığımız ortak sorumluluğun bir gereğidir. Sökülen tek bir zeytin ağacının bile, yüzyıllar boyunca sürebilecek bir yaşam döngüsünü sona erdirdiği unutulmamalıdır. Bugün alınan yanlış kararların bedelini, yarının nesillerinin ödemeye hakkı olmadığı açıktır. Bu nedenle zeytin ağaçlarının korunması, biyosağlık yaklaşımının doğal ve kaçınılmaz bir sonucudur.

KAYNAKÇA

- Amaral, C., Sárria, M. P., Rodrigues, J., Soares, B. S., & Fernandes, R. (2015). Squalene-based nanomedicines: An emerging tool for cancer therapy. *Molecular Membrane Biology*, 32(5–8), 198–210.
- Anonim. (1997). *Dünya zeytin ansiklopedisi*. Uluslararası Zeytinyağı Konseyi, Principe de Vergara 154, 28002 Madrid, İspanya.
- Anonim. (2009). *Zeytin*. T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Teşkilatlandırma ve Destekleme Genel Müdürlüğü, YAYÇEP (Televizyon Yoluyla Yaygın Çiftçi Eğitimi Projesi) Yayın No: 52. Zeytincilik Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, Bornova, İzmir. (Editörler: Varol, N., Erten, L., & Turanlı, T.).
- Anonim. (2025). *BioHealth sciences major*. Oregon State University, College of Science. <https://science.oregonstate.edu/academics/majors/biohealth-science> (Erişim tarihi: 22.12.2025).
- Barakat, H. (1998). Archaeobotany at Yumuktepe. In K. Köroğlu (Ed.), *V. yılında Yumuktepe: Yumuktepe kazılarının V. yılı (1993–1997)* (ss. 17–18). İstanbul.
- Barbaro, B., Toietta, G., Maggio, R., Arciello, M., Tarocchi, M., Galli, A., & Balsano, C. (2014). Effects of the olive-derived polyphenol oleuropein on human health. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(10), 18508–18524.
- Barbaros, B., & Kabaran, S. (2014). Akdeniz diyeti ve sağlığı koruyucu etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 42(2), 140–147.
- Bayram, B., & Özçelik, B. (2012). Zeytinyağının biyoaktif bileşenleri ve sağlık üzerine yararları. *Akademik Gıda*, 10(1), 77–84.
- Baytop, T. (2007). *Türkçe bitki adları sözlüğü* (3. baskı). Türk Dil Kurumu Yayınları No: 578. Öncü Basımevi, Ankara.
- Bekteş, M., & Karabıyıklı, Ş. (2025). Zeytin ve zeytinyağında fenolik bileşiklerin teknolojik ve fonksiyonel önemi. *Gıda*, 50(1), 45–56.
- Boskou, D. (2015). Olive and olive oil bioactive constituents. Urbana, IL: AOCS Press.
- Carluccio, M. A. L., Siculella, L., Ancora, M. A., Massaro, M., Scoditti, E., Storelli, C., & Visioli, F. (2003). Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: Antiatherogenic properties of Mediterranean diet

- phytochemicals. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23, 622–629.
- Carrasco-Pancorbo, A., Cerretani, L., Bendini, A., Segura-Carretero, A., Gallina-Toschi, T., & Fernández-Gutiérrez, A. (2005). Analytical determination of polyphenols in olive oils. *Journal of Separation Science*, 28, 837–858.
- Cicerale, S., Lucas, L. J., & Keast, R. S. J. (2014). Biological activities of phenolic compounds present in virgin olive oil. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(1), 1081–1105.
- Dumitrescu, I.-B., Drăgoi, C. M., & Nicolae, A. C. (2025). From soil to brain: Olive oil properties, consumer preferences, intermittent fasting and its effects on health. *Nutrients*, 17(11), 1905.
- Efe, R., Soykan, A., Cürebal, İ., & Sönmez, S. (2011). *Dünyada, Türkiye’de ve Edremit Körfezi çevresinde zeytin ve zeytinyağı*. Edremit Belediyesi Kültür Yayınları No: 6. ISBN: 978-605-62253-0-7.
- Ekim, M., Ekim, H., & Tuncer, M. (2022). Derin ven trombozundan korunmada Akdeniz diyetinin rolü. *Van Tıp Dergisi*, 29(1), 114–119.
- Ersoy, G., & Özdemir, G. (2010). Akdeniz diyetinin sağlığa yararları. *Türkiye Klinikleri Journal of Cardiovascular Sciences*, 22(1), 75–84.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2025). *FAO statistics*.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). (2025). *İstatistik veritabanı*.
- Ferlisi, F., Samanta, M., Cappelli, K., Gabriele, A., Trabalza-Marinucci, M., & ark. (2025). Gastrointestinal health evaluation through amplicon-based metagenomics, histopathology and morphometry in finishing pigs fed an olive mill wastewater polyphenol extract. *Italian Journal of Animal Science*, 24, 1107–1124.
- Ferreira, I. C. F. R., Barros, L., Soares, M. E., Bastos, M. L., & Pereira, J. A. (2007). Antioxidant activity and phenolic contents of *Olea europaea* L. leaves sprayed with different copper formulations. *Food Chemistry*, 103, 188–195.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (2025). FAOSTAT statistical database: Crops and livestock products. Rome: FAO. Erişim tarihi: 10 Mayıs 2025. <https://www.fao.org/faostat/en/#data>

- Intonti, M., Mola, D., De Leonardis, M., & Starace, G. (2025). Enhancing circular practices in olive oil production: The role of green finance. *Sustainability*, 17, 294.
- Irakli, M., Chatzopoulou, P., & Ekateriniadou, L. (2018). Optimization of ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds: Oleuropein, phenolic acids, phenolic alcohols and flavonoids from olive leaves and evaluation of antioxidant activities. *Industrial Crops and Products*, 124, 382–388.
- Karasabina, S., İflazoğlu, N., Karakuş, H., & Kuvvetli, M. (2016). Mutfaktaki kutsal emanet. *Zeytin Bilimi*, 6(2), 99–104.
- Katsafadou, A. I., Prodromou, S. I., Aalizadeh, R., White, J. C., Thomaidis, N. S., Vizirianakis, I. S., Anastas, P. T., Kyriakides, T. C., Pastides, H., Piscitelli, P., Colao, A., Thompson, D. C., & Vasiliou, V. (2025). Olive tree at the intersection of environment, public health, and One Health: A sustainable path to global wellbeing. *Frontiers in Public Health*, 13, 1658525.
- Khalaf, N. A., Shakya, A. S., Al-Othman, A., El-Agbar, Z., & Farah, H. (2008). Antioxidant activity of some common plants. *Turkish Journal of Biology*, 32, 51–55.
- Kızımızıkuşak, D., & Yaman, M. (2021). Fonksiyonel bir gıda: Zeytinyağı. *Sosyal, Beşeri ve İdari Bilimler Dergisi*, 4(6), 587–596.
- Lee, O. H., & Lee, B. Y. (2010). Antioxidant and antimicrobial activities of individual and combined phenolics in *Olea europaea* leaf extract. *Biotechnology*, 101, 3751–3754.
- Malik, N. S., & Bradford, J. M. (2006). Changes in oleuropein levels during differentiation and development of flower buds in ‘Arbequina’ olives. *Scientia Horticulturae*, 110, 274–278.
- Micol, V., Pérez-Fons, L., Mas, V., Pérez, L., & Estepa, A. (2005). The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicemia rhabdovirus (VHSV). *Antiviral Research*, 66, 129–136.
- Özata, E., & Cömert, M. (2016). Zeytinyağı ve sağlıklı yaşam. *Zeytin Bilimi*, 6(2), 105–110.
- Özdoğan, M. (2025). *Beslenme ve yağlar*. <https://drmelekvuslatozdogan.com/yaglar/> (Erişim tarihi: 10.09.2025).

- Özer, E. R., & Tekinşen, K. K. (2021). Akdeniz diyeti ve sağlık. *Akademik Et ve Süt Kurumu Dergisi*, (2), 13–23.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, e47.
- Parkinson, L., & Keast, R. (2014). Oleocanthal, a phenolic compound in virgin olive oil, reduces pro-inflammatory cytokines. *Journal of Functional Foods*, 6, 546–552.
- Ritchason, A. (1999). *Olive leaf extract: Potent antibacterial, antifungal agent*. Woodland Publishing, Utah, ABD.
- Rigacci, S., & Stefani, M. (2016). Nutraceutical properties of olive oil polyphenols: An itinerary from cultured cells to animal models. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(5), 724.
- Sales-Campos, H., Souza, P. R., Peghini, B. C., da Silva, J. S., & Cardoso, C. R. (2013). An overview of the modulatory effects of oleic acid in health and disease. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 13(2), 201–210.
- Sancaktaroğlu, S., & Ayaz, M. (2017). Zeytin bitkisine tıbbi ve aromatik bitki gözüyle bir bakış. In *12. Tarla Bitkileri Kongresi* (Elektronik kongre kitabı – tam metin, ss. 363–368). Kahramanmaraş.
- Sánchez-Tena, S., Reyes-Zurita, F. J., Díaz-Ladrón, N., De la Puerta, R., Lupiáñez, J. A., Cascante, M., & Lozano-Teruel, J. A. (2013). Maslinic acid-enriched virgin olive oil induces apoptosis and cell cycle arrest in colon cancer cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(46), 11012–11020.
- Schröder, H. (2007). Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(3), 149–160.
- Servili, M., Selvaggini, R., Esposto, S., Tatichi, A., Montedoro, G., & Morozzi, G. (2004). Health and sensory properties of virgin olive oil hydrophilic phenols: Agronomic and technological aspects of production that affect their occurrence in the oil. *Journal of Chromatography A*, 1054, 113–127.
- Shahidi, F., & de Camargo, A. C. (2016). Tocopherols and tocotrienols in common and emerging dietary sources: Occurrence, applications, and health benefits. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(10), 1745.

- Souto-Maior, F. N., de Carvalho, F. L., de Almeida, R. N., & de Sousa, D. P. (2011). Anxiolytic-like effects of inhaled linalool oxide in mice. *Phytomedicine*, 18(13), 1151–1155.
- Taamalli, A., Abaza, L., Arráez-Román, D., Segura-Carretero, A., Fernández-Gutiérrez, A., Zarrouk, M., & Ben Youssef, N. (2013). Characterisation of phenolic compounds by HPLC–TOF/IT/MS in buds and open flowers of ‘Chemlali’ olive cultivar. *Phytochemical Analysis*, 24(5), 504–512.
- Tangredi, B. P. (2022). Akdeniz diyeti ve Tek Sağlık: Sinerjiler üzerine bir çalışma. *CABI One Health*, ohcs20220012.
- Toobert, D. J., Glasgow, R. E., Strycker, L. A., Barrera, M., Radcliffe, J. L., & Wander, R. C. (2003). Biologic and quality of life outcomes from the Mediterranean lifestyle program: A randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 26(8), 2288–2293.
- Tokay, A., Yılmaz, C., Bülbül, N., Boyraz, Ö., & Bölük, S. (2021). The Mediterranean diet’s place in sustainability: One of the sustainable nutrition diet models. *Journal of TOGU Health Sciences*, 2(2), 187–201.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). (2025). Bitkisel üretim istatistikleri: Zeytin üretimi. Ankara: TÜİK. Erişim tarihi: 10 Mayıs 2025. <https://data.tuik.gov.tr>
- Uçak, S., & Kızıltan, G. (2021). Akdeniz diyeti ve kanser. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(2), 105–121.
- Vilaplana-Pérez, C., Auñón, D., García-Flores, L. A., & Gil-Izquierdo, A. (2014). Hydroxytyrosol and potential uses in cardiovascular diseases, cancer, and AIDS. *Frontiers in Nutrition*, 1, 18.
- Visioli, F., Franco, M., & Galli, C. (2002). The effect of minor constituents of olive oil on cardiovascular disease: New findings. *Nutrition Reviews*, 60(7), 210–216.
- Wang, B., Shen, S., Qu, J., Xu, Z., Feng, S., Chen, T., & Ding, C. (2021). Optimizing total phenolic and oleuropein content of Chinese olive (*Olea europaea*) leaves to enhance antioxidant activity. *Agronomy*, 11(4), 686.
- World Health Organization (WHO). (2025). Healthy diet. Geneva: WHO. Erişim tarihi: 10 Mayıs 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>

Zhang, Y., Cai, P., Cheng, G., & Zhang, Y. (2022). A brief review of phenolic compounds identified from plants: Their extraction, analysis, and biological activity. *Natural Product Communications*, 17(1).

BÖLÜM 20

MODERN BEDEN, KIRILGAN ZİHİN: KÜRESELLEŞEN DÜNYADA YEME DAVRANIŞLARININ PSİKOSOSYAL DİNAMİKLERİ

Bahar CAN¹, Doç. Dr. Candan TERZİOĞLU²

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18135078>

¹ Bilim Uzmanı, canbahar243@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9567-4355

² Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, SBF, Hemşirelik Bölümü, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği ABD, candan.terzioglu@alanya.edu.tr, ORCID: 0000-0002-0693-4096

GİRİŞ

Küreselleşme ile birlikte, kesintisiz bir dönüşüm sürecinde gerçekleşen değişimler yaşamın hemen her alanında etkisini göstermektedir. Bu dönüşüm, modernite süreciyle etkileşerek yalnızca maddi unsurları değil, aynı zamanda psikolojik, sosyolojik ve kültürel yapıları da kapsamlı biçimde etkilemektedir. Özellikle medya kültürü, bu değişimi hem hızlandıran hem de normalleştiren temel bir unsur olarak öne çıkmakta ve bireylerin algı, değer ve davranış kalıplarını yeniden şekillendirmektedir. Bu dönüşüm özellikle beden algısında güçlü biçimde kendini göstermektedir.

İlişkiler, aile bağları, mahalle kültürü, giyim tercihleri, sosyal hayat, beslenme gibi toplumsal alanlarda yaşanan değişim hareketleri, küreselleşme süreciyle hız kazanmıştır. Bu kapsamda, bireylerin psikososyal algılarında beden imgesi üzerine yönelen tek tipleşme eğilimi giderek belirginleşmekte ve bu durum sosyal normlar ile bireysel kimlik algılarında önemli dönüşümlere zemin hazırlamaktadır.

İdeal beden algısı, modernite kuşağında özellikle gençler ve kadınlar arasında yaygın biçimde kendini göstermektedir. Medya ve dijital kültürün yaygınlaşmasıyla birlikte, güzellik ve ideal beden formlarının tek tip hale gelmesi, bireylerin kendi bedenlerine yönelik algılarında ve bedenlerini kabullenme süreçlerinde önemli değişikliklere yol açmaktadır. Bu nedenle, ideal beden formuna ulaşma arzusu, bireylerde yeni bir beden inşası çabası ortaya çıkarmaktadır. Söz konusu beden inşası yalnızca fiziksel bir anlam taşımamakta; aynı zamanda psikolojik, sosyolojik, kimlik oluşumu ve toplumsal kabul gibi boyutları da içermektedir.

Beden inşasının bu denli önemli hale gelmesi, 21. yüzyılda bedenin artık sadece biyolojik ve yapısal bir unsur olmanın ötesine geçtiğini açıkça ortaya koymaktadır. Günümüzde beden, bazen toplumsal kimlik, bazen toplumsal statü, bazen de toplumsal kabul ve değer yargılarının idealize

edilmiş bir biçimi olarak tanımlanmaktadır. İdeal beden algısının getirdiği zayıf ve fit olma baskısı, bireyleri çoğu zaman yanlış ve sağlıksız beslenme davranışlarına yönlendirmekte; bu durum yeme bozukluklarına kadar varabilmektedir. Ayrıca, bu süreç bireylerin özgüven ve kendini kabul algılarında bocalamalara yol açmakta ve psikolojik kırılganlıkların gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Bir başka ifadeyle, beden algısı modernite ve küreselleşme süreçleriyle birlikte; bireyin psikososyal yapısı, sosyoekonomik ve toplumsal statüsü ile değer yargıları gibi çok sayıda bileşenin etkileşimi sonucu ortaya çıkan çok boyutlu bir kavramdır. Esasında, tüm canlıların biyolojik gereksinimini karşılamaya yönelik olan beslenme, günümüzde çok daha geniş ve derin anlamlar taşımaktadır. Bu bağlamda, beslenme artık yalnızca sürdürülebilir bir yaşamın temel şartı olmakla kalmayıp, bireyin benlik bilincinin oluşumunda, toplumsal kimliğin şekillenmesinde ve aidiyet duygusunun gelişiminde de belirleyici bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Sonuç olarak, küreselleşmenin getirdiği sürekli, hızlı ve evrensel ölçekteki değişimler, bireyin yaşadığı topluma ve çağın gereklerine uyum sağlamasını zorunlu kılmaktadır; bu süreçte modern birey hem bedensel hem de zihinsel olarak kendi öz benliğini oluşturma ve aidiyet kurma yönünde içsel bir çaba sergilemektedir. Bu çalışmada, modern beden algısı ve yeni beden inşası; beden ve beslenmeye etki eden toplumsal ve küresel faktörler doğrultusunda, bireyin psikososyal durumu ile ideal beden algısı, psikolojik olarak ideal beden, kırılgan zihin arasındaki denge ve dengesizlik halleri ve bunların birey üzerindeki etkileri incelenecektir.

Küresel bağlamda beslenme algısı, kültürel çalışmalar, psikoloji ve sosyoloji disiplinlerinin ortak inceleme alanlarından biridir. Bu durum, bireyin yeme davranışları ve ideal beden formuna yönelik psikolojik çıkarımların yanı sıra, toplumsal aidiyet, kabul, kimlik bilincine dair kültürel çıkarımlar ile beslenme ve beden algısının değişimine etki eden sosyolojik faktörlerin açıklanmasında da yol gösterici olmaktadır.

Dolayısıyla, yeme davranışının psikolojik, sosyolojik, kültürel ve küresel perspektiflerden ele alındığı bu çalışma disiplinlerarası bir yaklaşım sergilemektedir. Bu doğrultuda; kuramsal çerçeve, beslenmenin doğası ve değişimi, beden algısındaki temel etkileyici faktörler ile değişen beden algısının beden ve ruh sağlığına yansımaları gibi konular disiplinlerarası boyutta ele alınacaktır.

Son olarak, bu kitap bölümü modern beden anlayışının nasıl şekillendiğini, kırılgan zihinsel yapılarla nasıl etkileşimde bulunduğunu ve tüm bu sürecin yeme davranışları üzerindeki psikososyal etkilerini çok boyutlu bir yaklaşımla ortaya koymayı amaçlamaktadır.

1. KURAMSAL VE KAVRAMSAL ÇERÇEVE

Yemek yeme bireyin sadece fizyolojik ihtiyacını karşılamaktan öte, duygusal, bilişsel ve sosyal bağlamlarda şekillenen çok boyutlu bir kavramdır. Bu kavramın bireyin psikolojik süreçleri ile (duygu, motivasyon, bilişsel tercihler) toplumsal etkilerinin (kültür, kimlik, norm, grup ritüelleri, coğrafya, ekonomi, küreselleşme) etkileşim içinde olduğu sosyoloji, psikoloji ve tıp vb. gibi birçok disiplinin doğrultusunda harmanlanmış olması başlı başına bir araştırma konusu olmasına zemin hazırlamıştır. Özellikle yemeğin sosyolojik boyutu, yediklerimiz ile ilgili, ne, neden, nasıl sorularından yola çıkarak yemeğin üretimi, dağıtımı ve tüketimi safhalarında toplumsal sınıf, yaş ve cinsiyet grupları ile toplumsal kurumlar etkileşiminde ilişkiler rolünü açıklama, sorunları tespit etme ve sorunlara yönelik çözüm üretmeyi amaçlamaktadır (Bingör, 2016). Yemek, gündelik ve sıradan bir rutin olmanın ötesinde, farklı faktörlerin etkileşimiyle şekillenen, değişkenlik gösteren ve içinde bulunduğu toplumsal yapıyı hem etkileyen hem de dönüştürme potansiyeline sahip bir olgudur. Bu nedenle, yemeğin doğası ve anlamı üzerine çeşitli soruların sorulması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle bu çalışma bu ihtiyaca cevap arama ve çözüm bulmaya yönelik olarak oluşturulmak istenmiştir. Bu doğrultuda çalışmanın amacı, sosyal inşacılık yaklaşımı, Foucault'nun bio-iktidar ve

disiplin toplumu kavramları, Giddens'in modernlik ve kimlik kuramı, Festinger'in sosyal karşılaştırma kuramı, Bourdieu'nun habitus ve kültürel sermaye kavramları ile psikososyal etki modeli kuramsal çerçeveyi oluşturmaktadır.

Sosyal inşacılık yaklaşımı; bedenin hem biyolojik hem de toplumsal ve kültürel bağlamda inşa edilen bir olgu olduğunu vurgular. Özellikle küreselleşmeyle birlikte medya, popüler kültür ve dijital platformların etkisiyle beden küresel ölçekte standardize edilmektedir. Bireye dayatılan ideal beden imgesi de bireyin yeme davranışlarını şekillendiren toplumsal bazlı normatif bir çerçeve oluşturmaktadır. Klasik sosyoloji literatüründe sembolik etkileşimcilik kuramı kimliğin sosyal inşacılık yaklaşımıyla açıklanmasında öncülük etmiştir. Sembolik etkileşimcilik yaklaşımının önemli temsilcilerinden olan Mead, benlik kavramından yola çıkarak bireyin kendisi ile dahili olduğu sosyal grup ve toplumla olan ilişkisini açıklama çabasındadır. Bireyin psikolojik ve sosyal yönünü birbirinden bağımsız değerlendirmektense kendisi ve kendisinin dışında kalan diğerleriyle ilişkisi bağlamında ele alarak Gestalt'ın psikolojisindeki birey ile Durkheim'in sosyolojisindeki toplumunu birleştirip ortaya çıkan benlik hakkında sosyal bağlam ortaya koymaya çalışmaktadır (Alpman, 2018). Tek başına birey olarak etkileşim içinde olduğumuz ötekileri tanımıyorsak kendimizi de tanımıyoruz demektir (Mead, 1972). Başka bir ifade ile; ötekine dair bir tutum olabilmesinin ön koşulu kendimizin benliğinin fark edilmesine bağlıdır (Taylor ve Spencer, 2004). Özetle benlik kavramı psikolojik-biyolojik ben ile sosyolojik benin bileşiminden doğmakta ve benlik, ötekilerin rollerini fark etmesiyle, onlara katılımı arttıkça gelişmektedir (Poloma, 2007). Sosyal inşacılık ve öncüsü olan sembolik etkileşimcilik yaklaşımı bireyi içinde bulunduğu toplumsal yapı içinde analiz etmeyi hedefler. Etkileşimin önemine vurgu yapar ve benliği içsel/dışsal boyutlarıyla bütün olarak açıklamaya çalışır. Foucault'nun bio-iktidar ve disiplin toplumu kavramları ise genel itibarıyla; modern toplumların bedeni bir

disiplin nesnesi olarak yönettiğini ifade etmektedir. İdeal beden dayatmaları, beden kontrolü ve beden üzerinde hakimiyet kurma çabaları, diyet kültürü, egzersizler idealize beden standartları bio-iktidar mekanizmalarının birer yansımasıdır ve küreselleşme ile sınırları aşan bir etkileşimin örneğidir. Buradaki iktidar kavramı siyaset bilimindeki anlamı dışında ele alınmıştır. İktidar ile kastedilen ilişkilerdeki yönlendirici, değiştirici, etkileyici gücü açığa çıkaran ilişkilerdir ve yönlendiren konumu iktidar güdümünü, yönlendirilen ise güdüleneni temsil etmektedir (Bayır, 2020). Foucault' a göre iktidar; sınırlayıcı, baskıcı ve kısıtlayıcı değil aksine inşa edici, düzenleyici ve oluşturan özellikleri ile ön plandadır (Bayır, 2020). İlişkiler ağındaki kontrol mekanizması olan iktidar disipline edici bir işleve sahiptir. Bu disiplin işlevi doğrultusunda, bireylerin günlük rutinlerine, beden algılarına, tutumlarına, davranışlarına baskı ve dayatmalarda bulunarak bunları denetlemek, kullanışlılığını ve verimliliğini arttıracak bir forma dönüştürmeyi amaçlamaktadır (Revel, 2012). İktidar bedene yönelik baskısını, şiddetini modern toplumlarda düzenleme, normalleştirme ve disipline etme işlevi üzerinden devam ettirmektedir (Altunok, 2008). Toplumsal ilişkilerde ve günümüzde küresel etkileşimin artmasıyla ortaya çıkan küresel ilişkilerde güç yani iktidar, güdüleme kuvveti yüksek, denetimi ve değişimi yönlendirebilendir. Giddens'in modernlik ve benlik kuramında ise; toplum kuramının oldukça geniş perspektifte ele alınması öngörülmüş ve toplum bilimi ile modern toplumlar özdeşlik içinde ele alınmıştır (Giddens, 1999).

Modernite, toplumsal yapının kendini yeniden üretme failliğini/kapasitesini göstermektedir. Endüstri, teknoloji ve küreselleşme gibi gelişmeler ise toplumsal yapının bu yeniden üretim sürecini zorunlu kılmaktadır. Bu noktada, bireyin failliği ile eyleme dönüştürme kapasitesini ortaya koyması, toplumlar için sürekli bir üretim ve yeniden üretim sürecini tetiklemektedir. Başka bir ifadeyle; insanın failliği, toplumsal evreni ve dolayısıyla bu evrenin karakteristik

bilimsel yasalarını da etkileme gücüne sahiptir (Giddens ve Turner, 2013). Giddens sosyolojisinde modernlik; bünyesinde barındırdığı kendisine özgü karakteristik özellikler, değişim dinamiği ve üretme olgusu bağlamında toplumsal çözümleme için büyük öneme sahiptir (Çötök, 2017). Çünkü; sosyal yapı olarak ifade edilen kavram, bireylerden bağımsız ve dışsal bir gerçeklik olarak değil; aksine toplum üyelerinin failliği aracılığıyla sürekli olarak üretildiği, içsel ve etkileşimsel bir süreç sonucu ortaya çıkan bir oluşumdur. Özetle, Giddens'in kuramında insanın failliği ile yapı arasındaki ilişki, toplumsal çözümleme yapabilmenin temel anahtarı olarak görülmektedir (Çötök, 2017). Yapı-fail ilişkisinde, yapı hem olanak sağlayıcı hem sınırlandırıcı ve kısıtlayıcı işlev taşımakta olup; yapının kendisi, kurallar ve kaynaklar aracılığıyla ortaya konmaktadır (Giddens, 1999). Dolayısıyla, yapılanma teorisi çerçevesinde birey, eylem ve etkileşim, toplumsal sistemin yapısal boyutları tarafından sınırlandırılırken aynı zamanda toplumsal yapıyı da üretmektedir (Giddens ve Turner, 2013). Bu durum da yapının, pratiklerin yeniden inşası ve üretiminde hem araç hem sonuç işlevi gördüğünü göstermektedir. Dolayısıyla, toplumsal yapının bir parçası olan aktörler yani bireyler, ait olduğu toplumdaki yeniden üretim koşulları hakkında bilgisiz ve edilgen değildir (Giddens, 2005).

Modern toplumlarda benlik, yeniden üretim bağlamında ele alınmakta ve toplumsal yapı ile şekillenmektedir. Yeme davranışına yönelik yapılan değerlendirmeler ise, bireyin kimlik inşa etme ve toplumsal kabul görme sürecinde, küresel medya ve ideal beden söylemleri doğrultusunda beslenme tercihlerinin giderek homojenleştğini; dolayısıyla yemek kültürünün de bu baskılar aracılığıyla dönüşüme uğradığını ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, birey failliği, hem kendini hem de toplumsal yapıyı içsel ve dışsal tetikleyiciler aracılığıyla dönüştürmekte ve yeniden üretmektedir. Benlik kavramı, içsel ve dışsal faktörlerin etkisiyle sürekli olarak yeniden üretilebilmektedir. Bu bağlamda, bireyin eyleme dönüştürme kapasitesi ile dahil olduğu toplumsal yapının

düzenleyici ve kısıtlayıcı işlevleri arasındaki etkileşim ilişkisinin önemi büyüktür. Festinger'in sosyal karşılaştırma kuramına göre, birey kendi bedenini diğer bedenlerle karşılaştırma eğilimi göstermektedir. Özellikle küreselleşme ve sosyal medya platformları aracılığıyla küresel iletişim ağlarının etkileşim hızı ve sıklığı arttıkça, bu kıyaslamalar daha geniş kitleler arasında beden imgesi doğrultusunda gerçekleşebilmektedir. Kıyaslamalar sonucu ortaya çıkan beden memnuniyetsizliği, yeme davranışlarında değişimlere yol açmakta; yeme bozuklukları ve kilo kontrolüne yönelik saplantılar bu duruma örnek teşkil etmektedir.

Bu çerçevede Festinger; bireylerin kendi görüş ve kabiliyetlerini değerlendirme kapasitesine sahip olduklarını öne sürer ve bu doğrultuda başkalarının görüş ve kabiliyetleriyle karşılaştırmalar yaptıklarını ifade eder. İnsan, kendisi ve öteki arasındaki ilişkisinde, hem benzeşme ve bütünleşme sağlamak amacıyla uyum içinde olmaya hem de ötekilerden geride kalmamak için ayrışma ve farklılaşma yaratmaya çalışmaktadır. Sosyal karşılaştırma kuramında benzerlik ve farklılık, çift yönlü bir dinamizm oluşturmaktadır. Bireyin kendiliğinin farkına varması, ötekilerle benzerlik kurması veya farklılık oluşturmaya, kendisini ötekilerle karşılaştırmasına bağlı olduğundan, sosyal psikoloji alanında bu süreç “sosyal karşılaştırma” olarak tanımlanmaktadır (Bilgin, 2007). Bu bağlamda, birey kendi kimliğini oluşturma, ötekilerle ayrışma ve benzeşme amaçları doğrultusunda kıyaslamalar yapmakta ve bu sayede tercihlerine yön vermektedir. Başka bir ifadeyle, birey hem kendisidir hem de kendisi olmayanı temsil eder. Tarihsel süreç boyunca yeme davranışlarında gözlenen değişimler, sosyal karşılaştırmalar sonucunda bireyin kim olduğunun, kiminle ve nerede, ne için ve nasıl yemek yediğinin şekillendiğinin göstergesidir.

Sosyal karşılaştırma bağlamında bireyin kimlik ve yeme pratikleri üzerine olan tartışmayı Bourdieu'nun habitus ve kültürel sermaye kavramları çerçevesinde genişletebiliriz. Bu kavramlara göre, bireylerin yaşam stilleri, yeme alışkanlıkları ve bedene dair algıları, sosyal

konumları doğrultusunda şekillenmektedir. Küreselleşme ekseninde, toplumsal sınıflar arasındaki farklı beslenme pratikleri etkileşiminin artmasıyla yeniden düzenlenmekte ve ‘sağlıklı beden’ ile ‘fit ideal beden’ yüksek kültürel sermayeye sahip kesimler tarafından daha fazla benimsenmektedir. Habitus, tarihsel süreçlere dayanan bireysel ve kolektif pratiklerce oluşturulmuş bir tarih üretim sürecidir (Bourdieu, 2003). Habitus, kültürel olandan etkilenir. Edinilmiş alışkanlıkların süreklilik arz ederek bedende nesneleşmesi, cisimleşmesi ve kültürden etkileniyor olması habitus kavramının temel karşılığıdır (Bourdieu, 1990). Bunun yanında, bireyin toplumsal yapı içindeki konumu, statüsü, cinsiyeti, yaş kategorisine göre aile içindeki yeri gibi özellikleri bağlamında değerlendirilen habitus, mevcut şart ve koşullara göre failler için çözüm yolları ve yöntemler sunmaya çalışmaktadır (Bourdieu, 2002). Habitus, yalnızca bireylere yönelik bir etki ortaya koymaz; çünkü birey artık toplumsallaşmış özne formunda bir habitus yansıtmaktadır. Habitus, değişmezlikten uzak, konum ve şartlar doğrultusunda kendini güncelleyebilen ve yineleyebilen dinamik bir yapıya sahiptir (Kaplan ve Yardımcıoğlu, 2020). Başka bir ifadeyle, habitus durağan değil, dinamik ve kültürel etkilere açık bir yapıdır; toplumdan topluma değişkenlik göstermesi, kültürel olandan etkilendiğini göstermektedir. Kültürel sermaye ise Bourdieu’nun toplumsal farklılıkları açıklamak için kullandığı bir kavramdır. Bourdieu’ya göre bireylerin toplumsal konumları, ekonomik ve kültürel sermaye birikimlerinin ağırlığı ile belirlenmektedir (Bourdieu, 1995). Kültürel sermaye, uygun koşullar sağlandığında ekonomik sermayeye dönüştürülebilmekte ve eğitim kurumlarının desteğiyle kurumsallaştırılabilen bir sermaye niteliği taşımaktadır (Kaplan ve Yardımcıoğlu, 2020).

Psikosozal etki modeline göre yeme davranışları yalnızca bireysel eğilim ve tercihlerden etkilenmez; stres, anksiyete, depresyon gibi duygusal durumlar da bu süreçte önemli rol oynar. Özellikle küreselleşmenin ortaya çıkardığı ekonomik belirsizlikler ve eşitsizlikler,

sosyal izolasyon ve kimlik bunalımları, bireyleri yeme davranışlarına yönelik kısıtlayıcı perhizler ya da aşırı yeme davranışı eğilimlerine yönlendirebilmektedir. Bir başka ifade ile; bireylerde duygusal durumlarına bağlı olarak tüketilen yiyecek miktarında değişiklikler gözlenmekte; bu durum, ihtiyaç olandan daha fazla, aşırı yada ihtiyaç olandan az, kısıtlı yeme davranışı eğilimleri olarak ortaya çıkarmaktadır (Mucuk, 2023).

Bireyler psikososyal bağlamda yeme davranışına yönelik tutumlar geliştirmektedir. Diğer bir deyişle beslenme ve duygular birbirleriyle karşılıklı bir etkileşim içindedir. Buradan hareketle beslenmeye dair araştırmalarda yalnızca fizyolojik ve biyolojik beslenmeye odaklanmak yerine, yeme davranışlarını psikososyal bütünlük içinde ele almak daha faydalı olacaktır. Çünkü birey; içinde bulunduğu toplumsal ve kültürel yapının etkisinden bağımsız değildir. Toplumsal statü, kabul görme, aidiyet kurma, ideal beden imajı, toplumsal farklılıklar ve eşitsizlikler, sınıflar, ekonomik dengesizlikler, sosyal yalnızlık ve kimlik çatışmaları vb. faktörler bireyin iç yaşantısında duygusal durumunu etkileyebilecek niteliktedir. Duygusal durumun bireyde dışavurumu ise kendini yeme davranışlarında göstermektedir. Bu sebeple; yeme davranışlarının altında yatan gerekçeleri açığa çıkarmada psikososyal değerlendirmeler büyük önem taşımaktadır. Psikososyal etki modeli de duygular ile beslenme arasında doğrusal bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır.

2. BESLENMENİN DOĞASI VE DEĞİŞİMİ

Beslenme, insanlık tarihi kadar eski bir kavram olmakla birlikte, tıpkı diğer birçok alan gibi zaman içinde değişim göstermektedir. Beslenmenin var olmadığı bir uygarlık düşünülemez; Belasco'nun ifadesiyle, uygarlıkların varlığı yemek olmadan mümkün değildir (Belasco, 2008). Bu nedenle, beslenme tarihsel süreç boyunca, ilkel biçiminden günümüzün postmodern yapısına kadar geçirdiği değişimler açısından sürekli bir inceleme alanı olmuştur (Özdemir, 2022). Temelde beslenmenin, fizyolojik bir gereksinim olan açlığın giderilmesine

yönelik bir eylem olduğu bilinmektedir. Tüm canlılar, yaşamlarını sürdürebilmek için yapısal besin ihtiyaçlarını karşılamak zorundadır (Kocatepe ve Tırıl, 2015).

Amerikalı psikolog Abraham Maslow tarafından 1943 yılında yayınlanan çalışmada ortaya atılan ve sonrasında geliştirilen insana dair psikolojik teori, Maslow'un ihtiyaçlar hiyerarşisidir. Bu teoriye göre, bireylerin psikolojik bağlamda doyuma ulaşmaları beş basamak üzerinden aşamalandırılmaktadır: fizyolojik ihtiyaçların giderilmesi, güvenlik ihtiyaçlarının karşılanması, sevgi/ait olma ihtiyaçlarının karşılanması, saygınlık ve son olarak bireyin kendini gerçekleştirme aşaması (Akarçay, 2020). Çalışmamız kapsamında Maslow'un ihtiyaçlar hiyerarşisi ele alındığında, fizyolojik ihtiyaçlar basamağı, yani beslenme gibi temel gereksinimlerin, hiyerarşide öncelikli bir konumda olduğu görülmektedir. Başka bir ifadeyle, ihtiyaçlar hiyerarşisinde bireyin üst basamaklardaki ihtiyaçlarının karşılanabilmesi için alt basamak ihtiyaçlarının giderilmesi bir ön koşuldur; dolayısıyla alt basamaktaki ihtiyaçlar karşılanmadıkça üst basamak ihtiyaçları arka planda kalmaktadır (Omay, 2007). Bu bağlamda, beslenme kavramı modernite ile farklı anlam ve içerik taşısa da, canlıların hayatlarını sürdürmesi için gerekli temel işlevini sürdürmektedir. Beden ve ruh sağlığının iyilik hâli, doğrudan beslenme ile ilişkilidir.

Yeme davranışında yetersiz beslenme beden sağlığını olumsuz etkilerken, aşırı beslenme de benzer şekilde sağlık açısından riskler taşımaktadır. Değişen beden algısı, beslenme biçiminde de farklılaşmalara yol açmaktadır; birey, toplumun beklentileri doğrultusunda hedef gösterilen ideal beden formuna ulaşmak için yeme davranışlarını değiştirmektedir. Tarihsel süreç incelendiğinde, ilk insanların avcılık ve toplayıcılık faaliyetlerinde bulunduğu, ilerleyen dönemlerde ise toplanan bitkiler ile avlanan hayvanların etlerini muhafaza etme yöntemlerini öğrendikleri ve ateşle pişirme tekniklerini geliştirdikleri bilinmektedir (Işın, 2018). Bu dönemde öncelikli ve nihai

amaç, açlığın giderilmesi yani bedenin fizyolojik ihtiyaçlarının karşılanması olmuştur. Günümüzde beslenme ve yeme davranışı ise temelde fizyolojik gereksinimi karşılama işlevini sürdürmekle birlikte, sosyolojik, psikolojik ve kültürel birçok ihtiyacın da karşılanmasına hizmet eden bir eyleme dönüşmüştür. Beslenme artık yalnızca fizyolojik ihtiyacı karşılamakla kalmayıp, toplumsal kabul görme, kişiliğin yansımaları, özgüven kaynağı ve toplumsal statü gibi alanlarda da birey için bir araç niteliği taşımaktadır. Küreselleşme ve postmodern çağ ile birlikte; mesafelerin önemsizleşmesi, tüketim çılgınlığının yükselmesi, kültürlerin iç içe geçmesi, erişilebilirliğin kolaylaşması, pratikliğin artması, çalışma hayatına katılımın yükselmesi, sosyal medya ve reklamlar gibi birçok faktör, beslenmenin doğasında değişime neden olmaktadır. Beslenme kültürünün oluşumunda çevresel ve kültürel etkilerin yanı sıra, gelişen üretim-tüketim faaliyetleri, sosyal yaşam, bilimsel ve teknolojik gelişmeler de önemli rol oynamakta; bu süreç sonucunda beslenme kültürü hem küresel hem de kültürel perspektifte şekillenebilmektedir (Altunbağ ve ark, 2022).

3. MODERN BEDEN ANLAYIŞI: ESTETİK VE GÜZELLİK KAYGISI İLE BEDEN İMGESİ VE MODERN BEDEN ALGISININ OLUŞUMU

Beden algısı bireyin kendisini bütünsel olarak algılamasını ifade etmektedir. Başka bir deyişle; bireyin kendi bedenine dair düşünceleri, duyguları, tutumları ve değerlendirmelerinin bütünsel bir sonucudur. Beden imgesi ise, kişinin kendi varlığını hissetmesi olarak tanımlanmakta ve bireyin görünüşüne dayanan içsel bir “ayna” niteliğiyle açıklanmaktadır (Featherstone, 2010). Bedensel olan ve bedene dair olan duyumsamaların zihinde algılanması da beden imgesini oluşturmaktadır (Yılmaz, 2009).

Beden imgesi sadece aynadaki yansıma ile sınırlı değildir; kişinin sosyal ilişkilerini ve etkileşimlerini biçimlendiren, güçlü bir algısal boyutu da içermektedir (Featherstone, 2010). Özellikle 20. yüzyıl itibarıyla beden

kavramı, fiziksel biçimle sınırlı kalmayıp kültürel yansımalar çerçevesinde ele alınmaya başlanmıştır. Bedenle ilgili duruş, tarz, tercihler, şekil ve hacim gibi özellikler artık toplumsal değerleri simgeleyen bir kodlama anlamı taşımaktadır. Bu bağlamda bireyler, kendi kimliklerini oluştururken ideal beden imajına yönelmekte ve hem bireysel hem toplumsal ölçekte sahip olunan beden ile ideal beden imajı, beden algısının şekillenmesinde belirleyici olmaktadır (Panayırıcı, 2009).

Benlik kavramı ise; bireyde kendi öznelliğine dair mevcut bir içebakış ve kendi zihnindeki kendiliğin bir temsilidir. Bireyin kendine yönelik algıları, kişisel atıfları, geçmiş deneyimleri, geleceğe dair beklentileri ve toplumsal roller bağlamındaki konumu, zihninde “ben” kavramını oluşturur (Aydın, 1996). Birey, bedenine yönelik algısını, algısal, duygusal, bilişsel ve davranışsal boyutları bir araya getirerek oluşturur. Ancak beden algısı yalnızca bireyin içsel boyutlarıyla sınırlı değildir. Aile ve arkadaş ilişkileri, kültürel ve küresel güzellik normları, dijital medya ve sosyal platformlar, kişilik özellikleri, psikolojik tutumlar ve yaşanan travmatik deneyimler gibi faktörler, bireyin beden algısının oluşumunda belirleyici rol oynamaktadır. Bu bağlamda Taylor ve ark. (1998), beden imgesinin oluşumunu biyolojik, psikolojik, kişilerarası ve çevresel-kültürel olmak üzere dört ana kategori altında ele almıştır.

Küreselleşme ekseninde tüketim arzusu, bireyleri her yönüyle kuşatmaktadır. Bu bağlamda, nesneleştirilmiş beden de bir tüketim nesnesi olarak algılanmaktadır. Beden üzerinde inşa edilebilirlik ve değiştirme gücü, yani bedene müdahale edebilme yetisi, günümüz idealize edilmiş beden imajına ulaşabilmenin yolları olarak görülmektedir. Bu durum, Maslow’un ihtiyaçlar hiyerarşisinde ifade edilen basamaklara eklemeler yapılması gerektiğini göstermektedir. Nitekim psikologlar, “bilme ve anlama” ile “estetik” ihtiyaçlarının vurgulandığı yeni ihtiyaç basamaklarından söz etmektedir. Bireyler bilme ve anlamaya yönelik bir ihtiyaç taşımakta ve özellikle estetik anlamda hazza ulaşma, sanatsal doyum sağlama ile moda, güzellik gibi

alanlarda zevk tatminine ulaşma gereksinimi duymaktadır (İnceoğlu, 2010). Günümüzde ideal beden algısı, estetik görünümle yakından ilişkilendirilmekte; bu durum, medya ve moda aracılığıyla şekillendirilmeye çalışılan beden bir tüketim nesnesi olduğunu ortaya koymaktadır (Sunay, 2019).

4. KÜRESELLEŞME VE YEMEK KÜLTÜRÜ: ÜRETİMDEN TÜKETİME ETKİLER

Beslenme, hayatın devamlılığının sağlanması açısından temel bir gerekliliktir. Ancak bu gereklilik yalnızca bir zorunluluk olarak değerlendirilmemelidir. Beslenmenin temel işlevi, fizyolojik ve biyolojik gereksinimlerin karşılanması olsa da, lezzet ve haz kavramları da göz ardı edilmemelidir. Başka bir ifadeyle, beslenmede bireysel tercihlerin ve damak zevkinin varlığı ve belirleyiciliği önem taşımaktadır (Bingör, 2016).

Geleneksel toplumlarda yeme kültürü genellikle paylaşım, topluluk duygusu ve ritüellere dayanmaktayken, küreselleşme ile birlikte bu kültür giderek bireyselleşmeye ve ticarileşmeye doğru bir yönelim göstermektedir. Küreselleşme sürecinde, özellikle büyük pazar ekonomilerinin hâkim olduğu, endüstriyel sektörlerin geliştiği ve kültürel etkileşimlerin yoğunlaştığı modern toplumlarda, üretim toplumundan tüketim toplumuna geçiş yaşanmakta ve bireysellik ön plana çıkmaktadır. Bu bağlamda, benlik tasarısı kişisel seçimler doğrultusunda şekillenmektedir (Önalın, 2021).

İnsan toplumsal bir varlıktır; kendisi toplumun temel yapı taşı olmasının yanı sıra, içinde bulunduğu toplumsal yapı tarafından da şekillendirilmektedir. Doğa ile bağlarını giderek koparan ve bireyselleşmeye yönelen birey, küreselleşme etkisiyle modern çağda her şeyin tüketildiği bir ortamda bedeni de bir tüketim unsuru hâline getirerek sıradanlaştırmaktadır (Baran ve Sevim, 2022). Tarihsel süreç boyunca insan ve toplum sürekli bir etkileşim içindedir. Hatta öyle ki;

küreselleşme etkileri artık birbirinden oldukça farklı, uzak toplulukların ve dolayısıyla kültürlerin de birbirini etkilemesine olanak sunmaktadır. Küreselleşme ile tanıdığımız, aşına olduğumuz, dengede durduğumuz dünya ve ona yüklediğimiz anlamlarda değişmiş ve içinde bulunduğumuz yeni, yabancı, alışmaya çalıştığımız homojen dünya ise belirsizliklerle dolu, güven duyma, emniyette olma problemleri ile karşı karşıya kaldığımız bir dünyadır. Bir bakıma küreselleşme; dünyada benzerlikleri çoğaltıp, homojen bir yapı oluştururken, farklılıkların yoğun etkileşiminden kaynaklı karmaşıklığa da yol açmaktadır (Bauman, 2000a). İnsanın toplumsallık özelliği, belirli bir topluma ait değil; hangi toplumda olursa bireyin toplumsallaşma işlevini gerçekleştirirken rol model almasını, söylemler geliştirmesini ve daha büyük toplumsal yapılarda var olma hayali kurmasını mümkün kılmaktadır (Hewitt ve Shulman, 2019). Bu doğrultuda birey; faillik yönüyle kendi kişisel eylemleri ve bedeni ile ilgili kararlar alırken toplumsal normların talepleri ve beklentileri doğrultusunda yönlendirilmeye maruz kalmaktadır (İlter ve Baş, 2025).

Beslenme, birey için yalnızca fizyolojik dürtülerin tatmin edilmesine yönelik bir eylem değil; aynı zamanda kimlik kurma, aidiyet sağlama ve sosyal statü belirleme yollarından biridir. Beden imajı, bireyin içinde bulunduğu kültürel yapının bir yansıması olarak, sınıf, statü, duruş ve tavır gibi dışavurumlarda kendini göstermektedir (Featherstone, 1996). Beden toplumsal yapının içinde görünen yaşamsal yaşamsal bir araçtır (Baran, 2022). Yemek ise, kültürle harmanlanan bir kavram olarak, ait olduğu kültürün yansıması olarak ortaya çıkmaktadır. Özetle kültürel farklılıkların varlığı, yemek kültürünün tarihsel süreç içinde toplumların ve kültürlerin üretim-tüketim dengesiyle ilişkileneceği veya bağımsız ilerlediği anlamına gelmemektedir (Orkun, 2009).

Postmodern dönemde tüketim olgusu anlam kazanmış, fizyolojik ihtiyaçların temini ile psikososyal ihtiyaçların tatmini arasında köprü kurmuş ve araçsal konumunu amaçsal konuma taşımıştır. Dolayısıyla

tüketim, kimliğin ifade edilmesi, kimlik inşa etme ve saygınlık edinme işlevi ile sosyal statü belirlemede ve boş zaman değerlendirmesinde etkin bir araç hâline gelmiştir (Tekin, 2024). Kimlik, kim olduğumuz/olmadığımız ve ötekilerin kim olduğu/olmadığına dair bir anlayışı ifade eder (Jenkins, 2008). Kimliğe atfedilen yaş, cinsiyet, etnik ve kültürel yapı ile grup aidiyetleri da kimlik hakkında ipuçları sunmaktadır (Aytaç, 2005). Daha genel bir ifadeyle, kimlik bireyleri ve toplumları öteki karşısında ayıran bir özellik taşımaktadır (Asiliskender, 2006). Başka bir deyişle, kimlik, grup aidiyeti bağlamında benzerlik ve farklılık referanslarını içerir (Beyaz Özbey, 2020). Bu çerçevede, yeme kültürü toplumsal perspektifte kimlik oluşturma'nın alternatif bir yolu olarak görülebilir. Bireylerin ne yediği, nasıl yediği, kiminle ve ne için yediği, aitlik ve kimlik ile yakından ilişkilidir (Fischler, 1988). Kimlik edinmenin yanı sıra yemek kültürü, sosyal statü konumlandırmada ekonomik ve sembolik sınıfsal bir gösterge olarak da kullanılmaktadır (Akarçay, 2016). Bireylerin sosyal yaşamdaki görünürlüğü, sahip oldukları kimliklerinin bir yansıması olarak sosyal etkileşimlerini şekillendirmektedir (Demirel ve Yegen, 2015).

Modern çağda beslenmenin tüketim nesnesi hâline gelmesi, hızlı değişim süreçlerini de beraberinde getirmiştir. Homojenlik, tüketim hususunda da kendini göstermekte; üst sosyoekonomik sınıf kapsamında tüketim tarzlarının benzerliği, kendini ispat etme çabası ve tüketim tarzlarındaki hızlı değişimler ile belirginleşmektedir (Bocock, 2014; Şaylan, 2002). Bireyler, tüketimlerinde tercihlerini önceliklendirdiğinde özgürlük duygusu yaşamakta ve seçimleri doğrultusunda kendi sosyal statülerinin üst sınıfta olduğunu düşünmektedirler (Karakuş Umar, 2018). Bu durum, tüketicinin hem farklılaşma hem de farklılık arzusu taşıdığını göstermektedir (Baudrillard, 2004).

5. SOSYOEKONOMİK FAKTÖRLER VE YEME BİÇİMLERİ

Yeme davranışı, yalnızca biyolojik ihtiyaçlar doğrultusunda veya kişisel tercihlere bağlı bir eylem olmaktan öte, bireyin içinde bulunduğu

sosyoekonomik ve toplumsal sınıfın da belirleyici etkisiyle şekillenen çok yönlü bir olgudur (Adak, 2020). Başka bir deyişle, yeme davranışının oluşumunda ve değişiminde biyolojik faktörler kadar toplumsal ve kültürel etkenler de önemli rol oynamaktadır (Symsons, 1994).

Bireyin ait olduğu toplumsal yapı, gelir düzeyi, eğitim seviyesi, sınıfsal konumu ve grup aidiyeti; ne yediğimizi, yeme sıklığımızı ve yemeğe yüklediğimiz anlamları doğrudan etkileyebilmektedir. Sosyoekonomik etkenler, yeme davranışlarının kültürel ve psikolojik temellere dayandırılmasında belirleyici bir rol üstlenir. Aynı zamanda, yeme davranışı toplumsal eşitsizliklerin bir sonucu olarak da kendini göstermektedir. Özetle, yemek kültürü; toplumların tarihi, coğrafi koşulları, inanç sistemleri ve sosyal ilişkileri gibi pek çok etkene bağlı olarak şekillenir ve aynı zamanda toplumların kültürel oluşumlarına ve kimlik inşa süreçlerine eşlik eder (Macit ve Kıran, 2024).

Günümüzde yeme pratiklerinin toplumlar, kültürler ve bireyler arasında farklılık göstermesinde; kentsel-kırsal ayrımı, eğitim düzeyi, sosyoekonomik sınıf farkları gibi kriterler etkili olmaktadır. Bununla birlikte, endüstri, teknoloji, iletişim gibi alanlardaki gelişmeler ve küreselleşme süreci, giderek homojen bir kültür oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Dijital kültür, reklamlar, sosyal medya ve diğer iletişim kanalları aracılığıyla ortak bir dünya kültürü ortaya çıkmaktadır. Sınıflar arası geçişin yasaklandığı eski kast veya kölelik sistemlerinin günümüz dünyasında olmaması, bireylerin ait olmak istedikleri sınıfsal yapıya benzemeye çalışmasını beraberinde getirmektedir. Bu süreçte, yeme pratikleri bireyler için hem uyum sağlama hem de toplumsal kabul görme aracına dönüşmektedir. Ne yendiği, nasıl ve nerede yenildiği, yeme davranışının kendisi kadar önemli hâle gelmektedir. Popüler sınıfa ait olma isteği, popüler mekanlarda yemek yemeyi ve böylece gruba aidiyet ve seçilmiş olma duygusunu pekiştirmeyi beraberinde getirmektedir (Orkun, 2009).

Yeme davranışı aynı zamanda farklı bir perspektifte el alındığında birey için bir sosyalleşme aracıdır. Yemek kültürü, bireyin kendini ifade etme biçimi olarak, kendi kültürü ile öteki kültürler arasında etkileşim kurmasını sağlar. İnsanlar, yemek aracılığıyla toplumsal ilişkilerini düzenler; iletişim kurar, yardımlaşır, kutlamalara katılır ve kültürel farklılıkları deneyimler (Yıldız, 2022). Yemek, doğum, düğün, sünnet, asker uğurlama veya dış çıkarma gibi geleneksel etkinliklerde toplumsal birlikteliğin sağlanmasında önemli bir rol oynar (Gökçen ve Bişgin, 2024). Bu yönüyle yemek, kültürel anlamda anlaşılmak ve toplumsal aidiyet kurmak için güçlü bir araçtır (Macit ve Kıran, 2024).

Sosyalleşme işlevinin yanı sıra, yemek toplumsal sınıf farklılıklarının oluşmasında ve statü belirlemede de etkili bir faktördür. Yemeğe bağlı olarak şekillenen toplumsal statü, bireylerin yaşam tarzını ve toplumsal davranışlarını etkiler (Beardsworth ve Keil, 2002; akt. Beşirli, 2021). Bu bağlamda, yeme davranışı ve yemek kültürü hem birleştirici hem de ayrıştırıcı bir etkiye sahiptir. Sınıfsal farklılıkların ortaya çıkmasında, sosyalleşme aracı olmasında, ekonomik göstergelerde ve toplumsal davranışlarda yemek kültürü merkezi bir rol oynar. Değişimin tek yönlü olmadığı dikkate alındığında, yemek kültürünün toplumsal değişimlerden etkilendiği ve aynı zamanda toplumsal değişimleri etkilediği söylenebilir (Gürhan, 2017). Bu ifade ile Ritzer'in "Toplumsal McDonaldlaştırılması" tezi ile desteklenmektedir. Ritzer, Amerika'daki hazır gıda zincirlerindeki kuralların ve ilkelerin toplumsal kurumlara, normlara ve yapıya etkisini vurgulamakta ve McDonald ilkelerinin dünya çapında yayılmakta olduğunu belirtmektedir (Ritzer, 2016). Küreselleşmenin beslenme üzerindeki ticarileştirme etkisi, bazı küresel şirketlerin ürünlerini hızla yaymaları ile somutlaşmaktadır (Ritzer, 2012; Karakuş Umar, 2018).

Son olarak, dışarıda yeme davranışı, günümüz sosyolojik ve psikolojik koşullarında önemli bir değişim alanıdır. Kadınların iş yaşamına aktif katılımı, yoğun çalışma koşulları ve zaman tasarrufu ihtiyacı gibi

etkenler, dışarıda yeme tercihlerini artırmaktadır. Bu durum, yemeğin yalnızca biyolojik ve fizyolojik bir ihtiyaç olmaktan çıkıp, psikolojik ve sosyolojik gereksinimleri karşılayan bir anlam kazanmasını sağlamaktadır (Özdemir, 2022).

6. DİJİTAL KÜLTÜR VE YENİ YEME PRATİKLERİ

Günümüz modern dünyasında teknolojik gelişmeler, hayatın hemen her alanını etkilemektedir. Mesafelerin önemi azalırken, kültürel etkileşimler hız kazanmıştır. Dijital kültür, toplumsal hareketlilikleri etkileyen güçlü bir faktör olarak öne çıkmakta ve ekonomi, eğitim, sosyal, politik, kültürel ve sağlık alanlarında etkilerini göstermektedir. Özellikle sosyal medya ve diğer çevrimiçi platformlar hem bireyler arası hem de kültürler arası etkileşimi hızlandırmakta ve kolaylaştırmaktadır (Hollenbeck ve Kaikati, 2012).

Bu bağlamda, dijital kültür yeme davranışlarını da doğrudan etkilemektedir. Yemeğin hazırlık süreçleri, sunum şekilleri, paylaşımı ve tüketimi artık yalnızca fizyolojik bir gereklilik olarak değil, dijital temsillerin ve görsel performansların sergilenmesi olarak algılanmaktadır. Sosyal medya aracılığıyla yeme pratiklerinde ortaya çıkan yenilikler, bireylerin yemeğe, bedene ve görünürlük arzularına dair algılarında köklü değişiklikler yaratmıştır. Görsel paylaşımlar, yemeğin yalnızca bir tüketim nesnesi olmasının ötesine geçerek, bir performans ve sosyallik aracı hâline geldiğini göstermektedir.

Ortaya çıkan bu görsel kültür, bireylerde “ideal yemek” ve “ideal beden” baskısını güçlendirmektedir. Günlük ve sıradan bir eylem olan yeme, dijital dünyada sosyal medya aracılığıyla bir vitrine dönüşmüştür. Dijital kültür, bireyin yeme davranışlarını etkilerken aynı zamanda kendilik algısı, kimliği, bedeni ve toplumsal yönünü de şekillendirmektedir. Bedenin toplumsal boyutu, zaman ve mekâna göre yeniden üretim, sınırlama, düzenleme ve temsil olmak üzere dört boyutta ele alınabilir;

özellikle sınırlama ve temsil boyutları, bedeni toplumsal anlamda anlamak açısından rehberlik eder (Turner, 1996).

Bedenin temsil boyutu, beden imajı ve görünürlüğü ile ilgilidir ve toplumsal alanda önemli bir rol oynar (Işık, 1998). Modern tüketim toplumlarında, bedene dair toplumsal algılar değişmiş ve bedenin toplum tarafından şekillendirilebileceği fikri giderek kabul görmeye başlamıştır (Kalan, 2014). Günümüzde beden, üretim-tüketim dengesinde bir sermaye olarak değerlendirilmektedir (Baudrillard, 2017). Sosyal medyada idealize edilen zayıflık, uzun boy, kaslı ve fit beden yapısı, toplumsal olarak yaygın bir “olması gereken beden” imajı oluşturmakta ve bireyleri beden inşasına yönlendiren bir kanal işlevi görmektedir (Doğan, 2010). Dolayısıyla beden, farklı yeme pratikleri çerçevesinde bir tüketim nesnesi olarak algılanmaktadır. Sosyal medya, zamansal ve mekânsal engelleri kaldırarak kişiler arası etkileşimi kolaylaştırmakta ve beğeni ve tercihlerin giderek benzerleşmesine yol açmaktadır; bu durum, yeni yeme pratiklerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (İlter ve Baş, 2025). Tüketim toplumunda bir temsil aracı haline gelen beden ve ideal beden imajı, bireyler tarafından zorlama değil normalleştirme yoluyla kabul görmektedir (Keskin, 1996).

Bu tüketim toplumunda yerini alan Instagram, Facebook, TikTok vb. sosyal medya platformları, beden ve yeme davranışlarını tüketim nesnesi hâline getirirken; influencerlar, reklamlar ve uygulamalar aracılığıyla bireylerin bedene dair algıları değiştirilmekte ve yönlendirilmektedir. Güncel moda, kamuoyu, reklam politikaları ve propagandalar, hedef kitlenin zaaflarına yönelik bilinçli dayatmalar uygulamakta ve bağımlılık yaratmaktadır (Aytaç, 2004). Toplumsallaşma, kültür, ekonomi ve teknik gelişmelerle birlikte bedeni şekillendirmekte; haz, tatmin, doyum, güzellik algısı, diyet ve tedavi yöntemleriyle bedeni bir nesne olarak düzenleyebilmekte ve kontrol edebilmektedir (Baudrillard, 2008).

7. PSİKOSOSYAL DAYANIKLILIK VE ALTERNATİF YAKLAŞIMLAR

Küreselleşme ekseninde dijital kültür, endüstri toplumu, tüketim odaklılık ve teknolojik gelişmeler, bireylerin ve toplumların etkileşim hızını artırmakta ve bu durum beslenme ile yeme davranışlarını da etkilemektedir. Medya, dijital kültür, neoliberal beden politikaları ve dayatılan ideal beden imajı ile sosyoekonomik eşitsizlikler, birey üzerinde derin algısal etkiler bırakmaktadır.

Bireyin kendine dair olumlu bir benlik algısı geliştirmesi ve empoze edilmeye çalışılan ideal beden imajı karşısında psikolojik olarak sağlam ve dayanıklı olması, yani bedenine yönelik olumlu içsel duyum taşıması psikolojik dayanıklılık olarak tanımlanmaktadır. Aksi durumda, birey kendine dair içsel duyumlarında—bedenin yansıması olan ayna benliğinde—olumsuz hisler yaşayabilir ve buna bağlı davranışsal tepkiler geliştirebilir. Bu süreç, bireyin hayat boyu devam eden benlik oluşumunu şekillendirmektedir (Pantır, 2019).

İdeal beden imajı baskılarına rağmen olumsuz benlik algısının oluşmasını önlemek ve bireyin psikolojik dayanıklılığını desteklemek için, yeme davranışları ile sağlıklı bir ilişki kurabilmesine yönelik alternatif yaklaşımlar ve koruyucu etkenler önem kazanmaktadır. Bu bağlamda; bireysel düzeyde benlik algısı ve beden imgesi, sosyal düzeyde sosyal yaşam alanına katılım, psikolojik düzeyde beden ve zihin bütünlüğü ile toplumsal düzeyde etkiler ve politikalar, yeme davranışlarına yönelik sosyal dayanıklılığı artırmada ve alternatif yaklaşımlar geliştirmede kritik rol oynamaktadır.

8. KIRILGAN ZİHİN VE YEME DAVRANIŞLARI

21.yüzyılda küreselleşme ekseninde gerçekleşen toplumsal değişim ve dönüşümler, bireylerin beden algısı, yeme davranışları ve psikolojik iyilik hali üzerinde etkilerini göstermektedir. Günümüzde beden, salt biyolojik bir olgu olmanın ötesinde kültürel, ekonomik ve ideolojik

anlamlarla yüklenmiş bir hal almıştır. Başka bir deyişle, beden psikososyal bağlamda görünme çabasıdır; çünkü bireyler, toplumsal olarak kabul edilmiş ve kanıksanmış “zayıf, fit” beden imajı dayatmalarına maruz kalmaktadır (Siniroğlu, 2006). Buna bağlı olarak beden algısı, bireyde toplumsal uyumu ve kabulü gerçekleştiren bir imge olarak anlam kazanmaktadır. Günümüzde sağlıklı beden yalnızca biyolojik ve tıbbi faktörlere bağlı görünse de, sosyokültürel faktörler de sağlıklı beden algısında kritik bir rol oynamaktadır. Dolayısıyla beden imgesi, fizyolojik ve kültürel donanımlara sahip olarak gösterilmek istenen bir anlam taşımaktadır (Alakaş ve Elmas, 2024).

Beden algısı, bireyin bedenini fiziksel, psikolojik ve sosyolojik boyutlarıyla bütünlük bir yapı olarak görmesi ve bu doğrultuda kendi bedenine dair duygu, tutum, değerlendirmelerde bulunması ile benlik saygısı oluşumunda önem bir rol oynamaktadır. Başka bir deyişle, fizyolojik olarak sahip olunan ve müdahalede bulunulabilen beden, bireyin kendiliğinin odağında iken, beden imgesi bireyin kendiliğine dair düşünce ve değerlerini temsil etmektedir (Alakaş ve Elmas, 2024).

Bireyin benlik saygısı, sahip olduğu beden algısıyla doğru orantılıdır. Yüksek benlik saygısına sahip bireylerde olumlu beden algısı gözlenirken, düşük benlik saygısına sahip bireylerde olumsuz beden algısı görülebilmektedir. Olumsuz beden algısı, bireyde dış görünüşüne (boy, kilo, şekil, vb.) bağlı olarak özgüven eksikliğine ve sosyal görünüş kaygısına yol açmaktadır (Şanlı ve Çelik, 2023). Bu durum, yaşam kalitesi ve psikolojik iyilik hâli üzerinde doğrudan etki yaratmakta ve bireyin yaşamsal niteliğini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Alakaş ve Elmas, 2024). Bu noktadan hareketle somut olan beden, soyut olan beden algısı üzerinde etkileri olduğu ileri sürülmektedir. Başka bir ifadeyle beden algısı ve var olan beden arasındaki uyumsuzluk, zihin yapısında bir kırılma oluşturmakta ve bu durum da bireyin psikolojik iyi olma halini pozitif/negatif yönlü etkilemektedir. Günümüzde moda, medya, dijital kültür, teknik imkanlar, endüstri ve özellikle sağlık

endüstrisindeki gelişmeler ideal beden imajını şekillendirmekte, bu da bireylerin benlik algısını ve günlük yaşam ritüellerini, özellikle beslenme alışkanlıklarını doğrudan etkilemektedir (Taylor ve ark, 1998).

Küresel ölçekte hızlı değişim ve dönüşümlerin yaşanması bireyi bir bocalama süreci içine sürüklemekte ve değişim ve dönüşüm sürecinde zihinde en az beden kadar etkilenmektedir. Diğer bir ifade ile bu küresel dönüşümler karşısında zihin giderek kırılganlaşmaktadır. Kırılgan zihin ifadesi ile; bireyin benlik algısı ve duygusal dayanıklılığında yaşanan zayıflıkların bütününe işaret edilmektedir. Modern toplumlarda sunulan sınırsız alternatifler, performans sürekliliği dayatmaları ve ideal beden imajı baskısı, zihinsel kırılganlıklar yaratmakta ve bu kırılganlıklar da bireyin yeme davranışları üzerinde önemli etkiler doğurmaktadır. Bu bağlamda, yeme davranışı yalnızca açlık dürtüsünü gideren bir eylem olmayıp, toplumsal, duygusal ve psikolojik faktörlerden etkilenmektedir. Stres, yalnızlık, anksiyete gibi olgular bireyleri sağlıklı yeme pratiklerine yönlendirebilmektedir.

Kırılgan zihin, bireyin bedenine yabancılaşmakta ve olumsuz beden algısını düzeltme çabasıyla farklı yeme pratiklerine yönelmesine yol açmaktadır. Bu noktada birey, yeme davranışını bedeni düzeltmeye yönelik bir kontrol aracı olarak kullanmaktadır. Bu da bize yeme davranışının aynı zamanda duygusal ihtiyaçları karşılayan bir işlevi olduğunu göstermektedir. Bireyde beden algısına dair kaygılar ortaya çıkmaya başladığında, kişi benliğinden utanmayacağı ve yabancılaşmayacağı, dışlanmaktan korkmayacağı ve suçluluk hissine kapılmayacağı şekilde bedenini tasarlamaya yönelerek; kusurları ve rahatsızlıkları ile ilgili beslenme rejimleri, egzersizler ve tıbbi destek arayışına girerek yeni bir beden tasarlar (Önalın, 2021). Başka bir ifadeyle; birey toplum tarafından kendisine dayatılan ideal bedene ulaşma çabası, bireyin beslenme rejimleri, egzersiz ve tıbbi müdahalelerle bedenini yeniden tasarlamasına ve yeme bozuklukları riskine yol açmaktadır (Zorlu ve Morkoç, 2022). Dolayısıyla bu noktada

bireyin yeme davranışında tamamen ideal bedene ulaşma arzusu ön plana çıkarak bireyde sonuç odaklı eyleme yöneliş görülmektedir.

Kentleşme, hızlı sosyal değişimleri beraberinde getirerek yeme kültürü ve beden algısını etkilemiş; toplumsal hayatın yoğun temposu içinde hızlı ve kolay ulaşılabilir fast food tarzı bir yeme kültürü ortaya çıkarmış, bu da özellikle kentleşmiş toplumların beslenmeden kaynaklanan sağlık problemleri ile karşı karşıya kalmasına neden olmuştur (Kılıç, 2010). Yeme bozuklukları, başlangıçta sanayileşmiş batılı toplumlarda ortaya çıkmış olsa da, kitle iletişim araçları ve dijital kanallar aracılığıyla küresel ölçekte yaygınlaşmıştır (Becker, 2004). Yeme bozukluklarının tek bir nedene bağlanabilmesi, problemi anlama ve çözüm bulma açısından yeterli görülmemektedir. Buradan hareketle; yeme bozukluklarına dair araştırmalar, biyolojik, psikolojik, genetik ve sosyal faktörler çerçevesinde değerlendirilmesini gerektirmektedir (Öztürk, 2006). Yeme davranışları ve beslenme, idealize edilmiş beden algısı ile dolaylı olarak ilişkilidir (Öngören, 2015). Norbert Elias, toplumsal yapılar değiştikçe bedenin şekillendirilmesinde baskı kurma işlevinin arttığını vurgulamış ve medenileşme analizi kapsamında beden ve bedenin denetimi üzerine fikirler geliştirmiştir (Öncü, 2000). Elias, ideal beden formuna uyumlu olanların medeni beden, olmayanların ise biçimsiz beden olarak değerlendirildiğinden ve bireylerin toplumsallaştıkça, rasyonelleştikçe, bireyselleştikçe medenileştiğini vurgulamaktadır (Yumul, 2000). Sosyal baskılar önce dışsal, ardından içsel baskılara dönüşmekte; bireyde utanç ve suçluluk duyguları gelişmekte, bedenin düzenlenmesi ve medenileştirilmesi gerektiği algısı oluşmaktadır (Karakuş Umar, 2018). Beden algısı; bedenin fiziki dışsal görünüşünün duygusal ve zihinsel süreçlerle harmanlanıp içsel bir yansıması olup, bireyin olaylar ve durumlar karşısındaki davranışlarını şekillendirirken, aynı zamanda fiziksel görünüşü doğrultusunda olumlu-olumsuz (depresyon ve yeme bozuklukları gibi) duygusal davranışlarını etkilemektedir (Öngören, 2015). İnsan tek boyutlu bir yapısal formda

değil, aksine çok boyutlu, biyolojik ve fizyolojik yapısının yanında sosyal ve kültürel bir yapı içerisindedir. Başka bir ifade ile insanda biyolojik ve psikososyal faktörler; beslenme davranışında birbirinden bağımsız değil birlikte hareket etmektedir (Tekin, 2024). Bireyin bedenine yönelik olumsuz bir beden imgesi taşıması, özgüven eksikliği, ideal beden mücadelesinde anoreksiya ya da bulimia örneklerinde olduğu gibi beslenme bozukluklarının görülmesine ve bedensel tatmin noktasında cerrahi müdahalelere girmesine yol açmaktadır (Atik ve Örtten, 2008).

Giddens'e göre küreselleşme, toplumsal değişimin izlerini anoreksiya gibi yeme bozukluklarının yaygınlaşmasında açıkça göstermektedir (Giddens, 2000). Yeme davranışı bozukluklarının bir diğeri de duygusal yeme bozukluğudur. Bireyin olumsuz duygular karşısında geliştirdiği ve aşırı yemeye eğilimli oluşunu ifade etmektedir (İnalkaç ve Arslantaş, 2018). Bulimia nevroza ise; aşırı ve kontrolsüzce yeme davranışı sonrasında bireyin, bedensel ağırlığı yani kiloyu kontrol altına almak diğeri bir deyişle kilo alımını engellemek amacıyla yoğun egzersizler, lavman uygulaması ya da kusma gibi yollara başvurmasını ifade etmektedir. Tikanırcasına yeme davranışı bozukluğunda ise; belirli zaman aralığında ya da aynı koşullar oluşturulduğunda birçok kişinin yiyebileceğinden fazla yeme olarak tanımlanırken, kontrol edilemeyen yemek yeme ve aşırı miktarlarda yemek yeme olarak ifade edilmektedir (Yalnızoğlu Çaka ve ark, 2018). Bu doğrultuda psikososyal etmenlerin yeme davranışı üzerindeki etkileri açıkça görülmektedir. Özellikle tüketim kültürünün normalleştirdiği tüketimcilik olgusu karşısında yaygınlaşan obezite ve diğeri birçok yeme davranışı bozukluğuna kapı aralamaktadır. Obezite ile ilgili psikosomatik teoriler, obez bireylerin iştah, açlık ve tokluk gibi içsel uyaranlardan ziyade duygusal bağlamda dışsal uyaranlarca yeme davranışına yöneldiğini ifade etmektedir (Sevinçer ve Konuk, 2013).

Yeme davranışında bozukluklar, damgalanan ve bozulan beden/benliğin, tüketim kültürü üzerinden yeniden inşa stratejisi olarak işlev görmektedir. Dolayısıyla beslenme formları, bozulan benliğin sağlık temelinde yeni bir benlik inşa edilme sürecinde alternatif çözüm yolları olarak karşımıza çıkmaktadır. Bireyler; ideal beden algısıyla eşleşme sağlayamayan bedenlerini tekrar inşa edebileceklerini ve böylelikle ideal bedene ulaştıklarında duygusal tatmine ulaşacaklarını düşünmektedir. Özetle; modern beden ve kırılgan zihin etkileşimi, modern zamanlarda değişen beden algısının psikososyal bağlamda benlik üzerindeki etkilerini ve zihinsel yapıdaki temsili benlik ile öz benlik arasındaki dengeyi kurma sürecinde bireyin davranışsal ve duygusal yönelimlerini göstermektedir.

9. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, modern beden ve kırılgan zihin bağlamında, küreselleşen dünyada yeme davranışlarının psikososyal dinamikleri ele alınmıştır. Küreselleşmenin etkisiyle toplumsal normlar değişmiş, dijital kültürün dayattığı ideal beden algısı, sağlık sektöründeki neoliberal ideolojiler ve toplumsal düzende var olan sınıf eşitsizlikleri, bireylerin yeme pratiklerini salt fizyolojik ihtiyaçlarla sınırlı olmaktan çıkararak kimlik inşası, toplumsal aidiyet ve beden görünür olma arzusu doğrultusunda şekillendirmiştir. Böylece yeme davranışı, yalnızca beslenmeye dair bir eylem olmaktan çıkarak, birey için kendini ifade etme, kontrol sürdürme ve toplum içindeki konumunu belirleme aracı hâline gelmiştir. Bu nedenle yeme davranışlarının incelenmesi, yalnızca sağlık ve fizyolojik perspektifle değil, toplumsal, kültürel ve psikolojik bağlamları da kapsayan bütüncül bir yaklaşım ile ele alınmalıdır. Çünkü birey toplumsal bir sürecin çıktısıdır ve özellikle sosyoekonomik faktörler, yeme davranışında belirleyici bir rol oynamaktadır. Gelir düzeyi, eğitim seviyesi ve sosyal çevre, bireyin yeme davranışlarını, besine erişim imkânlarını ve ideal beden algısına ulaşabilme kapasitesini doğrudan etkilemektedir.

Bireyin sahip olduğu gerçek beden ile küreselleşme ile değişen idealize edilmiş beden arasında uyumsuzluk olması durumunda, psikolojik yansımalar beden algısı ve yeme davranışında kendini göstermektedir. Bu bağlamda birey, ideal bedene ulaşmak amacıyla diyet programları, egzersiz, ilaç veya benzeri uygulamalara yönelebilmektedir. Bireyin zihnindeki beden ve benlik algısının, toplumsal olarak kabul gören ideal bedene yakınlığı ile psikolojik iyilik hâli arasında doğrusal bir ilişki olduğu söylenebilir.

Günümüzde yeme davranışı, sosyalleşme ile doğrudan bağlantılıdır; yemek artık bir etkinlik, sosyal programlama ve yaşam hareketliliği araçlarından biri hâline gelmiştir. Yani yemek, yalnızca ne yenildiği ile değil, nasıl yenildiği, ne için ve kiminle yenildiği ile de bireyin toplumsal konumunu yansıtmaktadır. Başka bir deyişle, yemek statü belirlemede de etkin bir araç olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle beden algısı ve yeme davranışlarını yalnızca bireysel düzlemde ele almak yerine, sosyal yapı, kültürel atmosfer ve psikolojik dinamikler bağlamında incelemek, konunun daha doğru anlaşılmasını ve olası çözüm yollarının geliştirilmesini sağlayacaktır.

Dijital kültürün yeme davranışları ve beden algısı üzerindeki etkileri dikkate alındığında, sosyal medya platformlarının yönlendirici gücü ön plana çıkmaktadır. Bu bağlamda, bireylere sağlık ve medya okuryazarlığı kazandırmak, beden algısı ve yeme davranışları üzerinde daha sağlıklı kararlar alınmasını destekleyecektir.

Sonuç olarak, modern beden ve kırılgan zihin kavramlarından yola çıkarak, zihinsel ve bedensel kırılganlığın yalnızca biyolojik kökenleri değil, aynı zamanda kültürel ve toplumsal kökenleri olduğu görülmektedir. Bu kırılganlığın anlaşılması ve giderilmesinde, bireysel bilinç ve kolektif sorumluluk temelli bütüncül bir yaklaşım önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

- Adak N. “Tüketim kültüründe beslenme: Sağlıklı / sağlıksız yiyecekler”, İstanbul Üniversitesi Sosyoloji Dergisi, 2020, 40(1): 197–218.
- Akarçay E. Beslenmenin Sosyolojisi: Orta Sınıf (lar) ın Yeme İçme ve Eğlence Örüntüleri. Ankara: Phoenix Yayınları. 2016
- Akarçay E. Toplumsal eşitsizlikler, sınıflar ve yemek, (Editör: Erhan Akarçay), Yemek Sosyolojisi içinde, Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları; 2020: 63-74.
- Alakaş B, Elmas S. “Beden İmgesinin Yaşam Niteliğine Etkisi”, Bingöl Üniversitesi Sağlık Dergisi, 2024, 5(1): 205-211.
- Alpman PS. “Sosyal Teorinin Konusu Olarak Kimlik: Sosyal İnşacı Yaklaşım”, Sosyoloji Araştırmaları Dergisi, 2018, 21(2): 1-28.
- Altunbağ E, Yıldırım Ö, Tınmaz O. “Günümüzde Değişen Beslenme Şekilleri ve Kimateryen Beslenme Kültürü Üzerine Kavramsal Bir Bakış”, Journal of Gastronomy, Hospitality and Travel, 2022, 5(1): 395-405.
- Altunok G. “Şiddetin eleştirisi olarak iktidar: Arendt ve Foucault”, Doğu-Batı, 2008, 43: 51-75.
- Asiliskender B. “Kayseri eski kent merkezinde Cumhuriyet’in ilanından günümüze mekân ve kimlik deneyimi”, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2006, 22(1-2): 203-212.
- Atık D, Örtten T. “İdeal beden imgesini oluşturan sosyal ve kurumsal faktörler ve bu idealin bireyler üzerindeki etkileri”, Hacettepe Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Dergisi, 2008, 25(1): 17-35.
- Aydın B. “Benlik kavramı ve ben şemaları”, Marmara Üniversitesi Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi, 1996, 8(8): 41-47.
- Aytaç Ö. “Kapitalizm ve hegemonya ilişkileri bağlamında boş zaman”, Cumhuriyet Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 2004, 28(2): 115-138.
- Aytaç Ö. “Kimlik, kamusal alan ve toplumsal cinsiyet bağlamında kahvehaneler”, Akademik Araştırmalar Dergisi, 2005, 24: 15-40.
- Baran P, Sevim Y. “Bedenin gösterge olarak sunumu”, Akademik Sosyal Araştırmalar Dergisi, 2022, 127: 319-326.

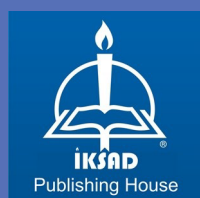
- Baudrillard J. Tüketim Toplumu (Çev. H. Deliceçaylı ve F. Keskin). İstanbul: Ayrıntı Yayınları. 2004
- Baudrillard J. Tüketim Toplumu (Çev. F. Keskin). İstanbul: Ayrıntı Yayınları. 2008
- Baudrillard J. Tüketim Toplumu (Çev. F. Keskin). İstanbul: Ayrıntı Yayınları. 2017
- Bauman Z. Ölümlülük, Ölümsüzlük ve Diğer Hayat Stratejileri (Çev: Nurgül Demirdöven). İstanbul: Ayrıntı Yayınları. 2000a
- Bayır M. “Michel Foucault’da biyoiktidar ve benlik teknikleri”, Nosyon: Uluslararası Toplum ve Kültür Çalışmaları Dergisi, 2020, 6: 1-13.
- Becker AE. “Television, disordered eating, and young women in fiji: negotiating body image and identity during rapid social change”, Culture, Medicine and Psychiatry, 2004, 28(4): 533-559.
- Belasco W. Food: The Key Concepts. USA: Berg. 2008
- Beşirli H. Yemek Sosyolojisi: Yiyeceklere ve Mutfığa Sosyolojik Bakış. Ankara: Phoenix Yayınevi. 2021
- Beyaz Özbey İ. “Gürcülerde kimlik, mekân ve gündelik yaşam: Artvin örneği”, Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Sosyal Bilimler Dergisi, 2020, 21(39): 915-955.
- Bilgin N. Kimlik İnsası. Ankara: Asina Kitaplar. 2007
- Bingör B. Küreselleşmenin Yemek Kültürüne Etkileri (Tez). İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Sosyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi; 2016.
- Bocock R. Tüketim. (Çev. İ. Kutluk). Ankara: Dost Yayınevi. 2014
- Bourdieu P. Pratik Nedenler. (Çev. Hülya Tufan). İstanbul: Kesit Yayıncılık. 1995
- Bourdieu P. “Pierre Bourdieu on marriage strategies”, Population and Development Review, 2002, 28(3): 549-558.
- Bourdieu P. “L’objectivation participante”, Actes de la Recherche en Sciences Sociales, 2003, 150: 43-57.
- Bourdieu P, Boltanski L. Photography: A Middle-Brow Art. Stanford: Stanford University Press. 1990
- Çötök NA. “Giddens sosyolojisinde toplumsal dönüşümün temel kavramları ve bağlantıları: yapılanma, modernite ve küreselleşme”, Sosyal ve Kültürel Araştırmalar Dergisi, 2017, 3(5): 189-207.

- Demirel S, Yegen C. “Tüketim, postmodernizm ve kapitalizm örgüsü”, Ankara Üniversitesi İlef Dergisi, 2015, 2(1): 115-138.
- Doğan T. “Sosyal görünüş kaygısı ölçeğinin (Sgk) Türkçe uyarlaması: Geçerlik ve güvenirlik çalışması”, Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 2010, 39: 151-159.
- Featherstone M. Postmodernizm ve Tüketim Kültürü. İstanbul: Ayrıntı yayınları. 1996
- Featherstone M. “Body, image and affect in consumer culture”, Body&Society, 2010, 16(1): 193-221.
- Fischler C. “Food, self and identity”, Information (International Social Science Council), 1988, 27(2): 275–292.
- Giddens A. Toplumun Kuruluşu, çev: Hüseyin Özel, Ankara: Bilim ve Sanat Yayınları. 1999
- Giddens A. Sosyoloji, Yay. Haz. Hüseyin Özel, Cemal Güzel, Ankara: Ayraç Yayınevi. 2000
- Giddens A. Sosyal Teorinin Temel Problemleri. İstanbul: Paradigma Yayıncılık. 2005
- Giddens A, Turner J. Günümüzde Sosyal Teori. İstanbul: Say Yayınları. 2013
- Gökçen A, Bişgin H. “Yemek, toplumsallık ve dönüşüm: Tokat mutfağı üzerine nitel bir araştırma”, İçtimaiyat, 2024, 8(1): 164-179.
- Gürhan N. “Toplumsal değişme ve yemek kültürü üzerine sosyolojik bir çözümleme: Mardin örneği”, Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi, 2017, 10(54): 561-570.
- Hewitt JP, Shulman D. Benlik ve Toplum: Sembolik Etkileşimci Sosyal Psikoloji. çev. Büşra Aktaş, İstanbul: Bilge Yayıncılık. 2019
- Hollenbeck CR, Kaikati, AM. “Consumers’ use of brand store reflect their actual and ideal selves on facebook”, International Journal of Research in Marketing, 2012, 29(4): 395-405.
- Işık E. Beden ve Toplum Kuramı. İstanbul: Bağlam Yayınları. 1998
- Işın PM. Yemeğin Kültürel Tarihi. İstanbul: Yapı Kredi Yayınları. 2018
- İlter BM, Baş FC. “Postmodern dönemde ideal beden inşasında sosyal medyanın etkisine yönelik bir araştırma”, Dicle Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 2025, 38: 215-247.

- İnalkaç S, Arslantaş H. “Duygusal yeme”, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2018, 27(1): 70-82.
- İnceoğlu M. Tutum, Algı ve İletişim. İstanbul: Beykent Üniversitesi Yayınları. 2010
- Jenkins R. Social Identity. London and New York: Routledge. 2008
- Kalan Ö. “Foucault’un biyopolitika kavramı bağlamında moda ve beden: Vouge dergisi üzerinden bir söylem analizi”, Selçuk İletişim, 2014, 8(3): 140-162.
- Kaplan M, Yardımcıoğlu M. “Alan, habitus ve sermaye kavramlarıyla Pierre Bourdieu”, HABITUS Toplumbilim Dergisi, 2020, (1): 23-37.
- Karakuş Umar E. Küreselleşen Dünyada Sağlığın Değişen Anlamı: Beslenme Üzerinden Bir İnceleme (Tez). Akdeniz Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Doktora Tezi; 2018.
- Keskin F. Foucault’da Şiddet ve İktidar, Şiddet, Cogito. İstanbul: Yapı Kredi Yayınları. 1996
- Kılıç N. Türk mutfağının Ege- Akdeniz karakterlerinin kültürel ve turistik açıdan İncelenmesi: Ayvalık Örneği (Tez). Ankara: T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Güzel Sanatlar Genel Müdürlüğü Uzmanlık Tezi; 2010.
- Kocatepe D, Tırıl A. “Sağlıklı beslenme ve geleneksel gıdalar”, Journal of Tourism and Gastronomy Studies, 2015, 3(1): 55-63.
- Macit N, Kıran Ö. “Yemek ve toplum: Kültür, kimlik ve eşitsizlikler”, Olgu Sosyoloji Dergisi, 2024, 3(2): 97-106.
- Mead GH. Mind, Self, and Society. Chicago: The University of Chicago. 1972
- Mucuk MD. Sezgisel yeme ve problemli yeme davranışlarının psikososyal faktörler açısından incelenmesi: Ergenlere yönelik bir çalışma (Tez). Aksaray Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi; 2023.
- Omay U. “Tüccar sınıfın protestan hareketi desteklemesinin Maslow’un ihtiyaçlar hiyerarşisi yaklaşımı açısından değerlendirilmesi”, Sosyal Siyaset Konferansları Dergisi, 2007, 52: 231-243.
- Orkun ND. Küreselleşmenin değiştirdiği yemek kültürü: İstanbul Beyoğlu: 2002-2009 (Tez). Marmara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İletişim Bilimleri Anabilim Dalı Doktora Tezi; 2009.

- Önalın H. “Benliğin tasarımı olarak toplum ve beden (Bingöl örneği)”, Bingöl Araştırmaları Dergisi, 2021, 7(2): 111-140.
- Öncü A. “Elias ve medeniyetin öyküsü”, Toplum ve Bilim, 2000, 84: 8-17.
- Öngören B. “Sosyolojik açıdan sağlıklı beden imgesi”, Sosyal ve Beşerî Bilimler Araştırmaları Dergisi, 2015, 34: 25-45.
- Özdemir M. “Tüketim toplumunda gastronomi ve sağlık”, Ondokuz Mayıs Üniversitesi İnsan Bilimleri Dergisi, 2022, 3(1): 207-232.
- Öztürk S. “Bir kurumun tarihsel ve sosyolojik incelemesi: Şehir kulüpleri”, Galatasaray Üniversitesi İletişim Dergisi, 2006, 4: 89-115.
- Panayırıcı UC. Postmodernizm, kültür ve reklam: Diyet gıda ürünü reklamlarının söylemi (Tez). Marmara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İletişim Bilimleri Anabilim Dalı Reklamcılık ve Tanıtım Bilim Dalı Doktora Tezi; 2009.
- Pantır DA. Ayna benlik kuramı ve Hegel efendi-köle diyalektiği. https://www.academia.edu/30991315/AYNA_BENLİK_KURAMI_VE_HEGE_L_EFENDİ_KÖLE_DİYALEKTİĞİ; 2019
- Poloma MM. Çağdaş Sosyoloji Kuramları. Hayriye Erbaş (Çev). Eos: Ankara. 2007
- Revel J. Foucault sözlüğü (V. Urhan, Çev.). Ankara: Say Yayınları. 2012
- Ritzer G. Toplumun McDonaldlaştırılması Çağdaş Toplum Yaşamının Değişen Karakteri Üzerine Bir İnceleme, Çev. Akın Emre Pilgir, İstanbul: Ayrıntı Yayınları. 2016
- Ritzer G. Modern Sosyoloji Kuramları. (Çev. H. Hülü), De Ki Yayınları, Ankara. 2012
- Sevinçer GM, Konuk M. “Emosyonel yeme”, Journal of Mood Disorders, 2013, 3(4): 171-178.
- Siniroğlu E. Yeme bozuklukları anoreksiye, bulimia ve diğerleri. Ankara: Timaş Yayınları. 2006
- Soydan B. Türk yemek kültüründe meydana gelen değişmeler üzerine sosyolojik bir araştırma İstanbul örneği (Tez). İstanbul Gelişim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi; 2023.
- Sunay C. Kapitalizm ve değişen tüketim tarzları: İdeal beden miti (Tez). Marmara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İktisat Ana Bilim Dalı Kalkınma İktisadı ve İktisadi Büyüme Bilim Dalı Yüksek Lisans Tez; 2019.

- Symons M. “Simmel’s gastronomic sociology: An overlooked essay”, *Food and Foodways*, 1994, 5(4): 333-351.
- Şanlı Y, Çelik D. “Genç kızlarda beden algısı ve obezite fobinin, sosyal görünüş kaygısı ve psikolojik iyi oluşa etkisi”, *Akdeniz Spor Bilimleri Dergisi*, 2023, 6(1): 350-368.
- Şaylan G. *Postmodernizm*. İstanbul: İmge Kitabevi. 2002
- Taylor CB, Sharpe T, Shisslak C, Bryson S, Estes LS, Gray N, McKnight KM, Crago M, Kraemer HC, Killen JD. “Factors associated with weight concerns in adolescent girls”, *Int J Eat Disord*, 1998, 24(1): 31-42.
- Taylor G, Spencer S. *Social Identities: Multidisciplinary Approaches*. New York: Routledge. 2004
- Tekin E. Tüketim toplumu ve kültürü bağlamında bireyin fazla yeme davranışı (Tez). Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Felsefe ve Din Bilimleri Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi; 2024.
- Turner BS. *The Body & Society: Explorations in Social Theory*. London: Sage Publications. 1996
- Yalnızoğlu Çaka S, Çınar N, Altınkaynak S. (2018). “Adolesanda yeme bozuklukları”, *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1996, 7(1): 203-209.
- Yıldız S. Etnik toplumlara ait yemek kültürleri, (Editör: Neslihan Serçeoglu), *Yemek Kültür ve Toplum içinde*, Ankara: Nobel Akademik Yayınları. 2022: 333-357.
- Yılmaz Ş. Plastik ve rekonstrüktif cerrahi hastalarında preop ve postop dönemde beden imajı ve benlik saygısının değerlendirilmesi (Tez). Afyon Kocatepe Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi; 2009.
- Yumul A. “Bitmemiş bir proje olarak beden”, *Toplum ve Bilim*, 2000, 84: 37- 49.
- Zorlu A, Morkoç N. “Beslenme modellerinin eleştirel söylem analizi: Damgalanan bedenler ve damgalanan gıdalar”, *Kırıkkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 2022, 13(1): 115-136.



ISBN: 978-625-378-546-8