

FEN BİLİMLERİ VE MATEMATİK ALANINDA ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ VE YENİLİKÇİ UYGULAMALAR



EDİTÖR
PROF. DR. MUSTAFA DEDE



9 786258 513127

DOI: 10.5281/zenodo.18100768

**Fen Bilimleri ve Matematik Alanında
Araştırma Yöntemleri ve Yenilikçi
Uygulamalar**

Editör

Prof. Dr. Mustafa Dede

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Prof. Dr. Mustafa Dede

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Aralık, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-8513-12-7

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	7
Adli Entomolojideki Son Çalışmalar Üzerine Lütfiye Gençer	
BÖLÜM 2	31
Tozlaştırıcı Çeşitliliği: Dağılımı ve Güncel Durumları Burcu Yılmaz Çıtak & Betül Kabalcı	
BÖLÜM 3	53
Küresel Isınma Perspektifinde Polenle r Ümmüşen Gökçe Gökçen & İsmühan Potoğlu Erkara	
BÖLÜM 4	67
Microarray Tabanlı Biyoinformatik Analiz ile Meme Kanseriinde Prognostik Hub Genlerin Tanımlanması Esen Çakmak	
BÖLÜM 6	83
Toprak Tuzluluğunun Bitki Fizyolojisi Üzerindeki Etkileri ve Adaptasyon Mekanizmaları Murat Olgun & Okan Sezer	
BÖLÜM 7	103
Su Baskını (Waterlogging) Stresi: Fizyolojik Mekanizmalar, Adaptasyon Yanıtları ve Tarımsal Yönetim Stratejileri Murat Olgun & Okan Sezer	
BÖLÜM 8	125
Meme Kanseriinin Moleküler Alt Tiplerinde Hedefe Yönelik Tedaviler İdil Çetin & Gizem Akman	
BÖLÜM 9	153
Sucul Bitkilerin Organik Gübre Olarak Değerlendirilmesine Genel Bir Bakış Murat Ardıc & Gökçe Gökçen	
BÖLÜM 10	171
Ani Hava Değişimlerinin Bitkiler Üzerine Etkileri Murat Ardıc & Gökçe Gökçen	

BÖLÜM 11	185
Asteraceae Familyasında Salgı Yapılarının Histokimyasal Özellikleri Şükran Öztürk & Öznur Ergen Akçin	
BÖLÜM 12	193
Kimyasal Hepatotoksisiteye Yönelik Deneysel Yaklaşımlar Neşe Eray Vuran	
BÖLÜM 13	209
Evrenin Gizemli Bileşeni: Karanlık Madde Emine Canan Günay Demirel	
BÖLÜM 14	229
Üçüncü Mertebeden Kesirli Kısmi Diferansiyel Denkleminin Tam Çözümü Mahmut Modanlı	
BÖLÜM 15	239
Analitik Kimyada Spektroskopik Yöntemler A. Hakan Aktaş	
BÖLÜM 16	249
Hücre Dışı Veziküller: Eksozomlar Pınar Öztopcu-Vatan & Fatma Betül Can	
BÖLÜM 17	265
Su Ekosistemlerinde Halofitik Vegetasyon Neslihan Erdoğan Balpınar	
BÖLÜM 18	279
Plastik Parıldak Dedektörler: Üretim Teknolojileri, Karakterizasyon Süreçleri ve Yerleştirme Stratejileri Kadri Özdemir	
BÖLÜM 19	293
Bitki Patojenlerinin Kontrolü için Çevre Dostu Enzimatik Yaklaşımlar: Mekanizmalar, Uygulamalar ve Gelecek Perspektifleri Nurcan Dedeoğlu & Pırıl Tekin	

BÖLÜM 20	319
İlaç Yeniden Konumlandırımda Enzim Hedefleme: Literatürde Göz Ardı Edilen Tuzaklar	
Can Yılmaz	
BÖLÜM 21	333
Gıda Kaynaklı İntoksikasyonlar: Botulizm	
Nesrin Çakıcı & Meltem Aşık	
BÖLÜM 22	347
Optik Aberasyonlar	
Firdevs Banu Özdemir	
BÖLÜM 23	359
Hücre Ölümleri ve Mekanizmaları	
Rabia Sezer & Muhammet Gaffaroğlu	
BÖLÜM 24	387
Akciğer Kanserinin Moleküler Mekanizması	
Berfin Güler & Muhammet Gaffaroğlu	
BÖLÜM 25	411
Kanatlı Eti Kompozisyonu, Üretim ve Tüketim Verilerinin Değerlendirilmesi	
Nesrin Çakıcı & Rabia Eroğlu	
BÖLÜM 26	425
Büyük Hadron Çarpıştırıcısı'nda Vektör Bozon Saçılma Süreçlerinde Jet Kinematığı ve Çok Değişkenli Analiz	
Kadri Özdemir	
BÖLÜM 27	439
Kanserde Enerji Metabolizması	
Şeker Dağ	
BÖLÜM 28	449
π-Köprü Türü ve Akseptör Uç İkamesinin TFA–DTP–BTA Tabanlı OLED Moleküllerinin Elektronik ve Fotofiziksel Özelliklerine Etkisi: Teorik Bir Çalışma	
Erhan Öztürk & Zeynep Şılan Turhan	

BÖLÜM 29.....	461

Markov Zincirlerinde Tersine Çevrilebilirlik ve Gibbs Örnekleyicisi

Murat Sağır & Vedat Sağlam

BÖLÜM 30.....	479

Nanotıp ve Kanser Tedavisindeki Uygulamaları

Leyla Rahmun & İbrahim Odeh & İrem Uluışık Yılmaz

BÖLÜM 1

Adli Entomolojideki Son Çalışmalar Üzerine

Lütfiye Genç¹

¹ Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü,
ORCID ID:0000-0002-0314-8858

GİRİŞ:

Entomoloji böcekleri inceleyen bilim dalıdır ve biyolojinin, çeşitli dallarında olduğu gibi entomolojinin de Tıbbi Entomoloji, Orman Entomolojisi, Ziraat Entomolojisi gibi çeşitli alt dalları bulunmakta olup Adli Entomolojide bunlardan birisidir. Adli Entomoloji, şüpheli ölümlerdeki cesetler üzerinde bulunan daha doğrusu cesetler üzerinde belli bir sıra ile görülen böcek türlerinin teşhis edilerek bu böceklerin yaşam evrelerinden ölüm zamanına ait bilgilerin edinildiği bilim dalıdır. Çin'den erken bir vaka raporu (13.yy) ve sonraki katkılar dışında böcekler ve diğer eklembacaklıların adli gösterge olarak ilk gözlemleri, disiplinin kurucu ortakları olarak kabul edilen Reinhard ve Hofmann tarafından 1880'lerin sonlarında Almanya ve Fransa'da yapılan toplu kazılar sırasında belgelenmişlerdir. İnsan ya da hayvanlar öldüğü zaman cesetlerinde fiziksel, kimyasal değişiklikler oluşur ve ceset çürürken çürüme zamanına bağlı olarak farklı böcekler cesetleri ziyaret eder ve cesedi kendi gelişimleri için kullanırlar. Cesetler üzerine gelen böcekler ekolojik özelliklerine göre Nekrofaj Türler, Predatör ve Parazit Türler, Omnivorlar ve Tesadüfi Türler olarak 4 gruba ayrılır (Smith, 1986). Nekrofaj türler ceset üzerinden beslenirler, predatör ve parazitik türler cesette bulunan böceklerin larva ve pupalarından beslenirler, omnivorlar hem çürümüş cesetten hemde ceset üzerindeki böceklerden beslenir, tesadüfi türler ise cesetle hiçbir bağlantısı olmayan kendi yaşam alanları etrafında dolanırken oraya tesadüfen gelen türlerdir. Cesetler üzerinde bulunan bu 4 kategorideki türler genellikle ve çoğunlukla farklı familyalara ait böcekler olmakla birlikte böcekler dışında diğer farklı hayvan grupları da bulunmaktadır. Cesedin üzerine ilk gelen nekrofaj böcekler ve bunların predatör yada parazitleri belirli bir sıra ve gelişim dönemlerine ait belirli zamanlarda ceset üzerine geldikleri için bu böceklerin gelişim evrelerinin süreleri ölümün zamanı hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Cesetler üzerinde tespit edilen böcek türlerinin teşhisi ile ölüm zamanı hakkında bilgi veren adli entomoloji çalışmaları çok sayıda bulunmaktadır. Bu derlemenin amacı özellikle son yıllarda adli entomoloji ile yapılmış çalışmalar hakkında bilgiler sunarak sadece böcek tür teşhisi ile olmayan, yine böceklerin farklı özelliklerini kullanarak yapılan çalışmalara yer vererek adli entomoloji çalışacaklara bir veri sunmaktır.

ADLİ ENTOMOLOJİ İLE İLGİLİ SON ÇALIŞMALAR;

Sanford (2016) tarafından, ABD Teksas, Harris Country de adli tıp ölüm soruşturmaları sırasında analiz edilen 203 adli entomoloji vakasının retrospektif bir analizi yapılmıştır. Bu vakalar mekânlarına göre sınıflandırılmıştır. Sıcaklığın mekânlarda önemli olduğu görülmüştür. Bazı sinek türlerinin iç mekânlar için, bazılarının ise dış mekânlar için önemli olduğu tespit edilmiştir. Bazı türlerin ise hem iç mekân hem de dış mekân için ortak olduğu tespit edilmiş olup bu türlerin toplama zamanları, olonizasyon süresi vs gibi özellikleri de verilerek listelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarının bölgeye ya da bölgeye yakın yerlerin

tür topluluklarındaki farklılıkların bilinmesi adına oldukça önemlidir. Ayrıca farklı olay yeri türlerinden adli entomoloji raporlarının hazırlanması ve yorumlanmasında olası belirsizlik kaynaklarının önemini vurgulamaktadır. Kökdener ve ark (2016), Samsun'da yaptıkları çalışmada adli önemi olan Calliphoridae türlerini belirlemek ve onların mevsimsel dağılımlarını incelemek için, ilin farklı üç bölgesinde bir yıl süre ile köpek karkasları üzerinde çalışmışlardır. Çalışma sonucunda Calliphoridae familyasına ait 4 tür belirlemişlerdir. Bu türler; *Lucillia sericata* (Meigen), *Chrysomya albiceps* (Wiedeman), *Calliphora vomitoria* (Linneus) ve *Calliphora vicina* (Robineau-Desvoidy) dir. Bu türler mevsimsel dağılımlarında farklılıklar göstermiş olduğundan bu sonuçların pratikte yararlı bilgiler sunacağı belirtilmiştir.

Ramos-Pastrana (2017) yaptığı çalışmada, Kolombiya'nın Caqueta kentindeki Andra Amazon bölgesinde adli vakada *Chrysoma albiceps* (Diptera:Calliphoridae) türüne dayalı ÖSA tahmini sağlamıştır. Çalışma sonucunda tahmini ölüm sonrası aralığın 229 saat (9,5 gün) sürdüğü belirtilmiştir. Mc Garryy ve ark (2017), yaptıkları çalışmada eklembacaklı istilasına uğramış, terkedilmiş veya istismara uğramış hayvan vakalarının bazen hayvan refahı yetkilileri tarafından veteriner hekimlerin dikkatine sunulması ve cezai ve hukuki işlemler için tam bir ölüm sonrası muayene gerekliliğinin doğduğunu belirtmişlerdir. Bu durumlarda, eklembacaklı yaşam döngüsü aşamalarının varlığı özellikle ölümden sonra ilk aktivite dalgalarını oluşturan et sinekleri için güvenilir adli belirteçler görevi gördüğünden entomoloji patologların araştırılması için önemli bir destek aracıdır. Bu çalışmada 2009-2014 yılları arasında Liverpool Üniversitesi Veterinerlik Fakültesine sevk edilen toplam 544 kadavradan 70'inde istila kanıtı görülmüştür ve bunun sonucunda rutin başvurular ve bireysel vakaların geniş kapsamı bağlamında geçerli olan uygulamalı entomoloji ilkelerinin ve ölümden bu zamana geçen minimum süreyi tahmin etmek için gerekli yaklaşımları açıklamışlardır.

Montenegro ve ark (2018), adli entomolojide özellikle tür tanımlanmasında morfolojik özellikleri belirlemedeki çok yönlülüğü ve mikroskobik inceleme ve moleküler analiz gibi yeni analitik araçlar gerektirmesi nedeniyle umut verici ve ilgi çekici olarak bulmuşlardır. Adli bilimlerde moleküler çağ ile ilgili olarak yeni teknolojiler cesedin ve ilgili kişilerin olası yer değiştirme yerlerini gösteren yeni ve umut verici bir moleküler araç olan nekrobiyota, şüpheli veya kayıp kişinin olası görünümünü fenotipik tanımlanması için analitik bir araç olarak fenotipleme, homozigot ikizlerde şüphelilerin tanımlanmasında epigenetik gibi araştırma alanlarının da uygulanabilir olduğunu belirtmişlerdir. Listos ve ark (2018), yaptıkları çalışmada köpek cesetleri üzerindeki *Calliphora vicina*'nın gelişim dönemlerini gözlemleyerek ölüm zamanını belirlemeye çalışmışlardır. Eklembacaklıların ardışıklığı, tür kompozisyonu ve belirli ayrışma aşamalarındaki indikatör böcekler insan ve hayvan cesetlerinde oldukça benzerdir. Elde edilen sonuçlar hayvan ölümünden bu yana geçen süre dikkate

alınarak değerlendirilmiştir. Ramos-Pastrana (2018) tarafından Kolombiya'nın Caqueta bölgesinde Floransa belediyesinin kırsal bir alanında kadavra ayrışması ile ilişkili eklem bacaklıların ardışıklığı izlenmiştir. Çalışma modeli olarak 3 domuz (*Sus scrofa*) kullanılmış. Böcek örneklenmesi ve karkasların ve çevre koşullarının izlenmesi her 5 saatte bir gerçekleştirilmiştir. Ölümden iskeletleşmeye kadar toplam geçen süre 545 saat (22, 7 gün) olmuştur. Toplam 30833 böcek bireyi toplanmış. Örnekler 9 takım , 46 familya, 9 cins ve 106 türe dağılmıştır. Diptera 23215 bireyle (%75,3) en bol olanı olarak belirlenmiş olup bunu sırasıyla, 3711 bireyle (%12) Coleoptera ve 3154 bireyle (%10,2) Hymenoptera izlemiştir. *Cochliomyia macellaria*, *Chrysoma albiceps*, *Hemilucilia semidiaphano* ve *Ophyra aenescens*'in olgunlaşmamış evreleri, doku tüketiminde ve ayrıştırma sürecinin hızlanmasında rol oynayan başlıca türler olarak belirlenmiştir. Karıncalar *Cheliomrymex* sp., *Camponotus* sp. ve *Dinaponera* sp. ile kın kanatlılar *Hister* sp., *Acylophonus* sp. ve *Philonthus* sp. nin varlığı nedeniyle koloni oluşturan türlerin yetiştirilmesi için yeterli dipter yumurta kütlesi elde etmek mümkün olmamıştır. Bu sonuçların Kolombiyanın Caqueta kentindeki And Amazonu kırsalında yapılan cezai soruşturmalarda ÖSA yı belirlemek için standart olarak kullanılmasının gerekliliği sonucuna varılmıştır. Salimi ve ark (2018) cesetler üzerindeki böceklerin toksikolojik analizlerinin adli soruşturmalarda önemli kayıtlar olduğunu belirttikleri çalışmalarında, karkas üzerindeki böceklerdeki morfin varlığın ve miktarını belirleyerek çürümüş karkaslarla karşılaştırmışlardır. Bortolini ve ark. (2018) tür tanımlamanın adli açıdan çok önemli olduğundan yola çıkarak yakın akraba türler arasındaki yaptıkları 13 farklı sinekte (ki adli entomolojide kullanılan türler) 4 gen bölgesi kullanarak moleküler tanı yapmak istemişlerdir. Bu türler arasında *Lucilia ceaser* ve *L. illustris* türleri için doğru olmadığı bu nedenle daha fazla DNA bölgeleri üzerinde çalışılması gerektiği sonucuna varmışlardır.

Korzzhova ve ark. (2019) tarafından farklı toprak tiplerine sahip bölgelerdeki hayvan cesetlerinde 3 takım ve 14 familyaya ait 34 tür tespit edilmiş olup, bunlar arasında Coeloptera (24 tür) ve Diptera (7 tür) baskın türler olarak kaydedilmiştir. Böcek nekrobiyontların tür kompozisyonu, farklı toprak tiplerine sahip bölgelerde birbirinden farklı olmamıştır. Tipik nekrobiyontlar (tüm böceklerin tür kompozisyonunun % 80'inden fazlası) Diptera oluşturmuş olup bunlar adli entomolojide son derece pratik öneme sahip olan böceklerdir. Çalışma sırasında tespit edilen bazı böcek türlerinin ise cesetlere gelen rastgele türler olduğu belirlenmiştir. Lecheta ve ark (2019) bir cesetten toplanan böceğin yaşının belirlenmesi, adli entomolojide minimum ölüm sonrası aralığın tahmin edilmesinde önemli bir unsur olduğunu belirtmişlerdir. Birikmiş derece-saat modelleri ile birlikte, larva ağırlığı ve uzunluğuna dayalı yaş tahmini bu amaç için en yaygın yöntemler arasındadır. *Sarconesia chlorogaster* diğer Calliphoridae türleri ile birlikte , Güney Amerika'da adli tıpta önemli bir türdür. Ancak *S. chlorogaster* larvalarının gelişim sırasındaki ağırlık ve uzunluklarını

analiz eden çalışmalar henüz yapılmamış olduğundan bu çalışmada farklı sıcaklıklardaki larvaların ağırlık ve uzunluklarına dayalı büyüme modelleri geliştirilerek ve her sıcaklık için ağırlık ve uzunluklarına dayanarak larvaların yaşını tahmin etmek için kullanılabilecek formüller sağlamaya çalışmışlardır. Larvalar 6 sıcaklıkta (10, 15, 20, 25, 30, 35) büyütülmüş ve beslenmeyi bırakana kadar tüm gelişimleri boyunca larva uzunluğu ve ağırlığının ölçümleri alınmıştır. Ölçümler için kolayca tekrarlanabilen ve erişimi zor olabilecek ekipmanlar gerektirmeyen metodolojiler kullanmaya çalışmışlar. Bu çalışmanın sonucunda, *S. chlorogaster*’in adli tıp uygulamalarındaki kullanımının tamamlayıcı geliştirici olduğu sonucuna varılmıştır. Langer ve ark (2019) adli vakalarda yaygın olarak kullanılan üflemleri sinek (Diptera :Calliphoridae) larvaları, gelişme hızları ve topluluk bileşimindeki ardışık değişiklikleri kullanarak ölüm sonrası aralıkları belirlemek için farklı bölgelerde çalışmalar yürütmüşlerdir. Bu verilerin ne kadar yaygın olarak uygulanabilir olduğunu bilmeyi amaçlamışlardır. Kentselleşmiş arazilerin farklı kentsel üflemleri sinek topluluklarına sahip olup olmadığını veya kentsel alanlardaki topluluk bileşiminin çevredeki habitat veya ekolojik bölgede bulunanın basit bir varyasyonu olup olmadığını incelemişlerdir. Karaciğer yemli tuzaklar kullanarak, Kanada genelinde 32 bölgeden 7272 sinek örneklemişler ve kentsel ve kırsal arazi örtüsü sınıflandırmalarını değerlendirmek için haritalama analizini kullanarak kentsel ve kırsal türlerin bolluğunu ve bileşimini karşılaştırmışlardır. Kanada genelinde kentsel alanlardaki üflemleri sinek topluluklarının benzer türlerden oluştuklarını ve yakındaki kırsal bölgelerde bulunanlardan farklı olduğunu belirtmişlerdir. Kırsal alanlarda tuzaklama ile kentsel alanlara kıyasla daha fazla sinek yakalanmıştır. Yakalanan 14 türden 8’i kentsel alanlarda yakalanmış, bunların %61’i *Cynomya cadaverina*, %14’ü *Phormia regina* ve %11’i *Lucilia sericata* olarak tespit edilmiştir. Kırsal alanlarda ise 14 türün tamamının yakalandığı, yakalan örneklerin %41’i *P. regina*, %21’i *C. cadaverina*, %10’u *Calliphora vomitoria* ve yalnızca %4’ü *L. sericata* olarak tespit edilmiştir. Bu veriler Kanada genelindeki benzer eğilimler göz önüne alındığında bölgesel çalışmaların kentsel alanlarda adli entomoloji uygulamaları için uygun olduğunu, ancak vahşi doğa veya kırsal alanlar için daha az uygun olduğunun göstergesi olarak belirlenmiştir. Chaves ve ark (2019) çalışmalarında iki domuz dokusunda, beyin ve barsakta dört farklı deneyde yetiştirilen *C. albiceps* ve *M. domestica*’nın bir arada bulunmasının etkilerini analiz etmişlerdir. Deney 1, aynı yaştaki larvalar arasındaki etkileşim, deney 2, *M. domestica* larvalarından 24 saat daha yaşlı *C. albiceps* larvaları arasındaki etkileşim, deney 3, *C. albiceps* larvalarından 24 saat daha yaşlı *M. domestica* larvaları arasındaki etkileşim, deney 4 ise her iki türün larvaları az miktarda yiyecek bulunan şişelerde birlikte yetiştirilmişlerdir. Larvaların ağırlığı, büyüme süresi ve imago çıkış sıklığı incelenmiştir. *C. albiceps*, test edilen çoğu koşulda *M. domestica*’dan daha iyi yanıt vermiştir. *C. albiceps* larvaları, saf kültürlerle (aynı türün larvaları) kıyasla karışık kültürlerde (*M. domestica* ile birlikte) daha iyi yanıt vermiştir. Buna karşılık *M. domestica* saf kültürlerde yetiştirildiğinde

daha iyi yanıt vermiştir. Her iki türde larvaları barsak dokusunda yetiştirildiğinde, aynı türün larvalarından 24 saat daha genç olduklarında, saf kültürlerdeki ilgili büyüme sürelerine kıyasla daha kısa büyüme süreleri göstermiştir. Sonuçlar trofik etkileşimlerin *C. albiceps*'in leşte başarılı bir şekilde kolonizasyonda önemli olduğunu doğrulamıştır. İki türün birarada bulunmasının, biyolojik bileşenlerinin değerlerinde değişikliklere neden olabileceği belirtilmiştir. Sonuçların iki türün leşteki biyolojisine ışık tutmaya da yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir. Silva ve ark (2019) adli entomolojide minimum postmortem interval (PMI min) tahmini genellikle bir ölüm yerinden kurtarılan en eski olgulaşmamış sineklere dayandığı bilgisinden yola çıkarak sinek olgulaşmamışlarının intrapuparial dönemde geçirdikleri sürenin tam yaşam döngülerinin %50'sinden fazlasını oluşturduğunu açıklamışlardır. Bu dönemin, süresinin doğru bir şekilde tahmin edilmesinin ÖSA min tahminlerini iyileştireceğini belirtmişlerdir. *Hemilucilia semidiaphana*, Curitiba şehrinde altı suç davasında bulunmuştur. Larva evrelerinin morfolojisi ve *H. semidiaphana*'nın gelişim hızı hakkında veriler olmasına rağmen, intrapuparial dönem araştırılmamıştır. Burada minimum ÖSA tahmin etmek için yararlı olabilecek *H. semidiaphana*'nın intrapuparial morfoloji değişimlerinin ayrıntılı yapısını sunmuşlardır. *H. semidiaphana*'nın intrapuparial dönemdeki örnekleri, 25°C veya 20 °C sıcaklık rejimlerine ayarlanmış inkübatörlerde yapay diyetle yetiştirilen yavrulardan elde edilmiştir. *H. semidiaphana*'nın pupaları, ergin çıkana kadar 3 ve 6 saatlik aralıklarla sabitlenmiştir. Örneklenen ergin olmayanların dış morfolojik özellikleri ışık mikroskobu kullanılarak analiz edilmiştir. *H. semidiaphana*'nın pupa dönemi analizinin, dokuzunun yaşa ilişkin bilgi sağladığı 21 özellik ortaya konmuştur. Bu dokuz özellik, gelişim süresini (25 °C 'de 144 saat ve 20 °C 'de 192 saat) daha küçük bölümlere ayırmıştır. Sağlanan gelişim verileri, zaman çizelgesiyle birlikte, türler arası karşılaştırmalar yapmanın yanı sıra *H. semidiaphana*'nın yaşını tahmin etmek içinde pratik bir yol sağlayıcısı olarak belirlenmiştir. Leong ve ark (2019) karıncaların yalnızca belirli habitat tipleriyle güçlü bir şekilde ilişkilendirilmekle kalmayıp aynı zamanda leşlerde ve dolayısıyla suç mahallerinde de bulunabilen bir grup olmasından dolayı çalışmalarında Tayvan'daki nekrofil karıncalarla ilgili bir araştırma yürütmüşler ve ilk kez bir ön tür kontrol listesi sağlamışlardır. Bu çalışmanın amacını öncelikle adli öneme sahip Tayvan karınca türleri hakkında bilgi sunmak olarak ifade etmişlerdir. Tayvan'daki geniş ölçekli bölgelerden 26 cinse ait 50 karınca türü, domuz karaciğeri yemi ve çukur tuzaklarının birleşimi kullanılarak toplanmış ve 71 cinse ait 288 türden oluşan, bilinen Tayvan karınca faunasının içinde Tayvan nekrofil karıncaların sayısı 33 cinse ait 55 tür olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada bulunan 17 tür genellikle yemlere hakim olan gezgin ve potansiyel olarak egzotik olan türlerdir. Çukur tuzakların kullanımı, leşten elle toplamaya kıyasla toplanan karıncaların çeşitliliğini artırarak yararlı veriler eklenmiştir. Bu nekrofil karıncaların, leşlerin ayrışmasında önemli roller oynayabileceği ve belirli karıncalar belirli habitat tiplerinde daha yaygın olduğundan suç mahallerinin

yeniden yapılandırılmasında faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır. Bu kontrol listesi ve bu karıncaların habitat bilgileri Tayvan'da karıncaları adli entomoloji alanına uygulayan ilk kapsamlı veri olma potansiyeline sahip bir çalışma olarak sunulmuştur. Sim ve Zuha (2019), böcek türlerini ayırt edebilen geometrik morfometrik yöntemlerin partikliğinin göz önüne alındığında, bu uygulamanın sefalofaringeal iskelete dayalı üfürük sineği larvasının büyümesinin analizinde gerçekleştirilmesinin uygun olabileceğini düşünmüşlerdir. Adli entomolojide sefalofaringeal iskelet tür tanımlanmasında önemli bir rol oynamasına rağmen ancak bu bölümün morfometrik bilgileri sınırlı olarak kalmıştır. Araştırmacılar çalışmalarında *Chrysomya megacephala* 'yı doğal koşullarda iki çalışma tekrarı halinde yetiştirmişler ve örneklemeleri sabit günlük aralıklarla yapmışlardır. Sefalofaringeal iskeletler larvalardan çıkarılmış ve cam slaytlara yerleştirilmiştir. Örneklerden görüntüler elde edilmiştir. *C. megacephala* sefalofaringeal üzerinde beş tane referans noktasının belirlenmesine dayalı olarak bir yazılım ile sayısallaştırılmış ve geometrik morfometrik analiz yapılmıştır. Bu analizin değerlendirilmeleri, ağırlık merkezi boyut ölçümleri, sınır noktalarının yer değiştirmelerinin görselleştirilmesi, kanonik değişken analizi kullanılarak göreceli sınır noktalarının sınıflandırılması ve ontogenetik allometri belirlemesine dayanıyordu. Bulgular ağırlık merkezi boyutu gelişim süresiyle güçlü bir şekilde ilişkili ve günlük aralıklar arasında önemli ölçüde farklı olarak sonuçlanmıştır. Procrustes koordinatları ve ağırlık merkezi boyutu üzerinde çok değişkenli regresyona dayalı ontogenetik allometrik etkisinin önemli olduğu ve buda şeklin büyümeden etkilendiğinin göstergesi olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar türler arasında ayırım yapmanın yanı sıra, geometrik morfometrik yöntemlerin, adli entomolojide yararlı olabilecek sefalofaringeal iskeletlere dayalı larva büyümesini görselleştirmek için pratik olarak yararlı olabileceğini göstermiştir.

Meira ve ark (2020) tarafından Brezilya'da adli entomoloji üzerine yapılan bir çok çalışmada, hayvan modellerinde sineklerin aktivitesi ve ardışıklığı analiz edilmiştir. İnsan cesetlerine ait veriler her zaman izole vakalar halinde toplanıp değerlendirildiği bilgisinden dolayı bu çalışma Brezilya'nın kuzeydoğusunda, yüksek cinayet oranlarına maruz kalan bir bölge olan Rio Grande do Norte Eyaleti Teknik-Bilimsel Ceza Uzmanlığı Enstitüsü (ITEP-RN) tarafından incelenen suç mahalleriyle ilişkili böcek türlerini listelemeyi amaçlamıştır. Toplamda 10 vaka incelenmiş olup , bunların %50'sini çürümenin başlangıç aşamasındaki cesetler oluşturmuştur. İncelenen cesetlerde Diptera, Coleoptera ve Hymenoptera takımlarına ait türler kolonize olmuştur. Diptera takımının toplam böceklerin %96'sını temsil ettiği görülmüş olup temsil edilen türler şunlardır; *Chrysomya albiceps* , *C. megacephala*, *C. putoria*, *Cochliomyia macellaria* (Calliphoridae), *Musca domestica* (Muscidae) ve Sarcophagidae familyasından türü teşhis edilemeyen dişi bireyler. Böcekler arasında Coleoptera'dan *Dermestes maculatus*, *Necrobia rufipes* ve *Onthophagus* sp. ile Tenebrionidae ve Histeridae

familyalarından teşhis edilmeyen örnekler kaydedilmiştir. Ayrıca *Ectatomma* sp. (Formicidae) 'ye ait örneklerde kayıt altına alınmıştır. Rio Grande do Norte eyaletinin yüksek bir cinayet oranına sahip olduğu ve son ceset çalışmasının on yıldan uzun bir süre önce yapıldığı gözönüne alındığında, bu kayıtların ceset ayrışması ile ilişkili türlerin listesini güncellediği ve Kuzeydoğu bölgesindeki adli entomolojinin güçlendirilmesine katkı sağladığı belirtilmiştir. Olatubi ve Muse (2020) çalışmalarında taze ve çürümüş karaciğerin , *Chrysomya chloropyga*'nın üreme davranışları üzerine etkisini karşılaştırarak tek bir kadavra üzerinde birden fazla generasyon oluşması olasılığını belirlemişlerdir. Yumurtadan ergin bireylere kadar geçen toplam gelişme süresi, taze ve çürümüş karaciğerle beslenen sineklerde sırasıyla 8,75 ve 8.50 gün olmuş ve birbirinden anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Cinsiyet oranı (erkek:dişi) her iki beslenme biçiminde de 1:1 olmuştur. Taze ve çürümüş karaciğerle beslenen ergin bireylerin hayatta kalma oranlarında anlamlı bir fark bulunmuştur . Taze ve çürümüş karaciğerle beslenen sineklerin yaşam süreleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Taze ve çürümüş karaciğerde ilk yumurtlama yaşı, sırasıyla 15,00 ve 7,25 gün olmuştur. Taze karaciğerle beslenen sineklerde kaydedilen 175,6 yumurtanın doğurganlığı, parçalanmış karaciğerle beslenen sineklerin (200,8 yumurta) doğurganlığından anlamlı derecede farklılık göstermemiştir . Her iki diyetle beslenen erkek ve dişi sineklerin ortalama ağırlıkları, yalnızca birinci günden onuncu güne kadar artmıştır. Ancak maruziyet süresi boyunca birbirlerinden anlamlı derecede farklılık göstermemiştir. Protein konsantrasyonu 0-25 günlükken taze karaciğerle beslenen dişilerde ayrıştırılmış karaciğerle beslenenlere kıyasla önemli ölçüde yüksek olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak ayrıştırılmış karaciğer *C. chloropyga* 'nın üremesini desteklemede taze karaciğer kadar etkili olmuştur ve ayrıştırılmış karaciğerde daha iyi bir performans göstermiştir. Çalışma ayrıca büyük bir kadavrada birden fazla nesil sinek bulunduğunun güçlü bir göstergesi olarak ta önemli veri sunmuştur. Odo ve ark (2020) çalışmalarında 10 Aralık 2017 ile 10 Şubat 2018 tarihleri arasında Wari şehrinde kuru sezonda domuz leşlerinde bulunan eklembacaklıları incelemişlerdir. Üç domuz öldürülmüş ve 60 gün boyunca ayrışmaları izlenmiştir. Eklembacaklılar süpürme ağıları, fırçalar, elle toplama ve çukur tuzakları yardımıyla toplanırken çürüyen domuz leşlerinin altındaki toprak ilk hafta günde iki kez ve kalan haftalarda günde bir kez kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Çeşitli analiz yöntemleri kullanılarak ayrışmanın her aşamasındaki eklembacaklıların frekanslarını göstermek için çeşitli grafikler çizilmiştir. Çalışmanın sonucunda 5 özel çürüme aşaması görülmüştür. Bu çürüme aşamaları taze (başlangıç), şişme, aktif çürüme, ileri çürüme ve kuru çürüme (kuruma) olarak ayrılmıştır. Taze aşama 2 ile en kısa günü alırken kuru çürüme 41 ile en uzun günü almıştır. Toplam 1495 eklembacaklı toplanmış olup taze aşamada tespit edilen 244 eklembacaklının 213' ü dipter, 19'u hymenopter ve 12'si ise coleopter, şişme aşamasında toplam 273 eklembacaklının 223'ü dipter, 21'i hymenopter ve 29'u coleopter , aktif çürüme aşamasında toplam 437

eklembacaklının 333'ü dipter, 29'u hymenopter, 75'i colepoter, ileri çürüme aşamasındaki 438 eklembacaklının 225'i dipter, 30'u hymenopter 9'u coleopter olurken kuru çürüme aşamasında sadece 195 eklembacaklı kaydedilmiş olup bunların 96'si dipter, 21'i hymenopter ve 78'i coleopter olarak belirlenmiştir. Cesetlerde tespit edilen coleopter ve dipterlerin üremesi için domuz leşlerinin kullanması nedeni ile ölümden sonraki zamanın tahmininde kullanılabileceği ve bu nedenle de büyük öneme sahip oldukları belirtilmiştir. Ayrıca kaydedilen hymenopterlerin leşlerdeki durumlarının ölüm zamanının belirlenmesine yardımcı olacağı konusunda büyük öneme sahip olabileceği belirtilmiştir. Abajue ve Ewuim (2020) bir kadavra üzerinde bulunan dipter larvalarının ölüm zamanını tahmin etmek için kullanılabileceğini ancak ölümün zehirlenme sonucu olması durumunda bu verinin yanlış olabileceğini ifade etmişlerdir. Çalışmalarında çinko fosfürle zehirlenmiş ve boğulmuş domuzların (*Sus scrofa*) ayrışması değerlendirilmiştir. Yağmurlu mevsimde bir ormana bırakılmış ve kurak mevsimde Nijerya'nın Awka kentinde tekrarlanmıştır. Domuz kadavralarının ayrışma süresi ve çürüme aşamaları kaydedilmiştir. Kadavralar üzerinde bulunan larvalar toplanmış ve erginliğe kadar yetiştirilip teşhis edilmiştir. Aynı larva örnekleri atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile çinko ve fosfor kalıntıları açısından değerlendirilmiştir. Her iki domuz kadavrasında sırasıyla yağmurlu ve kurak mevsimlerde 10-14 gün içinde tamamen ayrılmıştır. Kadavralar üzerinde ardışık bir düzende üç dipter familyasının görünümü ve çıkışı gözlemlenmiştir. Zehirli cesetlerden alınan larvalarda çinko ve fosfor kalıntıları tespit edilirken boğulmuş cesetlerden alınan larvalarda çinko ve fosfor kalıntıları tespit edilmemiştir. Tespit edilen üç dipter familyası şüpheli bir ölümün geçen zamanının tahmini için adli entomolojide değerli bir araç olarak önerilmiş ve dipter cesetlerinde toksikolojik analizler için yararlı olabileceği de önerilmiştir. Molina ve ark. (2020), *Thanatophilus* cinsine ait Afrika, Amerika, Asya ve Avrupa' nın ılıman bölgelerinde adli entomoloji için büyük potansiyele sahip önemli bir nekrofag böceklerden birisi olan *Thanatophilus sinuatus*'un gelişim modellemesi çalışmasında; yedi farklı sabit sıcaklıkta yetiştirilerek her bir gelişim evresi (yumurta, üç larva dönemi ve pupa) için gelişim süresi ölçülmüştür. Sıcaklık-cinsiyet etkisi test edilerek cezai soruşturmalarda ölüm sonrası aralık tahmini için kullanılmak üzere termal toplama sabitlerini hesaplamışlardır. Carneiro ve ark (2020) adli soruşturmalarda ÖSA tahmin için kullanılan ve adli entomoloji için çok önemli bir tür olan *Chrysoma megacephala* (Fab. 1794) (Diptera:Calliphoridae) nin gece yumurtlaması hakkında bazı şüphelerin olduğu ve bu durumunda ÖSA hesaplanmasında hatalara yol açabileceği düşüncesinden yola çıkarak bu türün gece yumurtlama davranışını izlemeyi amaçlamışlardır. Her biri 5 erkek 5 dişi (n=100) içeren 10 kafes, bir davlumbazda tutulmuş ve on bir ardışık saat boyunca tamamen karanlığa veya yapay ışığa maruz bırakılmıştır. Dişilerin yumurtalarını, kafes başına 20 gr tavuk taşılığı substratına bırakıp bırakmadığını belirlemek için iki doğrulama yapılmıştır. İlk doğrulama gece deneylerinde akşam 9:00da, gündüz deneylerinde

ise sabah 9:00 da gerçekleşmiştir. İkinci doğrulama gece deneylerinde sabah 05:00'te , gündüz deneylerinde ise akşam 17:00'da gerçekleştirilmiştir. Her deney 5 gün sürmüştür. *Chrysoma megacephala*, yapay ışık altında ve tamamen karanlıkta geceleri yumurta bırakmış olup ancak yumurta sayısı, karanlık koşullarda ve doğal ışık altında yapılan gündüz deneyleriyle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük olarak belirlenmiştir. Yumurtlamanın ortalama sıcaklığın yaklaşık 25 °C (± 2 °C) ve bağıl nemin yaklaşık %73 (± 6) olduğu zamanlarda gerçekleştiği görülmüştür. Gece yumurtlamasıda gözardı edilmemesi gereken bir olasılık olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle bu konu hakkında gelecekte deneylerin yapılması önerilmiştir.

Gruszka ve Matuszewski (2021) ölüm sonrası aralığı (PMI: ÖSA) tahmin etmek için sıklıkla kullanılan böcek larva ve pupalarının gelişimlerine etki eden faktörleri çalışarak adli entomolojide kullanışlı olup olmadığını araştırmışlardır. alışmalarında *Necrodes littoralis* (L, 1758) türünün tek tek ve toplu halde yetiştirilmelerinin böcek ölüm oranlarına etkilerini araştırmışlardır. alışmalarının sonucunda böceklerin bireysel olarak ve toplu olarak yetiştirilmelerinin böceklerin gelişme sürelerine ve hatta bazı durumlarda vücut büyüklüklerine farklı etki yaptığını gözlemlemişlerdir. Elde edilen bulgular sonucunda, bireysel ve kümelenmenin ölüm oranını etkilediği anlaşıldığından adli entomolojide bu durumunda göz önünde bulundurulmasının ÖSA aralık için çok önemli olduğunu ifade etmişlerdir. Boudreau ve Moreau (2021), böcek larva aşamalarının gelişimini ve kadavralardaki böcek süksesyoununun ilerlemesini etkileyen parametrelerin çoğu üzerindeki yaygın etkilerine rağmen uzaysal ölçek etkilerinin adli entomolojide çok az dikkate alındığı düşüncesinden dolayı, Kanada'nın New Bruswick kentindeki bir bölgede önemli bir adli takson olan Calliphoridae'nin mekânsal dinamiklerini belgelemek için çeşitli yöntemler kullanmışlardır. Ve Calliphoridae'nin mekânsal dinamiklerinin türler arasında farklılıklar gösterdiğini, bazı türlerin güçlü bölgesel toplanma gösterdiğini bazılarının ise göstermediğini belirtmişlerdir. Bu sonuca göre Calliphoridae'nin mekânsal dinamiklerinin adli entomolojide kullanılması gerektiğini önermişlerdir. Marchiori (2021), tarafından yapılan çalışmada kadavralarda bulunan entomofaunanın adli entomoloji açısından değerlendirilmenin yanında kriminal soruşturma, Mediko-hukuk entomolojisi, ölen kişinin kimliği, vücut hareketi, toksin veya uyuşturucu kullanımı, olay yeri depolanan ürünler, uyuşturucu kaçakçılığı, kötü muameleye ek olarak entomolojinin bu bilgilere nasıl yardımcı olabildiği anlatılmıştır. Jose ve Pozo (2021) alışmalarında kadavra dokularında veya kalıntılarında ilaç ve toksin varlığını belirlemek için kadavralarda bulunan böceklerle toksikolojik analizler uygulanmasına odaklanmışlardır. Çalışmanın sonucunda, kadavra üzerindeki böceklerden toksinlerin ve ilaçların güvenli bir şekilde analiz edilmesinin sağlandığını görmüş olmakla birlikte bölgesel düzeyde doğruluğunun ve kullanışlılığının daha iyi araştırılmasının gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Aynı zamanda küresel düzeyde su

ve yangın senaryolarındaki entomotoksikolojik araştırmaların yanı sıra iklim değişikliğinin entomofauna üzerindeki etkisi ve bunun farklı türlerin toksikolojik analizi üzerindeki ayrıntılı bir şekilde genişletilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. El-Kassem Bosly (2021), Calliphoridae familyasından ve adli entomolojik önemi olan *Chrysoma albiceps* (Wiedeman, 1819)'un minumum ve maksimum ÖSA'nın belirlenmesinin rolünde larvaların gelişim evrelerine dayanarak tahmin edilmesinin değerlendirilmesi için yaptığı çalışmada, gelişim aşamalarının süreleri ile yetiştirilme sıcaklıkları arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Böceklerin biyolojik özelliklerinin belirlenmesinin adli entomoloji için ekonomik olarak uygulanabilir ve böcek kanıtlarının değerlendirilmesi için önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Lutz ve ark (2021), böceklerin adli entomolojideki önemlerini değerlendirmek üzere 20 yıllık yasal soruştırmalardaki böcekler ait bilgileri değerlendirmek üzere hazırladıkları çalışmaları, 139 entomolojik raporun dahil olduğu böceklerle ilişkili 949 vakayı değerlendirmişler ve böcek kanıtlarının önemine vurgu yapmışlardır. Yaz aylarında yüksek sayıda, soğuk mevsimde düşük sayıda vaka ile birlikte cesetlerin %78,5 kadarı yıl veya aydan bağımsız olarak iç mekânlarda bulunmuştur. ÖSA bilgisinin mevcut olduğu vakaların %80 inden fazlasının (n:704) varsayılan ÖSA sı 1 ile 21 gün arasında değişmektedir. Bu süre entomolojik kanıtların güne özgü bir ÖSA'nın tahminini sağlayabileceği süredir. Böceklerin tür düzeyinde tespit edildiği durumlarda (n:279) çoğu ceset bir ve iki tür tarafından istila edilmiş olup 10 farklı tür tespit edilmiştir. Genel olarak toplam 55 böcek türü bulunmuştur. En bol bulunan taksonların biyolojisi, aktiviteleri ve dağılımı hakkında bilgiler verilmiş olup 6 aya kadar farklı ÖSA süreleri tahmin eden 5 vaka görülmüştür. Adli entomolojinin kanıtlanmış önemine ve bilimsel gelişimine rağmen böcekler adli vaka çalışmalarımda halen nadir bir araç olarak değerlendirilmektedir. Bunun başlıca nedenleri farkındalık eksikliği ve bir adli entomoloğun çok geç katılımı olarak görülmektedir. Cruz ve ark (2021), Kuzeydoğu Brezilya'daki şehirlerin, çözölememiş cinayetlerin aşırı oranlarına maruz kaldığını ve bu durumun polis çalışmalarımda adli entomoloji gibi yenilikçi prosedürleri teşvik etmesi gerektiği fikrini savunmuşlardır. Çalışmalarımda Kuzeydoğu Brezilya'da yüksek cinayet oranlarına maruz kalan bir şehirde leşle ilişkilendirilen nekrofag böcekler araştırılmıştır. Deneyler, Pernambuco Eyaleti, Recife'de bulunan yağmur ormanının bir kısmında gerçekteştirilmiştir. İki domuz karkası model olarak kullanılmış olup biri yağmurlu diğeri kuru mevsimde kullanılmıştır. Yetişkinlerin toplanması, karkaslar tamamen iskeletleşene kadar günlük olarak yapılmıştır. Calliphoridae, Muscidae, Sarcophagidae, Fanniidae, Phoridae, Anthomyiidae ve Stratiomyidae familyalarından en az 32 dipter türü kaydedilmiştir. Bunlardan bazıları daha önce kadvralar üzerinde kaydedilmiş türler olmakla birlikte daha önce kaydedilmeyen türlerde bulunmuştur. Ayrışmanın tüm aşamasında yüksek bir Diptera türü zenginliği kaydedilmiştir. Çoğu türün yaygınlığında güçlü bir örtüşme gözlemlenmiş olup iki tür bolluk açasından öne çıkmıştır. *Ophyra chalcogaster* (Muscidae) ve *Chrysoma albiceps* (Calliphoridae). *Hemilucilia*

semidiaphana (Calliphoridae)'nin yaygınlığı, düşük antropojenik etkiye maruz kalan orman parçalarını tercih ettiğini doğruluyor gibi görüldüğünden çalışma sonucunda elde edilen verilerin bölgedeki adli açıdan önemli türlerin coğrafi dağılımı hakkındaki bilgilerin genişletilmesine ve istilacı *Chrysomya* türlerinin ormanlık alanlarda hızla yayıldığı bilgisini açığa çıkartmıştır. Maisonhaute ve Forbes, (2021), Ağustos 2019 ile Nisan 2020 arasında yaptıkları laboratuvar deneyleri ve saha gözlemleri sonucunda, zıpzip sineklerinin (Diptera:Piophilidae) kışı larva olarak geçirdiğini ve muhtemelen Kanada, Quebec'te zorunlu bir kış diyapozu sergilediğini göstermişlerdir. Diyapoz yaz sonunda ve sonbaharda leşten toplandıktan sonra laboratuvarında çok az sayıda erginin ortaya çıkması, larvaların toprağın derinlerine göç etmesi ve larvaların kış boyunca leş içinde, tekrar aktif hale gelip pupa evresine başlayana kadar kalmasıyla doğrulanmıştır. Araştırmacılar gözlemlerinin Kuzey Amerika'da bir hayvan leşi içinde zıpzip sinek larvalarının kışı geçirmesine ilişkin ilk raporu temsil ettiğini belirtmişlerdi. Ayrıca bir vücutta zıpzip sinek larvalarının varlığını kullanarak ölümden bu yana geçen süreyi tahmin etmek için adli entomolojide kış diyapozunun dikkate alınmasının gerekli bir durum olduğu ifade edilmiştir. Amendt ve ark (2021), ceset üzerinde gelişen nekrofag sineklerin olgunlaşmamış evresinin yaşının hesaplanmasıyla ölümden bu yana geçen sürenin belirlenmesinde önemli olduğunu belirtmişler ve sıcaklığa ve ilk kolonileşen sinek dalgasının türüne bağlı olarak bu sürenin yaklaşık 2-4 hafta ile sınırlı olduğunu belirtmişlerdir. Ölü beden üzerinde gelişen ergin sineklerin yaşının eklenmesi ceset bir binada veya kapalı bir alanda olduğunda bu süreyi birkaç haftaya uzatabilir. Ancak ergin sineklerin yaşını doğru bir şekilde tahmin etme teknikleri halen başlangıç aşamasında olup yeterince doğrulanmamıştır. Bu nedenle çalışmalarında, yumurtalık gelişimi, pteridin miktarı, kanat hasarı derecesi, kütiküler hidrokarbon desenlerindeki değişiklik, ve kütiküladaki artan büyüme katmanlarını değerlendirerek sineklerin yaşlanmasını analiz etme konusundaki mevcut durum gözden geçirilmiştir. Gen ve protein ekspresyon düzeylerine dayalı yaşa özgü moleküler profillerin kullanımı ve kızılötesi spektroskopisinin uygulanması da dahil olmak üzere yeni yaklaşımları tanıtmışlar ve bu yöntemlerinde adli entomoloji açısından kullanılabilirliğini tartışmışlardır. Ölümden bu yana geçen minimum sürenin tahmini, adli entomolojinin en temel uygulamalarından biri olduğu için bunun ceset üzerinde gelişen nekrofag sineklerin olgunlaşmamış evresinin yaşının hesaplanmasıyla yapılabileceğini belirtmişlerdir. Odo ve Iloba (2021) Warri şehrinde domuz leşlerinden topladıkları eklembacaklıların veri tabanını 10 Haziran- 10 Ağustos 2017 tarihleri arasında incelemişlerdir. Leş ayrışmasını sırasıyla, taze, şişme, aktif çürüme, ileri çürüme ve kuru çürüme olmak üzere 5 aşamada incelemişlerdir. Çalışmada Diptera, Coleoptera ve Hymenoptera takımlarında 10 familyaya ait türler toplanmıştır. Taze aşamada 233 böcek, şişme aşamasında 324 böcek, aktif çürüme aşamasında 328 böcek, ileri çürüme aşamasında 405 böcek ve kuru çürüme aşamasında ise sadece 158 böcek kaydedilmiştir. Baskınlık

indeksi kuru çürüme aşamasında yüksek (0,009) iken şişme, aktif çürüme ve ileri çürüme aşamalarında düşük (0,006) olmuştur. Shannon-Wiener indeksi (H) ileri çürüme aşamasında yüksek (2,91) iken kuru çürüme aşamasında düşük olmuştur (2,52). Diptera ve Coleoptera takımından böcekler leşleri beslenme ve yumurtlama için kullandıkları ve ölüm sonrası aralığın tahmininde kullanılabildikleri için adli açıdan daha önemli olarak değerlendirilmiş olup Hymenoptera takımının ise leşleri yaşam alanlarının bir uzantısı ve nekrofag gruplara parazitoit ve yırtıcı zemin olarak kullandıklarını belirtmişlerdir. Çalışma sonucunda araştırmacılar, Wari ve çevresindeki adli açıdan önemli eklem bacaklılar için bir veri tabanı oluşturmak amacıyla farklı hayvan modelleri kullanarak farklı mevsimlerde daha fazla çalışma yapılması gerektiğini savunmuşlardır. Hall 2021, adli bilimin entomoloji gibi alanda araştırma ve vaka çalışması arasında yakın ve karşılıklı olarak faydalı bir ilişki olması gerektiğini belirtmiştir. Ancak araştırma ve vaka çalışması, araştırmanın tekrarlanan, sıkı bir şekilde kontrol edilen bazen ezoterik yönlerinden, vaka çalışmasının çok bireysel, bazen kaotik ve yıkıcı ancak oldukça uygulanabilir yönlerine kadar oldukça farklı zorlukları içerdiklerini belirtmişlerdir. İdeal olarak vaka çalışması olay yerinde böcek ve iklim kanıtlarını toplayacak ve bu verilerin eksiksiz bir analizine dayanarak sağlam bir bilirkişi ifadesi hazırlayacak bir adli entomoloğun tam katılımını içermektedir. Ne yazık ki eğer toplanırsa örneklerin kötü korunduğu, mevcut tüm kadavra faunasını temsil etmediği ve olaydan aylar veya yıllar sonra yerel sıcaklık verileri olmadan entomoloğa sunulduğu durumlarında olabileceği ifade edilmiştir. Araştırmalar yayınlar ve atıf indeksleri aracılığıyla tanınırken vaka çalışmaları ve ilgili bilirkişi ifadeleri akademik bir ortamda dikkate alınmaz ancak olumlu toplumsal etkileri ve öğretim ve kamuoyu katılımının bir çok başka faydasının olacağı belirtilmiştir. Moreau (2021), deneysellik ile mahkeme süreci arasındaki boşluğu kapatmak için adli entomoloji ve diğer adli bilimlerdeki çalışmaların nitelikli olasılıklı çıkarımlar üretmek için bir dizi kurala uymaları gerektiğini belirtmiştir. Bu kurallar ana örnek olarak ayrışan bir substrat üzerinde böceklerin ardışık çalışmaları ile örneklendirilmişlerdir. Ardından ardışık verilerle ilişkili sorunları çözmek için bilimsel literatürde kullanılan yaklaşımların incelenmesi gerektiği ifade edilmiştir. Son olarak kötü araştırma yöntemleri ,kullanılan istatistiksel prosedürleri kötüye kullanan adli çalışmaların yayınlanmasını ve nihayetinde mahkemede kullanılmasını önlemek için bilimsel editörlere, hakemlere ve akademik danışmanlara bazı tavsiyelerde bulunulmuştur. Le Blanch (2021), Küçük yem tuzaklarının erken kolonize olan nekrofag dipter türlerini örneklemek ve bilgi edinmek için harcanan zaman ve enerjiyi azaltmak için yeni bir yaklaşım olarak adli entomolojide kullanılmaya başlandığını belirtmiştir. Bu tuzakların tüm karkasların yerine geçebileceği yönündeki literatürde ileri sürülen hipotezi test etmek için evcil domuz karkaslarını ziyaret eden ve kolonize olan dipter topluluklarını ve domuz karaciğeri ile yemlenmiş küçük tuzakları eş zamanlı olarak belgelemişlerdir. Sonuçta küçük yem tuzaklarında ve karkaslarda Diptera türlerinin bulunuşunun ve topluluk kompozisyonunun farklı olduğunu ancak

yalnızca domuz karkaslarının karşılaştırıldığında benzer olduğunu göstermiştir. Bu sonuçların diğer çürüten substratlardaki böcek kolonizasyonunu inceleyen literatür ile uyumlu olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmanın sonucunda küçük yem tuzaklarının belli bir alandaki nekrofag Diptera topluluklarını belgelemek için yararlı araçlar olsa bile bu tuzaklarla elde edilen verilerin mahkeme duruşmalarına dahil edilmesi sırasında dikkatli olunması gerektiğide önerilmiştir. Kotze ve ark (2021) entomolojik kanıtları analiz eden adli tıp uygulayıcılarının bulgularını hukuk uygulayıcılarına sunarken özellikle böcek yaşını tanımlamak için kullanılan terminoloji, bunun kalıntıların kolonizasyon süresi için ne anlama geldiği ve yapılan tahminlerin sınırlamaları açısından çok sayıda zorlukla karşı karşıya kaldıklarını belirtmişlerdir. Farklı ülkelerdeki farklı yasal gereklilikler nedeni ile hazırlanan entomolojik vaka raporu için standart bir format veya bir vaka raporunda gerekli, isteğe bağlı veya gereksiz olan bölümlere ilişkin herhangi bir kılavuz bulunmamaktadır. Araştırmacılar bu makalede entomolojik bir vaka raporu taslağı hazırlarken dikkate alınması gereken bölümleri önermişlerdir. Entomolojik kanıtların analiz edildiği ve her kriterin sınırlamaları tartışılmıştır. Ulusal mevzuat farklılıkları nedeniyle küresel, standart bir entomolojik vaka raporu kavramına ulaşmak imkansızdır ancak uygulayıcının ihtiyaçlarına göre uyarlanabilen ve değiştirilebilen temel şablonlar önermişlerdir. Ayrıca tartışma oldukça ayrıntılı olmasına rağmen, uluslararasıdaki tüm farklılıkları yakalamanın mümkün olmadığını ve ilk kez vaka çalışması başlatanların nihai bir rapor oluşturmadan önce laboratuvar veya ulusal gereklilikleri karşılayan eksiksiz bir rapor oluşturulmasını sağlamak için kendi ulusları veya bölgelerindeki diğer çalışan adli entomologlar veya meslek birlikleriyle etkileşime girmelerinin önemini açıklamışlardır. Herrera ve ark (2021) yarı kontrollü laboratuvar koşullarında *Chrysoma rufifaces*'in (Diptera : Calliphoridae) yaşam döngüsü çalışmasında ergin Calliphoridae sinekleri ve karkaslardan toplanan olgunlaşmamış evreleri, özellikle bir ceseti kolonize eden ilk cinslerden biri olan *Chrysoma* cinsinin ÖSA yı tahmin etmek için adli araştırmalarda kanıt olarak kullanılmıştır. *Chrysoma rufifaces* (Macquarte 1842), kadavra kalıntılarında ortaya çıkması nedeniyle adli entomoloji çalışmalarında temel bir rol oynar. Bu nedenle *C. rufifaces*'in biyoloji döngüsünü yarı kontrollü laboratuvar koşulları altında belirlemişlerdir. $29,76 \pm 3,22$ °C'lik kontrolsüz ortalama dalgalanan sıcaklık, $48,91 \pm 11,13$ lük kontrolsüz ortalama dalgalanan nem ve 12/12 lik kontrollü fotoperiyot. *C. rufifaces*'in yumurtlamadan ergin çıkışına kadar geçen toplam süresinin 6,5 gün olduğunu tespit etmişlerdir. Yumurtaların çatlaması yumurtlamadan sonra 12 saat sürmüştür. Larva evresinin tamamlanması 60 saat sürmüştür. (1.evre = 12 saat, 2.evre = 24 saat, beslenme sonrası evre 3. Evre= 12 saat) . Pupa evresi 84 saat sürmüştür. Tütün biyolojik döngüsünü tamamlamak için toplam 4642,8 ($\pm 4,59$) kümülatif derece –saate ihtiyacı olduğu sonucuna varılmıştır. Essarras ve ark (2021) Rottnest Adasında çürüten leş üzerindeki böceklerin ardışık modellerinin ön araştırılması çalışmalarında ölüm zamanı, ölüm sonrası geçen süre vb gibi durumların

belirlenmesinde leş böceklerinin gelişi, ayrılışı ve bunların ardışıklığı coğrafik konuma ve çevresel koşullara bağlı olarak değişeceğinden bunları bilmenin çok önemli olduğunu ifade etmişlerdir. Bu durumdan dolayı bu çalışmanın amacı, bu adada bulunan leş böcek faunasına ilişkin temel verileri oluşturmak ve adada yapılacak gelecekteki araştırmalara yardımcı olabilecek entomolojik kanıtlar sağlamaktır. Yaz sezonu boyunca çürüyen iki domuzun arka bacaklarıyla ilişkili böcek taksonlarının bir listesi 15 günlük bir çalışma süresi boyunca derlenmiş ve yılın aynı döneminde elde edilen yayınlanmış anakara verileriyle karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda dört familyayı temsil eden 10 böcek taksonu toplanmış olup çürüyen leşle ilişkili olarak tanımlanmıştır. Kolonize olan dipter türlerinin ilki Calliphoridae ve Sarcophagidae türleri içermiştir. Ayrıca deneme boyunca karıncalar ve örümceklerde kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlar anakara verileri ile karşılaştırıldığında böcek türlerinin bileşiminin ardışık modellerinin benzer olduğu görülmüştür. Trindade-Santos ve ark (2021), adli entomolojide, böcekler ve diğer eklembacaklıların cezai soruşturmalarda kullanılması önemi belirterek özellikle Coleoptera'yı dikkate alarak, , Brezilya'nın Bahia Eyaleti, Salvador şehrinde bulunan Atlantik ormanının kentsel bir parçasında (Parque Metriploitano de Pituaçu) adli öneme sahip böceklerin hızlı bir değerlendirme envanterini gerçekleştirmişlerdir. Kuru Dönemde (Ocak 2013) ve yağışlı dönemde (Temmuz 2013) bir toplama gerçekleştirilmiştir. Coleopterlerin yakalanması, karışık yemle (tavuk taşlık ve sardalya) doldurulmuş çukur tuzakları kullanarak gerçekleştirilmiştir. Toplam 3 familyaya ait olan 239 birey toplanmıştır. Bu familyalar Scarabaeidae (%96,1) Staphylinidae (%3,0) ve Histeridae (% 0,9) dir. *Dicathomius* sp. örneklerin % 94,1 ile en yaygını olarak belirlenmiştir. Kurak dönem hem zenginlik hem bolluk açısından daha temsili olarak belirlenmiştir. Örneklenen tüm türler /morfospesifik türler, daha önceki çalışmalara göre adli öneme sahip olarak kaydedilmiştir. Bambaradeniya ve ark (2021), *Chrysoma rufifacies* (Macquart) tüylü kurtçuk üfleme sineğinin, çürüyen omurgalı kalıntılarının erken kolonileştiricisi ve miyaz üreticisi olması nedeniyle adli entomoloji alanı için büyük önem taşıdığını ifade etmişlerdir. Bu türe ilişkin geliştirme çalışmaları, yetiştirme ortamı olarak çeşitli hayvan türlerinden alınan doku türleri kullanılarak dünyanın dağınık bölgelerinde yürütülmüştür. *C. rufifacies*'in Sri Lanka'daki yaygınlığına rağmen, bu bölgede geliştirme çalışmaları hiç yapılmamıştır. Ayrıca beslenmenin gelişim üzerindeki etkileri test edilmemiştir. Bu çalışmada, *C. rufifacies* olgunlaşmamışları evcil domuzların iskelet kası, karaciğeri ve kalbi üzerinde 25 ve 28 °C tutulan kolonilerden alınan sineklerle yetiştirilmiştir. Her aşamanın tamamlanması için gereken minumum süre 25 °C'de karaciğerde (224,14 saat) en hızlı, bunu sırasıyla iskelet kası (249, 33 saat) ve kalp (251,64 saat) izlemiştir. 28 °C'de ise sinek gelişimi kalp kasında (178,27 saat) en hızlı olarak tespit edilmiştir, bunu sırasıyla karaciğer (178.50 saat) ve iskelet kası (186,17 saat) izlemiştir. Toplam gelişme sürecinde sıcaklık için önemli bir fark belirlenirken, yetiştirme ortamının önemli olmadığı belirlenmiştir. Sıcaklık

ayrıca larvaların uzunluğu ve genişliği üzerinde de önemli bir etki göstermiştir, doku tipinin ise istatistiksek olarak sadece genişliğini etkilediğini açıklamışlardır. Niederreger ve Mall, (2021) iskeletleşmenin genellikle uzun ölüm sonrası aralıkların bir göstergesi olarak algılandığını ve öte yandan, ilk kolonileştiricilerin larvalarının beslenmesinin gün sayısını göstereceğini ifade ederek her iki bulgununda mevcut olduğu bir vaka sunmuşlardır. Kimliği belirlenemeyen bir kadın cesetinde 9 günlük *Phormia regina* larvaları ve baş ile toraksın bir kısmının iskeletleşmesi bulunmuştur. Takma dişlerin tespiti, sonunda davanın çözülmesini ve entomoloji lehine görülen çelişkiyi ortadan kaldıran bir itirafı sağladığını açıklamışlardır. Michalski ve ark (2021) insan cesetleri ile beslendiği bilinen tek Avrupa Stratiomyidae türü olan kara asker sineği *Hermetia illucens* (Linnaeus, 1758)'i Orta Polonya'da keşfedilen bir insan cesedi üzerinde bulunan faunanın analizi sırasında, bu familyadan başka bir türün beslenen larvalarının varlığını ortaya koymuşlardır. Bu tür ikiz benekli yüzbaşı sineği *Sargus bipunctatus* (Scopoli, 1763) dur. İncelenen ceset ileri ayrışma aşamasında olup larvalar çoğunlukla sırt ve alt bacaklarında oluşan adiposerede ve cesedin altında bulunan çöp ve adiposere topraklarının karışımında gözlemlenmiştir. Ergin örnek ve larvalar morfolojik karakterlere göre tanımlanmış ve nihai tanımlama DNA barkodlama kullanılarak doğrulanmıştır. Morfolojik ve moleküler yöntemlerin bir kombinasyonunun uygulanması, *S. bipunctatus* ve *H. illucens* larvalarını ayırt etmek için güvenilir bir yol sağlamıştır. *S. bipunctatus*'un adli entomolojide pratik uygulama potansiyelini değerlendirmenin şu anda zor olması nedeni ile *S. bipunctatus*'un adli entomoloji pratiğinde yaygın ve güvenilir bir şekilde kullanılabilmesi için bu sineğin biyonomisinin daha fazla incelenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Niederegger (2021), farklı sınıflarda geçici depolamanın, Calliphoridae'den *Calliphora vicina* ve *Lucilia sericata* larvaları üzerindeki etkileri adli çalışmalarında, adli açıdan önemli böceklerle dair beklenmedik bulguların, uygun ekipman yoksa alternatif sınıflarda geçici depolama yapılmasına yol açabileceğini belirtmiştir. Bu tür kanıtların hala kullanılıp kullanılmayacağını ve doğru şekilde yorumlanıp yorumlanmayacağını değerlendirilmesinin zor olabileceğini ifade etmiştir. Bu çalışmada beslenme sonrası *Calliphora vicina* ve *Lucilia sericata* larvaları için depolama maddesi olarak alkollü içeceklerin kullanılmasının etkileri analiz edilmiştir. Larvalar kaynar su ile öldürülerek veya canlı olarak dört nane şnaps. alkollü sıvıya konulmuştur. İki yüksek alkollü içki, votka ve brendi, iki likör, jagermesiter ve depolama etkileri 1 gün, 9 gün 1 ay sonra belgelenmiş ve adli entomoloji kılavuzlarına göre işlem gören larvalarla karşılaştırılmıştır. Sonuçlar larvaları öldürme yönteminin depolama ortamından daha önemli olduğunu göstermiştir. Kaynar su ile öldürülen larvaların yüksek alkollü/düşük şekerli alkollü içkilerde depolanmasının her iki tür üzerinde neredeyse ihmal edilebilir etkileri olurken tüm taze larvalar önemli ölçüde küçülmüştür. İçeceklerdeki yüksek şeker oranının ayrıca larvaların küçülmesinde de yol açabileceği sonucuna ulaşmıştır. Matuszewski (2021), ölüm araştırmaları sırasında ÖSA yı tahmin etmek için

kullanılan böceklerin tahminle gerçek ÖSA ya ne kadar yakınsa sonucun o kadar anlamlı olacağı durumu nedeniyle, ÖSA tahmininin doğruluğunu artırmaya katkıda bulunabilecek araştırma alanlarının gözden geçirildiği çalışması sonucunda leş böceklerinin gelişimi ve ardışıklığı, larvaların kümelenmelerindeki termojenez ve ÖSA tahmin protokollerinin hata oranları üzerindeki araştırmalara ilk öncelik verilmesi gerektiği sonucuna varmıştır. Özellikle böcek kanıtlarının toplanmasıyla ilgili olarak eğitim ve tanıtım niteliğindeki zorluklarında ele alınması gerektiğine vurgu yapmıştır. Amendt 2021, son raporların böcek türlerinde ve biyokütlesinde dramatik bir kayıp olduğunu gösterdiği için adli entomolojide böceklerin varlığına dayandığından, bu düşüşün disiplini etkileyip etkilemeyeceği sorusunu sormuştur. Araştırmacının yaptığı inceleme, düşüş oranları ve bunu göstermek için kullanılan yöntemlerin hala çok tartışılmasına rağmen, çok sayıda çalışmanın böcek popülasyonunda düşüşler ve hatta yok oluşlar olduğunu belgelediğini doğrulamaktadır. Bununla birlikte nekrofag böceklerin düşüşü ile ilgi olarak çok az yada anektod olarak bulunan verilerin mevcut olduğu belirtilmiştir.. Nekrofag böceklerde tür çeşitliliğinde ve popülasyon yoğunluğunda varsayımsal bir azalma, türlerin ortadan kalkması veya ortaya çıkması yada değişen mevsimsellikleri nedeniyle ölü bedenlerin kolonizasyonunun gecikmesine ve değişmiş bir ardışıklık örüntüsüne yol açabileceğini belirtmiştir. Böcek düşüşünün itici güçlerinden biri olan iklim değişikliği muhtemelen nekrofag böcekler ve adli entomoloji üzerinde de bir etkiye sahip olacak ve uçuş ve yumurtlama aktivitesinin azalmasına, değişen büyüme oranlarına ve dolayısıyla minimum ölüm sonrası aralığın fazla veya az tahmin edilmesine yol açacaktır. Artan sıcaklık ve aşırı hava koşullarıyla birlikte küresel ısınma, nekrofag böceklerin çevresel değişikliklere verdiği tepkilerin daha iyi anlaşılmasını gerektirir. Bu bağlamda özellikle transjenerasyon etkileri daha derinlemesine analiz edilmelidir, çünkü adli öneme sahip böceklerdeki hızlı adaptasyon ve esnekliğin anlaşılmasına yardımcı olacağı sonucuna varmıştır.

Madeira-Ott ve ark (2022) Güney Brezilya'da Sarcophaginae sineklerinin güncellenmiş listesini vermiştir. Listede verilen türler için ÖSA'nın tahminleri verilmiş olup yüksek, orta ve yok olarak değerlendirilmişlerdir. Çalışma sonucunda; *Microcerella halli* (Engel) ve *Peckia (Euboettcheria) australis* (Townsend) türlerinin sıklıkla bölgedeki cesetlerde ürediklerini ve bu nedenle Güney Brezilya'daki ÖSA'nın tahmini için önemli türler olduklarını belirtmişlerdir. Bajerlein ve ark., (2022), Polonya'da orman habitatındaki domuz karkaslarıyla ilişkili Diptera'ya ait bazı familyaları (Dryomyzidae, Fannidae, Muscidae ve Piophilidae) ait bilgiler sunmuşlardır. Ayrıca tuzak ve tarama ağlarının sinek örneklemesindeki etkilerinin karşılaştırılması da yapılmıştır. Çünkü böceklerin doğru şekilde toplanması, adli amaçlara yönelik entomolojik araçların geliştirilmesi ve uygulanması açısından kritik öneme sahiptir. Yapılan çalışmada tüm türlerin tuzağa düşürülen sayıları, her iki cinsiyete göre önemli

ölçüde farklılıklar göstermiştir. Bazı türlerde dişi bazı türlerde erkek daha çok toplanmıştır. Örnekleme yönteminin birey sayısına etkisi Piophilidae dışındaki tüm dipterler için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Adli entomolojide böceklerin bütün yönleri ile değerlendirilmesi oldukça önemli olduğu için adli entomolojiye yönelik çıkarımlarda tartışılmıştır. İnsan kalıntılarında toplanan böcekler, ölüm öncesi ve ölüm sonrası olaylar hakkında önemli bir bilgi kaynağıdır ve iki disiplinin ilgi odağıdır. Adli entomoloji ilgi alanına giren kalıntılardan, cenaze arkeoentomoloji ise arkeolojik bağlamlardan elde edilen böceklerle ilgilenir. Müzelere ve diğer kurumlara at insan kalıntıları koleksiyonunda böcekler bulunabilir. Bu nedenle araştırmacılar, osteoloji koleksiyonuna ait 42 insan bireyinin analizinden yola çıkarak insan kalıntılarıyla ilişkili entomofaunanın yanlış yorumlanmasını azaltmak için yaşlı ve müzefag böcekler arasında ayırım yapmak için bir şema sunmuşlardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

İnsan ya da hayvan cesetleri böcekler için önemli bir besin kaynağıdır. Cesetlerin farklı çürüme evrelerine bağlı olarak böceklerde bir süksesyon vardır. Bu sırada böcekler cesetleri çeşitli nedenlerle kullanırlar. Cesetler üzerinde bulunan böcekler çoğunluk ve rastlanma sırasıyla, Diptera, Coleoptera ve Hymenoptera takımlarına ait türler olup bazı türler ise hemen hemen bütün cesetlerde görülmektedir. Yapılan literatür incelenmesi sonucundan da anlaşıldığı üzere, adli entomolojide ölüm sonrası aralığının (ÖSA ,Ölüm Zamanı Tayini, Postmortem interval, PMI) belirlenmesi için kullanılan böceklerin, artık sadece tür teşhislerinin yeterli olmadığı ilave olarak ceset üzerinde bulunan böceklerin tamamının ekolojik özelliklerinin bilinmesi, gelişim sürelerinin bütün ayrıntıları ile değerlendirilmesi, değişen çevre koşullarının ceset üzerindeki etkileri ve toplanan örneklerin korunmasının da çok önemli olduğu anlaşılmıştır.

KAYNAKLAR

- Abajue, M.C. & Ewuim, S.C. (2020) Evaluation of activities of dipteran maggots on a poisoned pig cadaver at Nnamdi Azikiwe University Awka, Nigeria. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*, 10(1), 1-8. Doi:10.1186/s41935-020-00208-0.
- Abajue, M.C., Ewuim, S.C. & Uhuo, C.A. (2020) Succession of Dipteran Fly Maggots on Poisoned Pig Cadavers at Nnamdi Azikiwe University, Awka, Nigeria. *Arab Journal of Forensic Sciences and Forensic Medicine*, 2(2), 140-152. Doi: 10.26735/vltv5183.
- Amendt, J. (2021) Insect Decline-A Forensic Issue. *Insects*, 12(4), 324. <https://doi.org/10.3390/insects12040324>.
- Amendt, J., Bugelli, V. & Bernhardt, V. (2021) Time Flies-Age Grading of Adult Flies for the Estimation of the Post-Mortem Interval. *Diagnostics (Basel)*, 11(2), 152. doi: 10.3390/diagnostics11020152.
- Bajerlein, D., Jarmusz, M., Gregor, A., & Grzywacz, A. (2022) Diptera (Dryomyzidae, Fanniidae, Muscidae, Piophilidae) Associated With Pig Carcasses in a Forest Habitat of Poland: Sex-Related Patterns of Visitation and Effectiveness of Sampling Methods. *J Med Entomol*, 16, 59(2), 514-524. doi: 10.1093/jme/tjab218.
- Bambaradeniya, Y.T.B., Karunaratne, W.A.I.P., Tomberlin, J.K. & Magni, P.A. (2021) Effect of Type of Tissue on the Development of *Chrysomya rufifacies* (Diptera: Calliphoridae) in Sri Lanka, *Journal of Medical Entomology*, 58(4), 1673-1679, <https://doi.org/10.1093/jme/tjab044>
- Barbosa, T.M. & Vaconcelos, S.D. (2018) Muscidae (Diptera) of medico-legal importance associated with ephemeral organic substrates in seasonally dry tropical forest. *Papeis Avulsos de Zoologia*, 58. Doi: 10.11606/1807-0205/2018.58.26
- Bortolini, S., Giordani, G., Tuccia, F. Maistrello, L. & Vanin, S. (2018) Do longer sequences improve the accuracy of identification of forensically important Calliphoridae species?. *PeerJ*. 6:e5962. doi:10.7717/peerj.5962
- Bosly, H.A.E.K. (2021) Development of *Chrysomya albiceps* (Wiedemann, 1819) (Diptera: Calliphoridae) from the Jazan region of Southwest Saudi Arabia under different laboratory temperatures: applications in forensic entomology. *Egypt J Forensic Sci*, 11, 30. <https://doi.org/10.1186/s41935-021-00245-3>
- Boudreau, D.R. & Moreau, G. (2022) Is Forensic Entomology Lost in Space. *Insects*, 13(1), 11; <https://doi.org/10.3390/insects13010011>
- Carneiro, L.T., Azavedo, W.T.A., Aguiar, V.M. & Couri, M.S. (2020) The Nocturnal Oviposition Behavior of *Chrysoma megacephala* (Diptera: Calliphoridae) in

- Brazil and Its Forensic Implications. *Journal of Medical Entomology*, 58(2):558-566. Doi: 10.1093/jme/tjaa239.
- Chaves, C.C., Ferreira, M.C. & Mendes, J. (2019). Development of *Chrysoma albiceps* Wiedemann, 1819 (Diptera: Calliphoridae) and *Musca domestica* Linnaeus, 1758 (Diptera: Muscidae) Readred Together in Pig Tissues. *Journal of Tropical Pathology*, 48 (1), 46-60. Doi: 10.5216/rpt.v48i1.52568.
- Cruz, T.M., Barbosa, T.M., Thyssen, P.J. & Vasconcelos, S.D. (2021) Diversity of Diptera species associated with pig carcasses in a Brazilian city exposed to high rates of homicide. *Papeis Avulsos De Zoologia*, <https://doi.org/10.11606/1807-0205/2021.61.01>
- Essarras, A., DAdour, I.R., O'Brien, C. & Magni, P.A. (2021) A Preliminary Investigation of Insect Succession Patterns on Decomposing Carrion on Rottnest Island (WA). *Journal of Clinical and Health Sciences*, 6(1) (Specieal issues);4-16. doi: 10.24191/jchs.v6i1(special).13165
- Gruszka, J. & Matuszewski, S., (2021) Insect rearing protocols in forensic entomology: Benefits from collective rearing of larvae in a carrion in a carrion beetle *Necrodes littoralis* L. (Silphidae). *PLoS ONE* 16(12): e0260680. <https://doi.org/10.1371>
- Hall, M. J. R. (2021) The Relationship between Research and Casework in Forensic Entomology. *Insects*, 12(2), 174. <https://doi.org/10.3390/insects12020174>
- Kepler Andrade-Herrera, Carolina Núñez-Vázquez, Erendira Estrella, (2021) Life Cycle of *Chrysomya rufifacies* (Diptera: Calliphoridae) Under Semi-Controlled Laboratory Conditions. *Journal of Medical Entomology*, 58, 6, 2138–2145, <http://doi.org/10.1093/jme/tjab126>
- Korzzhova, T.A., Markina, T.Yu. & Banchynska, Ya.O. (2019) The species composition of insect-necrobionts in area with different soil types in the vicinity of Kharkiv (Ukraine). *Biology an Valeology*, 21:97-103. doi:10.34142/2708-583x.2019.21.12
- Kotzé, Z., Aimar, S., Amendt, J., Anderson, G.S., Bourguignon, L., Hall M.J.R. & Tomberlin J.K. (2021) The Forensic Entomology Case Report—A Global Perspective. *Insects*, 12(4), 283. <https://doi.org/10.3390/insects12040283>
- Kökdener, M. & Polat, E. (2016) Survey of Forensically Important Calliphoridae in Samsun. *The Bulletin of Legal Medicine*, 21(2), 67-71. Doi: 10.17986/blm.2016220390.
- Langer, S.V., Kyle, C.J., Illes, M., Larkin, S. & Beresford, D.V. (2019) Urban and Rural Spatial Delineations in Blow Fly Species (Diptera: Calliphoridae) Across Canada: Implications for Forensic Entomology. *Journal of Medical Entomology*, 56(4), 927-935. Doi: 10.1093/jme/tjz047.

- LeBlanc, K., Boudreau, D. R., & Moreau, G. (2021) Small Bait Traps May Not Accurately Reflect the Composition of Necrophagous Diptera Associated to Remains. *Insects*, 12(3), 261. <https://doi.org/10.3390/insects12030261>
- Lecheta, M.C. & Moura, M.O. (2019) Estimating the Age Forensically Useful Blowly, *Sarconesia chlorogaster* (Diptera: Calliphoridae), Using Larval Length and Weight. *Journal of Medical Entomology*, 56, 915-920. Doi: 10.1093/jme/tjz028.
- Leong, C-M., Shelomi, M., Lin, C-C. & Shiao, S-F. (2019) Necrophilus Ants (Hymenoptera: Formicidae) in Diverse Habitats in Taiwan. *Sociobiology*, 66 (2),209.Doi: 10.13102/sociobiology.v66i2.3491.
- Listos, P., Gryzinska, M., Batkowska, J., Dylewska, M. & Czepiel-Mil, K. (2018) Application of research in the field forensic entomology for determining the time of death in dogs. *Medycyna Weterynaryjna*. 74(1),33-38.
- Lutz, L., Zehner, R., Verhoff, M.A., Bratzke, H. & Amendt, J. (2021) It is about the insects: a retrospective on 20 years of forensic entomology highlights the importance of insects in legal investigations. *International Journal of Legal Medicine*, 135, 2637-2651. <https://doi.org/10.1007/s00414-021-02628-6>
- Madeira-Ott, T., Souza, C.M., Bunde, P.R.S., Ries, A.C.R., Blochtein, B. & Thyssen P.J. (2022) Forensically Relevant Flesh Flies (Diptera, Sarcophagidae, Sarcophaginae) of Southern Brazil. *J Med Entomol*, 16, 59(2),488-507. doi: 10.1093/jme/tjab210.
- Maisonhaute, J-E & Forbes, S.L. (2021) Overwintering behaviour of skipper fly (Diptera: Piophilidae) of forensic importance in Quebec, Canada. *The Canadian Entomologist*, 153(2),172-180.doi:10.4039/tce.2020.78
- Marchiori, C.H. (2021) Study of bioecology of Chrysomya (Robineau-Desvoidy, 1830) (Diptera: Calliphoridae) : Collections. *Open Access Research Journal of Life Science*, 1(2),042-055.
- Matuszewski, S. (2021). Post-Mortem Interval Estimation Based on Insect Evidence: Current Challenges. *Insects*, 12(4), 314. <https://doi.org/10.3390/insects12040314>
- McGarry, J., Ratsep, E., Ressel, L., Leeming, G., Ricci, E., Verin, R., Blundell, R., Kipar, A., Hetzel, U. & Yeates, J. (2017) Introducing forensic entomology in cases suspected animal neglect. *Veterinary Record*, 182(5),139-139.Doi: 10.1136/vr.104158.
- Meira, L.M.R., Barbosa, T.M, Jales, J.T., Santos, A.N. & Gama, R.A. (2020). Insects Associated to Crime Scenes in the Northeast of Brazil: Consolidation of Collaboration Between Entomologists and Criminal Investigation Institutes. *Journal of Medical Entomology*, 57(4), 1012-1020. Doi: 10.1093/jme/tjaa040.

- Michalski, M., Gadawski, P., Klemm, J., & Szpila, K. (2021) New Species of Soldier Fly-*Sargus bipunctatus* (Scopoli, 1763) (Diptera: Stratiomyidae), Recorded from a Human Corpse in Europe—A Case Report. *Insects*, 12(4), 302. <https://doi.org/10.3390/insects12040302>
- Montenegro, Y.H.A., Guimaraes, S.E.F., Araujo, E.G.L., Ferreira, R.S., Martins, E.R.A., Marcelino, M.K.S., Nascimento, D.Q. & Silva, G.C. (2018) Molecular Era of the Forensic Science. *Brazilian Journal of Biological Sciences.*, 5(10),195-211.
- Montoya-Molina, S., Jakubec, P., Qubaiova, J., Novak, M., Sulakova, H. & Ruzicka, J. (2020) Developmental Models of Forensically Important Carrion Beetle, *Thanatophilus sinuatus* (Coleoptera: Silphidae). *Journal of Medical Entomology*, 58(3),1041-1047. Doi: 10.1093/jme/tjaa255.
- Moreau, G. (2021) The Pitfalls in the Path of Probabilistic Inference in Forensic Entomology: A Review. *Insects*, 12(3), 240. <https://doi.org/10.3390/insects12030240>
- Niederegger, S. (2021). Technical Note: Effects of Makeshift Storage in Different Liquors on Larvae of the Blowflies *Calliphora vicina* and *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae). *Insects*, 12(4), 312. <https://doi.org/10.3390/insects12040312>
- Niederegger, S., & Mall, G. (2021) Flies Do Not Jump to Conclusions: Estimation of the Minimum Post-Mortem Interval for a Partly Skeletonized Body Based on Larvae of *Phormia regina* (Diptera: Calliphoridae). *Insects*, 12(4), 294. <https://doi.org/10.3390/insects12040294>
- Odo, P.E.&Iloba, B.N. (2020) Forensic Entomology: an inventory of Arthropods collected on decomposing pig Carrions during the dry season in Warri, Southern Nigeria. *International Research Journal of Science and Technology*, 1(4),277-285. Doi:10.46378/irjst.2020.010402.
- Olatubi, I.V. & Muse, W.A. (2020) Roles of fresh and decomposed liver on aspects of reproduction of blowfly *Chrysomya chloropyga* (Wied.) (Diptera: Calliphoridae). *Ife Journal of Science*, 22(1), 91-99.
- Pozo, M.J.H., (2021) Entomotoxicologia Forense En Cadaveres En Esrado De Descomposicion. *The Ecuador Journal of Medicine*, 1,17-32.
- Ramos-Pastrana, Y. & Wolff, M. (2017) Postmortem interval estimation based on *Chrysoma albiceps* (Diptera;Calliphoridae) in a forensic case in the Andean Amazon, Caqueta, Colombia. *Acta Amazonica*,47(4),369-374. Doi: 10.1590/1809-4392201700392.
- Ramos-Pastrana, Y., Virgüez-Díaz, Y. & Wolff, M. (2018) Insects of forensic importance associated to cadaveric decomposition in a rural area of the Andean Amazon, Caqueta, Colombia. *Acta Amazonica*,48(2),126-136.. Doi: 10.1590/1809-4392201701033.

- Salimi, M., Rassi, Y., Chatrabgoun, O., Kamali, A., Oshaghi, M.A., Shiri-Ghaleh, V., Moradi, M., Rafizadeh, S., Akbarzadeh, K. & Parkhideh, S.Z. (2018) Toxicological Analysis of Insects on the Corpse: A Valuable Source of Information in Forensic Investigations. *Journal of Arthropod- Borne Diseases*, 12(3),219-231.
- Sanford MR. (2016) Insects and associated arthropods analyzed during medicolegal death investigations in Harris County, Texas, USA. *PLoS One*, 12;12(6) doi: 10.1371/journal.pone.0179404.
- Silva, S.M.&Moura, M.O. (2019) Intrapuparial Development of *Hemilucilia semidiaphana* (Diptera: Calliphoridae) and Its Use in Forensic Entomology. *Journal of Medical Entomology*, 56(&), 1623-1635. Doi: 10.1093/jme/tjz118.
- Smith, K.G.V. (1986) A Manual of Forensic Entomology. London: British Museum (Natural History), Comstock.
- Stefano,V.,Morgan, A., Giorgia, G.&Giovanna, B.M.(2021)Bias and potential misinterpretations in the analysis of insecte collected from human remains of archaeological interest. *Archaeological and Anthropological Sciences*, 13(11) Doi: 10.1007/s12520-021-01458-2.
- Trindade-Santos, M. E., Ramos, R. L., Pamponet, F. M., Lopes, D. S., & de Oliveira, F. F. (2021) Rapid assessment of the knowledge about Coleoptera (Arthropoda: Insecta) of forensic importance in an urban fragment of the Atlantic Forest in Salvador, Bahia, Brazil.*Entomological Communications*, 3,ec030 19.<https://doi.org/10.37486/26751305.ec0309>
- Yoshida, G.M., Thyssen, P.J., Degani, M., Theodora, E. & Yamashida, W.K. (2019) Proposition for the use of Coleoptera as bioindicators in environmental damage expertise. *Revista dos Trabalhos de Iniciação Científica da UNICAMP*. Doi: 10.20396/revpibic262018538

BÖLÜM 2

Tozlaştırıcı Çeşitliliği: Dağılımı ve Güncel Durumları

Burcu Yılmaz Çıtak¹ & Betül Kabalcı²

¹ Biyoloji Bölümü, Fen Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, TÜRKİYE, Orcid: 0000-0003-3703-7731

² Biyoloji Bölümü, Fen Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, TÜRKİYE, Orcid: 0009-0005-6823-2662

Giriş

Bitkiler dünyasında bitki türlerinin nesillerini devam ettirmeleri için en önemli olay tozlaşma, döllenme, meyve ve tohum oluşum süreçlerinin başlangıcıdır. Tozlaşma, polenin erkek anterlerden dişi stigmalara, aynı çiçek içinde veya bitkiler arasında hareket ettiği süreç olarak tanımlanır (Sukumaran ve ark., 2020). Bu sayede polenler tepeciğe yapışarak, dişi borusundan yumurtalığa iner ve döllenme gerçekleşir. Bu süreçte, pek çok böcek ve polen, nektar, bitkisel besin arayan diğer hayvanlar hizmet ederler. Ekosistem dengesinin korunması, bitkiler ve tozlaşmalarını sağlayan polinatör böcekler arasındaki ilişkinin sürdürülebilmesine bağlıdır. Bu bakımdan polinatör böcekler, küresel biyoçeşitliliğin anahtar bileşenidir. Bitkiler, polinatörleri çekmek ve onları polenleri taşımaya teşvik etmek için çeşitli adaptasyonlara sahiptir. Çiçeklerin renkleri, kokuları ve şekilleri, polinatörlerin dikkatini çekmeyi ve doğru şekilde polenleri taşımalarını sağlamayı amaçlar.

Polinatörleri Tanıma

Polinatörler, bitkilerin polenlerini diğer bitkilere taşıyan canlılardır. Bu canlılar arasında böcekler (arılar, kelebekler, sinekler), kuşlar, yarasalar ve rüzgâr yer alır. Böcekler, polinasyonun en yaygın taşıyıcılarıdır. Arılar; renk, desen ve koku bakımından farklı bitki türleri arasındaki uçuşu esnasında her bir saniyede birkaç farklı türe ait çiçeklerle ardışık ya da eş zamanlı olarak karşılaşabilir ve bu nedenle birden fazla çiçeği hafızasına kaydetmek durumunda kalabilir. Burada hafızasına kaydedilen çiçekler ya önceki deneyiminden ya da daha geçmiş zamandaki ziyaretlerinden gelmektedir. Bu sosyal arılar genellikle önemli tozlayıcılar olup çiçekleri seçme stratejileri, çiçeklerin sinyallerini optimize etmesi için güçlü seçim baskıları oluştururlar. Arıların insanlardan farklı olarak UV spektrumu da içeren renk görüşleri trikromatik (üç renkli) sisteme sahiptirler. İnsanlarda mavi, yeşil ve kırmızıya duyarlı reseptörler bulunurken arılarda UV, mavi ve yeşile duyarlı reseptörler maksimum duyarlılığa sahiptir (Hempel de Ibarra ve ark., 2014). Yapılan çalışmalarda *Apis mellifera* ve *Bombus terrestris*'in genellikle kısa dalga boylu (UV) renkleri tercih ettiği belirtilmiştir (Somanathan ve Balamurali, 2023). Kelebekler, böceklerin en etkili polinatör gruplarından olup daha az enerjiye ve pasif bir termoregülasyon mekanizmasına sahip oldukları için yüksek rakımlarda arıların yerini alır (Arroyo ve ark., 2007). Kelebek retinası insanların ve arıların sahip olduğu trikromatik sistemden daha karmaşık sisteme sahiptir. Kelebekler, türlerine bağlı olarak değişen UV ışıını ile birlikte menekşe, mavi, yeşil, kırmızı ve geniş bantlı olmak üzere 6 veya daha fazla fotoreseptör kullanmaktadırlar (Arikawa, 2017). *Papilio xuthus* renkleri ayırt etmek için tetrakromatik (UV, mavi, yeşil, kırmızı) sistem kullanırken (Koshitaka ve ark., 2008), *Vanessa cardui* üç farklı fotoreseptör (Briscoe ve ark., 2003), *Troides aeacus* dokuz farklı fotoreseptör (Chen ve ark., 2013), *Graphium sarpedon* ise on beş farklı fotoreseptör (Chen ve ark., 2016b) kullanabildiği tespit

edilmiştir. Bu durumun kelebeğin cinsiyeti (Marshall ve Arikawa, 2014) ve gen ekspresyonuna bağlı olarak farklılık göstermektedir (Arikawa, 2017).

Çiçek Ödülleri

Angiospermilerin ve tozlaşmaya dahil olan böcek gruplarının, örneğin Hymenoptera, Diptera ve Lepidoptera'nın çeşitlenmesi arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmektedir (Misof ve ark., 2014; van der Kooi ve Ollerton, 2020). Bu birlikte evrim, etkileşim sırasında morfoloji, fizyoloji ve davranış açısından çok sayıda adaptasyona yol açmıştır. En çok bilinen örnekler arasında çiçeklerin petallerinin tüp uzunluğu ile arıların veya kelebeklerin dil uzunluğunun birlikte evrimi yer almaktadır (Anderson ve Johnson, 2008). Çiçek açan bitkiler ile polinatörler arasındaki etkileşimlerde önemli ancak genellikle göz ardı edilen durum, çiçeklerin farklı kimyasal özellikleridir. Bu özellikler, çok sayıda uçucu bileşik, çiçek kokusu, mikro ya da makro besinler ile bitki ikincil metabolitleri (PSM'ler) gibi uçucu olmayan bileşikler içermektedir. Tüm bu kimyasal bileşikler aynı zamanda çiçek ödülleri (nektar, polen, reçine, yağlar) bir parçasıdır, ancak bunların konsantrasyonları ve oranları türler arasında değişiklik göstermektedir. Leonhardt ve ark. (2024)'ın yaptığı bir çalışmada polen ve nektardaki makro ve mikro besinler ile bitki ikincil metabolitlerine (PSM'ler) odaklanılmıştır. Bu kimyasal gruplar arasındaki çeşitlilik ve varyasyon farklarını vurgulamış ve bunların polinatörlerin duyuşsal ekolojisindeki rolünü tartışmıştır (Tablo 1). Bitkilerde genel olarak bulunan kimyasal bileşikler çok çeşitlidir ve yapısal olarak oldukça değişkendir (Defosse ve ark., 2021). Ancak, benzer bileşikler, ayrıntılı yapılarına veya bağlama bağlı olarak çok farklı işlevlere sahip olabilirler. Örneğin, çiçek nektarında, amino ($-NH_2$) ve karboksil ($-COOH$) fonksiyonel grubu ile her aminoasite özgü bir yan zincir (R grubu, prolin için H) taşıyan amino asitler, polinatörlerin nektarı tüketimini ya artırabilir ya da azaltabilir (Bogo ve ark., 2019; Broadhead ve Raguso, 2021).

Tablo 1. Çiçek ödülllerinde bulunan farklı bileşik gruplarının bitkiler ve tozlayıcılar için işlevleri

Bileşik grup	Çiçek dokusu	Bitki için rolü	Tozlaştırıcı için rolü
Aminoasitler	Polen, Nektar	Polen verimliliği, tozlayıcı çekiciliği, tozlayıcı manipülasyonu, antagonistten uzaklaştırma	Beslenme, biliş
Yağ asitleri	Polen, Nektar	Polen tutunması (polen kiti), enerji depolaması, düşmanların uzaklaştırılması	Beslenme, doku gelişimi, biliş
Şeker/ karbohidratlar	Polen, Nektar	Enerji depolama, antagonistleri uzak tutma	Beslenme
Bitki ikincil metabolitleri (pSMS)	Polen, Nektar	İtme, çekim, filtreleme, koruma, tozlayıcı manipülasyonu	Kendi kendine ilaç kullanımı, biliş
Steroller	Polen	Hücre sel fonksiyonlar, stres dayanıklılığı	Beslenme
Vitaminler	Polen, Nektar	Polen içinde: Metabolik fonksiyonlar, stres direnci, büyüme	Beslenme
Mineraller	Polen, Nektar	Polen içinde: Metabolik fonksiyonlar, stres direnci, büyüme	Beslenme

(Leonhardt ve ark., 2024)

Çiçek Sinyalleri

Çiçekli bitkiler ve polinatörler arasındaki mutualizm, alıcayı bilgilendirmek ve bir ortamda sinyal tespitini artırmak için optimize edilmiş floral sinyallerle etkili iletişime dayanır (Endler, 1992). Polinatörler, genellikle görsel, koku, dokunsal ve termal uyaranlar dahil olmak üzere çok modlu sinyalleri içeren çiçek görünümlerini tanıyarak çiçekleri seçerler. Birçok polinatör seçimi deneyi, polinatör çekmede görsel ve koku uyaranlarının önemini doğrulamıştır ve bu uyaranlar genellikle sinerjik olarak çalışır (Klahre ve ark., 2011). *Manduca sexta*'nın *Datura wrightii* ile beslenmesinde genelleştirilmiş nektar beslenme tepkilerini uyarmak için hem koku hem de görsel ipuçları gereklidir (Raguso ve Willis, 2005). Sivrisineklerin *Tanacetum vulgare*'ye olan ilgisi, bitkiler görsel ve koku sinyalleri yaydığında artar (Peach ve ark., 2019). Çiçek özelliklerinin

algılanabilir olup olmadığı, polinatörün duyuşal yeteneklerine bağılıdır. Çiçeklerin ortaya çıkardığı çekim tepkileri, tozlayıcıların doğuştan gelen tercihlerinden, ilişkisel öğrenme yeteneklerinden ve önceden var olan önyargılardan kaynaklanır (Balamurali ve ark., 2015). Bu önceden var olan önyargıların potansiyel olarak istismarı, böcek tozlayıcılarının böcekler tarafından da yayılan doğal uçucu maddelere olan tercihlili çekiminde açıkça görölmektedir (Raguso, 2008; Vlasakova ve ark., 2008). Tozlayıcıların doğal varyantlara veya deneysel olarak değıştirilmiş çiçek fenotiplerine verdiği tepkilerin nicel olarak belirlenmesi, aday genlerin tozlaşma biyolojisiyle ilişkisini değerlendirmenin önemli bir bileşenidir (Fattorini ve Glover, 2020).

Çiçek Rengi

Çiçeklerde renk değişimi (yaşam süresi ya da tozlaşmadan sonra) taksonomik olarak yaygındır, defalarca evrimleşmiştir ve tozlayıcı davranışını değiştirmekle ilişkili çeşitli varsayımsal seçim avantajlarına sahiptir. Oberrath ve Böhning-Gaese (1999)' in Karacığerotu (*Pulmonaria collina*) bitkisi üzerinde yaptığı çalışmada çiçeklerin yaşla birlikte kırmızıdan maviye renk değiştirmesinin, böcek tozlayıcılarının davranışları üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Araştırma da çiçek rengindeki değişimin, ödöl miktarındaki azalma ve üreme yeteneğindeki kayıp ile eş zamanlı olarak gerçekleştiği tespit edilmiştir.

Çiçek Kokusu

Çiçek kokuları, uçucu organik bileşiklerin (VOC) karışımlarıdır. Çiçek VOC'lerinin bilinen birçok sinyal işlevi vardır ve bunlar bitki-tozlayıcı etkileşimleriyle sınırlı değildir (Borghi ve ark., 2017). Çiçeklerden salındıklarında, uçucu organik bileşikler uzun mesafelerden tozlayıcıları çekebilir, konma ve yoklama davranışlarını uyarabilir (Cunningham ve ark., 2004; Ashman ve ark., 2005; Raguso ve Willis, 2005). Çiçek VOC'leri ayrıca polinatörleri uzaklaştırabilir, nektar ve polen hırsızlarını engelleyebilir (Kessler ve ark., 2007; Raguso, 2016; Borghi ve ark., 2017). Uçucu organik bileşiklerin tozlayıcıları çekmesinin çarpıcı bir örneği, tüm orkide türlerinin neredeyse üçte birinde görölen ödöl sinyali taklidi yoluyla yiyecek aldatmacasıdır (Nilsson, 1992; Salzmänn ve ark., 2007). Örneğin, çiçek çekici benzil aseton ve kovucu nikotinin üretimi için gerekli olan biyosentetik genlerin ekspresyonunun engellenmesi, *Nicotiana attenuata* polinatörlerinin ziyaretini etkiler (Kessler ve ark., 2008). Uçucu organik bileşiklerin altında yatan genetik mekanizmaların açıklığa kavuşturulması, çiçek kokusu bileşiminin, bağlama bağlı uçucu fonksiyonların ve VOC salınımının karmaşık mekânsal ve zamansal dinamiklerinin karakterizasyonunun karmaşıklığı nedeniyle özellikle zordur (Raguso, 2016).

Bitki VOC'leri az sayıda birincil metabolik yoldan kaynaklanır ve biyosentetik kökenlerine göre gruplandırılır. Çiçek uçucularının başlıca sınıfları, Dudareva ve ark. (2013) tarafından özetlenen yollardan türetilen terpenoidler,

benzenoidler/fenilpropanoidler ve yağ asidi türevleridir (Muhlemann ve ark., 2014). VOC yolları oldukça iyi bilinmektedir, ancak biyosentetik genlerin tanımlanması gibi bazı yönlerin hâlâ daha fazla araştırmaya ihtiyacı vardır (Muhlemann ve ark., 2014; Raguso ve ark., 2015; Borghi ve ark., 2017). Bitki VOC'lerinin ikinci en büyük sınıfı, birçok çiçek uçucusunun tanımlandığı benzenoidler/fenilpropanoidleri içerir (Kolosova ve ark., 2001; Kaminaga ve ark., 2006; Koeduka ve ark., 2006).

Terpenoidler, uçucu bileşiklerin en fazla çeşitliliği olan sınıfı olup her biri türe ya da organa özgü bağımsız bir yoldan kaynaklanan dönüştürülebilir iki adet beş karbonlu (C_5) öncüden türetilir (Varanova ve ark., 2013). Mevalonik asit yolu seskiter penler (C_{15}) üretir ve metileritritol (MEP) yolu uçucu hemiter penler (C_5), monoterenler (C_{10}) ve diterpenler (C_{20}) için öncülleri sentezler (Dudareva ve ark., 2013). Bombus arısı tozlayıcıları, *Mimulus* tarafından üretilen d-limonen, β -mirsen ve E- β -osimene terpenoidlerine çekilir. Bombus arısı tarafından tozlaştırılan *M. lewisii* çiçekleri üç bileşiği de yayar, sinek kuşu tarafından tozlaştırılan *M. cardinalis* çiçekleri ise yalnızca d-limoneni önemli ölçüde daha düşük miktarlarda yayar (Byers ve ark., 2014). Byers ve arkadaşları (2014), bu türler arası okimen sentaz (OS) farklılıklarının muhtemelen alelik varyasyondan kaynaklandığını ve E- β -osimene emisyonunu etkilediğini ve d-limonen ve β -mirsen emisyonundan sorumlu limonen-mirsen sentaz (LMS) olduğunu bulmuşlardır. Transgenik *M. lewisii* bitkilerinde E- β -osimene üretiminin ortadan kaldırılması, bombus arısı ziyaretlerini mütevazı ama önemli ölçüde azaltırken, LMS'nin engellenmesi bombus arısı ziyaretleri üzerinde hiçbir etkiye sahip olmamıştır (Byers ve ark., 2014).

Çiçek kokusu genellikle farklı biyokimyasal yollardan salınan uçucu karışımlardan oluşur ve tozlayıcıların aktif olduğu dönemde salınımı azalır. Bu yolların koordineli düzenlenmesi, hem uçucu üretim hem de emisyon modellerinin kontrolünü gerektirir (Ravid ve ark., 2017). Öncü madde bulunabilirliğinin uçucu düzenlemede kilit bir rol oynadığı gösterilmiştir (Kolosova ve ark., 2001; Colquhoun ve ark., 2010). Çeşitli uçucu maddeler fenilalaninden kaynaklandığından, fenilpropanoid yolundaki belirli noktaları hedefleyerek koordineli düzenleme sağlanabilir.

Bitki-Tozlaştırıcı Etkileşimlerini Tahmin Etme

Tür Bollukları

Bitki ve tozlayıcı bolluğu, türler arasındaki rastgele karşılaşma olasılığını etkiler. Birey sayısı fazla olan türler, daha sık karşılaşma ve daha fazla türle etkileşime girme eğiliminde olacaktır (Olito ve Fox, 2015; de Manincor ve ark., 2020). Bitki-tozlayıcı etkileşimlerini tahmin etmek için bolluğu nicelleştirirken, bolluk ölçümlerimiz tozlayıcıların polen vektörleri olarak bulunabilirliğini ve bitkilerin çiçek besin kaynakları olarak bulunabilirliğini kapsamalıdır (Vazquez ve ark., 2009). Araştırmacılar genellikle tozlayıcı bolluğunu belirli bir tozlayıcı

türü tarafından ziyaret edilen çiçek sayısı olarak tahmin eder ve bu nedenle bolluğu aktiviteyle birleştirir (Vazquez ve ark., 2009). Bu tozlayıcı bolluğu ölçüsü, etkileşim sıklığını yansıtır ve bu durum bir popülasyondaki türlerin göreceli bolluğuyla ilişkili olabilir (Vazquez ve ark., 2007).

Morfolojik, kimyasal ve davranışsal özellikler

Organizmaların morfolojik, fizyolojik ve davranışsal özellikleri, etkileşimler için engeller oluşturabilir ve bunların oluşma olasılığını belirleyebilir. Çiçeğin görsel ve koku sinyalleri, çiçek ödülleri polinatörleri çeker (Reinhard ve ark., 2004; Hempel de Ibarra ve ark., 2022) ve polinatör özellikleri, farklı alt polinatörlere verdikleri tepkileri belirler (Stang ve ark., 2009; Smolla ve ark., 2016). Örneğin, tozlayıcılar için çekici olan uçucu maddeler genellikle karıncalar ve diğer eklembacaklılar gibi çiçek antagonistlerini uzaklaştırır ve böylece alt polinatörler ile farklı ziyaretçileri arasındaki etkileşim olasılıklarını şekillendirir (Junker ve ark., 2010). Taç genişliği ve derinliği, tozlayıcı hortumu veya kuş gagasının genişliği ve uzunluğu ve vücut boyutu gibi morfolojik özellikler de bitki-tozlayıcı etkileşim olasılığını etkileyebilir (De Luca ve ark., 2019; Klumpers ve ark., 2019; Peralta ve ark., 2020).

Mekansal ve zamansal dağılımlar

Bir bitki ve bir tozlayıcı türün etkileşime girmesi için, ortakların uzay ve zamanda birlikte bulunması gerekir (Peralta ve ark., 2020; Duchenne ve ark., 2020). Ayrıca, bitki ve tozlayıcı türlerinin bolluğu, özellikleri ve türlerin genelleşme derecesi, mekansal ve zamansal tür dağılımına göre değişebilir (Caradonna ve Waser, 2020; Zeller ve ark., 2020) ve bu da etkileşim olasılıklarını etkiler. Örneğin, tür bolluğu coğrafi aralıkları boyunca büyük ölçüde değişme eğilimindedir (Dallas ve ark., 2020). Benzer şekilde, bitki ve tozlayıcı türlerinin bolluğunun çiçeklenme/uçuş dönemlerinin başında ve sonunda en düşük seviyede olması muhtemeldir. Bu nedenle, bitki-tozlayıcı etkileşim olasılığı, etkileşimde bulunan ortaklar arasındaki mekânsal ve zamansal örtüşme derecesine bağlıdır. Etkileşim halindeki ortakların mekansal örtüşmesini tahmin etmenin bir alternatifi, çalışma alanında örneklenen bir dizi alanda bitki ve tozlayıcı türlerinin varlığını değerlendirmek gibi daha ince mekansal ölçeklere odaklanmaktır (Vazquez ve ark., 2009). Benzer şekilde, bitki-tozlayıcı etkileşimlerini tahmin etmek için türlerin zamansal dağılımını dahil etmek, çiçeklenme zamanları, tozlayıcı günlük ve mevsimsel aktivite kalıpları gibi fenolojik veriler gerektirir (Vazquez ve ark., 2023).

Filogeni

Filogeni, türler gibi organizma grupları arasındaki evrimsel geçmişi ve ilişkileri temsil eder. Filogeniler aracılığıyla ekolojik mekanizmaları çıkarılamasa da, etkileşimlerin oluşumunu etkileyen bilinmeyen veya ölçülmemiş özelliklerin yerine geçebildikleri için tür etkileşimlerini tahmin

etmeye yardımcı olabilirler (Rezende ve ark., 2007; Pearse ve Alternatt, 2013; Benadi ve ark., 2022). Ancak, filogenilerden etkileşimleri tahmin etmek için, özellik benzerliğinin evrimsel akrabalıktan kaynaklandığını varsaymak gerekir; yani, yakın akraba türlerin özellikleri, uzak akraba türlere göre daha benzerdir; ancak bunlar evrimsel yakınsamayla da ortaya çıkabilir. Tozlayıcılar polen, nektar ve diğer çiçek ödülleri için, bitki bolluğunu nektar veya polen bolluğu açısından tahmin etmek (Tew ve ark., 2021), bitki-tozlayıcı etkileşimlerini tahmin etmek için daha bilgilendirici olabilir.

Tozlaştırıcı Evrimi

Çiçekli bitkilerin ilk ortaya çıkışı, muhtemelen Orta Jura döneminin ortalarında yaklaşık 170 milyon yıl önce (Gang ve ark. 2016) gerçekleşmiştir ve bu olay, evrimsel biyolojinin en ikonik hikâyelerinden birine sahne olmuştur; burada iddia edildiğine göre ilkel rüzgâr polinasyonu, gymnospermiler tarafından gerçekleştirilirken, çiçekli bitkilerde giderek daha karmaşık hayvan polinasyonu ile yer değiştirmiştir. Bu durum angiospermilerin çeşitlenmesine ve egemenliğine yol açmıştır. En erken angiospermiler, birçok böcek tarafından polinatlanan gymnospermi içeren biyotik olarak karmaşık bir ortamda evrimleşmiştir ve böcek polinasyonu çiçekli bitkilerin en olası ata durumudur. Erken gymnospermilerin biyotik polinatörler tarafından polinatlanması ile ilgili kanıtlar, 1970'lerden beri tartışılmaktadır (Crepet, 1979), fakat yalnızca son zamanlarda, böcek polinasyonunun önceden angiosperm floralarda gerçek çeşitliliğinin ve öneminin farkına varılmıştır.

Çoğu çiçekli bitki, hayvanlar tarafından tozlaşmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir küresel tahmin, angiosperm türlerinin %87,5'inin bu şekilde omurgasız ya da omurgalıları kullandığını tahmin etmektedir (Ollerton ve ark. 2011) ve gymnospermilerin önemli bir kısmı da biyotik olarak tozlaşmaktadır (Kato ve ark. 1995). Bitki-polinatörler ortak evriminin ayırt edici özelliklerinden biri, çiçek özelliklerinin kendi polinatörlerinin tercihleri ve yetenekleriyle uyusacak şekilde bir araya gelmişlerdir (Lunau, 2004). Tozlaşma, evrimsel tarih boyunca birçok tohum bitkisi ailesinin çeşitlenmesini etkileyen temel bir ekolojik süreçtir (Ollerton ve ark., 2019 ; Asar ve ark., 2022). İlk kapalı tohumlu bitkilerin tam olarak nasıl tozlaştığı ve tozlaşma biçimlerinin zaman içinde nasıl evrimleştiği, kapalı tohumlu bitki makroevriminde önemli bir soru olmaya devam etmektedir (Sauquet ve Magallón, 2018). Farklı tozlayıcılar veya tozlaşma modları arasındaki değişimler sıklıkla yakın akraba bitkilerin türleşmesinde rol oynar ve kapalı tohumlu bitkilerde tozlaşma değişimleri günümüzde mevcut olan çok çeşitli çiçek formlarının evrimini yönlendirmiştir (Grant, 1965; Van der Niet ve Johnson, 2012; Van der Niet ve ark., 2014).

Kapalı tohumlu bitkilerin büyük çoğunluğu hayvanlar, özellikle böcekler (arılar, sinekler, eşek arıları, güveler, kelebekler, böcekler ve tütün yaprak bitleri) tarafından tozlaştırılır. Bazı çiçekler kendi kendine tozlaşsa da, kapalı tohumlu

bitkilerin üçte birine kadar olan kısmı hayvan tozlaşması olmadan hiç tohum oluşturmaz (Rodger ve ark., 2021). Ancak, rüzgar veya su ile abiyotik tozlaşma birçok farklı bitki soyunda da meydana gelir ve rüzgar tozlaşmasının kapalı tohumlu bitkiler arasında en az 65 kez evrimleştiği tahmin edilmektedir (Linder, 1998; Ackerman, 2000). Kapalı tohumlu bitkilerin en son ortak atasının böceklerle tozlaştığına inanılmaktadır (Hu ve ark., 2008; Labandeira ve Currano, 2013; Asar ve ark., 2022). Küçük sinekler ve böcekler tarafından tozlanan kapalı tohumlu bitkilerde böcek tozlaşmasının baskın olmasıyla (Luo ve ark., 2018) ve fosil tohumlu bitkiler ile de (Hu ve ark., 2008; Friis ve ark., 2011) desteklenmektedir. Omurgalı tozlaşması erken ayrıışan kapalı tohumlu bitkilerde nadir ve omurgalı tozlaşmasına dair fosil kanıtları Kretase-Paleojen döneminde (Friis ve ark., 2011) bulunamamıştır. Su tozlaşması, fosil kayıtlarında erken Kretase döneminde kapalı tohumlular da bulunmuştur (Friis ve ark., 2011; Gomez ve ark., 2015), ancak su tozlaşması günümüzde kapalı tohumlular arasında nadir görülmektedir.

Omurgalı tozlaşması, tek bir sinek kuşu türünde aşırı uzmanlaşmadan, kuşlar, yarasalar ve böcekler tarafından yapılan tozlaşmayı birleştiren genel sistemlere kadar değişebilir (Fleming ve Muchhala, 2008; Ratto ve ark., 2018). Öncelikli olarak omurgalılarla tozlaşan kladlarda yapılan önceki çalışmalar, kapalı tohumlu bitkilerin evrimi sırasında omurgalı tozlaşmasına geçişlerin sık olabileceğini öne sürmektedir (Fleming ve Muchhala, 2008; Specht ve ark., 2012).

Kapalı tohumlu bitkilerin evriminde rüzgâr ve hayvan tozlaşması arasındaki değişimlere eşlik eden çevresel koşullar da belirsizliğini korumaktadır. Rüzgar tozlaşmasının ekvatora doğru azaldığına dair makroekolojik kanıtlara rağmen (Ollerton ve ark., 2011; Rech ve ark., 2016), evrimsel çalışmalar rüzgar tozlaşması ile coğrafi dağılım arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir (Friedman ve Barrett, 2008). Ancak rüzgâr tozlaşmasının açık habitatlarda daha sık evrimleştiği görülmektedir; polen burada daha kolay havaya karışabilmekte ve günümüzde sıcak, nemli ve tür açısından zengin ortamlarda daha az yaygındır (Friedman ve Barrett, 2008; Rech ve ark., 2016).

Tozlaştırıcı Çeşitliliği

Tozlaşma esnasında arılar ve bazı kelebekler, nektar ve polen için çiçeklere ziyaretler yaparken, diğer böcekler polenleri tüyleri veya vücut yapıları üzerinde taşıyarak polinasyona katkıda bulunurlar. Kuşlar ve yarasalar, bazı bitki türlerinin polenlerini uzak mesafelere taşırlar, özellikle tropikal bölgelerde önemli polinatörlerdir. Tozlayıcıların en çeşitli grubu, Wardhaugh'a (2015) göre, yetişkin olarak işlevsel ağız parçalarına sahip türlerin %90'ına dayanarak, 140.000'den fazla türe sahip Lepidoptera'dır. Ancak bazı kelebekler çiçeklerden ziyade bitki ve hayvan salgılarıyla beslenir. Bu sayı, bir sonraki en çeşitli grup olan Coleoptera ve Hymenoptera'nın iki katından fazladır. Diptera, bu dört ana tozlayıcı böcek takımının en az çeşitliliğe sahip olanıdır; ancak bu durum, daha

fazla çalışma yapıldıkça ve tozlayıcıların gerçek çeşitliliği ortaya çıktıkça gelecekte değişebilir (Larson ve ark., 2001; Ollerton ve ark., 2009; Orford ve ark. 2015; Ollerton ve ark., 2017). Güve toplulukları ayrıntılı olarak incelendiğinde, türlerin önemli bir kısmının tozlayıcı olarak hareket edebildiği açıktır (Haber ve Frankie 1989; Devoto ve ark. 2011). Omurgalı tozlayıcı gruplarının çeşitliliği de nispeten düşüktür. 1.000’den fazla türü olan kuşlar en çeşitli gruptur (Ollerton, 2017). Toplamda, yaklaşık 352.000 çiçekli bitki türüne hizmet eden ortalama 350.000 olarak bilinen tozlayıcı türü olmasını beklenebilir (Paton ve ark., 2008).

Tozlaştırıcı Azalması

1. Habitat parçalanması , değişimi, kaybı ve bozulması

Parçalanma ve habitat tahribatı, coğrafi bir popülasyon içinde yerel olarak çiftleşen grup arasındaki gen akışını azaltarak genetik erozyon oranını artırabilir, popülasyonların ve türlerin yok olma olasılığını artırır (Barret ve Kohn, 1991). Geniş yaşam alanları küçük ve izole alanlara bölündüğünde, bazı hayvan türlerinin sayısının bitkilere faydalı etkili ekolojik hizmetler sunamayacak kadar azalması uzun sürmez (Hendrix, 1994). Bazı yabani tozlayıcılar yuvalama, dinlenme ve beslenme için rahatsız edilmemiş yaşam alanlarına ihtiyaç duyduklarından, yaşam alanlarının bozulmasına ve parçalanmasına karşı oldukça hassastırlar (Kluser ve Peduzzi, 2007).

2. Pestisit uygulamaları

Pestisitlerin, herbisitlerin ve insektisitlerin uygunsuz kullanımı, örneğin tohumların düzenli veya sistemik bir insektisitle kaplanması, kök tarafından emilip bitkinin her yerine, polen ve nektara kadar taşındığı için, bal arıları ve diğer böcekler gibi tozlayıcılar için potansiyel bir tehdit oluşturur. Bonmatin ve ark., (1994) tarafından yapılan bir çalışma, yukarıda bahsedilenler de dahil olmak üzere pestisitlerin arıların yön duygusunu kaybetmesine neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu, ürünlere zarar veren böcekler için hedeflenen bir durumdur, ancak faydalı tozlayıcılar için kaçınılmalıdır (Cox, 1993).

3. Hastalıklar

Polinatörleri etkileyen hastalıklardan biri de virüslerdir ve özellikle arıları etkilemektedir. Simpatik polinatör türleri arasındaki virüs bulaşması, polen de dahil olmak üzere paylaşılan çiçek kaynakları tarafından sağlanır (Mazzei ve ark., 2014; Parmentier ve ark., 2016). Arı virüslerinin birkaç arı türü içinde çoğaldığı ve bu türler arasında bulaştığı açık olmasına rağmen, hastalık yapma süreçleri konakçıya veya virüs türüne bağlı olabilir ve beslenme durumu (DeGrandi-Hoffman ve ark., 2010), konak genetik yapısı (Delephane ve ark., 2015), konak cinsi (Retschnig ve ark., 2014) ve arı yaşı (Bull ve ark., 2012) gibi ek faktörlerden etkilenmesi muhtemeldir. Arıların üzerinde etkisi olan virüslerden bazıları tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Arılar üzerinde etkili olan virüs aileleri

Virüs Aileleri	Virüs Türleri
Dicistroviridae	İsrail Akut Felç Virüsü (IAPV) Keşmir Arı Virüsü (KBV) Akut Arı Felç Virüsü (ABPV) Siyah Kraliçe Hücre Virüsü (BQCV)
Iflaviridae	Kanat Deformasyon Virüsü (DWV) Kakugo Virüsü Varroa destructor virüsü-1 (DWV-B) Tulumsu Çürüklük Virüsü (SBV)
Sınıflandırılmamış Virüsler	Kronik Arı Felç Virüsü (CBPV) Lake Sinai Virüsleri (LSV)

4. İklim değişikliği ve küresel ısınma

İklim değişiklikleri, polinasyon sürecini etkileyen önemli bir faktördür. Hava sıcaklıklarının artması veya yağış düzenindeki değişiklikler, polinasyon sürecini olumsuz etkileyebilir. İklim değişikliği arıların tozlaşma faaliyetlerini etkileyen bir diğer önemli faktördür. Çiçeklenme dönemlerini etkileyebilir ve arıların besin kaynaklarının uygun zamanlarda mevcut olmamasına neden olabilir. Ayrıca, arıların göç dönemlerini etkileyebilir ve göç eden türlerin tozlaşma hizmetlerinin azalmasına yol açabilir (Kekillioğlu ve Bostan, 2023).

Referanslar

- Ackerman, J. D. (2000). Abiotic pollen and pollination: ecological, functional, and evolutionary perspectives. *Plant Systematics and Evolution*, 222(1), 167-185.
- Arikawa, K. (2017). The eyes and vision of butterflies. *The Journal of physiology*, 595(16), 5457-5464.
- Anderson, B., & Johnson, S. D. (2008). The geographical mosaic of coevolution in a plant–pollinator mutualism. *Evolution*, 62(1), 220-225.
- Arroyo, M. T., Till-Bottraud, I., Torres, C., Henríquez, C. A., & Martínez, J. (2007). Display size preferences and foraging habits of high Andean butterflies pollinating *Chaetanthera lycopodioides* (Asteraceae) in the subnival of the central Chilean Andes. *Arctic, Antarctic, and Alpine Research*, 39(3), 347-352.
- Asar, Y., Ho, S. Y., & Sauquet, H. (2022). Early diversifications of angiosperms and their insect pollinators: were they unlinked?. *Trends in Plant Science*, 27(9), 858-869.
- Ashman, T. L., Bradburn, M., Cole, D. H., Blaney, B. H., & Raguso, R. A. (2005). The scent of a male: the role of floral volatiles in pollination of a gender dimorphic plant. *Ecology*, 86(8), 2099-2105.
- Balamurali, G. S., Krishna, S., & Somanathan, H. (2015). Senses and signals: evolution of floral signals, pollinator sensory systems and the structure of plant–pollinator interactions. *Current Science*, 1852-1861.
- Barrett, S. C., & Kohn, J. R. (1991). Genetic and evolutionary consequences of small population size in plants: implications for conservation.
- Benadi, G., Dormann, C. F., Fründ, J., Stephan, R., & Vázquez, D. P. (2022). Quantitative prediction of interactions in bipartite networks based on traits, abundances, and phylogeny. *The American Naturalist*, 199(6), 841-854.
- Bogo, G., Bortolotti, L., Sagona, S., Felicioli, A., Galloni, M., Barberis, M., & Nepi, M. (2019). Effects of non-protein amino acids in nectar on bee survival and behavior. *Journal of Chemical Ecology*, 45(3), 278-285.
- Bonmatin, J. M., Genest, M., Labbé, H., & Ptak, M. (1994). Solution three-dimensional structure of surfactin: A cyclic lipopeptide studied by 1H-nmr, distance geometry, and molecular dynamics. *Biopolymers: Original Research on Biomolecules*, 34(7), 975-986.
- Borghi, M., Fernie, A. R., Schiestl, F. P., & Bouwmeester, H. J. (2017). The sexual advantage of looking, smelling, and tasting good: the metabolic network that produces signals for pollinators. *Trends in Plant Science*, 22(4), 338-350.

- Briscoe, A. D., Bernard, G. D., Szeto, A. S., Nagy, L. M., & White, R. H. (2003). Not all butterfly eyes are created equal: rhodopsin absorption spectra, molecular identification, and localization of ultraviolet-, blue-, and green-sensitive rhodopsin-encoding mRNAs in the retina of *Vanessa cardui*. *Journal of Comparative Neurology*, 458(4), 334-349.
- Broadhead, G. T., & Raguso, R. A. (2021). Associative learning of non-sugar nectar components: amino acids modify nectar preference in a hawkmoth. *Journal of Experimental Biology*, 224(12), jeb234633.
- Bull, J. C., Ryabov, E. V., Prince, G., Mead, A., Zhang, C., Baxter, L. A., ... & Chandler, D. (2012). A strong immune response in young adult honeybees masks their increased susceptibility to infection compared to older bees. *PLoS pathogens*, 8(12), e1003083.
- Byers, K. J., Bradshaw Jr, H. D., & Riffell, J. A. (2014). Three floral volatiles contribute to differential pollinator attraction in monkeyflowers (*Mimulus*). *Journal of Experimental Biology*, 217(4), 614-623.
- CaraDonna, P. J., & Waser, N. M. (2020). Temporal flexibility in the structure of plant–pollinator interaction networks. *Oikos*, 129(9), 1369-1380.
- Chen, P. J., Arikawa, K., & Yang, E. C. (2013). Diversity of the photoreceptors and spectral opponency in the compound eye of the Golden Birdwing, *Troides aeacus formosanus*. *PLoS One*, 8(4), e62240.
- Chen, P. J., Awata, H., Matsushita, A., Yang, E. C., & Arikawa, K. (2016b). Extreme spectral richness in the eye of the common bluebottle butterfly, *Graphium sarpedon*. *Front Ecol Evol* 4, 1–12.
- Colquhoun, T. A., Verdonk, J. C., Schimmel, B. C., Tieman, D. M., Underwood, B. A., & Clark, D. G. (2010). *Petunia* floral volatile benzenoid/phenylpropanoid genes are regulated in a similar manner. *Phytochemistry*, 71(2-3), 158-167.
- Crepet, W. L. (1979). Insect pollination: a paleontological perspective. *BioScience*, 29(2), 102-108.
- Cox, C. (1993). *Journal of Pesticide Reform*. 4.
- Cunningham, J. P., Moore, C. J., Zalucki, M. P., & West, S. A. (2004). Learning, odour preference and flower foraging in moths. *Journal of Experimental Biology*, 207(1), 87-94.
- Cruden, R. W., McClain, A. M., & Shrivastava, G. P. (1996). *Alliaria petiolata*'nın (Brassicaceae) tozlaşma biyolojisi ve üreme sistemi. *Torrey Botanik Kulübü Bülteni*, 273-280.
- Dallas, J. A., Raval, S., Gaitan, J. A., Saydam, S., & Dempster, A. G. (2020). The environmental impact of emissions from space launches: A comprehensive review. *Journal of Cleaner Production*, 255, 120209.

- Defosse, E., Pitteloud, C., Descombes, P., Glauser, G., Allard, P. M., Walker, T. W., ... & Rasmann, S. (2021). Spatial and evolutionary predictability of phytochemical diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(3), e2013344118.
- DeGrandi-Hoffman, G., Chen, Y., Huang, E., & Huang, M. H. (2010). The effect of diet on protein concentration, hypopharyngeal gland development and virus load in worker honey bees (*Apis mellifera* L.). *Journal of insect physiology*, 56(9), 1184-1191.
- Delaplane, K. S., Pietravalle, S., Brown, M. A., & Budge, G. E. (2015). Honey bee colonies headed by hyperpolyandrous queens have improved brood rearing efficiency and lower infestation rates of parasitic *Varroa* mites. *PLoS One*, 10(12), e0142985.
- De Manincor, N., Hautekeete, N., Piquot, Y., Schatz, B., Vanappelghem, C., & Massol, F. (2020). Does phenology explain plant–pollinator interactions at different latitudes? An assessment of its explanatory power in plant–hoverfly networks in French calcareous grasslands. *Oikos*, 129(5), 753-765.
- De Luca, P. A., Buchmann, S., Galen, C., Mason, A. C., & Vallejo-Marín, M. (2019). Does body size predict the buzz-pollination frequencies used by bees?. *Ecology and evolution*, 9(8), 4875-4887.
- Devoto, M., Bailey, S., & Memmott, J. (2011). The ‘night shift’: nocturnal pollen-transport networks in a boreal pine forest. *Ecological Entomology*, 36(1), 25-35.
- Duchenne, F., Thébault, E., Michez, D., Elias, M., Drake, M., Persson, M., ... & Fontaine, C. (2020). Phenological shifts alter the seasonal structure of pollinator assemblages in Europe. *Nature ecology & evolution*, 4(1), 115-121.
- Dudareva, N., Klempien, A., Muhlemann, J. K., & Kaplan, I. (2013). Biosynthesis, function and metabolic engineering of plant volatile organic compounds. *New Phytologist*, 198(1), 16-32.
- Endler, J. A. (1992). Signals, signal conditions, and the direction of evolution. *The American Naturalist*, 139, S125-S153.
- Fattorini, R., & Glover, B. J. (2020). Molecular mechanisms of pollination biology. *Annual review of plant biology*, 71(1), 487-515.
- Fleming, T. H., & Muchhala, N. (2008). Nectar-feeding bird and bat niches in two worlds: pantropical comparisons of vertebrate pollination systems. *Journal of Biogeography*, 35(5), 764-780.
- Friedman, J., & Barrett, S. C. (2008). A phylogenetic analysis of the evolution of wind pollination in the angiosperms. *International Journal of Plant Sciences*, 169(1), 49-58.

- Friis, E. M., Crane, P. R., & Pedersen, K. R. (2011). *Early flowers and angiosperm evolution*. Cambridge University Press.
- Gang, C. H. E. N., Tao, Z. H. O. U., Bo, W. A. N. G., Hong-wei, L. I. U., & Fei, H. A. N. (2016). Microstructure evolution and segregation behavior of thixoformed Al–Cu–Mg–Mn alloy. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*, 26(1), 39-50.
- Gomez, B., Daviero-Gomez, V., Coiffard, C., Martín-Closas, C., & Dilcher, D. L. (2015). Montsechia, an ancient aquatic angiosperm. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(35), 10985-10988.
- Grant, P. R. (1965). The adaptive significance of some size trends in island birds. *Evolution*, 355-367.
- Haber, W. A., & Frankie, G. W. (1989). A tropical hawkmoth community: Costa Rican dry forest Sphingidae. *Biotropica*, 155-172.
- Hempel de Ibarra, N., Vorobyev, M., & Menzel, R. (2014). Mechanisms, functions and ecology of colour vision in the honeybee. *Journal of Comparative Physiology A*, 200(6), 411-433.
- Hempel de Ibarra, N., Holtze, S., Bäucker, C., Sprau, P., & Vorobyev, M. (2022). The role of colour patterns for the recognition of flowers by bees. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 377(1862), 20210284.
- Hendrix, S. D. (1994). Effects of population size on fertilization, seed production, and seed predation in two prairie species. In *Proceeding of the Thirteenth North American prairie conference: Spirit of land, our prairie legacy*. Preney Print and Lotho Inc. Windsor, Ontario, Canada (pp. 115-121).
- Hu, S., Dilcher, D. L., Jarzen, D. M., & Winship Taylor, D. (2008). Early steps of angiosperm–pollinator coevolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(1), 240-245.
- Huber, F. K., Kaiser, R., Sauter, W., & Schiestl, F. P. (2005). Floral scent emission and pollinator attraction in two species of *Gymnadenia* (Orchidaceae). *Oecologia*, 142(4), 564-575.
- Jersáková, J., Johnson, S. D., & Kindlmann, P. (2006). Mechanisms and evolution of deceptive pollination in orchids. *Biological reviews*, 81(2), 219-235.
- Junker, R. R., Höcherl, N., & Blüthgen, N. (2010). Responses to olfactory signals reflect network structure of flower-visitor interactions. *Journal of Animal Ecology*, 79(4), 818-823.
- Kaminaga, Y., Schnepf, J., Peel, G., Kish, C. M., Ben-Nissan, G., Weiss, D., ... & Dudareva, N. (2006). Plant phenylacetaldehyde synthase is a bifunctional homotetrameric enzyme that catalyzes phenylalanine decarboxylation and oxidation. *Journal of Biological Chemistry*, 281(33), 23357-23366.

- Kato, S., Endoh, H., Masuhiro, Y., Kitamoto, T., Uchiyama, S., Sasaki, H., ... & Chambon, P. (1995). Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. *Science*, 270(5241), 1491-1494.
- Kearnsaf, C. A., & Inouye, D. W. (1994). Fly pollination of *Linum lewisii* (Linaceae). *American journal of botany*, 81(9), 1091-1095.
- Kekillioğlu, A., & Bostan, Ö. E. (2023). Polinatör Hymenopterler (Arthropoda: Insecta). *Uluslararası İleri Doğa Bilimleri ve Mühendislik Araştırmaları Dergisi*, 7(6), 402-409.
- Kessler, D., & Baldwin, I. T. (2007). Making sense of nectar scents: the effects of nectar secondary metabolites on floral visitors of *Nicotiana attenuata*. *The Plant Journal*, 49(5), 840-854.
- Kessler, D., Gase, K., & Baldwin, I. T. (2008). Field experiments with transformed plants reveal the sense of floral scents. *Science*, 321(5893), 1200-1202.
- Klahre, U., Gurba, A., Hermann, K., Saxenhofer, M., Bossolini, E., Guerin, P. M., & Kuhlemeier, C. (2011). Pollinator choice in *Petunia* depends on two major genetic loci for floral scent production. *Current Biology*, 21(9), 730-739.
- Kluser, S., & Peduzzi, P. (2007). Global pollinator decline: a literature review. *Geneva: UNEP/GRID*.
- Klumpers, S. G., Stang, M., & Klinkhamer, P. G. (2019). Foraging efficiency and size matching in a plant–pollinator community: the importance of sugar content and tongue length. *Ecology letters*, 22(3), 469-479.
- Koeduka, T., Fridman, E., Gang, D. R., Vassao, D. G., Jackson, B. L., Kish, C. M., ... & Pichersky, E. (2006). Eugenol and isoeugenol, characteristic aromatic constituents of spices, are biosynthesized via reduction of a coniferyl alcohol ester. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(26), 10128-10133.
- Kolosova, N., Gorenstein, N., Kish, C. M., & Dudareva, N. (2001). Regulation of circadian methyl benzoate emission in diurnally and nocturnally emitting plants. *The Plant Cell*, 13(10), 2333-2347.
- Koshitaka, H., Kinoshita, M., Vorobyev, M., & Arikawa, K. (2008). Tetrachromacy in a butterfly that has eight varieties of spectral receptors. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 275(1637), 947-954.
- Labandeira, C. C., & Currano, E. D. (2013). The fossil record of plant-insect dynamics. *Annual Review of Earth and Planetary Sciences*, 41, 287-311.
- Latif, A., Malik, S. A., Saeed, S., Iqbal, N., Saeed, Q., Khan, K. A., ... & Ghramh, H. A. (2019). Diversity of pollinators and their role in the pollination biology of chickpea, *Cicer arietinum* L.(Fabaceae). *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 22(2), 597-601.

- Larson, B. M. H., Kevan, P. G., & Inouye, D. W. (2001). Flies and flowers: taxonomic diversity of anthophiles and pollinators. *The Canadian Entomologist*, 133(4), 439-465.
- Leonhardt, S. D., Chui, S. X., & Kuba, K. (2024). The role of non-volatile chemicals of floral rewards in plant-pollinator interactions. *Basic and Applied Ecology*, 75, 31-43.
- Lunau, K. (2004). Adaptive radiation and coevolution—pollination biology case studies. *Organisms Diversity & Evolution*, 4(3), 207-224.
- Luo, S. X., Zhang, L. J., Yuan, S., Ma, Z. H., Zhang, D. X., & Renner, S. S. (2018). The largest early-diverging angiosperm family is mostly pollinated by ovipositing insects and so are most surviving lineages of early angiosperms. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 285(1870), 20172365.
- Marshall, J., & Arikawa, K. (2014). Unconventional colour vision. *Current Biology*, 24(24), R1150-R1154.
- Mazzei, M., Carrozza, M. L., Luisi, E., Forzan, M., Giusti, M., Sagona, S., ... & Felicioli, A. (2014). Infectivity of DWV associated to flower pollen: experimental evidence of a horizontal transmission route. *PLoS one*, 9(11), e113448.
- Misof, B., Liu, S., Meusemann, K., Peters, R. S., Donath, A., Mayer, C., ... & Zhou, X. (2014). Phylogenomics resolves the timing and pattern of insect evolution. *Science*, 346(6210), 763-767.
- Muhlemann, J. K., Klempien, A., & Dudareva, N. (2014). Floral volatiles: from biosynthesis to function. *Plant, cell & environment*, 37(8), 1936-1949.
- Nilsson, L. A. (1992). Orchid pollination biology. *Trends in Ecology & Evolution*, 7(8), 255-259.
- Oberrath, R., & Böhning-Gaese, K. (1999). Floral color change and the attraction of insect pollinators in lungwort (*Pulmonaria collina*). *Oecologia*, 121(3), 383-391.
- Olito, C., & Fox, J. W. (2015). Species traits and abundances predict metrics of plant–pollinator network structure, but not pairwise interactions. *Oikos*, 124(4), 428-436.
- Ollerton, J., Alarcón, R., Waser, N. M., Price, M. V., Watts, S., Cranmer, L., ... & Rotenberry, J. (2009). A global test of the pollination syndrome hypothesis. *Annals of botany*, 103(9), 1471-1480.
- Ollerton, J., Winfree, R., & Tarrant, S. (2011). How many flowering plants are pollinated by animals?. *Oikos*, 120(3), 321-326.

- Ollerton, J. (2017). Pollinator diversity: distribution, ecological function, and conservation. *Annual review of ecology, evolution, and systematics*, 48(1), 353-376.
- Ollerton, J., Liede-Schumann, S., Endress, M. E., Meve, U., Rech, A. R., Shuttleworth, A., ... & Quirino, Z. (2019). The diversity and evolution of pollination systems in large plant clades: Apocynaceae as a case study. *Annals of Botany*, 123(2), 311-325.
- Oraon, S., Pal, S., & Mondal, S. (2023). Bees: potent pollinators of *Leucas nutans* (Lamiaceae). *Arthropod-Plant Interactions*, 17(5), 571-580.
- Orford, K. A., Vaughan, I. P., & Memmott, J. (2015). The forgotten flies: the importance of non-syrphid Diptera as pollinators. *Proceedings of the royal society B: biological sciences*, 282(1805), 20142934.
- Pangestika, N. W., Atmowidi, T., & Kahono, S. (2017). Pollen load and flower constancy of three species of stingless bees (Hymenoptera, Apidae, Meliponinae). *Tropical life sciences research*, 28(2), 179.
- Parmentier, L., Smagghe, G., de Graaf, D. C., & Meeus, I. (2016). Varroa destructor Macula-like virus, Lake Sinai virus and other new RNA viruses in wild bumblebee hosts (*Bombus pascuorum*, *Bombus lapidarius* and *Bombus pratorum*). *Journal of invertebrate pathology*, 134, 6-11.
- Paton, A. J., Brummitt, N., Govaerts, R., Harman, K., Hincheliffe, S., Allkin, B., & Lughadha, E. N. (2008). Towards Target 1 of the Global Strategy for Plant Conservation: a working list of all known plant species—progress and prospects. *Taxon*, 57(2), 602-611.
- Peach, D. A., Gries, R., Zhai, H., Young, N., & Gries, G. (2019). Multimodal floral cues guide mosquitoes to tansy inflorescences. *Scientific reports*, 9(1), 3908.
- Pearse, I. S., & Altermatt, F. (2013). Predicting novel trophic interactions in a non-native world. *Ecology letters*, 16(8), 1088-1094.
- Peralta, G., Vazquez, D. P., Chacoff, N. P., Lomáscolo, S. B., Perry, G. L., & Tylianakis, J. M. (2020). Trait matching and phenological overlap increase the spatio-temporal stability and functionality of plant–pollinator interactions. *Ecology Letters*, 23(7), 1107-1116.
- Preston, R. E. (1994). Pollination biology of *Streptanthus tortuosus* (Brassicaceae). *Madroño*, 138-147.
- Raguso, R. A. (2008). Wake up and smell the roses: the ecology and evolution of floral scent. *Annual review of ecology, evolution, and systematics*, 39(1), 549-569.
- Raguso, R. A., & Willis, M. A. (2005). Synergy between visual and olfactory cues in nectar feeding by wild hawkmoths, *Manduca sexta*. *Animal Behaviour*, 69(2), 407-418.

- Raguso, R. A., Thompson, J. N., & Campbell, D. R. (2015). Improving our chemistry: challenges and opportunities in the interdisciplinary study of floral volatiles. *Natural product reports*, 32(7), 893-903.
- Raguso, R. A. (2016). More lessons from linalool: insights gained from a ubiquitous floral volatile. *Current opinion in plant biology*, 32, 31-36.
- Ratto, F., Simmons, B. I., Spake, R., Zamora-Gutierrez, V., MacDonald, M. A., Merriman, J. C., ... & Dicks, L. V. (2018). Global importance of vertebrate pollinators for plant reproductive success: a meta-analysis. *Frontiers in Ecology and the Environment*, 16(2), 82-90.
- Ravid, J., Spitzer-Rimon, B., Takebayashi, Y., Seo, M., Cna'ani, A., Aravena-Calvo, J., ... & Vainstein, A. (2017). GA as a regulatory link between the showy floral traits color and scent. *New Phytologist*, 215(1), 411-422.
- Rech, S., Borrell, Y., & García-Vazquez, E. (2016). Marine litter as a vector for non-native species: what we need to know. *Marine pollution bulletin*, 113(1-2), 40-43.
- Reinhard, J., Srinivasan, M. V., Guez, D., & Zhang, S. W. (2004). Floral scents induce recall of navigational and visual memories in honeybees. *Journal of Experimental Biology*, 207(25), 4371-4381.
- Retschnig, G., Williams, G. R., Mehmman, M. M., Yanez, O., De Miranda, J. R., & Neumann, P. (2014). Sex-specific differences in pathogen susceptibility in honey bees (*Apis mellifera*). *PloS one*, 9(1), e85261.
- Rezende, E. L., Lavabre, J. E., Guimarães, P. R., Jordano, P., & Bascompte, J. (2007). Non-random coextinctions in phylogenetically structured mutualistic networks. *Nature*, 448(7156), 925-928.
- Rodger, J. G., Bennett, J. M., Razanajatovo, M., Knight, T. M., van Kleunen, M., Ashman, T. L., ... & Ellis, A. G. (2021). Widespread vulnerability of flowering plant seed production to pollinator declines. *Science advances*, 7(42), eabd3524.
- Salzmann, C. C., Cozzolino, S., & Schiestl, F. P. (2007). Floral scent in food-deceptive orchids: species specificity and sources of variability. *Plant Biology*, 9(06), 720-729.
- Sauquet, H., & Magallón, S. (2018). Key questions and challenges in angiosperm macroevolution. *New Phytologist*, 219(4), 1170-1187.
- Seçmen, Ö., Güvensen, A., Şenol, S. G., & Gücel, S. (2010). Pollination behaviour of *Linum aretioides* Boiss. (Linaceae) and its relations with air temperature and humidity. *Turkish Journal of Botany*, 34(5), 355-365.
- Simbana, W., & Tye, A. (2009). Reproductive biology and responses to threats and protection measures of the total population of a critically endangered

- Galapagos plant, *Linum cratericola* (Linaceae). *Botanical Journal of the Linnean Society*, 161(1), 89-102.
- Smolla, M., Alem, S., Chittka, L., & Shultz, S. (2016). Copy-when-uncertain: bumblebees rely on social information when rewards are highly variable. *Biology letters*, 12(6), 20160188.
- Sukumaran, A., Khanduri, V. P., & Sharma, C. M. (2020). Pollinator-mediated self-pollination and reproductive assurance in an isolated tree of *Magnolia grandiflora* L. *Ecological Processes*, 9(1), 45.
- Somanathan, H., & Balamurali, G. S. (2023). Comparative psychophysics of colour preferences and colour learning in bees with special focus on asian social bees. *Journal of the Indian Institute of Science*, 103(4), 971-980.
- Specht, C. D., Yockteng, R., Almeida, A. M., Kirchoff, B. K., & Kress, W. J. (2012). Homoplasy, pollination, and emerging complexity during the evolution of floral development in the tropical gingers (Zingiberales). *The Botanical Review*, 78(4), 440-462.
- Stang, M., Klinkhamer, P. G., Waser, N. M., Stang, I., & Van der Meijden, E. (2009). Size-specific interaction patterns and size matching in a plant–pollinator interaction web. *Annals of botany*, 103(9), 1459-1469.
- Tew, N. E., Memmott, J., Vaughan, I. P., Bird, S., Stone, G. N., Potts, S. G., & Baldock, K. C. (2021). Quantifying nectar production by flowering plants in urban and rural landscapes. *Journal of Ecology*, 109(4), 1747-1757.
- van der Kooi, C. J., & Ollerton, J. (2020). The origins of flowering plants and pollinators. *Science*, 368(6497), 1306-1308.
- Van der Niet, T., & Johnson, S. D. (2012). Phylogenetic evidence for pollinator-driven diversification of angiosperms. *Trends in ecology & evolution*, 27(6), 353-361.
- Van der Niet, T., Peakall, R., & Johnson, S. D. (2014). Pollinator-driven ecological speciation in plants: new evidence and future perspectives. *Annals of botany*, 113(2), 199-212.
- Vázquez, D. P., Melián, C. J., Williams, N. M., Blüthgen, N., Krasnov, B. R., & Poulin, R. (2007). Species abundance and asymmetric interaction strength in ecological networks. *Oikos*, 116(7), 1120-1127.
- Vázquez, D. P., Blüthgen, N., Cagnolo, L., & Chacoff, N. P. (2009). Uniting pattern and process in plant–animal mutualistic networks: a review. *Annals of botany*, 103(9), 1445-1457.
- Vázquez, D. P., Vitale, N., Dorado, J., Amico, G., & Stevani, E. L. (2023). Phenological mismatches and the demography of solitary bees. *Proceedings of the Royal Society B*, 290(1990), 20221847.

- Vlasáková, B., Kalinová, B., Gustafsson, M. H., & Teichert, H. (2008). Cockroaches as pollinators of *Clusia* aff. *sellowiana* (Clusiaceae) on inselbergs in French Guiana. *Annals of Botany*, 102(3), 295-304.
- Vranová, E., Coman, D. ve Gruissem, W. (2013). İzoprenoid sentezi için MVA ve MEP yollarının ağ analizi. *Bitki biyolojisinin yıllık incelemesi* , 64 , 665-700.
- Wardhaugh, C. W. (2015). How many species of arthropods visit flowers?. *Arthropod-Plant Interactions*, 9(6), 547-565.
- Zeller, W. E., Reinhardt, L. A., Robe, J. T., Sullivan, M. L., & Panke-Buisse, K. (2020). Comparison of protein precipitation ability of structurally diverse procyanidin-rich condensed tannins in two buffer systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(7), 2016-2023.

BÖLÜM 3

Küresel Isınma Perspektifinde Polenler

**Ümmüşen Gökçe Gökçen¹ &
İsmühan Potoğlu Erkara²**

¹ Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Orcid: 0000-0001-7837-9151

² Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Orcid: 0000-0001-5780-4999

Giriş

Küresel ısınma, atmosferik sera gazlarındaki artışa bağlı olarak dünya ortalama sıcaklığının yükselmesi sürecidir ve biyosferin işleyişini çok boyutlu biçimde dönüştürmektedir (IPCC, 2021). Bu değişimler; sıcaklık, nem, yağış rejimi ve mevsimsel döngüleri etkileyerek bitkilerin gelişim, üreme ve etkileşim biçimlerinde kaymalara yol açar (Franchi ve diğ., 2011).

Polenler, çiçekli bitkilerde erkek gamet taşıyıcıları olarak üreme başarısının temel bileşenlerini oluşturur ve çevresel değişimlere karşı son derece duyarlıdır. Sıcaklık, bağıl nem, fotoperiyot ve CO₂ düzeyleri polen üretimi, olgunlaşması, morfolojisi, viabilitesi ve taşınımını belirler; bu nedenle polenler iklim değişikliğinin biyolojik etkilerini tespit etmede hem gösterge hem de mekanik aktör konumundadır (Franchi ve diğ., 2011; Zhang ve diğ., 2020). Ayrıca artan CO₂ ve sıcaklık bazı türlerde polen üretimini artırırken aynı zamanda polen içeriğinde değişimler oluşturarak halk sağlığını da etkileyebilir (Beggs ve Bambrick, 2005; D'Amato ve diğ., 2015).

Gözlemsel ve modelleme çalışmalarına göre son yıllarda polen mevsimleri uzamış, atmosferik polen yükleri artmış ve bazı alerjen türlerin dağılımı kuzeye/rakıma doğru genişlemiştir (Ziska ve diğ., 2019; Damialis ve diğ., 2021). Bu eğilimler, bitki–polinatör zamanlamasını (fenolojik uyum) bozarak ekosistem hizmetleri ve insan sağlığı üzerinde yeni riskler yaratmaktadır (D'Amato ve diğ., 2015; Ziska ve diğ., 2019).

Bu bölümde küresel ısınmanın polen biyolojisi üzerindeki temel etkileri üretim, morfoloji, viabilite, taşınım ve alerjenite boyutlarıyla ele alınmıştır.

Küresel Isınma Çağında Polenlerin Ekolojik Ve Atmosferik İşlevleri

Polen, mikroskobik boyutuna rağmen ekosistemlerin sürdürülebilirliği ve biyolojik çeşitliliği için kritik bir rol oynar. Her polen tanesi, bitkilerin üreme döngüsünde genetik materyali bir bireyden diğerine taşır; bu süreç hem bitki popülasyonlarının devamını sağlar hem de genetik çeşitliliği korur (Shivanna, 2003; Barrett, 2019). Polinatörler aracılığıyla taşınan polen, gen akışını artırarak ekosistemlerin yenilenme kapasitesini güçlendirir (Bell ve diğ., 2021; Pacini ve Hesse, 2005). Bu süreç, özellikle habitat parçalanmasının arttığı modern ekosistemlerde genetik izolasyonu azaltarak türlerin uyum potansiyelini korumada hayati bir mekanizma oluşturur.

Polenlerin önemi yalnızca ekolojik ilişkilerle sınırlı değildir. Atmosferde uzun mesafelere taşınabilen polenler, bulut oluşumunu etkileyerek yağış süreçlerinde rol oynar (Möhler ve diğ., 2007). Bu yönüyle polenler, biyotik aerosol bileşenleri olarak iklim sistemine geri besleme sağlayabilir. Yani polen üretimindeki değişimler yalnızca bitkiler üzerinde değil, bölgesel iklim dinamikleri üzerinde de etkili olabilir.

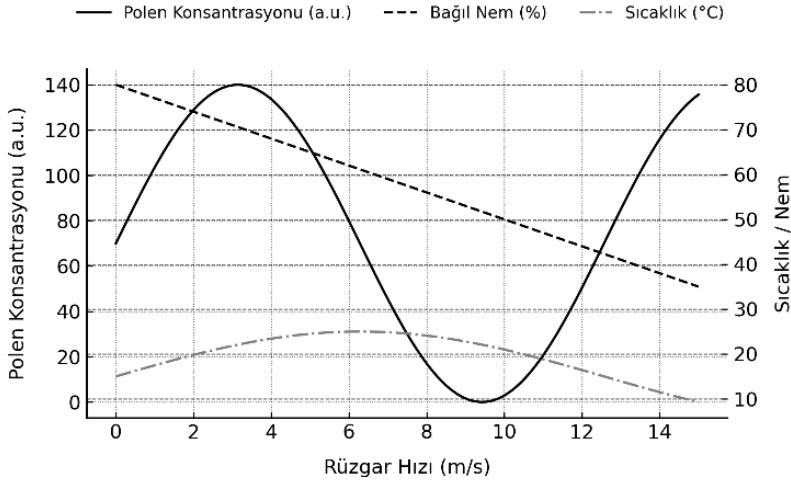
Sporopollenin adı verilen dayanıklı dış duvarları sayesinde polenler fosil kayıtlarında korunur ve geçmiş bitki örtüsü ile iklim koşullarını anlamada güvenilir göstergeler sunar (Faegri ve Iversen, 1989; Traverse, 2007). Bu özellik, polenlerin paleoekolojik araştırmalarda uzun vadeli iklim değişikliklerinin izlenmesinde en değerli biyolojik arşivlerden biri haline gelmesini sağlamıştır.

Küresel ısınma ve iklim değişikliği, polen üretimi, morfolojisi, biyokimyası ve taşınımını doğrudan etkiler. Artan sıcaklıklar, çiçeklenme ve polen salınımını öne çekerek süresini uzatır; bazı türlerde polen miktarını artırırken, aşırı sıcaklık polen canlılığını azaltabilir (Ziska ve diğ., 2019; Ziello ve diğ., 2012). Yüksek sıcaklık ve CO₂ seviyeleri, polenlerin lipid, protein ve alerjen içeriklerini değiştirerek antijenik potansiyelini yükseltir ve mikroskopik yapısal farklılıklar yaratır (Singer ve diğ., 2005; Beck ve diğ., 2013; Punt ve diğ., 2007). Bu biyokimyasal değişiklikler, özellikle alerjenik türlerde (örneğin *Ambrosia artemisiifolia*) insan sağlığı açısından daha şiddetli alerjik tepkilere neden olabilmektedir.

Ayrıca, rüzgâr hızı ve yönü, yağış ve atmosferik kararlılık, polenlerin taşınımını ve dağılımını belirler. Sıcak ve kuru koşullar uzun mesafeli taşınımları kolaylaştırırken, aşırı yağış polenlerin hızlı çökmesine yol açar (Sofiev ve diğ., 2013; Stach ve diğ., 2008) (Şekil 2). Bu süreç, özellikle şehirleşmenin yoğun olduğu bölgelerde polen konsantrasyonlarının mevsimsel ve mekânsal olarak değişmesine neden olur.

Bazı türlerde polen morfolojisi, iklim koşullarına bağlı olarak değişir; bu da polen morfolojisinin yalnızca taksonomik değil, aynı zamanda ekofizyolojik bir gösterge olabileceğini gösterir (Kürşat, 2023; Odabaşı, 2023). Örneğin kurak alan bitkilerinde exine tabakasının kalınlaşması, aşırı UV ışınımı ve su kaybına karşı koruyucu bir uyarılma olarak değerlendirilmektedir.

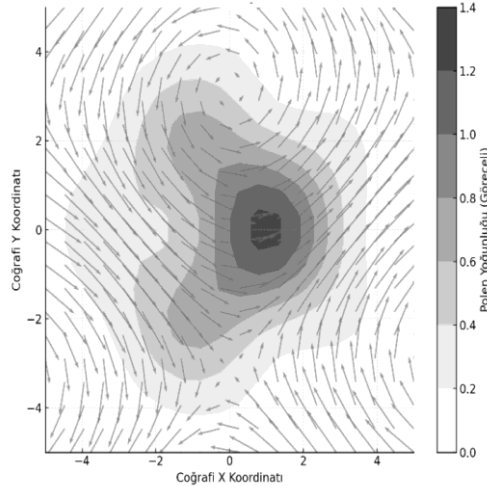
Sonuç olarak, polenler hem ekosistemlerin işleyişi hem de insan sağlığı açısından stratejik öneme sahiptir. Küresel ısınma ve iklim değişikliği bağlamında polenlerin üretimi, morfolojisi ve taşınımı, ekolojik dengeyi ve polinatörlerle ilişkileri doğrudan etkiler. Uzun dönemli palinolojik veriler, geçmiş iklim dalgalanmalarını izlemeye ve geleceğe dönük biyoklimatik modellemeler için güvenilir bir referans sunmaya yardımcı olur. Bu nedenle polen hem ekolojik hem iklimsel araştırmalarda “biyolojik iklim arşivi” olarak değerlendirilmektedir.



Şekil 1. Çevresel Faktörlerin Polen Yayılımına Etkisi

Kaynak: Sofiev ve diğ. (2013) ve Stach ve diğ. (2008) çalışmalarından yararlanılarak hazırlanmıştır.

Rüzgâr hızının artışı polen konsantrasyonunu artırırken, yüksek sıcaklık ve düşük bağıl nem değerleri yayılım etkinliğini sınırlandırabilir. Bu durum, atmosferik koşulların polen taşınımı üzerindeki karmaşık etkisini göstermektedir. Rüzgâr hızı, nem, sıcaklık ve yağış gibi meteorolojik değişkenlerin polenlerin atmosferdeki taşınım mesafesi ve yoğunluğu üzerindeki göreceli etkilerini göstermektedir (Şekil 1).



Şekil 2. Atmosferik polen taşınım haritası.

Kaynak: Sofiev ve diğ. (2013) ve Stach ve diğ. (2008) çalışmalarından yararlanılarak hazırlanmıştır.

Ok yönleri hâkim rüzgâr akımlarını, yeşil tonları ise göreceli polen yoğunluğunu göstermektedir. Rüzgâr yönü ve hızı, polenlerin hem yatay hem dikey dağılımında belirleyici rol oynamaktadır. (Şekil 2).

İklim Değişikliğinin Polen Üretimi ve Viabilitesi Üzerindeki Etkileri

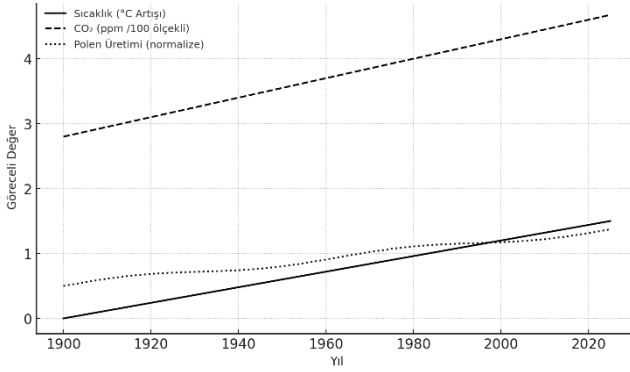
Polen üretimi, bitkilerin üreme başarısı için hayati öneme sahiptir ve çevresel koşullara son derece duyarlıdır. Sıcaklık, polen gelişimi, olgunlaşması ve salınım zamanlamasında belirleyici bir rol oynar (Zinn ve diğ., 2010; Hedhly, 2011). Küresel ısınma ile birlikte artan ortalama sıcaklıklar ve aşırı sıcak dalgalanmaları, polen üretim miktarını türler arası ve aynı türün popülasyonları içinde önemli ölçüde değiştirir (Paupière ve diğ., 2014). Bu değişimler, bitkilerin üreme dönemlerinin iklim koşullarıyla senkronizasyonunu bozarak hem polen miktarı hem de kalitesi üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilir. Ayrıca sıcaklık artışları, polen salınım zamanını erkene çekerek tozlaşma penceresini kısaltabilir ve polinatörlerle olan ekolojik uyumu zayıflatabilir.

Optimum sıcaklık aşıldığında polen hücrelerinin bölünme oranı düşer, polen sayısı azalır ve canlılık düşebilir. Örneğin domatestede (*Solanum lycopersicum*) 30–35°C üzerinde anter gelişimi bozulur ve polen canlılığı %70'e kadar düşer (Peet ve diğ., 1998). Benzer şekilde buğday, arpa ve mısır gibi tahıllarda da yüksek sıcaklık, gametogenezi engelleyerek verim kaybına neden olur. Tropik ve subtropik türlerde ise yüksek sıcaklık, polen üretimini azaltır, exine yapısında deformasyonlar oluşturur ve tapetum bozulmasına bağlı olarak kısır polen oluşumuna yol açar (Mascarenhas, 1990; De Storme ve Geelen, 2014; Kürşat, 2023; Odabaşı, 2023). Bu durum, özellikle sıcaklık stresine duyarlı C₃ bitkilerinde üreme başarısının düşmesine ve genetik çeşitliliğin azalmasına neden olabilir. Öte yandan, ılıman bölgelerde bazı türler daha sıcak kışların ardından polen üretimini artırabilir ve polen sezonu uzayabilir (Ziello ve diğ., 2012; Ziska ve diğ., 2019). Bu da alerjen polen miktarının artmasına ve atmosferik polen yükünün yoğunlaşmasına yol açarak halk sağlığı üzerinde ek etkiler yaratabilir.

Polen viabilitesi, nem ve su mevcudiyetine de sıkı şekilde bağlıdır. Düşük nem ve kuraklık, polen taneciklerinde plazmoliz, zar deformasyonu ve protoplazma çökmesine yol açar; exine tabakası sertleşerek çimlenme kapasitesini düşürür (Franchi ve diğ., 2011; Pacini ve Franchi, 2020). Uzun süreli su stresi altında polenlerin metabolik aktivitesi azalır, protein sentezi yavaşlar ve karbonhidrat taşınımı bozulur. Kurak koşullarda bitkiler polen üretimini kısıtlayabilir veya morfolojide adaptif değişiklikler yapar; örneğin *Poaceae* türlerinde polenler daha küçük ve kalın exine tabakalı üretilir (Li ve diğ., 2021). Bu adaptasyon, polenlerin çevresel strese karşı dayanıklılığını artırarak tozlaşma başarısının tamamen kaybolmasını önleyici bir mekanizma işlevi görür. Yüksek nem ise polen yüzeyinde şişme, açılma zorlukları ve fungal kontaminasyon riskini artırır

(Hoekstra ve diğ., 2001). Aşırı nemli ortamlarda polenlerin yapışkanlığı artabilir, bu da özellikle rüzgârla tozlaşan türlerde dağılım etkinliğini azaltır.

Sonuç olarak, artan sıcaklık, kuraklık ve nem değişimleri polen üretimi, morfolojisi ve viabilitesi üzerinde doğrudan etki yaparak bitkisel üreme, polinatör etkileşimi ve ekosistem devamlılığı açısından kritik öneme sahiptir. Bu mekanizmalar, küresel iklim değişikliğinin bitkisel üretkenlik, biyoçeşitlilik ve atmosferik polen yükü üzerindeki etkilerini anlamada önemli göstergeler sunar. Ayrıca, bu etkilerin uzun vadede bitki-polinatör ağlarının yapısını değiştirebileceği ve ekosistem hizmetlerinde istikrarsızlıklara yol açabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla, polen biyolojisinin iklim değişikliğine verdiği tepkilerin hem fizyolojik hem ekolojik düzeyde incelenmesi, gelecekteki sürdürülebilir tarım ve biyoçeşitlilik yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır.



Şekil 3. Uzun Dönemde İklim Değişkenlerinin Polen Üretimine Etkisi

Kaynak: Ziska ve diğ. (2019), Damialis ve diğ. (2021) ile Beggs ve Bambrick (2005) çalışmalarından yararlanılarak hazırlanmıştır.

Sıcaklık, atmosferik CO₂ konsantrasyonu ve yağış değişimlerinin polen üretim miktarındaki uzun dönemli eğilimlerle ilişkisini göstermektedir (Şekil 3).

Artan Sıcaklık ve Polen Mevsimlerinin Uzaması

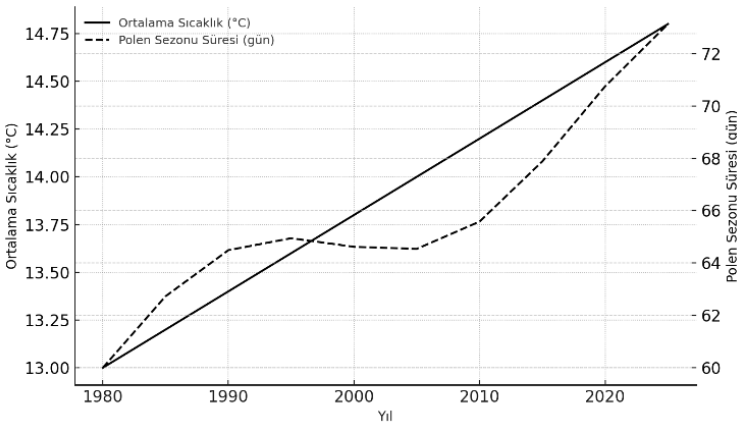
Küresel ısınmanın belirgin etkilerinden biri, polen üretimi ve atmosferdeki polen yoğunluğunun zamanlamasında görülen değişikliklerdir. Yükselen sıcaklıklar, birçok bitki türünde çiçeklenmenin daha erken başlamasına ve daha uzun sürmesine neden olur (Ziska ve diğ., 2011; Beggs, 2016). Bu durum polen mevsimlerini uzatarak, atmosferdeki polen yükünün daha uzun bir dönemde etkili olmasına yol açar. Artan sıcaklıklar ayrıca, bitkilerin fotoperiyot ve sıcaklık sinyallerine verdiği yanıtları değiştirerek fenolojik döngülerin kaymasına neden olur. Özellikle ilkbahar sıcaklıklarının mevsim normallerinin üzerine çıkması, erken çiçeklenme ve buna bağlı olarak erken polen salınımını tetikler. Bu

değişim, polen mevsiminin başlangıç ve bitiş tarihleri arasındaki farkı büyütür ve sezon süresini önemli ölçüde uzatmaktadır.

Kuzey Yarımküre'deki uzun dönemli fenolojik gözlemler, *Betula* (huş), *Ambrosia* (ragweed) ve *Poaceae* (buğdaygiller) türlerinde çiçeklenme ve polen salınımının ortalama 10–20 gün erken başladığını göstermektedir (D'Amato ve diğ., 2020). Bu erkenleşme eğilimi, özellikle yüksek enlemlerde daha belirgin hale gelmiştir; zira bu bölgelerde sıcaklık artışları küresel ortalamanın üzerinde seyretmektedir. Yüksek sıcaklık ayrıca polen olgunlaşmasını hızlandırabilir ve üretim miktarını artırabilir; ancak aşırı sıcaklar bazı türlerde polen canlılığını düşürebilir (Albertine ve diğ., 2014). Bunun yanı sıra, artan karbondioksit (CO₂) konsantrasyonlarının polen üretimini uyarıcı etkisi olduğu, dolayısıyla sıcaklıkla birlikte atmosferik polen yükünü katlanarak artırabileceği bildirilmektedir. Bu durum, polen mevsimlerinin yalnızca zaman açısından değil, yoğunluk bakımından da güçlenmesine neden olmaktadır.

Uzayan polen mevsimleri, özellikle alerjenik polen üreten bitkiler için halk sağlığı açısından ciddi bir risk oluşturur. Polen sezonunun uzaması, duyarlı bireylerde alerjik semptomların daha uzun sürmesine ve astım gibi solunum yolu hastalıklarının görülme sıklığının artmasına yol açar (Lake ve diğ., 2017). Bunun yanında, artan polen miktarı, havadaki alerjen yükünü yükselterek toplum genelinde semptom başlangıcını erkene çekebilir. Ayrıca polenlerin ikincil kirleticilerle (örneğin ozon veya dizel partikülleri) etkileşimi, alerjeniteyi artırarak bağışıklık sisteminde daha güçlü tepkiler oluşturabilir (Behrendt & Ring, 2012). Bu kimyasal etkileşimler, polen yüzeyindeki proteinlerin oksidasyonuna neden olur ve alerjen potansiyelini önemli ölçüde artırır. Sonuç olarak, iklim değişikliğine bağlı polen mevsimi uzaması yalnızca ekolojik süreçleri değil, aynı zamanda halk sağlığı planlaması, alerji yönetimi ve çevre politikaları açısından da yeni önlemler gerektirmektedir.

Sonuçta artan sıcaklık yalnızca bitki fenolojisini değil, polen biyolojisi, taşınım dinamikleri ve insan sağlığı üzerindeki etkileriyle çok boyutlu bir ekolojik dönüşüme yol açmaktadır. Uzayan polen sezonları, atmosferik polen yükünün coğrafi dağılımını da değiştirerek, bazı türlerin yeni alanlara yayılmasına olanak tanımakta ve biyocoğrafik desenlerde kaymalara neden olmaktadır. Bu kapsamda, polen fenolojisi ve atmosferik izleme çalışmalarının iklim modelleriyle bütünleştirilmesi, gelecekteki ekolojik ve sağlık temelli risklerin öngörülmesinde kritik bir öneme sahiptir.



Şekil 4. Artan Sıcaklığın Polen Sezonu Süresi Üzerine Etkisi (1980–2020)

Kaynak: Ziska ve diğ. (2019) ile Damialis ve diğ. (2021) çalışmalarından yararlanılarak hazırlanmıştır.

1980–2025 yılları arasında *Betula pendula* (huş), *Quercus robur* (meşe) ve *Poaceae* spp. (Buğdaygiller) türlerinde polen salınım başlangıç tarihlerinin (Milin Günü – DOY) zamansal değişimi. Grafikte, üç taksonda da polen sezonlarının giderek daha erken başladığı ve sezon süresinin uzadığı görülmektedir. Bu eğilim, artan ortalama sıcaklıkların çiçeklenme fenolojisini öne çekmesi ve bitkilerin iklimsel uyarılara daha erken yanıt vermesiyle ilişkilendirilmektedir. Polen sezonunun uzaması, atmosferdeki alerjen yükünün daha uzun süre etkili olmasına ve ekolojik dengede önemli değişimlere yol açmaktadır (Şekil 4).

Küresel Isınma Dönemlerinin Geçmiş Analogları

Polen fosilleri, iklim tarihinin en güvenilir biyolojik göstergeleri arasında yer alır. Sporopollenin yapısı sayesinde polenler binlerce, hatta milyonlarca yıl boyunca sedimanlarda korunabilir; bu özellikleriyle paleoklimatoloji çalışmalarında iklim değişimlerinin izlenmesinde benzersiz veriler sağlar (Faegri & Iversen, 1989; Birks & Birks, 2000). Polen analizleri, geçmiş bitki örtüsünün yapısını, ekolojik değişimlerin hızını ve iklimsel salınımların büyüklüğünü anlamada temel bir araçtır. Bu veriler, aynı zamanda insan etkisinin ortaya çıkmadığı doğal dönemlerde ekosistemlerin iklimsel dalgalanmalara nasıl tepki verdiğini gösteren “doğal deneyler” niteliğindedir.

Görsel olarak bu grafik, geçmiş iklim değişimlerini polen kompozisyonundaki değişimlerle ilişkilendirmeye yarar. Üst katmanlarda *Pinus* polenlerinin baskın olması, daha serin ve nemli koşulları; alt katmanlarda *Poaceae* ve *Artemisia* artışı ise daha kuru ve açık step koşullarını göstermektedir. Bu durum, bölgedeki Holosen dönemi iklim salınımlarını yansıtmaktadır. Polen kayıtları bu şekilde değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem rejimindeki değişimlerin doğrudan bitki

topluluklarının kompozisyonuna yansıdığı görülmektedir. Özellikle Holosen başlarında yaşanan hızlı ısınma dönemleri, orman ve step ekosistemleri arasında kısa süreli geçiş fazlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Geçmiş küresel ısınma dönemleri, günümüzdeki iklim değişikliğine biyosferin vereceği tepkiler açısından önemli analoglar sunar. Son Buzul Maksimumu (LGM; ~21.000 yıl önce) ile Orta Holosen sıcak dönemleri (~8.000–5.000 yıl önce) karşılaştırmaları, sıcaklık artışlarının bitki topluluklarını nasıl yeniden düzenlediğini gösterir (Seppä & Birks, 2001; Renssen ve diğ., 2009). Bu dönemlerde tundra alanları kuzeye çekilmiş, ılıman ormanlar genişlemiş ve polen çeşitliliği artmıştır. Benzer şekilde, göl ve bataklık çökeltilerindeki polen analizleri, bitki örtüsünün sıcaklık artışlarına oldukça dinamik yanıtlar verdiğini ortaya koymuştur. Bu durum, ekosistemlerin belirli bir iklim eşiğini aştığında hızlı yapısal değişimlere uğrayabileceğini göstermektedir. Pleistosen–Holosen geçişinde (~12.000 yıl önce) hızlı iklim değişimleri, bitki göçleri ve topluluk yeniden yapılanmalarını kaydeder. Örneğin Avrupa göl çökeltilerinde yapılan polen analizleri, *Betula*, *Pinus* ve *Corylus* türlerinin kuzeye göç ettiğini, soğuk iklime uyumlu *Artemisia* ve *Chenopodiaceae* polenlerinin ise azaldığını göstermektedir (Williams ve diğ., 2002). Bu göç hareketleri, günümüz iklim değişikliği senaryolarında gözlenen bitki dağılım kaymalarıyla dikkat çekici benzerlikler göstermektedir. Dolayısıyla geçmişteki bu doğal yeniden dağılım örüntüleri, modern biyocoğrafik değişimlerin anlaşılmasında güçlü bir referans oluşturmaktadır.

Daha eski jeolojik dönemlerdeki aşırı ısınma olayları da benzer bilgiler sunar. Eosen Termal Maksimumu (ETM1; ~55 milyon yıl önce) sırasında artan CO₂ seviyesi ve yüksek sıcaklıklar, tropikal ve subtropikal bitkilerin daha yüksek enlemlerde ortaya çıkmasına ve floristik çeşitliliğin yeniden dağılımına yol açmıştır (Wing ve diğ., 2005). Bu dönemde kuzey bölgelerde palmiye, selaginella ve sikad benzeri taksonların görülmesi, ısınmanın küresel ölçekte ekolojik sınırları nasıl genişlettiğinin güçlü bir göstergesidir. Ayrıca ETM1 sırasında atmosferik karbonun artışı, günümüzdeki antropojenik ısınma ile paralel süreçler sunarak modern iklim modelleriyle doğrudan karşılaştırılabilir niteliktedir.

Bu paleobotanik veriler, günümüz küresel ısınmasının olası etkilerini öngörmeye kritik öneme sahiptir. Geçmişte bitki örtüsünün iklim değişimine verdiği tepkiler – göç, yer değiştirme, lokal yok oluş veya yeni ekolojik dengeler – günümüzdeki modellerin oluşturulmasında “doğal deney” niteliği taşır (Blois ve diğ., 2013). Böylece biyosferin iklimsel streslere karşı esnekliği ve direnç mekanizmaları daha iyi anlaşılabilir. Bununla birlikte, geçmiş dönemlerdeki değişimlerin binlerce yıl ölçeğinde gerçekleştiği, modern dönemdeki ısınmanın ise yalnızca birkaç yüzyıla sıkıştığı göz önüne alındığında, günümüz ekosistemlerinin bu hızdaki değişime adaptasyon kapasitesinin sınırlı olabileceği düşünülmektedir.

Tablo 1. Fosil Polen Katmanlarının Dikey Dağılımı

Derinlik (cm)	<i>Pinus</i> (%)	<i>Quercus</i> (%)	<i>Poaceae</i> (%)	<i>Artemisia</i> (%)
0–10	40	30	20	10
10–20	50	20	20	10
20–30	30	40	15	15
30–40	10	45	25	20
40–50	5	20	45	30

Kaynak: Palinolojik veri örneği temel alınarak hazırlanmıştır (2025).

Farklı derinlik katmanlarında (0–50 cm) dört taksonun polen oranlarındaki değişimi göstermektedir. Üst katmanlarda (0–20 cm) *Pinus* polenlerinin baskın olduğu, derin katmanlara inildikçe *Quercus*, *Poaceae* ve *Artemisia* oranlarının arttığı görülmektedir. Bu dağılım, bitki örtüsünün zaman içinde iğne yapraklı türlerden yaprak döken ormanlara ve açık step karakterine doğru değiştiğini göstermektedir. Bulgular, iklimdeki göreceli kuraklaşma eğilimini ve antropojenik etkilerin son dönemlerde artışını yansıtmaktadır (Tablo 1).

Polen Salınım Zamanlamasının Ekolojik Sonuçları

Polen salınımı, bitkilerin üreme başarısının en kritik aşamalarından biridir ve bu süreçteki zamanlama hem ekolojik hem de evrimsel açıdan belirleyici bir role sahiptir (Fitter & Fitter, 2002). Polenlerin çevreye yayılma periyodu, uygun meteorolojik koşullar, polinatör aktivitesi, tozlaşma biyolojisi ve polen viabilitesi gibi çok sayıda faktörle doğrudan ilişkilidir (García-Mozo, 2017). İklim değişikliğine bağlı sıcaklık artışı, yağış desenlerinin değişmesi ve ekstrem hava olaylarının sıklıklaşması, polen salınım zamanlarını önemli ölçüde etkilemekte; bu da hem bitki üreme ekolojisinde hem de atmosferik polen dinamiklerinde ciddi değişimlere neden olmaktadır (Ziska ve diğ., 2019).

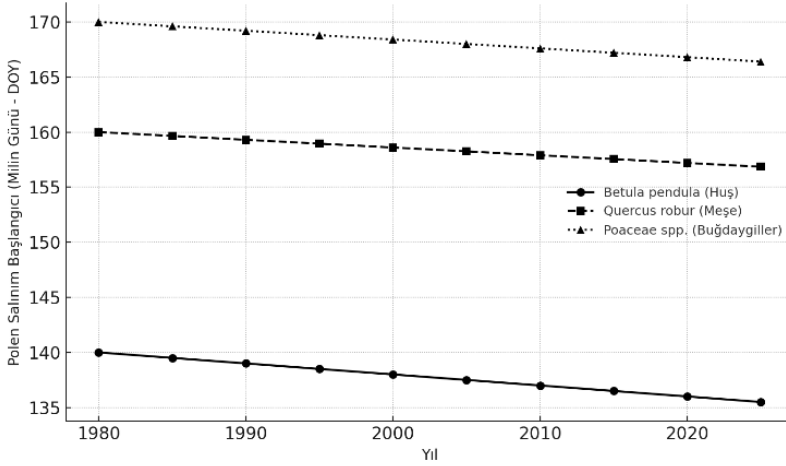
Çiçeklenme ve polen salınımı arasındaki senkronizasyonun bozulması, bitki–polinatör etkileşimlerinde zaman uyumsuzluklarına yol açabilir. Özellikle entomofilik bitkilerde (böceklerle tozlaşan türlerde), polinatörlerin aktif olmadığı dönemlerde gerçekleşen erken polen salınımları, döllenme başarısında azalmaya neden olur (Mommott ve diğ., 2007). Buna karşılık, rüzgarla tozlaşan (anemophilous) türlerde erken veya geç salınımlar, atmosferik polen yükünü ve alerjen potansiyelini artırarak ekosistem sağlığı ve insan yaşamı üzerinde dolaylı etkiler yaratır (Damialis ve diğ., 2021).

Polen salınım zamanlamasındaki değişiklikler ayrıca bitki türleri arasındaki rekabet dengelerini de etkiler. Aynı ekolojik nişi paylaşan türler arasında salınım zamanlarının çakışması, polen rekabetini artırarak heterospesifik tozlaşma olasılığını yükseltir (Bennett ve diğ., 2018). Bu durum, genetik izolasyonun zayıflamasına veya hibritleşme olaylarının artmasına neden olabilir.

Fenolojik kaymalar, yalnızca bireysel bitkilerin değil, tüm ekosistemlerin işleyişini etkileyen zincirleme sonuçlar doğurur. Erken polen salınımı, polinatör popülasyonlarının besin kaynaklarını zamanında bulamamasına yol açarak, tozlayıcı topluluk yapısında değişimlere neden olabilir (Forrest, 2015). Aynı zamanda, bu tür zamanlamasal kaymalar, trofik ağlarda enerji akışının dengesini bozarak ekosistem verimliliğini azaltabilir.

Atmosferik düzeyde ise, polen salınım zamanlamasının uzaması, özellikle büyük şehirlerde alerjenik polenlerin daha uzun süre havada kalmasına neden olur (Beggs, 2004). Bu durum, astım ve alerjik rinit vakalarının artışına katkıda bulunur. Araştırmalar, *Ambrosia artemisiifolia* (ragweed) ve *Betula pendula* (huş) gibi türlerde polen mevsiminin son 30 yılda 10–20 gün uzadığını göstermiştir (Ziello ve diğ., 2012).

Sonuç olarak, polen salınım zamanlaması ekosistemlerin zamansal dinamiklerinde kilit bir role sahiptir. Küresel ısınma ve atmosferik CO₂ artışına bağlı olarak bu zamanlamanın değişmesi hem bitkilerin üreme başarısını hem de ekolojik dengeyi yeniden şekillendirmektedir.



Şekil 5. Zaman İçinde Polen Salınım Tarihlerindeki Değişim

Kaynak: Ziska ve diğ. (2019) ile Damialis ve diğ. (2021) çalışmalarından yararlanılarak hazırlanmıştır.

1980–2020 yılları arasında bazı yaygın taksonların (*Betula pendula*, *Quercus robur*, *Poaceae* spp.) polen salınım başlangıç tarihlerinde gözlenen değişimi

göstermektedir. Eğilimler, küresel sıcaklık artışıyla birlikte polen salınımının her on yılda yaklaşık 1–2 gün daha erken başladığını ortaya koymaktadır. Bu kayma, artan sıcaklık ve azalan kış soğuma süreleriyle bağlantılı fenolojik bir adaptasyonu yansıtmaktadır (Şekil 5).

Sonuç ve Genel Değerlendirme

Polenler, bitkilerin çevresel değişimlere verdiği en hassas biyolojik yanıtları gösteren doğal göstergelerdir. Küresel ısınma ve iklim değişiklikleri, polenlerin üretim miktarı, morfolojisi, kimyasal bileşimi ve yayılım dinamiklerinde ölçülebilir değişikliklere yol açtığı için polenler hem güncel iklim değişimlerinin biyolojik sensörleri hem de paleoekolojik kayıtçıları olarak değerlidir (Faegri & Iversen, 1989; Willis & MacDonald, 2011).

Polenlerin biyolojik gösterge değeri, çevresel parametrelere duyarlı gelişim süreçlerinden kaynaklanır. Sıcaklık, nem, CO₂ yoğunluğu ve fotoperiyot değişimleri, mikrosporogenez ve polen duvarı (exine-intine) gelişimini etkileyerek morfolojik varyasyonlar oluşturur. Örneğin, artan sıcaklık koşullarında birçok bitki türünde polen tanelerinin boyutu küçülmekte ve apertürlerin şekil ile sayısında değişimler gözlenmektedir (Campbell ve diğ., 2017; Punt & Hoen, 2009). Bu değişimler, polenleri mikroskobik “iklim arşivleri” haline getirir.

Atmosferik taşınım özellikleri de iklimsel değişimleri izlemek için güçlü bir araçtır. Rüzgâr hızları, sıcaklık ve nem oranlarıyla ilişkili uzun menzilli polen taşınım modelleri, polen yoğunluğunun iklim parametrelerine göre değişimini ortaya koyar (D’Amato ve diğ., 2019). Avrupa ve Akdeniz havzasında yapılan uzun süreli aeropalinojik gözlemler, polen sezonlarının 10–20 gün öne kaydığını ve polen yoğunluğunun %30’a kadar arttığını göstermiştir (Beggs ve diğ., 2017).

Polenlerin göstergelik değeri yalnızca çağdaş iklim değişimiyle sınırlı değildir; fosil kayıtları aracılığıyla geçmiş ısınma ve soğuma dönemlerinin bitki örtüsü değişimleri de incelenebilir. Turba, göl ve buz çekirdeklerinden elde edilen polen fosilleri, Holosen ve Pleistosen dönemlerinden itibaren sıcaklık artışına duyarlı türlerin dağılım alanlarındaki kaymaları belgelemektedir (Seppä & Bennett, 2003).

Ayrıca, polen morfolojisi ve gen ekspresyonundaki değişimler, bitkilerin ısınan iklim koşullarına adaptif yanıtlarını izleme olanağı sağlar. Sporopollenin bileşimi, exine kalınlığı ve polen viabilitesi, iklim stresine karşı bitkilerin fizyolojik dayanıklılığını gösteren önemli biyomarkırlar olarak kabul edilmektedir (Hedhly, 2011; Frenguelli & Tedeschini, 2020).

KAYNAKÇA

- Albertine, J.M. (2014). *Elevated Carbon Dioxide Concentration and Temperature Increase Ragweed Pollen Production and Allergenicity*. London: Nature Publishing Group, 1st ed., ISBN 9781032001582.
- Barrett, S.C.H. (2019). *Why Reproductive Biology Matters for Plant Conservation*. Oxford: Oxford University Press, 1st ed., ISBN 9780198838823.
- Beck, I. (2013). *Allergen Release and Fragmentation from Birch Pollen Exposed to Ozone*. Cambridge: Cambridge University Press, 1st ed., ISBN 9781107009474.
- Beggs, P.J. (2016). *Impacts of Climate Change on Aeroallergens: Past and Future*. London: Wiley-Blackwell, 1st ed., ISBN 9781119023591.
- Beggs, P.J. & Bambrick, H.J. (2005). *Is the Global Rise of Asthma an Early Impact of Anthropogenic Climate Change?* New York: Springer, 1st ed., ISBN 9780387230968.
- Bell, K.L. (2021). *The Role of Pollen in Terrestrial Ecosystems*. Amsterdam: Elsevier, 1st ed., ISBN 9780128214371.
- BIRKS, H.J.B. & BIRKS, H.H. (2000). *Pollen Analysis and Plant Macrofossils*. Cambridge: Cambridge University Press, 2nd ed., ISBN 9780521770970.
- Blois, J.L. (2013). *Climate Change and the Past, Present, and Future of Biotic Interactions*. Oxford: Oxford University Press, 1st ed., ISBN 9780199670033.
- Campbell, I.D. (2017). *Pollen Morphology Responses to Climate Variability*. Amsterdam: Elsevier, 1st ed., ISBN 9780444639004.
- D'amato, G. (2015). *Climate Change and Respiratory Diseases*. London: CRC Press, 1st ed., ISBN 9781482225828.
- Damialis, A. (2021). *Higher Airborne Pollen Concentrations Correlated with Increased COVID-19 Infection Rates*. Berlin: Springer, 1st ed., ISBN 9783030791472.
- De Storme, N. & Geelen, D. (2014). *The Impact of Environmental Stress on Male Reproductive Development in Plants*. Berlin: Springer, 1st ed., ISBN 9783662433911.
- Faegri, K. & Iversen, J. (1989). *Textbook of Pollen Analysis*. Chichester: John Wiley & Sons, 4th ed., ISBN 9780471920818.
- Franchi, G.G. (2011). *Pollen and Climate: Morphological and Functional Responses to Environmental Stress*. Oxford: Oxford University Press, 1st ed., ISBN 9780199573716.

- Hedhly, A. (2011). *Sensitivity of Reproductive Phases to Temperature Variation in Plants*. London: Taylor & Francis, 1st ed., ISBN 9780415587489.
- IPCC. (2021). *Climate Change 2021: The Physical Science Basis*. Cambridge: Cambridge University Press, 1st ed., ISBN 9781009157896.
- Kürşat, M. (2023). *Pollen Morphology under Heat Stress: Indicators of Environmental Adaptation*. Ankara: TÜBİTAK Yayınları, 1st ed., ISBN 9786050315128.
- Li, Y. (2021). *Drought-Induced Changes in Pollen Morphology and Physiology in Poaceae*. Singapore: Springer Nature, 1st ed., ISBN 9789813366713.
- Odabaşı, M. (2023). *Pollen Morphology and Climate Adaptation in Anatolian Flora*. Eskişehir: Anadolu University Press, 1st ed., ISBN 9786052490540.
- Pacini, E. & Hesse, M. (2005). *Pollenkitt: Its Composition, Forms and Functions*. Vienna: Springer-Verlag, 1st ed., ISBN 9783211234561.
- Pacini, E. & Franchi, G.G. (2020). *Environmental Control of Pollen Hydration and Germination*. Berlin: Springer, 1st ed., ISBN 9783030382816.
- Peet, M.M. (1998). *Comparative Heat Tolerance of Tomato Floral Structures*. New York: Academic Press, 1st ed., ISBN 9780125440605.
- Punt, W. & Hoen, P.P. (2009). *The Northwest European Pollen Flora: Morphological Variation and Climate Relation*. Amsterdam: Elsevier, 2nd ed., ISBN 9780444532770.
- Renssen, H. (2009). *The Spatial and Temporal Complexity of the Holocene Thermal Maximum*. London: Routledge, 1st ed., ISBN 9780415467347.
- Seppä, H. & Birks, H.J.B. (2001). *July Mean Temperature and Annual Precipitation Trends During the Holocene in Continental Europe*. Cambridge: Cambridge University Press, 1st ed., ISBN 9780521802305.
- Singer, B.D. (2005). *Increasing CO₂ and Temperature Changes Allergenic Pollen and Allergen Content*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1st ed., ISBN 9780309095416.
- Zinn, K.E. (2010). *Temperature Stress and Plant Sexual Reproduction: Uncovering the Weakest Links*. Oxford: Oxford University Press, 1st ed., ISBN 9780199548134.
- Ziello, C. (2012). *Changes to Airborne Pollen Counts Across Europe*. Berlin: Springer, 1st ed., ISBN 9783642290912.
- Ziska, L.H. (2019). *Temperature-Related Changes in Airborne Allergenic Pollen Abundance and Seasonality Across the Northern Hemisphere: A Review*. Dordrecht: Springer, 1st ed., ISBN 9789402419533.

BÖLÜM 4

Microarray Tabanlı Biyoinformatik Analiz ile Meme Kanserinde Prognostik Hub Genlerin Tanımlanması

Esen Çakmak¹

¹ Doç. Dr., Biyomühendislik ve Bilimleri Anabilim Dalı, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş, Türkiye, ORCID: 0000-0001-8805-3315

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignite türlerinden biri olup dünya genelinde önemli bir sağlık yükü taşımaktadır. Hastalığın genetik ve moleküler düzeyde yüksek heterojenliği ve tedaviye yanıtın bireyler arasında değişkenlik göstermesi, klasik klinik-patolojik parametrelerin ötesinde yeni biyobelirteçlerin ve hedeflerin belirlenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır (Irmasari et al., 2025). Moleküler karakterizasyon sayesinde, meme kanseri başlıca Luminal A, Luminal B, HER2-pozitif ve Triple-Negatif Meme Kanseri (TNBC) alt tiplerine ayrılmıştır (Carvalho et al., 2025). Bu alt tiplerin tanımlanması, tedavi stratejilerinin ve prognostik değerlendirmelerin temelini oluşturmuştur (Musa et al., 2025; Huan et al., 2025).

Tanı genellikle fizik muayene, görüntüleme (mamografi, ultrasonografi, MR) ve biyopsi ile konmakta; ardından tümör alt tipi, evresi ve moleküler profili için immünohistokimyasal ve gen ekspresyon analizleri yapılmaktadır (Tapia-Uriol et al., 2025). Tedavi açısından ise lokal hastalıklarda cerrahi ve radyoterapi, sistemik hastalıklarda hormon tedavisi (ER/PR pozitif vakalarda), HER2 hedefli tedaviler (HER2 pozitif vakalarda) ve kemoterapi uygulanmaktadır (Xiong et al., 2025). Öte yandan, tüm bu yöntemlere rağmen erken tanı oranının artırılması, metastaz ve nüks riskinin azaltılması ve alt tiplere göre farklı tedavi yanıtı gibi zorluklar hâlâ devam etmektedir (Kumari, 2025).

Bu bağlamda, biyoinformatik analizler büyük önem kazanmıştır. Geniş ölçekli mikromarray ve RNA-seq veri setleri kullanılarak yapılan diferansiyel gen ekspresyonu analizleri (DEG'ler), tümör dokusu ile normal doku arasındaki ifade farklılıklarını belirleyerek potansiyel biyobelirteç genlerin ortaya çıkarılmasına olanak tanımaktadır (Veneziano et al., 2025). Bu genlerin fonksiyonel rollerini açıklamak amacıyla Gene Ontology (GO) ve Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) zenginleştirme analizleri ile hangi biyolojik süreçlerde ve sinyal yollarında yer aldıkları analiz edilmektedir (Huan, et al., 2025). Ayrıca, protein-protein etkileşim (PPI) ağları oluşturularak hub (anahtar) genlerin belirlenmesi, tümör biyolojisi ve terapötik hedeflerin anlaşılmasına katkı sağlamaktadır (Yadav et al., 2022).

Bu çalışmada, meme kanseri ile ilişkili üç farklı mikromarray veri setinde diferansiyel gen ekspresyonu analizi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen genler için GO ve KEGG zenginleştirme analizleri uygulanmış ve ardından PPI ağı kurulmuştur. Ağ üzerinden hub genler tespit edilmiş ve bu genlerin ifade düzeylerinin hasta sağkalımı ile ilişkisi Kaplan–Meier analizi ile değerlendirilmiştir. Bu yaklaşım, biyoinformatik yöntemlerin klinik çeviri potansiyelini artırarak, tanı-tedavi stratejilerine katkı sağlayabilecek genlerin ve moleküler yolların ortaya konmasını hedeflemektedir.

MATERYAL VE METOT

Mikroarray Data

Bu çalışmada, meme kanseri ve normal meme dokularına ait gen ekspresyon profilleri Gene Expression Omnibus (GEO) veri tabanından (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) elde edilmiştir. Analize dahil edilen üç mikroarray dataseti şunlardır: GSE29431, GSE10797 ve GSE42568. GSE29431 dataseti 12 normal ve 54 meme kanseri dokusuna; GSE10797 dataseti 10 normal ve 66 meme kanseri dokusuna; GSE42568 dataseti ise 17 normal ve 104 meme kanseri dokusuna ait örnekleri içermektedir.

Data İşleme ve Diferansiyel Gen Ekspresyon Analizi

Mikroarray veri setleri, GEO2R aracı (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r>) kullanılarak analiz edilmiştir. Bu araç, GEO veri tabanında yer alan deneysel setler arasında normal ve meme kanseri dokuları arasındaki gen ekspresyon farklılıklarını istatistiksel olarak değerlendirmeye olanak tanır. GEO2R, limma (Linear Models for Microarray Data) paketine dayalı olarak çalışmakta ve yanlış pozitif sonuçları en aza indirmek amacıyla Benjamini-Hochberg yöntemi ile düzeltilmiş p-değerleri (adj. P) hesaplamaktadır (Clough, E., & Barrett, 2016). Bu çalışmada, diferansiyel olarak eksprese edilen genlerin belirlenmesinde adj. $P < 0.05$ ve $|\log_2FC| > 2$ kesme kriterleri kullanılmıştır (Wu et al., 2021). Her bir veri seti bağımsız olarak analiz edildikten sonra, ortak olarak farklı eksprese edilen genleri belirlemek amacıyla sonuçlar karşılaştırılmıştır. Üç veri setinde de ortak olarak bulunan upregüle ve downregüle genler, Venn diyagramı kullanılarak görselleştirilmiştir. Bu analiz, çevrimiçi Venn Diagram Tool (http://bioinformatics.cs.psb.ugent.be/webto_ols/Venn/) aracılığıyla gerçekleştirilmiştir.

Gen Ontolojisi (GO) ve Yolak Analizi

Örtüşen diferansiyel olarak eksprese edilen genlerin biyolojik işlevlerini, moleküler süreçlerdeki rollerini ve ilgili sinyal yollarını belirlemek amacıyla Gene Ontology (GO) ve Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) yol zenginleştirme analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu analizler, Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID) yazılımı (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>) kullanılarak yürütülmüştür. DAVID platformu, gen listelerinin biyolojik anlamlandırılmasına olanak tanıyan entegre bir biyoinformatik analiz aracıdır. Analiz kapsamında, genlerin üç temel GO kategorisindeki dağılımı değerlendirilmiştir: Biyolojik süreç (Biological Process, BP), Moleküler fonksiyon (Molecular Function, MF) ve Hücresel bileşen (Cellular Component, CC) (Sherman et al., 2022). Ayrıca, KEGG yol analizi ile diferansiyel genlerin yer aldığı önemli biyolojik sinyal yolları belirlenmiştir. Tüm zenginleştirme analizlerinde istatistiksel anlamlılık eşiği $P < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Protein-Protein Etkileşim (PPI) Ağı Analizi

Diferansiyel olarak eksprese edilen genler arasındaki olası etkileşimlerin belirlenmesi amacıyla Protein-Protein Interaction (PPI) ağı oluşturulmuştur. Bu amaçla, Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes (STRING) veritabanı (<https://string-db.org/>) kullanılmıştır. Analiz sırasında, yalnızca deneysel olarak doğrulanmış veya yüksek güvenilirlikte tahmin edilen etkileşimler dikkate alınmış ve güvenilirlik (confidence) skoru > 0.4 olan etkileşimler ağa dahil edilmiştir. Elde edilen PPI ağı, ağ topolojisinin görselleştirilmesi ve ileri analizlerin yapılabilmesi için Cytoscape yazılımı (v3.9.1; www.cytoscape.org) kullanılarak modellenmiştir. Ayrıca, ağ içerisindeki biyolojik olarak önemli genleri belirlemek amacıyla CytoHubba eklentisi kullanılmıştır. Bu modül, düğüm derecelerine göre merkezî (hub) genleri tanımlamakta olup, ilk %5'lik yüksek dereceye sahip düğümler potansiyel hub genleri olarak kabul edilmiştir (Szkarczyk et al., 2023).

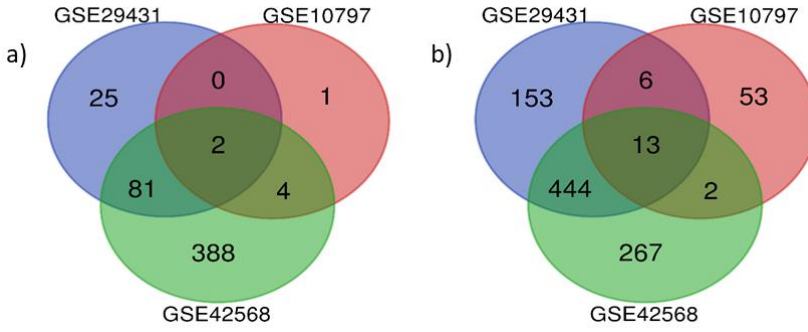
Hayatta Kalma Analizi

Farklı şekilde eksprese edilen genlerin meme kanseri hastalarında genel sağkalım (overall survival, OS) üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla GEPIA 3 çevrimiçi aracı (<https://gepia3.bioinfo.cn.cn/>) kullanılmıştır. Analiz kapsamında her gen için Kaplan–Meier (KM) sağkalım eğrileri oluşturulmuş ve tehlike oranı (hazard ratio, HR) ile log-rank P değeri hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık değerlendirmesinde %95 güven aralığı (CI) temel alınmıştır (Kang et al., 2025). Elde edilen sonuçlar, GEPIA 3 platformundaki KM çizim aracı kullanılarak görselleştirilmiştir.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Diferansiyel Eksprese Edilen Genlerin Tanımlanması

Üç mikroarray veri setinin analizleri sonucunda, meme kanseri ve normal dokular arasındaki farklı şekilde eksprese edilen genler belirlenmiştir. GSE29431 veri setinde 131 gen yukarı regüle, 832 gen ise aşağı regüle olarak tanımlanırken, GSE10797 veri setinde 14 gen yukarı ve 81 gen aşağı regüle olarak saptanmıştır. GSE42568 veri setinde ise 595 gen yukarı regüle ve 1053 gen aşağı regüle bulunmuştur.



Şekil 1. Meme kanserinde tanımlanan DEG'lerin Venn diyagramları. (a) yukarı regüle edilmiş (b) aşağı regüle edilmiş DEG'ler.

Üç veri seti arasındaki karşılaştırmada, yalnızca 2 genin ortak olarak yukarı regüle ve 13 genin ortak olarak aşağı regüle olduğu görülmüştür. Ortak upregüle genler COL1A1 ve COL11A1, downregüle genler ise ANXA1, NTRK2, CXCL2, CRYAB, COX7A1, ABCA8, FAXDC2, DMD, FOSB, RGCC, IRS2, SFRP1 ve SAA2 olarak belirlenmiştir.

Gen Ontolojisi (GO) ve KEGG Yol Zenginleştirme Analizi

Fonksiyonel zenginleştirme analizi kapsamında, diferansiyel olarak eksprese edilen genlerin biyolojik işlevlerini ve ilgili sinyal yollarını incelemek amacıyla Gene Ontology (GO) ve KEGG yol analizi gerçekleştirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. DEG'lerin zenginleştirme analizi

Kategori	Terim	Gen sayısı (%)	Gen sayısı	P-Value	Benjamini	Genler
BP	Kemik trabekül oluşumu	13%	2	0,00645	0,956	COL1A1, SFRP1
BP	Yabancı kimyasal uyarana yanıt	20%	3	0,014	0,956	FOSB, COL1A1, SFRP1
BP	Fibroblast büyüme faktörü uyarısına hücrel yanıt	13%	2	0,0235	0,956	COL1A1, SFRP1
BP	cAMP'ye yanıt	13%	2	0,0277	0,956	COL1A1, FOSB
BP	Mitoz hücre döngüsünün G1/S geçişinin pozitif düzenlenmesi	13%	2	0,0374	0,956	ANXA1, RGCC
BP	Stres liflerinin oluşumunun pozitif düzenlenmesi	13%	2	0,0374	0,956	RGCC, SFRP1
BP	Epitelyal-mezenkimal geçişin pozitif düzenlenmesi	13%	2	0,0395	0,956	COL1A1, RGCC
BP	Nötrofil kemotaksisi	13%	2	0,0416	0,956	CXCL2, SAA2

BP	Amino asit uyarısına hücrel yanıt	13%	2	0,045	0,956	COL1A1, NTRK2
BP	Kollajen fibril organizasyonu	13%	2	0,0464	0,956	COL1A1, COL11A1
BP	TGF-β uyarısına hücrel yanıt	13%	2	0,0478	0,956	COL1A1, SFRP1
BP	Sitokin üretiminin pozitif düzenlenmesi	13%	2	0,0478	0,956	RGCC, SAA2
BP	Hücre popülasyonu proliferasyonunun pozitif düzenlenmesi	20%	3	0,0509	0,956	IRS2, NTRK2, SFRP1
BP	Apoptotik sürecin negatif düzenlenmesi	20%	3	0,0515	0,956	ANXA1, CRYAB, SFRP1
CC	Kollajen içeren hücre dışı matris	27%	4	0,002	0,154	ANXA1, COL1A1, COL11A1, SFRP1
CC	Hücre yüzeyi	27%	4	0,00899	0,346	ANXA1, CRYAB, DMD, SFRP1
CC	Hücre dışı bölge	40%	6	0,0143	0,368	CXCL2, ANXA1, COL1A1, COL11A1, SAA2, SFRP1
CC	Hücre dışı boşluk	33%	5	0,0312	0,6	CXCL2, ANXA1, COL1A1, COL11A1, SFRP1
CC	Sitoplazma sıvısı (sitoplazmik kısım)	53%	8	0,0613	0,665	FOSB, ANXA1, CRYAB, DMD, IRS2, NTRK2, RGCC, SFRP1
CC	Kollajen üçlüsü (trimeri)	13%	2	0,0665	0,665	COL1A1, COL11A1
CC	Sitoplazma	53%	8	0,0779	0,666	ANXA1, COL1A1, CRYAB, DMD, FAXDC2, IRS2, NTRK2, RGCC
MF	Heparin bağlama	20%	3	0,00727	0,669	SFRP1, COL11A1, SAA2
MF	Gerilme direnci sağlayan hücre dışı matris	13%	2	0,0322	1.00e+0	COL1A1, COL11A1
MF	yapısal bileşeni Proteaz bağlama	13%	2	0,0785	1.00e+0	COL1A1, NTRK2
MF	Hücre dışı matrisin yapısal bileşeni	13%	2	0,0845	1.00e+0	COL1A1, COL11A1
KEGG	Kas hücrelerinde hücre iskeleti	20%	3	0,0344	1.00e+0	COL1A1, COL11A1
KEGG	Uzun ömür düzenleyici yolak – çoklu türlerde	13%	2	0,0771	1.00e+0	CRYAB, IRS2

Üç bağımsız mikroarray veri setinde ortak olarak belirlenen farklı ifade edilmiş genlerin fonksiyonel zenginleştirme analizi, meme kanseri dokularında belirgin bir ekstrasellüler matriks (ECM) yeniden yapılanması ve hücrel sinyal yanıtı düzensizliği olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle COL1A1 ve COL11A1 genlerinin yukarı regülasyonu, “collagen fibril organization” ve “bone trabecula formation” süreçlerinin zenginleşmesiyle uyumludur; bu durum, tümör mikroçevresinde fibriller kollajen birikimi, doku sertliği artışı ve invazyon/metastaz kapasitesinin yükselmesi olasılığını desteklemektedir. Literatürde, kollajen tip I’nin yüksek düzeyde ifade edilmesinin meme kanseri metastazını teşvik ettiği ve kötü sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Liu et al., 2018). Ayrıca ECM’nin yapısal değişimleri ve sertleşmesi, hücre-ECM etkileşimleri yoluyla tümör hücrelerinin yayılma potansiyelini artırabileceği yönünde güçlü kanıtlar mevcuttur (Lepucki et al., 2022). Bu bağlamda, COL1A1/COL11A1 artışının mikroçevre odaklı bir remodelleme mekanizması içinde yer aldığı düşünülebilir.

Buna karşılık, aşağı regüle edilen genler arasında yer alan SFRP1, ANXA1, RGCC, CRYAB gibi genlerin baskılanması, hücre içi sinyal iletimi, stres yanıtı, enerji metabolizması ve apoptoz süreçlerinde bozulmayı işaret etmektedir. Örneğin, SFRP1’in kaybı Wnt/ β -katenin ve TGF- β sinyal yollarının etkilenmesine ve EMT sürecinin hızlanmasına olanak sağlayabilir (Gauger et al., 2011). Bu mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde, tümör hücrelerinin proliferatif ve anti-apoptotik avantaj kazandığını; diferansiyasyon ve immün yanıt gibi mekanizmaların ise baskılandığını düşündürmektedir.

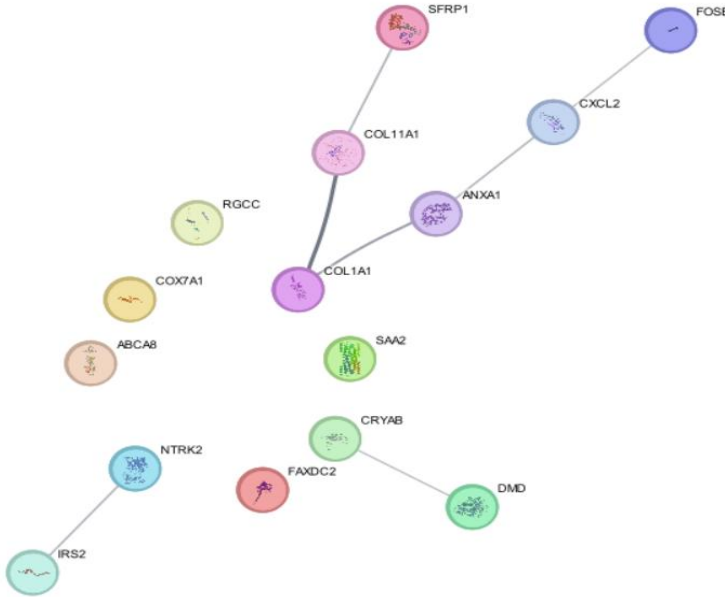
Hücrel bileşen analizinde “collagen-containing extracellular matrix” ve “extracellular region” terimlerinin öne çıkması, farklı eksprese edilen genlerin büyük kısmının ECM ve hücre dışı yapılarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu da, mikroçevrenin yalnızca destekleyici değil, aynı zamanda aktif bir rol oynadığını işaret eder. Moleküler fonksiyon düzeyinde “heparin binding” ve “extracellular matrix structural constituent” terimlerinin zenginleşmesi, ECM’nin yapısal bütünlüğündeki değişimleri ve büyüme faktörleriyle (örneğin TGF- β , IGF) etkileşim kapasitesindeki değişimleri yansıtmaktadır. Böyle bir ortamda, ECM’deki yeniden yapılanma sadece mekânsal bariyerlerin değişmesiyle kalmayıp aynı zamanda hücre-hücrel sinyal entegrasyonunu da doğrudan etkileyebilir (Zheng et al., 2025).

Genel olarak ele alındığında, COL1A1/COL11A1 artışı ve SFRP1, RGCC, ANXA1, CRYAB gibi genlerin baskılanması, meme kanserinde tümör mikroçevresinin yeniden şekillenmesi, invazyonun kolaylaşması ve hücrelerin apoptotik direnç kazanması gibi patolojik süreçlerde birlikte rol oynamaktadır. Bu genler, özellikle ECM remodeling ve EMT regülasyonu ekseninde, meme kanseri ilerlemesinin önemli moleküler belirteçleri olarak değerlendirilebilir. Bu bağlamda, söz konusu genlerin prognostik değerinin yanı sıra terapiye yönelik

hedeflenmesi açısından da potansiyel taşımaktadır; örneğin ECM'nin mekanik sertliğinin azaltılması veya kollajen sentezinin inhibisyonu stratejileri gelişebilir. Özetle, bulgular mikroarray-temelli biyoinformatik analizlerin, tümör biyolojisindeki mikroçevre odaklı mekanizmaların açığa çıkarılmasında güçlü bir yaklaşım olduğunu ve klasik hücre odaklı gen analizlerinin ötesinde anlamlı içgörüler sağlayabildiğini göstermektedir.

Protein-Protein Etkileşim Ağı'nın Kurulması

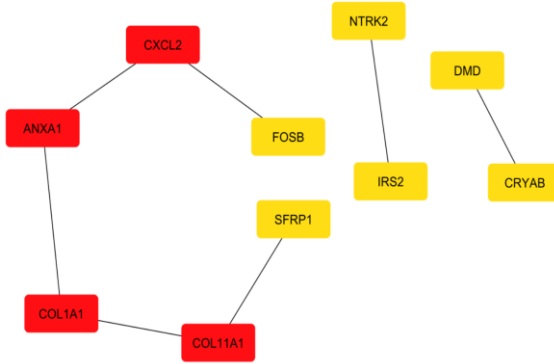
Meme kanserine ait üç farklı mikroarray veri setinde ortak olarak belirlenen toplam 15 gen kullanılarak bir protein-protein etkileşim (PPI) ağı oluşturulmuştur. Elde edilen PPI ağı, Şekil 2'te sunulmuştur. Bu ağ, hem yukarı regüle edilmiş hem de aşağı regüle edilmiş diferansiyel olarak eksprese edilen genleri içerecek şekilde tasarlanmıştır. Böylece, genler arasındaki potansiyel etkileşimlerin bütüncül bir görünümü elde edilmiştir.



Şekil 2. Meme kanserinde DEG'lerine protein-protein etkileşim ağı. Ağ 15 nokta 7 kenar içermektedir.

Ağın topolojisi incelendiğinde, derece $> \%5$ kriterine göre en merkezi 10 DEG belirlenmiş ve CytoHubba algoritması kullanılarak “degree” sıralama yöntemi ile hub genler tanımlanmıştır. Belirlenen hub genler arasında NTRK2, IRS2, DMD,

CRYAB, FOSB, SFRP1, CXCL2, ANXA1, COL1A1 ve COL11A1 yer almaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Protein protein etkileşim ağındaki hub genler

PPI analizi kapsamında tespit edilen hub genlerin arasındaki etkileşimler, tümör mikroçevresindeki yapısal ve işlevsel yeniden yapılanmanın altını çizmektedir. Özellikle COL1A1–COL11A1 çiftine ilişkin yüksek etkileşim skoru (örneğin 0,965) dikkate değerdir; literatürde bu genlerin hem meme kanseri hem de diğer solid tümörlerde ECM remodeling, doku sertliği artışı ve artmış metastaz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Li et al., 2018; Luo et al., 2022). COL1A1’in özellikle meme kanseri hücrelerinde metastazı desteklediği ve kötü sağkalıma işaret ettiği bildirilmiştir (Wang et al., 2018). COL11A1 için de benzer şekilde meme kanserinde yüksek düzeyde ifade ile ilişkili kötü prognoz saptanmıştır (Luo et al., 2022). Bu bağlamda, söz konusu çiftin ECM yapısında merkezi bir “çekirdek” görevi görmesi ve ağ organizasyonunda yapı taşı olması oldukça tutarlıdır.

Ağdaki orta-yüksek etkileşim skoru ile ortaya çıkan ANXA1–COL1A1 bağlantısı (~0,672) ise hücre adezyonu, inflamasyon ve mikroçevre sinyal entegrasyonuna işaret etmektedir. ANXA1’in özellikle metastatik meme kanseri bağlamında TGF- β /Smad sinyalini desteklediği ve EMT geçişini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (De Graauw et al., 2010; Huang et al., 2021). Bu etkileşim, hücre dışı yapılarla sinyal iletim modülleri arasında bir köprü mekanizması olarak işlev görebilir. Benzer şekilde, ANXA1’in CXCL2 ve FOSB ile olan etkileşimleri de inflamatuvar yanıt ve hücresel stres düzenlemesine dair alt ağların mevcut olduğunu düşündürmektedir. Bu durum, tümör hücrelerinin mikroçevresel stres ve immün yanıt mekanizmalarına adapte olabilmesine katkı verebilir.

Öte yandan, ağda yer alan NTRK2–IRS2 etkileşimi (~0,522) hücre proliferasyonu ve sinyal iletimi ile doğrudan ilişkili bir modül olduğunu göstermektedir; böylece tümör hücreleri yalnızca ECM’e adaptasyon değil, aynı zamanda aktif büyüme sinyallerini de ağı içinden devreye alıyor olabilir. Ayrıca, DMD–CRYAB (~0,459) bağlantısı, kas-hücre stabilitesi ve stres yanıtına özgü

mekanizmaları işaret etmekte; bu da tümör hücrelerinin mekano-yapısal ve oksidatif stres koşullarına dayanıklılık kazanabileceklerini düşündürmektedir. Özellikle, orta düzey etkileşim gösteren SFRP1–COL11A1 (~0,539) bağlantısı, ECM yeniden yapılanması ile WNT sinyal yolu arasındaki kesişimi ortaya koyabilir; literatürde SFRP1’in WNT yolunu düzenlediği ve WNT aktivitesi yüksek tümörlerde kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Jiang et al., 2022).

Bu bulguların toplamı, COL1A1 ve COL11A1’in ağın merkezi yapısal hub’ları olarak öne çıktığını, diğer genlerin ise sinyal iletimi ve inflamasyonla ilişkili alt modüllerde yer aldığını göstermektedir. Bu yapı, tümör mikroçevresinin yalnızca pasif destek yapısı olmadığını; aksine aktif bir yeniden yapılanma ve sinyal entegrasyon ağı olduğunu vurgulamaktadır. Bu çerçevede, söz konusu hub genlerin yalnızca prognostik belirteçler değil, aynı zamanda terapötik hedef olarak da potansiyel taşıdığı açıktır. Örneğin, ECM sertliğinin azaltılması, kollajen sentezinin inhibisyonu veya WNT/EMT yollarının modülasyonu gibi stratejiler düşünülmelidir. Sonuç olarak, PPI ağ analizinin bu genleri tanımlamada sağladığı içgörüler, klasik gen-ekspresyon analizlerinin ötesinde, tümör-mikroçevre etkileşimlerini açığa çıkarma açısından değerli bir yaklaşımı temsil etmektedir.

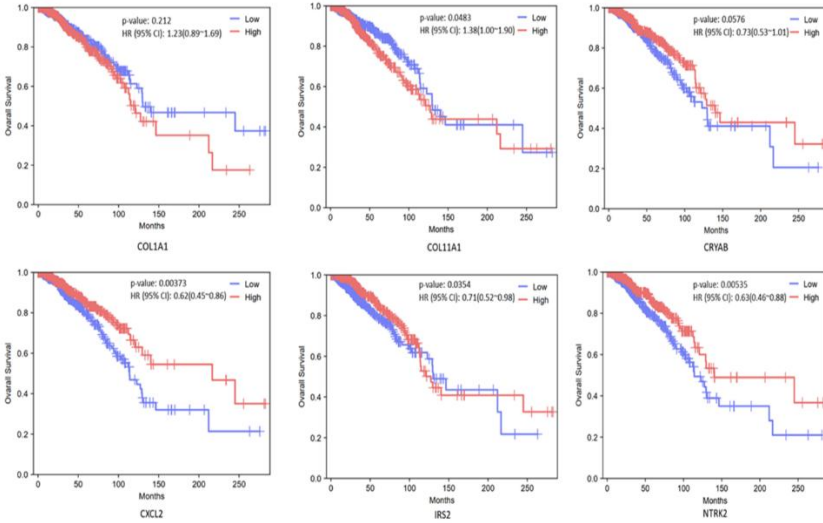
Tablo 2. Hub genlerin etkileşimleri ve etkileşim skorları

Protein-Protein	Etkileşim Skoru
DMD-CRYAB	0.459
FOSB-CXCL2	0.469
ANXA1- CXCL2	0.514
NTRK2-IRS2	0.522
SFRP1-COL11A1	0.539
COL1A1-ANXA1	0.672
COL1A1- COL11A1	0.965

Hub Genlerin Meme Kanseri Hayatta Kalım Analizi

Hayatta kalım analizleri, hub genlerin meme kanseri prognozu üzerindeki klinik önemini ortaya koymaktadır. COL11A1 yüksek ekspresyonu, istatistiksel olarak anlamlı biçimde kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiş ve hazard oranı (HR 1,38; %95 CI: 1,00–1,90; $p = 0,0483$) olarak bulunmuştur. Bu bulgu, önceki çalışmalarla uyumludur; COL11A1’in yüksek düzeyde ifade edilmesinin metastaz, invazyon ve kötü prognostik özelliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Shi et al., 2022; Luo et al., 2022). Öte yandan, CXCL2, NTRK2 ve IRS2 yüksek ekspresyonu daha iyi sağkalım ile ilişkilendirilmiş olup sırasıyla HR değerleri 0,62 (%95 CI: 0,45–0,86; $p = 0,00373$), 0,63 (%95 CI: 0,46–0,88; $p = 0,00535$) ve 0,71 (%95 CI: 0,52–0,98; $p = 0,0354$) olarak bulunmuştur. Bu genlerin yüksek ekspresyonunun daha iyi prognoza işaret etmesi, tümör hücrelerinde apoptotik yanıt, immün yanıt ve sinyal regülasyonuna katkı sağlayan potansiyel koruyucu mekanizmalarla uyumludur (Liu et al., 2018; De Graauw et al., 2010).

COL1A1 ve CRYAB genlerindeki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da genel eğilim, bu genlerin ekspresyon düzeylerinin prognoz üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. COL1A1'in tümör mikroçevresinde ECM remodeling ve doku sertliği ile ilişkili olduğu, CRYAB'in ise hücre stres yanıtı ve anti-apoptotik süreçlerde rol oynadığı bilinmektedir (Jiang et al., 2022; Salimian et al., 2024). Bu veriler, hub genlerin sadece moleküler düzeyde değil, aynı zamanda klinik düzeyde de tümör davranışını ve hastaların sağkalımını etkileyen kritik rol oynadığını göstermektedir. Özellikle COL1A1'in yüksek ekspresyonunun kötü prognostik belirteç olarak kullanılabileceği ve CXCL2, NTRK2 ile IRS2'nin potansiyel koruyucu genler olarak öne çıktığı söylenebilir. Bu bulgular, hub genlerin tanısal ve terapötik değerinin yanı sıra, hedefe yönelik tedavi stratejilerinde potansiyel kullanımını da vurgulamaktadır.



Şekil 4. Bazı hub genlere ait hayatta kalma (survival) analiz grafikleri

SONUÇ

Bu çalışmada, meme kanseri ile ilişkili üç farklı mikroarray veri setinde diferansiyel gen ekspresyonu analizi gerçekleştirilmiş ve elde edilen genler için GO ve KEGG zenginleştirme analizleri uygulanmıştır. Ardından PPI ağı kurulmuş ve ağ üzerinden hub genler belirlenmiştir. Hayatta kalım analizleri, hub genlerin klinik prognoz üzerindeki etkilerini ortaya koymuş; COL1A1 yüksek ekspresyonu kötü sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkilendirilirken, CXCL2, NTRK2 ve IRS2 yüksek ekspresyonu daha iyi sağkalım ile bağlantılı bulunmuştur. COL1A1 ve CRYAB genlerindeki eğilimler istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, genel trend bu genlerin tümör progresyonu ve hücresel yanıt mekanizmaları ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Elde edilen bulgular, hub genlerin ECM remodeling, EMT ve hücre sinyal yollarında merkezi roller oynadığını ve tümör mikroçevresi ile hastaların sağkalımı üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Özellikle COL11A1'in kötü prognoz belirteci olarak potansiyeli, CXCL2, NTRK2 ve IRS2'nin koruyucu etkileri, bu genlerin tanısal, prognostik ve terapötik değerini desteklemektedir. Bu yaklaşım, biyoinformatik analizlerin klinik çeviri potansiyelini artırarak, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve tümör mikroçevresine yönelik yeni hedeflerin belirlenmesine katkı sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

- Carvalho, E., Canberk, S., Schmitt, F., & Vale, N. (2025). Molecular subtypes and mechanisms of breast cancer: precision medicine approaches for targeted therapies. *Cancers*, 17(7), 1102.
- Clough, E., & Barrett, T. (2016). The gene expression omnibus database. In *Statistical Genomics: Methods and Protocols* (pp. 93-110). New York, NY: Springer New York.
- De Graauw, M., van Miltenburg, M. H., Schmidt, M. K., Pont, C., Lalai, R., Kartopawiro, J., ... & van de Water, B. (2010). Annexin A1 regulates TGF- β signaling and promotes metastasis formation of basal-like breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(14), 6340-6345.
- Gauger, K. J., Chenausky, K. L., Murray, M. E., & Schneider, S. S. (2011). SFRP1 reduction results in an increased sensitivity to TGF- β signaling. *BMC cancer*, 11(1), 59.
- Huan, Y., She, P., Cai, X., Qi, J., & Zhang, C. (2025). Identification of key biomarkers in breast cancer based on bioinformatics analysis and experimental verification. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 37(1), 5.
- Huang, H., Wan, J., Ao, X., Qu, S., Jia, M., Zhao, K., ... & Liang, H. (2024). ECM1 and ANXA1 in urinary extracellular vesicles serve as biomarkers for breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 14, 1408492.
- Irmasari, I., Rahmat, A. K., Yoga, M. B. K., Maharani, D., Widayanti, W. R., Widyardhita, M. H., ... & Hermawan, A. (2025). Bioinformatics and Omics-based Perspectives on Breast Cancer: Advancing Target Gene Identification for the Development of Anticancer Agents. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 26(7), 2291.
- Jiang, Y., Wang, B., Li, J. K., Li, S. Y., Niu, R. L., Fu, N. Q., ... & Wang, Z. L. (2022). Collagen fiber features and COL1A1: are they associated with elastic parameters in breast lesions, and can COL1A1 predict axillary lymph node metastasis?. *BMC cancer*, 22(1), 1004.
- Kang, Y. J., Pan, L., Liu, Y., Rong, Z., Liu, J., & Liu, F. (2025). GEPIA3: Enhanced drug sensitivity and interaction network analysis for cancer research. *Nucleic Acids Research*, gkaf423.
- Kumari, S. (2025). Identification of breast cancer biomarkers through bioinformatics approach. *Letters in Drug Design & Discovery*, 100101.
- Lepucki, A., Orlińska, K., Mielczarek-Palacz, A., Kabut, J., Olczyk, P., & Komosińska-Vashev, K. (2022). The role of extracellular matrix proteins in breast cancer. *Journal of clinical medicine*, 11(5), 1250.

- Liu, J., Shen, J. X., Wu, H. T., Li, X. L., Wen, X. F., Du, C. W., & Zhang, G. J. (2018). Collagen 1A1 (COL1A1) promotes metastasis of breast cancer and is a potential therapeutic target. *Discovery medicine*, 25(139), 211-223.
- Liu, J., Shen, J. X., Wu, H. T., Li, X. L., Wen, X. F., Du, C. W., & Zhang, G. J. (2018). Collagen 1A1 (COL1A1) promotes metastasis of breast cancer and is a potential therapeutic target. *Discovery medicine*, 25(139), 211-223.
- Luo, Q., Li, J., Su, X., Tan, Q., Zhou, F., & Xie, S. (2022). COL11A1 serves as a biomarker for poor prognosis and correlates with immune infiltration in breast cancer. *Frontiers in genetics*, 13, 935860.
- Musa, S. G., Mustafa, Z. A., & Zein, A. M. (2025). Review of Deep Learning and Bioinformatics in Breast Cancer. *Journal of Clinical Engineering*, 50(2), 64-72.
- Salimian, N., Peymani, M., Ghaedi, K., Hashemi, M., & Rahimi, E. (2024). Collagen 1A1 (COL1A1) and Collagen11A1 (COL11A1) as diagnostic biomarkers in breast, colorectal and gastric cancers. *Gene*, 892, 147867.
- Sherman, B. T., Hao, M., Qiu, J., Jiao, X., Baseler, M. W., Lane, H. C., ... & Chang, W. (2022). DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). *Nucleic acids research*, 50(W1), W216-W221.
- Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., Nastou, K., Mehryary, F., Hachilif, R., ... & Von Mering, C. (2023). The STRING database in 2023: protein–protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic acids research*, 51(D1), D638-D646.
- Tapia-Uriol, P., Becerra-Goicochea, L., Campos-Valderrama, V., del Valle-Mendoza, J., Aguilar-Luis, M. A., & Silva-Caso, W. G. (2025). Characterization of intrinsic subtypes of breast cancer and their relationship with staging: an observational study. *Frontiers in Medicine*, 12, 1553910.
- Veneziano, M., Savini, I., Cortellesi, E., Gasperi, V., Gambacurta, A., & Catani, M. V. (2025). Bioinformatics Strategies in Breast Cancer Research. *Biomolecules*, 15(10), 1409.
- Wu, M., Li, Q., & Wang, H. (2021). Identification of novel biomarkers associated with the prognosis and potential pathogenesis of breast cancer via integrated bioinformatics analysis. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 20, 1533033821992081.
- Xiong, X., Zheng, L. W., Ding, Y., Chen, Y. F., Cai, Y. W., Wang, L. P., ... & Yu, K. D. (2025). Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal transduction and targeted therapy*, 10(1), 49.
- Yadav, D. K., Sharma, A., Dube, P., Shaikh, S., Vaghasia, H., & Rawal, R. M. (2022). Identification of crucial hub genes and potential molecular mechanisms in

breast cancer by integrated bioinformatics analysis and experimental validation. *Computers in Biology and Medicine*, 149, 106036.

Zheng, X., Ke, F., Yao, M., Yang, H., Luo, Y., Liu, X., ... & Liu, Q. (2025). Biophysical Properties of the Extracellular Matrix in Cancer: Insights Into Immunotherapy. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 30(10), 44127.

BÖLÜM 6

Toprak Tuzluluğunun Bitki Fizyolojisi Üzerindeki Etkileri ve Adaptasyon Mekanizmaları

Murat Olgun¹ & Okan Sezer²

¹ Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarla Bitkileri Bölümü, Eskişehir, Türkiye
0000-0001-6981-4545

² Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Eskişehir, Türkiye
0000-0001-7304-1346

1. GİRİŞ

Tuzluluk, günümüz tarımsal üretiminde verimliliği sınırlandıran en önemli çevresel stres faktörlerinden biridir. Özellikle kurak ve yarı kurak iklim kuşaklarında, sulama uygulamaları ile birlikte toprakta tuz birikimi kaçınılmaz bir süreç haline gelmiştir. Bu birikim, hem doğal yollarla (litolojik yapı, yeraltı su seviyesi, mineral çözünmesi gibi) hem de antropojenik faaliyetlerle (aşırı sulama, drenaj yetersizliği, yanlış gübreleme, tuzlu sulama kullanımı gibi) ortaya çıkabilmektedir. Tarımsal alanlarda tuzluluğun artması, bitkilerin su alım dengesini bozarak fizyolojik işlevlerde aksamalara yol açmakta ve nihayetinde büyüme, gelişme ve verim üzerinde ciddi olumsuz etkiler meydana getirmektedir (Okon, 2019). Dünya genelinde yaklaşık 800 milyon hektarlık alanın tuzluluk sorunu yaşadığı ve bu alanların özellikle Asya, Orta Doğu ve Akdeniz havzasında yoğunlaştığı bilinmektedir. Türkiye’de de özellikle İç Anadolu, Güneydoğu Anadolu ve Konya Kapalı Havzası gibi bölgelerde toprak tuzluluğu, sürdürülebilir tarım açısından önemli bir sorun olarak öne çıkmaktadır (Majeed & Muhammad, 2019). Bu durum tuzluluk stresi ile mücadele programlarının ülkemiz için önemini de gözler önüne sermektedir.

Bitkiler açısından tuzluluk stresi, hem ozmotik hem de iyonik etkiler yoluyla iki yönlü baskı oluşturur. İlk aşamada, toprak çözeltisindeki yüksek tuz konsantrasyonu bitkinin köklerinden su alımını güçleştirir; bu durum kuraklık benzeri bir fizyolojik kuruma yaratır. İkinci aşamada ise, sodyum (Na^+) ve klor (Cl^-) gibi toksik iyonların birikimi hücre düzeyinde iyon dengesini bozar, enzim aktivitelerini sınırlar ve fotosentetik pigmentlerin bozulmasına neden olur. Sonuç olarak, bitki büyümesi yavaşlar, yaprak alanı küçülür, klorofil miktarı azalır ve erken yaşlanma belirtileri görülür. Bu süreçler bitkinin karbon asimilasyon kapasitesini ve enerji üretimini düşürerek verim kayıplarına yol açar. Özellikle tuzluluğa duyarlı bitkilerde bu etkiler hızlı bir şekilde ortaya çıkar ve bitkinin tüm gelişim evrelerinde belirleyici rol oynar (Muchate et al., 2016).

Tuzluluk stresinin bitkilerde oluşturduğu fizyolojik etkiler, tür ve çeşit düzeyinde önemli farklılıklar göstermektedir. Örneğin halofit bitkiler (tuzcul bitkiler) yüksek tuz konsantrasyonlarına adapte olmuşlardır ve çeşitli fizyolojik, morfolojik ve biyokimyasal mekanizmalar geliştirerek bu ortamlarda yaşamlarını sürdürebilirler. Buna karşılık, glikofit olarak adlandırılan kültür bitkilerinin büyük çoğunluğu tuzluluğa karşı oldukça duyarlıdır. Tarımsal üretimin sürdürülebilirliği açısından, tuzluluğa dayanıklı çeşitlerin geliştirilmesi, uygun sulama-drenaj sistemlerinin kurulması ve toprak tuzluluğunun izlenmesi büyük önem taşır. Çünkü tuzluluğun etkilediği sadece bitkisel büyüme değil, aynı zamanda toprak mikrobiyal aktivitesi, besin elementi dengesi ve kök bölgesi ekosistemidir.

Bitkiler tuzluluk stresine karşı çok yönlü tepkiler geliştirir. Bu tepkiler, hücresel düzeyden bitki bütününe kadar uzanan karmaşık bir adaptasyon ağı

oluşturur. Başlangıçta bitki, kök hücrelerinde ozmotik basınç değişimlerini algılar ve sinyal iletim mekanizmaları aracılığıyla savunma yanıtları oluşturur. Bu yanıtlar arasında ozmolit birikimi (prolin, glisin betain vb.), antioksidan savunma sisteminin aktivasyonu ve iyon taşınım düzenlemeleri yer almaktadır (García-Caparrós et al., 2018). Ayrıca, abiyotik streslere yanıt veren hormonlar (örneğin absisik asit, etilen, jasmonat, salisilat) bitkideki gen ekspresyonlarını yeniden düzenleyerek adaptif metabolik yolları güçlendirir (Zhao et al., 2021). Böylece bitki, tuz stresine maruz kaldığında hem hücrel homeostazını korumaya hem de oksidatif zararı minimize etmeye çalışır.

Tuzluluk koşullarında bitkilerin en erken verdiği tepkilerden biri su potansiyelinin düşmesi ve hücre turgorunun kaybıdır. Bu durum, hücre genişlemesini ve yaprak büyümesini doğrudan etkiler. Yaprak yüzey alanının küçülmesi, transpirasyon oranını azaltmak için bir savunma mekanizması olsa da, aynı zamanda fotosentez kapasitesinin düşmesine neden olur. Bu süreçte stomaların kapanması, karbondioksit girişini kısıtlar ve fotosentetik karbon asimilasyonunu sınırlar. Klorofil parçalanması ile birlikte fotokimyasal etkinlik azalır ve enerji üretimi bozulur. Ayrıca tuz iyonlarının kloroplastlarda birikmesi, fotosistem II'nin verimliliğini düşürerek fotooksidatif stresin artmasına yol açar. Bu koşullarda bitki, enerji üretimini sürdürebilmek için solunum yollarını ve karbon metabolizmasını yeniden düzenlemek zorunda kalır (Gonzalez-Mendoza et al., 2011).

Morfolojik olarak tuzluluk stresi altında yetişen bitkiler genellikle bodur kalır, kök gelişimi yüzeysel hale gelir ve yaprak uçlarında yanık ve kurumalar görülür. Tuz birikimi özellikle yaşlı yapraklarda yoğunlaşır, çünkü bitki toksik iyonları metabolik olarak daha az aktif dokularda depolayarak genç dokuları korumaya çalışmaktadır. Ancak bu savunma stratejisi uzun vadede yaprak dökümünü hızlandırır ve toplam fotosentetik kapasiteyi azaltır. Çiçeklenme dönemi gecikir, meyve tutumu azalır ve tohum oluşumu olumsuz etkilenir. Tuzluluk aynı zamanda kök hücre zarında iyon taşınmasını sağlayan proteinlerin (örneğin H^+ -ATPaz ve Na^+/H^+ antiporterleri) aktivitesini değiştirir. Bu değişim, iyon dengesinin korunmasında hayati rol oynar; çünkü aşırı Na^+ birikimi K^+ iyonunun yerini alarak enzimatik tepkimeleri bozar. Bitkiler bu durumu dengelemek için K^+ seçiciliğini artıran taşıyıcı sistemler geliştirir ve Na^+ iyonlarını vakuollere yönlendirir (Brini & Masmoudi, 2012; Bose et al., 2013).

Tuzluluğun yarattığı bir diğer önemli etki, oksidatif stresin artmasıdır. Yüksek tuz konsantrasyonu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimine neden olur. Süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH) gibi bu türler, hücre zarlarını, proteinleri ve DNA'yı oksidatif olarak hasara uğratabilir. Bitkiler bu zararı azaltmak için süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), askorbat peroksidaz (APX) gibi enzimatik savunma sistemlerini aktive eder. Aynı zamanda askorbik asit, glutatyon, tokoferol ve fenolik bileşikler gibi non-

enzimatik antioksidanlar devreye girer. Bu moleküller oksidatif zincir reaksiyonlarını kırarak hücresel dengeyi yeniden sağlar. Tuzluluk stresi sırasında antioksidan kapasitenin düzeyi, bitkinin dayanıklılık potansiyelini belirleyen temel faktörlerden biridir (Mishra et al., 2013).

Bitkisel büyümenin ve gelişimin genetik düzeyde düzenlenmesi de tuzluluk stresine önemli ölçüde bağlıdır. Tuz stresine dayanıklı bitkilerde, genellikle stres algısı, sinyal iletimi, iyon taşınımı ve antioksidan üretimi ile ilişkili genlerin ekspresyonu artar. Bu genler arasında SOS (Salt Overly Sensitive) yolakları, NHX tipi antiporterler ve LEA (Late Embryogenesis Abundant) proteinleri öne çıkar. Bu gen ürünleri, iyon homeostazını koruyarak hücre içi tuz dengesini düzenler ve hücre su kaybını önler. Ayrıca transkripsiyon faktörleri (örneğin DREB, MYB, NAC, bZIP) tuzluluk stresine bağlı genlerin koordineli çalışmasını sağlar. Bu moleküler düzenlemeler, bitkinin sadece mevcut stres koşullarına değil, gelecekteki streslere karşı da adaptif hafıza geliştirmesine katkıda bulunur (Ji et al., 2013).

Tuzluluk, sadece bitki düzeyinde değil, toprak ekosistemi ölçeğinde de zincirleme etkiler oluşturur. Yüksek tuz seviyeleri toprak yapısında dispersiyona neden olarak agregat stabilitesini düşürür, gözenekliliği azaltır ve su geçirgenliğini olumsuz etkiler. Bu durum köklerin oksijen alımını kısıtlar ve hipoksik koşulları artırır. Aynı zamanda mikrobiyal topluluk yapısı değişir; tuza duyarlı bakteriler azalırken halofilik türler baskın hale gelir. Bu mikrobiyal değişim, organik madde dönüşüm hızını, azot fiksasyonunu ve besin döngülerini etkiler. Dolayısıyla tuzluluk, bitki-toprak-mikroorganizma etkileşim ağını kökten değiştiren bir stres faktörüdür. Tarımsal sistemlerin uzun vadede verimli kalabilmesi için bu ekolojik bütünlüğün korunması büyük önem taşımaktadır.

Küresel ölçekte iklim değişikliği, artan sıcaklıklar ve su kıtlığı, tuzluluk problemini daha da derinleştirmektedir. Sulama suyu kalitesinin düşmesi, deniz seviyesinin yükselmesiyle kıyı bölgelerinde tuzlu su intrüzyonu ve aşırı gübre kullanımı, gelecekte tarım alanlarında tuz stresinin yayılımını hızlandıracaktır. Bu nedenle modern tarım sistemlerinde hem mühendislik çözümleri (örneğin drenaj sistemleri, toprak yıkama, alternatif sulama teknikleri) hem de biyoteknolojik yaklaşımlar (örneğin genetik dayanıklılık geliştirme, mikrobiyal inokulant kullanımı) birlikte ele alınmalıdır (Hussain et al., 2010; Xing & Wang, 2024). Böylece bitkisel üretimde hem verim artışı hem de çevresel sürdürülebilirlik sağlanabilir.

Sonuç olarak tuzluluk, bitki gelişimini çok yönlü olarak etkileyen karmaşık bir stres faktörüdür. Bitkilerin bu stresle başa çıkabilme kapasitesi, genetik, fizyolojik, biyokimyasal ve morfolojik düzeydeki adaptasyonların bütünlüğüne bağlıdır. Tuz stresine dayanıklı çeşitlerin geliştirilmesi, uygun sulama yönetimi ve toprak iyileştirme uygulamaları, gelecekte gıda güvenliğinin sağlanmasında belirleyici rol oynayacaktır. Bu nedenle tuzluluk ve bitki gelişimi arasındaki

ilişkilerin hem temel hem de uygulamalı araştırmalarla detaylı biçimde anlaşılması, sürdürülebilir tarımın en önemli ön koşullarından biridir.

2. Tuzluluk Kavramı

Toprakta tuzluluk, çözünmüş tuzların birikimi sonucu bitki gelişimi, mikrobiyal aktivite ve toprak yapısı üzerinde olumsuz etkiler oluşturan önemli bir çevresel stres faktörüdür. Tuzluluk genellikle sodyum (Na^+), klor (Cl^-), sülfat (SO_4^{2-}), magnezyum (Mg^{2+}) ve kalsiyum (Ca^{2+}) iyonlarının toprak çözeltisinde birikmesiyle ortaya çıkar. Bu iyonların belirli bir eşiğin üzerinde bulunması, toprak çözeltisinin ozmotik basıncını artırır, suyun bitki kökleri tarafından alınmasını zorlaştırır ve sonuç olarak fizyolojik kuruma benzeri bir duruma yol açar. Uluslararası toprak sınıflandırmalarına göre bir toprağın elektriksel iletkenlik (EC) değeri 25 °C’de 4 dS/m’nin üzerine çıktığında o toprak “tuzlu toprak” olarak sınıflandırılır. Ancak bitkisel türlerin tuzluluğa duyarlılığı farklı olduğundan, bu eşik değer pratikte tür bazında değişiklik gösterebilir. Örneğin arpa gibi tuza dayanıklı bitkiler 8 dS/m’ye kadar üretim yapabilirken, fasulye gibi duyarlı türler 2 dS/m’nin üzerindeki ortamlarda ciddi verim kayıpları yaşar (Brogan et al., 2011; Rozema et al., 2014).

Tuzluluğun ortaya çıkışı hem primer (doğal) hem de sekonder (insan kaynaklı) süreçlerle ilişkilidir. Primer tuzluluk, çoğunlukla jeolojik kökenlidir. Yer kabuğundaki sodyum, kalsiyum, magnezyum ve potasyum gibi elementlerin çözünmesiyle oluşan tuzlar, uzun jeolojik zamanlarda toprak profilinde birikir. Özellikle kurak ve yarı kurak bölgelerde yağış yetersizliği nedeniyle bu tuzların yıkanması sınırlı olur; bu da toprak çözeltisinde tuz birikimini hızlandırır. Ayrıca denizlere yakın kıyı bölgelerinde, yeraltı suyu seviyesinin yükselmesiyle birlikte tuzlu suyun kapiler hareketle yüzeye taşınması da primer tuzluluğun önemli bir nedenidir. Sekonder tuzluluk ise insan faaliyetlerinin bir sonucudur ve günümüzde tarımsal tuzluluğun en yaygın biçimidir. Uygun drenaj sistemlerinin bulunmadığı alanlarda aşırı sulama, kapiler yükselme yoluyla tuzların yüzeye taşınmasına neden olur. Yetersiz drenaj, toprak profilinde suyun birikmesine ve buharlaşma yoluyla tuzların üst katmanlarda yoğunlaşmasına yol açar. Ayrıca tuz içeriği yüksek sulama sularının uzun süreli kullanımı, sekonder tuzluluğun hızla gelişmesine katkıda bulunur (Prikhodko et al., 2022).

Toprak tuzluluğunun oluşumunda hidrojeolojik yapı, iklim koşulları, topoğrafya ve insan etkisi bir arada rol oynar. Yüksek buharlaşma oranları, düşük yağış miktarı ve yetersiz yüzey drenajı, tuzluluk probleminin şiddetini artıran başlıca faktörlerdir. Düz ve taban arazilerde, yeraltı suyu seviyesi genellikle yüzeye daha yakındır; bu da kapiler su hareketini kolaylaştırır. Kapiler hareketle birlikte tuzlu su, bitki kök bölgesine taşınır ve buharlaşma sonucu tuzlar yüzeyde birikir. Bu süreç, özellikle sıcak iklimlerde günler içinde yüzeyde beyaz kabuk şeklinde gözle görülür tuz tabakaları oluşturabilir. Türkiye’nin Konya Kapalı

Havzası, Tuz Gölü çevresi ve Harran Ovası gibi bölgeleri, bu tip toprak tuzluluğunun yaygın görüldüğü alanlardır (Yılmaz et al., 2021; Demir, 2022).

Tuzluluk problemi yalnızca yüzeysel bir birikim olayı değildir; aynı zamanda toprak kimyası ve fiziksel yapısında derin değişimlere yol açar. Yüksek sodyum oranı (özellikle değişebilir sodyum yüzdesi, ESP > 15) toprağın dispersiyonunu artırır, agregatların dağılmasına ve gözenekliliğin azalmasına neden olur. Bunun sonucunda toprak su geçirgenliği düşer, havalanma bozulur ve kök gelişimi sınırlanır. Ayrıca toprakta Na^+ iyonlarının koloid yüzeylere bağlanması, Ca^{2+} ve Mg^{2+} iyonlarının yerlerinden edilmesine yol açar; bu da kation değişim dengesini bozar. Kalsiyum ve magnezyumun azaldığı bu ortamda toprak yapısı gevşekliğini kaybeder ve sıkışır. Böylece hem fiziksel hem de kimyasal açıdan tarımsal üretkenlik düşer.

Tuzluluğun değerlendirilmesinde yalnızca elektriksel iletkenlik değil, aynı zamanda Sodyum Adsorpsiyon Oranı (SAR) da önemli bir göstergedir. SAR, sulama suyundaki sodyum miktarının kalsiyum ve magnezyuma oranını ifade eder ve suyun toprak yapısını bozma potansiyelini belirler. SAR değeri 13'ün üzerinde olan sular, uzun vadede toprağın bazik hale gelmesine neden olabilir. Bu tür sularla sulama yapıldığında, zamanla toprakta sodyum birikimi artar ve fiziksel bozulma kaçınılmaz hale gelir. Bu nedenle tuzluluk değerlendirmelerinde EC, SAR ve pH değerleri birlikte incelenir. Toprak pH'sının 8,5'in üzerinde olması genellikle sodyum baskınlığının bir göstergesidir (Cucci et al., 2013; Bhatt et al., 2023).

Doğal tuzluluk oluşum süreçleri incelendiğinde, mineraloji ve yeraltı suyu etkileşimi önemli rol oynar. Tuzlu topraklar genellikle evaporitik minerallerin (halit, jips, mirabilit) çözünmesiyle karakterizedir. Bu mineraller, özellikle kapalı havzalarda ve göl kenarlarında yüksek oranda bulunur. Yağışla taşınan iyonlar, buharlaşma sonucu toprakta çökelir ve zamanla kalın tuz tabakaları oluşturur. Bu süreç, binlerce yıl boyunca devam eden doğal bir döngüdür. Ancak insan etkisi bu döngüyü hızlandırarak birkaç on yıl içinde aynı birikimi oluşturabilir. Özellikle drenajı yetersiz sulama alanlarında bu süreç gözle görülür biçimde hızlanır.

İklimsel faktörler, tuzluluk dengesinin temel belirleyicisidir. Kurak ve yarı kurak bölgelerde yıllık buharlaşma yağıştan fazla olduğunda, yüzeye taşınan tuzların yıkanması mümkün olmaz. Yağışın buharlaşmayı dengeleyemediği koşullarda toprak profili boyunca yukarı yönlü su hareketi baskındır. Bu durumda yeraltı suyundaki tuzlar yüzeye taşınır ve evapotranspirasyon yoluyla tuz konsantrasyonu artar. Aksine nemli iklimlerde, yağışın fazla olması sayesinde tuzlar profilin derin kısımlarına yıkanır ve tuzluluk daha az sorun oluşturur. Bu nedenle Akdeniz iklim kuşağında tuzluluk genellikle iç bölgelerde, deniz etkisinden uzak alanlarda yoğunlaşır.

Tuzluluğun tarımsal etkilerini anlamak için toprak-su-bitki ilişkisi üçlüsünü birlikte değerlendirmek gerekir. Tuzlu ortamda toprak çözeltisinin ozmotik potansiyeli düşer; bu da bitkinin su alımı için daha fazla enerji harcamasına neden olur. Bitki kökleri suyu almakta zorlanırken, Na^+ ve Cl^- iyonları hücre içine girerek toksisite oluşturur. Bu durum fizyolojik kuruma, yaprak yanıkları, büyüme geriliği ve verim kayıplarıyla sonuçlanır. Özellikle çimlenme ve fide dönemleri, tuzluluk stresine karşı en hassas gelişim evreleridir. Tohumun su alımı, toprak çözeltisindeki yüksek tuz konsantrasyonu nedeniyle kısıtlanır; bu da çimlenmeyi geciktirir veya tamamen engeller. Kök gelişimi yüzeyde sınırlı kalır ve bitki su stresine açık hale gelir (Al-janabia et al., 2024).

Tuzluluk aynı zamanda besin elementi dengesizliğine neden olur. Yüksek Na^+ düzeyleri, potasyum (K^+) alımını kompetitif olarak engeller; bu da fotosentez, enzim aktivitesi ve stomal kontrol gibi süreçlerde aksamalara yol açar. Ayrıca kalsiyumun yerinden edilmesi hücre zarlarının geçirgenliğini artırır, iyon sızıntısı ve metabolik düzensizlikleri beraberinde getirir. Fosfor, demir, çinko gibi mikro elementlerin alımı da tuzlu koşullarda kısıtlanır. Bu durum bitkisel büyümede ikincil eksiklik semptomlarını ortaya çıkarır. Özellikle kalsiyum eksikliği, genç dokularda deformasyon, kök uçlarında nekroz ve meyve dökülmesi gibi belirtilerle kendini gösterir (Ahmad et al., 2013).

Tuzluluk, ekosistem ölçeğinde de önemli etkiler doğurur. Yüksek tuz içeriği mikrobiyal faaliyeti baskılar; nitrifikasyon, azot fiksasyonu ve organik madde mineralizasyonu gibi biyokimyasal süreçler yavaşlar. Tuz stresi altında özellikle tuza duyarlı bakteriler azalırken, halofilik (tuz seven) mikroorganizmalar baskın hale gelir. Bu durum toprak ekosisteminin fonksiyonel dengesini değiştirir ve besin döngülerinde bozulmalara yol açar. Mikrobiyal çeşitliliğin azalması, toprak verimliliğinin uzun vadede düşmesine neden olur. Ayrıca yüksek sodyum konsantrasyonu, organik madde parçalanmasını zorlaştırarak karbon döngüsünü de etkiler.

Tuzluluk sorunu sadece doğal ekosistemlerde değil, tarımsal üretim ekonomisinde de ciddi kayıplara yol açar. FAO verilerine göre dünya genelinde sulanan tarım alanlarının yaklaşık %20'si tuzluluk tehdidi altındadır ve her yıl binlerce hektar arazi bu nedenle üretim dışı kalmaktadır. Özellikle Orta Doğu, Güney Asya ve Kuzey Afrika gibi bölgelerde, sulama kaynaklı tuzluluk, gıda güvenliğini doğrudan tehdit etmektedir. Türkiye'de ise yaklaşık 1,5 milyon hektarlık tarım arazisi farklı derecelerde tuzluluk sorunu yaşamaktadır. Bu alanların büyük bir kısmı, yanlış sulama uygulamaları ve yetersiz drenaj altyapısı nedeniyle sekonder tuzluluğa dönüşmüştür. Tarımsal üretimdeki kayıplar, doğrudan çiftçi gelirlerini azaltmakta, dolaylı olarak da bölgesel sosyoekonomik dengeleri etkilemektedir (Zaman et al., 2016).

Tuzluluğun azaltılması için geliştirilen yöntemler, jeoteknik, hidrolojik ve biyolojik yaklaşımları kapsar. Jeoteknik çözümler arasında drenaj kanallarının

oluşturulması, toprak profilinde suyun kontrollü şekilde uzaklaştırılması ve yeraltı su seviyesinin düşürülmesi bulunur. Hidrolojik açıdan ise sulama suyu kalitesinin düzenlenmesi, damla veya yağmurlama gibi su tasarruflu sistemlerin kullanılması önerilir. Biyolojik yaklaşımlar ise tuzluluğa dayanıklı bitki türlerinin (örneğin halofit veya toleranslı kültür çeşitlerinin) yetiştirilmesini ve biyostimülan uygulamalarını içerir. Ayrıca bazı mikrobiyal inokulantlar (örneğin tuza toleranslı rizobakteriler) bitki kök çevresinde ozmotik dengenin korunmasına katkı sağlayabilir.

Tuzluluk olgusunun anlaşılmasında bir diğer önemli kavram bazikliklerdir. Her tuzlu toprak bazik değildir, ancak her bazik toprak belirli ölçüde tuzluluk içerir. Baziklik, özellikle Na^+ iyonunun koloid yüzeylerinde baskın hale gelmesiyle oluşur ve kimyasal olarak toprağın baz doygunluğunu değiştirir. Baziklik artışı, toprak pH'sının yükselmesine (alkalilik) ve toprak agregatlarının parçalanmasına neden olur. Bu süreçte toprak suyla temas ettiğinde dağılır, yüzeyde kabuklaşma meydana gelir ve infiltrasyon hızı azalır. Sonuçta yağış ve sulama suları yüzeyden akarak erozyon riskini artırır. Baziklik aynı zamanda köklerin oksijen alımını kısıtlayarak bitkisel büyümeyi engeller. Bu nedenle tuzluluk yönetiminde yalnızca EC değil, aynı zamanda ESP (Exchangeable Sodium Percentage) ve SAR parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi gerekir.

Tuzluluğun değerlendirilmesinde analitik yöntemler de önemli rol oynar. Toprak örneklerinden doymuş hamur ekstraktı alınarak elektriksel iletkenlik, pH ve katyon-anyon konsantrasyonları ölçülür. Bu analizler, toprak sınıflandırmasının yanı sıra uygun yönetim stratejilerinin belirlenmesi açısından da kritik öneme sahiptir. Ayrıca uzaktan algılama teknolojileri ve coğrafi bilgi sistemleri (CBS), tuzluluk haritalarının oluşturulmasında giderek daha fazla kullanılmaktadır. NDVI (Normalized Difference Vegetation Index), SI (Salinity Index) ve NDSI (Normalized Difference Salinity Index) gibi spektral göstergeler, bitkisel örtüde tuzluluk etkilerini tespit etmekte yararlıdır (Rhoades et al., 1999; Bannari & Abuelgasim, 2021). Bu yöntemler sayesinde geniş alanlarda erken teşhis mümkün hale gelmiş, tuzlulukla mücadele stratejilerinin mekânsal planlaması kolaylaşmıştır.

Tuzluluk kavramı yalnızca tarımsal üretimle sınırlı bir çevresel problem değildir; aynı zamanda ekolojik sürdürülebilirlik açısından da kritik bir göstergedir. Yüksek tuz konsantrasyonları, habitat yapısını değiştirir, bitki çeşitliliğini azaltır ve ekosistem fonksiyonlarını zayıflatır. Tuzcul bitkiler (halofitler) bu koşullarda baskın hale gelirken, tatlı suya uyumlu türler ortadan kaybolur. Bu da ekosistem dengesini tek yönlü hale getirir. Uzun vadede tuzluluk, biyolojik çeşitliliğin azalmasına, toprak karbon depolama kapasitesinin düşmesine ve ekosistem hizmetlerinin zayıflamasına neden olur.

Sonuç olarak, tuzluluk kavramı yalnızca çözünmüş tuzların birikimini değil, aynı zamanda karmaşık fiziksel, kimyasal, biyolojik ve ekolojik süreçlerin

bütünü ifade eder. Bu süreçler birbirini etkileyen dinamik sistemlerdir; dolayısıyla tuzluluğun yönetimi, yalnızca mühendislik çözümleriyle değil, entegre bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Tarımsal sistemlerin geleceği, toprak ve su kaynaklarının sürdürülebilir kullanımına bağlıdır. Bu nedenle tuzluluğun erken teşhisi, doğru yönetimi ve sürekli izlenmesi, hem gıda güvenliği hem de çevresel denge açısından temel bir zorunluluktur.

3. Tuzluluğun Bitkiler Üzerindeki Etkileri

Tuzluluk, bitkiler üzerinde çok yönlü ve birbirine bağlı fizyolojik, biyokimyasal ve morfolojik etkiler oluşturan kompleks bir stres faktörüdür. Bitkiler tuz stresine maruz kaldıklarında, ilk olarak kök bölgesindeki su potansiyelinin düşmesiyle birlikte ozmotik baskı hissederler; daha sonra iyon toksisitesi, besin dengesizlikleri ve metabolik bozulmalar gelişir. Bu süreçler zaman içinde hücresel düzeyden tüm bitkiye yayılan sistemik tepkilere dönüşür. Bitki büyümesi, fotosentetik etkinlik, iyon taşınımı, hormonal denge ve gen ekspresyonu gibi temel fizyolojik süreçler tuzluluktan doğrudan etkilenir. Bu bölümde, tuzluluğun bitki gelişimi üzerindeki başlıca fizyolojik mekanizmaları dört temel başlık altında incelenmiştir: ozmotik stres, iyon toksisitesi, besin dengesizliği ve fotosentez/metabolik bozulmalar.

3.1. Osmotik Stres

Tuzlu ortamlarda en erken gözlenen etki, toprak çözeltisindeki su potansiyelinin azalmasıdır. Toprakta çözünmüş tuzların yoğunluğu arttıkça, çözeltinin ozmotik potansiyeli düşer ve bitkinin kökleriyle su alımı zorlaşır. Bu durumda bitki, kök hücrelerinde yeterli su potansiyeli farkı oluşturamadığı için suyu pasif olarak alamaz. Sonuçta, bitki fizyolojik olarak su kıtlığı çeker; bu olaya ozmotik stres denir (Yu et al., 2024). Kuraklık stresine benzer şekilde, tuzluluk kaynaklı ozmotik stres de bitkide plazmoliz, turgor kaybı ve hücre genişlemesinde azalma ile sonuçlanır. Bitki dokularındaki su içeriği azaldığında hücre büyümesi yavaşlar, meristematik aktivite düşer ve yaprak genişlemesi sınırlanır. Bu da toplam yaprak alanının azalmasına ve dolaylı olarak fotosentez oranının düşmesine yol açar.

Osmotik stres koşullarında bitkiler genellikle osmoregülasyon veya osmotik uyum adı verilen mekanizmaları aktive eder. Bu süreçte bitki, hücre içi ozmotik potansiyeli dengelemek amacıyla düşük molekül ağırlıklı organik bileşikleri biriktirir. Bu bileşikler arasında prolin, glisin betain, sorbitol, mannitol, trehaloz ve serin gibi ozmolitler bulunur. Bu maddeler hücre içinde suyun tutulmasına yardımcı olur, proteinlerin ve enzimlerin yapısal stabilitesini korur ve membran bütünlüğünü destekler. Özellikle prolin birikimi, tuz stresine dayanıklılığın en belirgin göstergelerinden biridir. Prolin, yalnızca osmotik denge sağlamakla kalmaz, aynı zamanda reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı da koruyucu etki gösterir (Singh et al., 2015).

Ayrıca ozmotik stres, hidrolik iletim ve transpirasyon süreçlerini doğrudan etkiler. Stomalar su kaybını önlemek amacıyla kapanır, ancak bu durum karbondioksit alımını da kısıtlar. CO₂ difüzyonunun azalması fotosentetik karbon asimilasyonunu sınırlar ve büyüme oranı düşer. Bitki bu süreçte enerji kullanımını yeniden düzenleyerek, metabolik faaliyetlerini minimum düzeyde sürdürmeye çalışır. Enerji tasarrufu sağlamak için solunum hızı düşer, bazı enzimlerin aktivitesi kısıtlanır ve protein sentezi yavaşlar. Ancak bu geçici adaptasyon uzun süreli olduğunda, bitki enerji dengesini koruyamaz ve büyüme geriliği kaçınılmaz hale gelir.

Tuzluluk nedeniyle toprak çözeltisinde artan ozmotik basınç, kök sisteminde su akış yönünü tersine çevirebilir. Normalde su, yüksek potansiyelden düşük potansiyele doğru (toprakтан köke) hareket ederken, aşırı tuzlu ortamlarda bu yön tersine dönebilir ve kök hücrelerinden su kaybı yaşanabilir. Bu durumda hücre plazması büzülür, plazma zarı hücre duvarından ayrılır ve plazmoliz meydana gelir. Plazmoliz, geri dönüşsüz hücre ölümüne kadar ilerleyebilir. Ayrıca su yetersizliği, turgor basıncının kaybolmasına neden olur; bu da genç sürgünlerin ve yaprakların solmasına yol açar. Böylece ozmotik stres, hem hücresel hem de organ düzeyinde büyümeyi sınırlayan temel mekanizmalardan biri haline gelir.

3.2. İyon Toksisitesi

Tuzluluk stresıyla birlikte toprakta biriken Na⁺ ve Cl⁻ iyonları, bitki dokularında toksik etkilere yol açar. Bu iyonların aşırı birikimi, hücre zarlarının yapısal bütünlüğünü bozar, metabolik enzimlerin aktivitesini düşürür ve fotosentetik pigmentlerin sentezini engeller. Özellikle sodyum iyonu (Na⁺), potasyum (K⁺) ile rekabet ederek hücre içi iyon dengesini bozar. Potasyum, bitkilerde osmotik denge, stomal hareket, protein sentezi ve enzim aktivitesi açısından yaşamsal bir elementtir. Ancak Na⁺ iyonu fazla olduğunda, taşıyıcı proteinler yanlış iyonları seçer ve K⁺ alımı baskılanır. Bu durumda K⁺/Na⁺ oranı düşer, bu da bitkinin iyon homeostazını ve metabolik stabilitesini bozar (Zhao et al., 2010).

Klor iyonu (Cl⁻) ise özellikle yaprak dokularında birikme eğilimindedir. Aşırı Cl⁻ birikimi klorofil sentezini baskılar, elektron taşınma zincirinde bozulmalara yol açar ve yaprak nekrozu (ölü doku) oluşturur. Nekroz genellikle yaprak uçlarında ve kenarlarında başlar; zamanla tüm yaprağa yayılır. Bu belirtiler, tuz stresinin ileri evrelerinde fotosentetik yüzeyin azalmasına ve erken yaşlanma (senesens) sürecinin başlamasına neden olur. Hücre zarında iyon dengesinin bozulması, zar geçirgenliğini artırır; bu da iyon sızıntısına ve hücre ölümüne zemin hazırlar.

Bitkiler iyon toksisitesine karşı iyon seçiciliği ve bölgesel birikim mekanizmaları geliştirir. Örneğin bazı türler, Na⁺ iyonlarını köklerde tutarak sürgünlere taşınmasını engeller. Bu mekanizma kök-sürgün bariyeri olarak bilinir ve ksilem yükleme aşamasında Na⁺ taşınımını sınırlandıran spesifik taşıyıcı

proteinler (örneğin HKT1, SOS1) tarafından düzenlenir. Diğer bir savunma mekanizması ise vakuoler kompartmanlaşmadır. Bitki hücreleri, Na^+ iyonlarını sitoplazmadan vakuole taşıyarak toksisitesini azaltır. Bu taşıma işlemi, tonoplast zarındaki Na^+/H^+ antiporterleri (NHX tipi) aracılığıyla gerçekleştirilir. Böylece hücre içi iyon dengesizliği giderilir ve sitoplazmik enzimlerin aktivitesi korunur (Kopittke, 2012; Peng et al., 2016).

İyon toksisitesinin uzun vadeli etkileri, genellikle metabolik bozulmalarla birleşir. Na^+ iyonunun ribozomal aktiviteyi ve protein translasyonunu baskıladığı, Cl^- iyonunun ise turgor düzenlemesinde görev alan su kanallarını (akuaporinleri) inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca yüksek sodyum birikimi, plazma zarındaki H^+ -ATPaz aktivitesini düşürür; bu da iyon taşınımı ve enerji metabolizmasında aksamalara yol açar. Sonuçta hücre membranı potansiyeli bozulur ve iyon dengesizliği kronik hale gelir.

İyon toksisitesinin bitkisel dokulardaki bir başka yansıması, lipid peroksidasyonu ve oksidatif hasar olarak ortaya çıkar. Tuz stresine bağlı olarak oluşan reaktif oksijen türleri (özellikle süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit), membran lipidlerinde peroksidasyon reaksiyonlarını tetikler. Bu durum hücre zarının akışkanlığını azaltır, iyon geçirgenliğini artırır ve hücresel bütünlüğü bozar. Böylece iyon toksisitesi, oksidatif stres ile birleşerek hücre ölümünü hızlandırır (Djanaguiraman & Prasad, 2012).

3.3. Besin Dengesizliği

Tuzlu ortamlarda iyon dengesinin bozulması, bitkilerde makro ve mikro elementlerin alımını da doğrudan etkiler. Na^+ ve Cl^- iyonlarının yüksek konsantrasyonları, bitki besin elementleriyle (özellikle N, P, K, Ca ve Mg) rekabete girer. Bu durum, besin dengesizliği olarak tanımlanır ve bitkinin büyüme performansını ciddi biçimde sınırlar. Özellikle potasyum (K^+) alımının sodyum tarafından engellenmesi, hücresel ozmotik dengeyi ve enzim fonksiyonlarını bozar. K^+ , stomaların açılıp kapanmasında, protein sentezinde ve karbonhidrat taşınmasında temel rol oynar. K^+ eksikliği durumunda fotosentetik etkinlik düşer, karbonhidrat birikimi bozulur ve bitki su dengesini kaybeder.

Kalsiyum (Ca^{2+}) eksikliği, tuzluluk koşullarında sık gözlenen bir diğer dengesizliktir. Kalsiyum, hücre duvarı stabilitesi ve zar geçirgenliği açısından kritik bir elementtir. Na^+ iyonları, toprak koloidlerinden Ca^{2+} iyonlarını uzaklaştırarak toprak çözeltisinde sodyum baskınlığını artırır. Bu da kök hücre zarının seçiciliğini azaltır ve Ca^{2+} alımını zorlaştırır. Sonuç olarak hücre zarları geçirgen hale gelir, iyon sızıntısı artar ve hücre metabolizması dengesizleşir. Kalsiyum eksikliğine bağlı olarak bitkilerde genç yapraklarda deformasyon, kök uçlarında kararma ve nekroz, çiçeklenme geriliği gibi belirtiler görülür (Balasubramaniam et al., 2024).

Magnezyum (Mg^{2+}) eksikliği de tuzluluk stresinin önemli bir sonucudur. Magnezyum, klorofil molekülünün merkezi atomu olduğu için fotosentetik pigmentlerin sentezinde doğrudan rol oynar. Mg eksikliğinde klorofil miktarı azalır, yapraklarda sararma (kloroz) oluşur ve fotosentez hızı düşer. Ayrıca magnezyum, ATP'nin stabilizasyonu ve enzim aktivasyonunda da görev aldığından, enerji metabolizması bozulur. Tuzlu ortamlarda Na^+ ve Cl^- iyonları Mg^{2+} taşıyıcılarını baskıladığı için, magnezyum alımı ciddi biçimde azalır.

Fosfor (P) ve azot (N) gibi temel besin elementlerinin dinamikleri de tuzluluk altında değişir. Fosfat iyonları, yüksek pH ve yüksek Ca^{2+} konsantrasyonu nedeniyle çözünmez bileşikler oluşturabilir; bu da bitkilerde fosfor eksikliğine yol açar. Azot metabolizması ise tuzluluk altında nitrat (NO_3^-) taşınımının kısıtlanması ve nitrat redüktaz enzim aktivitesinin azalması nedeniyle yavaşlar. Bu durum, protein sentezinin ve büyümenin durmasına neden olur. Ayrıca mikro elementler (Fe, Zn, Mn, Cu) yüksek tuz konsantrasyonlarında kök tarafından yeterince alınamaz; bu da sekonder eksikliklere ve kloroz belirtilerine yol açar (El-Fouly et al., 2011).

Besin dengesizliği yalnızca bireysel elementlerin eksikliğiyle sınırlı değildir; aynı zamanda iyonik antagonizm ve iyonik sinerjizm ilişkilerini de değiştirir. Örneğin Na^+ - K^+ antagonizması, Ca^{2+} - Mg^{2+} dengesini etkilerken, Cl^- iyonu nitrat alımını baskılayabilir. Bu durum bitkisel beslenmede kompleks bir dengesizlik ağı oluşturur. Uzun vadede besin dengesizliği, bitki büyümesinde asimetric gelişime, kök-sürgün oranında azalmaya ve generatif organların gelişiminde aksamalara neden olur.

3.4. Fotosentez ve Metabolik Bozulmalar

Tuz stresi, bitkilerde fotosentetik mekanizmaları doğrudan ve dolaylı olarak etkiler. Fotosentez oranı, tuzlu koşullarda genellikle üç ana nedenle azalır: (1) stomal kapanma sonucu CO_2 alımının kısıtlanması, (2) klorofil ve pigment kaybı, (3) enzimatik ve elektron taşınım bozuklukları (Chaves et al., 2009).

Stomal kapanma, ozmotik stresin ilk tepkilerinden biridir. Bitki su kaybını azaltmak amacıyla stomalarını kapattığında, CO_2 difüzyonu sınırlanır ve karbon asimilasyonu düşer. Rubisco (ribüloz-1,5-bisfosfat karboksilaz/oksijenaz) aktivitesi azalır; çünkü substrat olan CO_2 'nin yaprak içi konsantrasyonu düşer. Rubisco aktivitesindeki azalma, fotosentez hızını doğrudan sınırlar. Ayrıca yüksek tuz konsantrasyonu, Rubisco enziminin karboksilasyon/oksijenasyon oranını değiştirerek fotorespirasyonu artırır; bu da enerji kaybına neden olur.

Klorofil içeriğinin azalması (kloroz), tuz stresinin belirgin bir sonucudur. Na^+ ve Cl^- iyonları, klorofil biyosentezinde görev alan enzimleri inhibe eder ve kloroplastların yapısal bütünlüğünü bozar. Kloroplast zarlarının deformasyonu, tilakoidlerin düzenini etkiler ve elektron taşıma zincirinde aksamalara yol açar.

Sonuçta fotosistem II'nin (PSII) verimliliği azalır, elektron akışı yavaşlar ve ATP/NADPH üretimi sınırlanır (Slabu et al., 2009).

Tuzluluk aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimini tetikler. Normal koşullarda ROS, bitkide sinyal molekülü olarak işlev görür; ancak tuz stresinde üretimleri kontrolsüz hale gelir. Süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($OH\bullet$) gibi ROS türleri, hücre zarında lipid peroksidasyonu başlatarak membran bütünlüğünü bozar. Aynı zamanda DNA, protein ve pigment yapılarında oksidatif hasar meydana gelir. Bu durum hücre ölümüne (programlı hücre ölümü, PCD) kadar ilerleyebilir.

Bitkiler bu oksidatif zararı sınırlandırmak için antioksidan savunma sistemlerini aktive eder. Enzimatik antioksidanlar arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), askorbat peroksidaz (APX) ve glutatyon redüktaz (GR) yer alır. Non-enzimatik savunucular ise askorbik asit, glutatyon, tokoferol, karotenoidler ve fenolik bileşiklerdir. Bu moleküller ROS'un zararlı etkilerini nötralize ederek hücresel dengeyi yeniden sağlar. Tuz stresine dayanıklı bitkilerde genellikle antioksidan enzim aktivitelerinin yüksek olduğu, duyarlı bitkilerde ise düşük olduğu gözlenmiştir.

Tuzluluk, karbon metabolizmasının yanı sıra azot, kükürt ve lipid metabolizmalarını da etkiler. Protein sentez hızı düşer, bazı amino asitlerin (özellikle prolin ve arginin) birikimi artar. Lipid metabolizmasında doymamış yağ asidi oranı azalır, bu da zar akışkanlığını düşürür. Aynı zamanda enerji metabolizması yeniden programlanır; bitki, ATP üretimini sürdürmek için alternatif solunum yollarını devreye sokar. Ancak bu yollar, uzun vadede enerji kaybına ve büyüme geriliğine neden olur (Zahra et al., 2022).

Tuzluluk, bitki fizyolojisini dört ana eksenle etkileyen kompleks bir stres faktörüdür: ozmotik dengesizlik, iyon toksisitesi, besin dengesizliği ve metabolik bozulma. Bu etkiler birbirini güçlendirerek bitkinin genel fizyolojik performansını düşürür. Tuzluluğa karşı dayanıklılık, bu süreçlerin düzenlenme kapasitesine bağlıdır.

4. Bitkisel Adaptasyon Mekanizmaları

Bitkiler, çevresel stres koşullarına karşı oldukça karmaşık ve çok yönlü adaptasyon mekanizmalarına sahiptir. Tuz stresi, bitki gelişimini sınırlayan en önemli abiyotik stres faktörlerinden biridir ve özellikle yarı kurak ve sulama yapılan bölgelerde giderek daha yaygın hale gelmektedir. Toprakta çözünmüş tuzların artışı, bitkilerin su alımını zorlaştırarak osmotik stres oluşturur; aynı zamanda sodyum (Na^+) ve klor (Cl^-) iyonlarının aşırı birikimi iyon toksisitesine yol açar. Bu durum fotosentez etkinliğini, protein sentezini, hücresel homeostazi ve kök gelişimini olumsuz etkiler (Acosta-Motos et al., 2017). Bitkiler, bu zararlı etkileri azaltmak için bir dizi fizyolojik, biyokimyasal ve morfolojik adaptasyon stratejisi geliştirmiştir. Bu adaptasyon mekanizmaları genellikle osmotik

dengeleme, iyon homeostazı, antioksidan savunma ve morfolojik adaptasyon başlıkları altında incelenir.

4.1. Osmotik Dengeleme

Osmotik dengeleme, bitkilerin hücre içi su potansiyelini düzenleyerek turgor basıncını korumasını sağlayan temel bir adaptasyon mekanizmasıdır. Tuzlu ortamlarda toprak çözeltisinin su potansiyeli düşer; bu durum bitkinin su alımını zorlaştırır. Bitkiler bu baskıyı dengelemek amacıyla düşük molekül ağırlıklı organik bileşikler, yani ozmolitler veya uyumlu çözücüler biriktirir. Bu bileşikler, proteinlerin ve zarların yapısını bozmaz, aksine hücresel enzimlerin fonksiyonlarını koruyarak ozmotik dengeyi sağlar.

En yaygın ozmolitlerden biri prolin'dir. Prolin, hücre içinde hem ozmotik dengeyi korur hem de reaktif oksijen türlerinin (ROS) zararlı etkilerine karşı savunma sağlar. Tuz stresi altında prolin birikimi genellikle kök ve yaprak dokularında artar. Bunun yanında glisin betain, mannitol, sorbitol, trehaloz ve polioller gibi bileşikler de ozmotik ayarlama rol oynar. Glisin betain özellikle fotosentetik dokularda kloroplast zarlarının kararlılığını sürdürür; Rubisco enzim aktivitesini korur ve fotosistem II'nin (PSII) fotokimyasal verimliliğini artırır. Mannitol ve sorbitol gibi şeker alkollerini ise hem ozmotik düzenleyici hem de antioksidan olarak görev yapar (Iqbal et al., 2014).

Ozmolit sentezi genellikle ABA (absisik asit) birikimiyle ilişkilidir. Tuz stresine maruz kalan bitkilerde ABA seviyeleri artar, bu da ozmolit sentezinde görevli genlerin (örneğin *P5CS*, *BADH*, *MIP*) transkripsiyonel aktivasyonunu tetikler. Ayrıca, ozmotik stres koşullarında dehidrasyonla ilişkili proteinler (LEA proteinleri) ve ısı şok proteinleri (HSPs) de sentezlenerek hücresel yapıları stabilize eder. Böylece bitki, su kaybına karşı içsel ozmotik potansiyelini düzenleyerek metabolik süreçlerini sürdürebilir (Skriver & Mundy, 1990).

4.2. İyon Homeostazı

Tuz stresinin bir diğer kritik bileşeni iyon toksisitesidir. Özellikle sodyum (Na^+) ve klor (Cl^-) iyonlarının aşırı birikimi, potasyum (K^+) gibi yaşamsal elementlerin taşınımını engeller ve hücre içi iyon dengesini bozar. Bitkiler, bu olumsuz etkiyi azaltmak için iyon taşınımını düzenleyen özel mekanizmalar geliştirmiştir. Bunların başında Na^+/H^+ antiporterleri ve ATPaz pompaları gelir.

Bitki köklerinde yer alan SOS (Salt Overly Sensitive) sinyal yolu, iyon homeostazının temel düzenleyicisidir. Bu sistem, SOS1, SOS2 ve SOS3 genlerinden oluşur. Tuz stresi koşullarında sitoplazmik Ca^{2+} düzeyi artar; Ca^{2+} iyonları SOS3 proteini tarafından algılanır ve bu sinyal SOS2 protein kinazını aktive eder. Aktive olan SOS2, plazma zarında bulunan SOS1'i fosforile eder. SOS1, bir Na^+/H^+ antiporteri olarak çalışır ve fazla sodyumu hücre dışına taşır. Böylece sitoplazmik Na^+ konsantrasyonu düşürülür ve iyon toksisitesi engellenir (Ji et al., 2013).

Benzer şekilde vakuol zarında yer alan NHX1 proteini, fazla sodyumun vakuol içine taşınmasını sağlar. Bu mekanizma, sitoplazmik iyon dengesini korurken aynı zamanda ozmotik basıncı da düzenler. Potasyum (K^+) homeostazı da bu süreçte önemlidir; K^+ iyonları, enzim aktivitesi, stomal hareket ve ozmotik düzenleme için gereklidir. Bitkiler, HKT, AKT1 ve HAK taşıyıcılarını kullanarak K^+/Na^+ oranını dengede tutar. Yüksek K^+/Na^+ oranı, tuz toleransının temel göstergelerinden biridir.

Ayrıca iyon taşınımı, plazma zarı H^+ -ATPaz aktivitesiyle desteklenir. ATPaz pompaları proton gradyanını sürdürerek iyon değişim sistemlerinin enerji kaynağını oluşturur. Tuz stresine dayanıklı genotiplerde, bu enzimlerin aktivitesi genellikle daha yüksektir. Moleküler düzeyde ise transkripsiyon faktörleri (örn. DREB, NAC, MYB, bZIP) iyon taşınım genlerinin ekspresyonunu düzenleyerek bitkinin iyon homeostaz kapasitesini artırır (Fernando, 2020).

4.3. Antioksidan Savunma

Tuz stresinin bir sonucu olarak bitki hücrelerinde reaktif oksijen türleri (ROS) birikir. Bu moleküller (özellikle süperoksit radikali O_2^- , hidrojen peroksit H_2O_2 ve hidroksil radikali $OH^\bullet$), lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve protein oksidasyonu gibi süreçlere neden olur. ROS birikiminin kontrol altına alınamaması hücre ölümünü (programlı hücre ölümü, PCD) tetikleyebilir. Bu nedenle bitkiler, oksidatif hasarı sınırlamak için etkili bir antioksidan savunma sistemi geliştirmiştir.

En önemli enzimatik antioksidanlar arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve askorbat peroksidaz (APX) yer alır. SOD, süperoksit radikalini H_2O_2 'ye dönüştürür; ardından CAT ve APX bu hidrojen peroksiti suya ve oksijene parçalar. Bunun yanında glutatyon redüktaz (GR), monodehidroaskorbat redüktaz (MDHAR) ve dehidroaskorbat redüktaz (DHAR) gibi enzimler, askorbat-glutatyon çevrimini oluşturarak ROS'un detoksifikasyonunda görev yapar.

Antioksidan savunma yalnızca enzimatik yollarla sınırlı değildir. Askorbik asit (vitamin C), glutatyon (GSH), karotenoidler, fenolik bileşikler ve flavonoidler gibi non-enzimatik antioksidanlar da önemli rol oynar. Özellikle fenolik bileşikler, hücre zarlarını stabilize eder ve metal iyonlarının ROS oluşumuna katkısını azaltır (Hasanuzzaman et al., 2021).

Tuz toleransı yüksek genotiplerde, antioksidan enzim aktiviteleri genellikle stres koşullarında artar. Bu durum, hücre zarının geçirgenliğini koruyarak malondialdehit (MDA) birikimini azaltır. Ayrıca, transgenik yaklaşımlarla SOD veya CAT genlerinin aşırı ifade edilmesi, bitkilerde tuz toleransını anlamlı şekilde artırmıştır.

4.4. Morfolojik Adaptasyon

Bitkiler, tuz stresine karşı sadece moleküler ve biyokimyasal değil, aynı zamanda yapısal düzeyde de çeşitli adaptasyonlar geliştirir. Bu morfolojik adaptasyonlar, su kaybını azaltmak ve iyon birikimini sınırlamak için fizyolojik süreçlerle entegre çalışır.

Kök sisteminde, tuzlu ortamlarda genellikle köklerin daha derine inmesi ve kök-havalanma dokularının (aerenkima) gelişmesi gözlenir. Böylece bitki, daha az tuzlu alt tabakalardan su alabilir. Aynı zamanda, kök epidermisinde kutikula kalınlaşması ve eksodermis gelişimi iyon girişini azaltır.

Yaprak düzeyinde ise stoma yoğunluğunun azalması ve stomaların kapanması, transpirasyonu sınırlayarak su kaybını azaltır. Bazı halofit bitkilerde tuz bezleri veya tuz kesecikleri gelişmiştir; bu yapılar fazla sodyumu dışarı atarak iyon toksisitesini önler. Ayrıca yaprak yüzey alanının küçülmesi ve kutikula tabakasının kalınlaşması, buharlaşma yoluyla su kaybını en aza indirir.

Tuz stresine dayanıklı bitkiler, aynı zamanda büyüme hızı ve biyokütle dağılımında da değişiklik gösterir. Genellikle kök/sürgün oranı artar; bu da su alım kapasitesinin artırılmasına yöneliktir. Fotosentetik yaprak alanı azalsa da, fotosentez etkinliği daha kararlı bir düzeyde tutulur. Ayrıca, hücre çeperinin lignifikasyonu artar; bu durum hem iyon sızmasını azaltır hem de mekanik dayanıklılığı artırır.

Sonuç olarak, tuz stresine karşı bitkisel adaptasyon çok katmanlı bir süreçtir. Osmotik dengeleme, iyon homeostazı, antioksidan savunma ve morfolojik değişiklikler birlikte işleyerek bitkinin hayatta kalma kapasitesini artırır. Bu mekanizmalar, bitkinin genetik yapısı, çevresel koşullar, stresin süresi ve şiddetiyle doğrudan ilişkilidir. Modern tarımsal biyoteknoloji, bu doğal adaptasyon stratejilerini anlamak ve geliştirmek için önemli fırsatlar sunmaktadır. Gen düzenleme (CRISPR-Cas9), gen aktarımı ve moleküler işaretleyici temelli ıslah çalışmaları, gelecekte tuzluluğa dayanıklı bitki çeşitlerinin geliştirilmesinde temel bir araç olacaktır.

Bitkilerin tuz stresine karşı geliştirdiği adaptasyonlar, hem ekolojik sürdürülebilirlik hem de tarımsal verimlilik açısından kritik öneme sahiptir. Bu mekanizmaların fizyolojik, moleküler ve genetik düzeyde anlaşılması, küresel iklim değişikliğinin getirdiği toprak tuzluluğu sorununa karşı sürdürülebilir çözüm yollarının geliştirilmesine zemin hazırlayacaktır.

5. Kaynaklar

- Okon, O. G. (2019). Effect of salinity on physiological processes in plants. In *Microorganisms in saline environments: strategies and functions* (pp. 237-262). Cham: Springer International Publishing.
- Majeed, A., & Muhammad, Z. (2019). Salinity: a major agricultural problem—causes, impacts on crop productivity and management strategies. In *Plant abiotic stress tolerance: Agronomic, molecular and biotechnological approaches* (pp. 83-99). Cham: Springer International Publishing.
- Muchate, N. S., Nikalje, G. C., Rajurkar, N. S., Suprasanna, P., & Nikam, T. D. (2016). Plant salt stress: adaptive responses, tolerance mechanism and bioengineering for salt tolerance. *The Botanical Review*, 82(4), 371-406.
- García-Caparrós, P., Hasanuzzaman, M., & Lao, M. T. (2018). Ion homeostasis and antioxidant defense toward salt tolerance in plants. In *Plant Nutrients and Abiotic Stress Tolerance* (pp. 415-436). Singapore: Springer Singapore.
- Zhao, S., Zhang, Q., Liu, M., Zhou, H., Ma, C., & Wang, P. (2021). Regulation of plant responses to salt stress. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4609.
- Gonzalez-Mendoza, D., Gil, F. E. Y., Rodriguez, J. F., Marin, S. M. A., Santamaría, J. M., & Zapata-Perez, O. (2011). Photosynthetic responses of a salt secretor mangrove, *Avicennia germinans*, exposed to salinity stress. *Aquatic Ecosystem Health & Management*, 14(3), 285-290.
- Brini, F., & Masmoudi, K. (2012). Ion transporters and abiotic stress tolerance in plants. *International scholarly research notices*, 2012(1), 927436.
- Bose, J., Xie, Y., Shen, W., & Shabala, S. (2013). Haem oxygenase modifies salinity tolerance in *Arabidopsis* by controlling K⁺ retention via regulation of the plasma membrane H⁺-ATPase and by altering SOS1 transcript levels in roots. *Journal of Experimental Botany*, 64(2), 471-481.
- Ji, H., Pardo, J. M., Batelli, G., Van Oosten, M. J., Bressan, R. A., & Li, X. (2013). The salt overly sensitive (SOS) pathway: established and emerging roles. *Molecular plant*, 6(2), 275-286.
- Xing, Y., & Wang, X. (2024). Precision agriculture and water conservation strategies for sustainable crop production in arid regions. *Plants*, 13(22), 3184.
- Hussain, N., Sarwar, G., Schmeisky, H., Al-Rawahy, S., & Ahmad, M. (2010). Salinity and drought management in legume crops. In *Climate change and management of cool season grain legume crops* (pp. 171-191). Dordrecht: Springer Netherlands.
- Brogan, R. J., Froese, J. C., & Entz, M. H. (2011). Dry bean response to salinity in southern Manitoba. *Agronomy Journal*, 103(3), 663-672.

- Rozema, J., Broekmant, R., Ji, B., Bruning, B., & Katschnig, D. (2014). *Saving fresh water by crop cultivation on salinizing soils, a survey*. Vrije Universiteit.
- Prikhodko, I. A., Romanova, A., & Sergeev, A. E. (2022). The problem of soil salinization. *Scientific Life*, 17(5), 676–685.
- Yılmaz, G., Çolak, M. A., Özgencil, İ. K., Metin, M., Korkmaz, M., Ertuğrul, S., ... & Jeppesen, E. (2021). Decadal changes in size, salinity, waterbirds, and fish in lakes of the Konya Closed Basin, Turkey, associated with climate change and increasing water abstraction for agriculture. *Inland Waters*, 11(4), 538-555.
- Demir, V. (2022). Trend analysis of lakes and sinkholes in the Konya Closed Basin, in Turkey. *Natural Hazards*, 112(3), 2873-2912.
- Cucci, G., Lacolla, G., & Rubino, P. (2013). Irrigation with saline-sodic water: Effects on soil chemical-physical properties. *African Journal of Agricultural Research*, 8(4), 358-365.
- Bhatt, R., de Oliveira, M. W., & de Freitas Santos, D. (2023). Irrigation Water–Quality Issues, Limits, and Way Forward. *REVISTA DELOS*, 16(47), 2961-2941.
- Al-Janabia, A. M. I., Al-Dulaimy, A. F., Sekhi, Y. S., Almohammed, O. H., & Al-Taey, D. K. (2024, July). Effect of salt stress on growth and yield of plants: A Review. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 1371, No. 4, p. 042028). IOP Publishing.
- Ahmad, P., Azooz, M. M., & Prasad, M. N. V. (2013). Salt stress in plants. *New York: Springer*. doi, 10, 978-1.
- Zaman, M., Shahid, S. A., & Pharis, R. P. (2016). *Salinity a serious threat to food security—where do we stand?* (No. INIS-XA--16M4833, pp. 9-10).
- Bannari, A., & Abuelgasim, A. (2021). Potential and limits of vegetation indices compared to evaporite mineral indices for soil salinity discrimination and mapping. *SOIL Discussions*, 2021, 1-48.
- Rhoades, J. D., Chanduvi, F., & Lesch, S. M. (1999). *Soil salinity assessment: Methods and interpretation of electrical conductivity measurements* (Vol. 57). Food & Agriculture Org..
- Yu, B., Chao, D. Y., & Zhao, Y. (2024). How plants sense and respond to osmotic stress. *Journal of Integrative Plant Biology*, 66(3), 394-423.
- Singh, M., Kumar, J., Singh, S., Singh, V. P., & Prasad, S. M. (2015). Roles of osmoprotectants in improving salinity and drought tolerance in plants: a review. *Reviews in environmental science and bio/technology*, 14(3), 407-426.

- Zhao, K. F., Song, J., Fan, H., Zhou, S., & Zhao, M. (2010). Growth response to ionic and osmotic stress of NaCl in salt-tolerant and salt-sensitive maize. *Journal of Integrative Plant Biology*, 52(5), 468-475.
- Kopittke, P. M. (2012). Interactions between Ca, Mg, Na and K: alleviation of toxicity in saline solutions. *Plant and soil*, 352(1), 353-362.
- Peng, Z., He, S., Sun, J., Pan, Z., Gong, W., Lu, Y., & Du, X. (2016). Na⁺ compartmentalization related to salinity stress tolerance in upland cotton (*Gossypium hirsutum*) seedlings. *Scientific reports*, 6(1), 34548.
- Djanaguiraman, M., & Prasad, P. V. (2012). Effects of salinity on ion transport, water relations and oxidative damage. In *Ecophysiology and responses of plants under salt stress* (pp. 89-114). New York, NY: Springer New York.
- Balasubramaniam, T., Shen, G., Esmaeili, N., & Zhang, H. (2023). Plants' response mechanisms to salinity stress. *Plants*, 12(12), 2253.
- El-Fouly, M. M., Mobarak, Z. M., & Salama, Z. A. (2011). Micronutrients (Fe, Mn, Zn) foliar spray for increasing salinity tolerance in wheat *Triticum aestivum* L. *African Journal of Plant Science*, 5(5), 314-322.
- Chaves, M. M., Flexas, J., & Pinheiro, C. (2009). Photosynthesis under drought and salt stress: regulation mechanisms from whole plant to cell. *Annals of botany*, 103(4), 551-560.
- Slabu, C., Zörb, C., Steffens, D., & Schubert, S. (2009). Is salt stress of faba bean (*Vicia faba*) caused by Na⁺ or Cl⁻-toxicity?. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, 172(5), 644-651.
- Zahra, N., Al Hinai, M. S., Hafeez, M. B., Rehman, A., Wahid, A., Siddique, K. H., & Farooq, M. (2022). Regulation of photosynthesis under salt stress and associated tolerance mechanisms. *Plant Physiology and Biochemistry*, 178, 55-69.
- Acosta-Motos, J. R., Ortuño, M. F., Bernal-Vicente, A., Diaz-Vivancos, P., Sanchez-Blanco, M. J., & Hernandez, J. A. (2017). Plant responses to salt stress: adaptive mechanisms. *Agronomy*, 7(1), 18.
- Iqbal, N., Khan, N. A., & Umar, S. (2014). Photosynthetic inhibition under salinity challenged environment: an insight into regulation of Rubisco. *Functional Genomics, Physiological Processes and Environmental Issues*, 167.
- Skriver, K., & Mundy, J. (1990). Gene expression in response to abscisic acid and osmotic stress. *The Plant Cell*, 2(6), 503.
- Ji, H., Pardo, J. M., Batelli, G., Van Oosten, M. J., Bressan, R. A., & Li, X. (2013). The salt overly sensitive (SOS) pathway: established and emerging roles. *Molecular plant*, 6(2), 275-286.

- Fernando, V. D. (2020). Major transcription factor families involved in salinity stress tolerance in plants. *Transcription factors for abiotic stress tolerance in plants*, 99-109.
- Hasanuzzaman, M., Raihan, M. R. H., Masud, A. A. C., Rahman, K., Nowroz, F., Rahman, M., ... & Fujita, M. (2021). Regulation of reactive oxygen species and antioxidant defense in plants under salinity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9326.

BÖLÜM 7

Su Baskını (Waterlogging) Stresi: Fizyolojik Mekanizmalar, Adaptasyon Yanıtları ve Tarımsal Yönetim Stratejileri

Murat Olgun¹ & Okan Sezer²

¹ Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarla Bitkileri Bölümü, Eskişehir, Türkiye
0000-0001-6981-4545

² Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Eskişehir, Türkiye
0000-0001-7304-1346

1. GİRİŞ

Bitkiler yaşam döngüleri boyunca farklı çevresel koşullar altında gelişir ve bu koşulların bir kısmı onların fizyolojik süreçlerini olumsuz etkileyebilir. Tarımsal üretimde verim ve kaliteyi sınırlandıran çevresel faktörler genel olarak biyotik (canlı organizmalarla ilişkili) ve abiyotik (cansız çevre koşullarıyla ilişkili) olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Abiyotik stres faktörleri arasında kuraklık, tuzluluk, yüksek sıcaklık, düşük sıcaklık ve su baskını (waterlogging) bitki büyümesini doğrudan etkileyen başlıca etmenlerdendir. Özellikle su baskını, son yıllarda iklim değişikliğine bağlı olarak artan düzensiz yağışlar, taşkınlar ve yetersiz drenaj sistemleri nedeniyle tarımsal ekosistemlerde önemli bir problem haline gelmiştir.

Su baskını, toprağın gözeneklerinin suyla dolması sonucu kök bölgesinde oksijen eksikliği (hipoksi) veya tamamen oksijensizlik (anoksi) durumunun ortaya çıkmasıdır. Bu durum, bitki köklerinde gaz değişimini, su alımını, mineral beslenmeyi ve enerji metabolizmasını ciddi şekilde bozar. Kök sisteminin uzun süre oksijensiz kalması, hücresel solunumun anaerobik metabolizmaya kaymasına neden olur; bu da enerji (ATP) üretimini azaltarak hücresel faaliyetleri sınırlar. Oksijen eksikliğine bağlı olarak köklerde laktik asit ve etanol birikimi artar, bu birikim hücre zarının bütünlüğünü bozar ve kök dokularında toksik etkiler yaratır. Bu durum uzun vadede kök ölümü, yapraklarda kloroz, fotosentez hızında azalma ve sonuç olarak biyokütle ile ürün veriminde düşüş şeklinde kendini gösterir (Borella et al., 2014).

Su baskını stresi, yalnızca suyun miktarıyla değil, aynı zamanda su altında kalma süresi, toprağın tekstürü, sıcaklık, pH ve bitki türünün genetik özellikleriyle de yakından ilişkilidir. Örneğin, pirinç (*Oryza sativa* L.) gibi bazı türler doğal olarak su altında gelişmeye adapte olmuşken, buğday (*Triticum aestivum* L.), mısır (*Zea mays* L.) ve pamuk (*Gossypium hirsutum* L.) gibi türler su baskınına karşı oldukça hassastır. Bu farklılık, bitkilerin morfolojik ve fizyolojik adaptasyon kapasitesi ile ilgilidir. Tolerant türler, su baskınına maruz kaldığında oksijen taşınmasını kolaylaştıran aerenkima dokusu geliştirir, adventif kök oluşturur ve kök çevresinde oksijen difüzyonunu düzenleyen radial oksijen kaybı bariyerleri meydana getirir. Buna karşın duyarlı türlerde kök büyümesi hızla durur, su ve besin alımı aksar ve yapraklarda erken yaşlanma belirtileri ortaya çıkar (Abiko et al., 2012; Sharma et al., 2023).

Ekonomik açıdan bakıldığında su baskını stresi, tarım alanlarında ciddi verim kayıplarına yol açmaktadır. Dünya genelinde yaklaşık 17 milyon km²'lik alan, farklı seviyelerde su baskını riski altındadır ve bu durum özellikle yağış rejimi düzensizleşen yarı nemli bölgelerde belirginleşmektedir. Türkiye’de de özellikle Karadeniz, Marmara ve İç Anadolu bölgelerinde düzensiz yağış ve yetersiz drenaj nedeniyle birçok tarla bitkisi su baskını stresine maruz kalmaktadır. Tarımsal üretimde bu stresin etkileri, yalnızca fizyolojik büyüme bozukluklarıyla

değil, aynı zamanda besin elementlerinin alımında bozulma, kök çürüklüğü, toprak patojenlerinin artışı ve oksidatif stres gibi çok yönlü sorunlarla kendini göstermektedir (Pais et al., 2022; Altay et al., 2024).

Bitkiler, su baskını stresine karşı bir dizi adaptif mekanizma geliştirerek bu olumsuz koşullara direnç göstermeye çalışır. Bu mekanizmalar morfolojik, fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler düzeylerde gerçekleşir. Morfolojik olarak, kök sisteminde hava boşlukları (aerenkima), lentisel genişlemeleri ve adventif kök gelişimi en yaygın adaptasyonlardandır. Fizyolojik olarak, su baskınına maruz kalan bitkiler stomatal kapanma, fotosentez hızında azalma, transpirasyonun düşmesi gibi süreçlerle enerji ve su dengesini korumaya çalışır. Biyokimyasal düzeyde ise, reaktif oksijen türleri (ROS) artışı ve bu türlerin oluşturduğu oksidatif zararlara karşı antioksidan enzim sistemlerinin (SOD, CAT, POD vb.) aktive edilmesi önemli bir savunma stratejisidir. Ayrıca etilen, absisik asit (ABA), gibberellin ve sitokinin gibi bitki hormonları da stresin algılanması ve yanıt mekanizmalarının düzenlenmesinde kilit rol oynar (Wu et al., 2022).

Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar, su baskınına dayanıklılıkla ilişkili genlerin (örneğin *SUB1A*, *ADH1*, *PDC1*) stres koşullarında aktive olduğunu göstermektedir. Bu genler, oksijen yetersizliği altında enerji üretimini sürdürmeye, hücre zarının bütünlüğünü korumaya ve metabolik toksisiteyi azaltmaya yardımcı olur. Ayrıca son yıllarda transkriptomik, proteomik ve metabolomik analizler, su baskını stresine karşı bitki tepkilerinin çok katmanlı bir ağ sistemiyle düzenlendiğini ortaya koymuştur. Bu gelişmeler, dayanıklı genotiplerin seçilmesi ve yeni su baskını toleranslı çeşitlerin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır (Miro & Ismail, 2013; Cheng et al., 2024).

İklim değişikliğine bağlı olarak yağış rejimlerinin düzensizleşmesi ve ani sel olaylarının artması, su baskını stresinin gelecekte daha da yaygın bir tarımsal problem olacağını göstermektedir. Bu nedenle, su baskını stresinin fizyolojik mekanizmalarının anlaşılması, uygun tarımsal yönetim stratejilerinin geliştirilmesi ve toleranslı genotiplerin ıslah edilmesi sürdürülebilir tarım açısından hayati önem taşır. Bu bağlamda yapılacak çalışmalar, sadece bitki fizyolojisi açısından değil, aynı zamanda tarımsal verimliliğin korunması, ekosistem dengesinin sağlanması ve gıda güvenliğinin teminatı açısından da stratejik bir öneme sahiptir.

Sonuç olarak, su baskını stresi, bitki gelişimini çok yönlü olarak etkileyen karmaşık bir abiyotik stres faktörüdür. Bu stresin etkilerinin anlaşılması ve yönetilmesi, hem temel bilimsel araştırmalar hem de uygulamalı tarım açısından kritik öneme sahiptir. Günümüzde moleküler biyoteknoloji, uzaktan algılama ve hassas tarım uygulamaları gibi yeni yaklaşımlar, su baskını stresinin erken tespiti, izlenmesi ve yönetilmesinde önemli fırsatlar sunmaktadır. Bu gelişmeler,

gelecekte bitki ıslahı ve tarımsal yönetim alanlarında iklim değişikliğine dayanaklı sistemlerin oluşturulmasına katkı sağlayacaktır.

2. Su Baskını ve Daldırma Stresi

Su baskını, toprağın gözeneklerinin büyük oranda suyla dolması sonucu hava boşluklarının azalması veya tamamen ortadan kalkmasıyla karakterize edilen bir durumdur. Bu olay sonucunda kök bölgesinde oksijen difüzyonu kesilir ve bitki kökleri anoksik (oksijensiz) koşullara maruz kalır. Oksijen eksikliği, kök solunumunun engellenmesine, enerji üretiminin düşmesine ve anaerobik metabolizmanın baskın hale gelmesine yol açar. Bu süreçte etanol, asetaldehit ve laktat gibi toksik bileşikler birikerek kök dokularında zararlara neden olur. Su baskını koşullarında genellikle suyun etkisi kök bölgesiyle sınırlı kalır; gövde ve yapraklar doğrudan etkilenmez. Ancak kök sisteminde başlayan hipoksi durumu, üst organlarda da dolaylı olarak fotosentez ve su taşınımını olumsuz etkiler. Su baskınına maruz kalan bitkilerde stomatal kapanma, yaprak solgunluğu, klorofil kaybı ve gelişme geriliği sık gözlenir (Pan et al., 2021).

Daldırma stresi, bitkinin yalnızca kök kısmının değil, gövde ve yapraklarının da su altında kalması durumudur. Bu koşullarda hem oksijen hem de karbondioksit difüzyonu ciddi biçimde sınırlanır. Işık geçirgenliği de azalır; böylece fotosentez durma noktasına gelir. Daldırma stresi, su baskını stresine göre çok daha şiddetli ve çok boyutlu bir streştir çünkü hem kök hem de üst organlar doğrudan etkilenir. Uzun süreli daldırma, bitki metabolizmasında ciddi enerji yetersizliklerine ve doku ölümüne neden olabilir. Bu stres, özellikle pirinç gibi yarı sucul türlerde evrimsel olarak belirli adaptasyonlarla dengelenmiştir. Ancak çoğu kara bitkisi için tam daldırma koşulları ölümcül olabilir. Daldırma sırasında, ışığın azalması nedeniyle fotosentez sınırlanırken, suyun içinde çözünmüş gazların azlığı nedeniyle solunum da engellenir. Sonuç olarak, enerji açığı büyür ve bitki hayatta kalmak için büyüme hızını düşürür, metabolizmasını minimum düzeyde tutmaya çalışır (Fukao et al., 2019).

Her iki stres tipi de temelde oksijen eksikliğinden kaynaklanan metabolik sorunlara dayanır. Ancak daldırma durumunda, suyun tüm organları kaplaması nedeniyle ışık ve gaz değişimi tamamen engellendiği için fizyolojik stres çok daha karmaşık hale gelir. Su baskını koşullarında köklerde anaerobik metabolizma aktifleşirken, daldırma koşullarında aynı zamanda üst organlarda fotosentez durur. Her iki durumda da enerji üretimi düşer, karbon metabolizması yavaşlar ve hücre içi oksidatif stres artar. Bu nedenle su baskını ve daldırma stresleri, aynı fizyolojik kökene sahip olsalar da etki şiddeti bakımından farklılık gösterir.

3. Su Baskını ve Daldırma Stresinin Sınıflandırılması

3.1. Derinlik ve Su Seviyesine Göre Sınıflandırma

Su baskını ve daldırma stresleri, su seviyesinin bitki üzerindeki etkisine göre sınıflandırılabilir. Yüzeysel su baskınında su, yalnızca toprak yüzeyini kaplayarak kök bölgesinde hava girişini engeller. Derin su baskınında veya tam daldırma koşullarında ise su seviyesi gövde ve yaprakları da örter. Kısmi daldırma durumunda bitkinin bazı kısımları suyun üstünde kalarak sınırlı bir gaz değişimi sağlayabilir. Bu sınıflama, bitkinin hangi organlarının doğrudan etkilendiğini anlamak açısından önemlidir. Derin su baskınları genellikle fotosentez ve solunum süreçlerini aynı anda sınırlandırarak bitki ölüm riskini artırır.

3.2. Süreye Göre Sınıflandırma

Su baskını ve daldırma streslerinin etkisi, sürenin uzunluğuna bağlı olarak değişir. Kısa süreli su baskınları genellikle birkaç saat veya birkaç gün sürer ve bitki bu süre zarfında geçici adaptasyonlar geliştirerek hayatta kalabilir. Orta süreli stres durumlarında metabolik rezervler tükenmeye başlar, toksik maddeler birikir ve kök hücrelerinde kalıcı hasarlar oluşur. Uzun süreli su baskını veya kalıcı daldırma ise bitkinin fizyolojik dengesini tamamen bozarak geri dönüşsüz ölümle sonuçlanabilir. Bu nedenle stres süresi, bitki dayanıklılığının belirlenmesinde kritik bir faktördür.

3.3. Bitki Toleransına Göre Sınıflandırma

Bitkiler arasında su baskını ve daldırma stresine verilen tepkiler büyük farklılıklar gösterir. Bazı türler (örneğin pirinç) bu koşullara evrimsel olarak uyum sağlamışken, diğerleri (örneğin buğday, mısır, soya) bu streslere oldukça duyarlıdır. Tolerant türlerde kök dokularında aerenkima oluşumu, oksijen taşınması ve etilen aracılı büyüme düzenlemeleri gibi adaptif mekanizmalar gelişmiştir. Duyarlı türlerde ise hipoksik koşullar kısa sürede kök çürümesine ve enerji eksikliğine yol açar. Bu nedenle su baskını ve daldırma stresi çalışmalarında genotipik farklılıklar önemli bir araştırma konusudur (Bailey-Serres & Colmer, 2014; Tong et al., 2021).

3.4. Kombine Stres Faktörleri

Gerçek tarla koşullarında su baskını genellikle tek başına görülmez; tuzluluk, besin eksikliği, sıcaklık stresi gibi diğer abiyotik faktörlerle eşzamanlı olarak ortaya çıkabilir. Bu durumlarda streslerin etkileşimi, bitki üzerinde sinerjik veya antagonistik etkiler yaratabilir. Örneğin su baskını + tuzluluk kombinasyonu, köklerde hem iyon toksisitesine hem de oksijen yetersizliğine yol açarak daha karmaşık bir stres profili oluşturur.

4. Su Baskını Stresinin Bitkiler Üzerindeki Etkileri

4.1. Morfolojik Etkiler

Su baskını koşulları altında bitkilerin dış görünüşünde ve iç doku yapısında belirgin değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklerin büyük çoğunluğu oksijen eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan enerji yetersizliği, hücre bölünmesinin yavaşlaması ve büyüme hormonlarındaki dengesizliklerin sonucudur. Morfolojik adaptasyonlar genellikle bitkinin oksijen alımını artırmak, enerji tüketimini azaltmak ve yaşamsal dokularını korumak üzerine kuruludur. Bu adaptasyonlar türden türe değişmekle birlikte, genel olarak adventif kök gelişimi, aerenkima dokusu oluşumu, gövde ve kök sisteminde büyüme geriliği, yapraklarda kloroz ve anatomik bozulmalar şeklinde sınıflandırılabilir.

Su baskını stresine maruz kalan bitkilerde en belirgin morfolojik yanıt, adventif köklerin gelişmesidir. Bu kökler genellikle gövde tabanından veya boğum bölgelerinden gelişir ve yüzeye yakın tabakalarda yer alarak oksijen teminini kolaylaştırır. Araştırmalar, su baskını sonrası özellikle mısır, buğday, pirinç ve fasulye bitkilerinde birkaç gün içerisinde adventif köklerin gelişmeye başladığını göstermektedir. Bu kökler normal ana köklere göre daha fazla hava boşluğu içerir, daha kalın korteks tabakalarına sahiptir ve daha yüksek etilen duyarlılığı gösterir (Steffens & Rasmussen, 2016).

Adventif kök oluşumu genellikle etilen ve oksin hormonlarının karşılıklı etkileşimiyle düzenlenir. Su altında kalan dokularda etilen birikir, bu da hücre duvarı gevşemesini teşvik ederek köklerin yüzeye doğru gelişimini kolaylaştırır. Aynı zamanda oksin, gövde tabanında meristematik aktiviteyi artırarak yeni köklerin çıkışını sağlar. Bu köklerin yüzeye yakın oluşması, hem gaz değişimini kolaylaştırır hem de bitkinin yeniden köklenme kapasitesini artırır. Özellikle pirinç bitkilerinde, Sub1A geni aracılığıyla etilen sinyalleme kontrol altına alınarak adventif kök oluşumu optimize edilir; bu gen, bitkinin hem enerji tasarrufu yapmasını hem de oksijen taşınımını artırmasını sağlar (Qi et al., 2019; Fukao & Bailey-Serres, 2008).

Aerenkima dokusu, su baskını koşullarında bitkilerin oksijen taşınımını sağlamak için oluşturduğu içsel hava boşlukları sistemidir. Bu doku sayesinde köklerdeki oksijen eksikliği kısmen giderilir. Aerenkima oluşumu iki ana mekanizmayla gerçekleşir: lizigenik (hücre parçalanmasıyla boşluk oluşumu) ve şizogenik (hücreler arası boşlukların genişlemesi) mekanizmalar. Her iki durumda da amaç, kökten gövdeye kadar uzanan oksijen iletim kanalları oluşturmaktır. Su baskınına maruz kalan mısır, sorgum ve pirinç köklerinde aerenkima dokularının stresin 3. gününden itibaren gelişmeye başladığı, bu dokuların oksijen difüzyonunu 2–3 kat artırdığı belirlenmiştir. Aerenkima gelişimi çoğunlukla etilen ve reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından tetiklenir. Etilen birikimi, belirli hücrelerde programlı hücre ölümü (apoptoz) mekanizmasını başlatarak boşluk oluşumunu sağlar (Yamauchi et al., 2011).

Aerenkima dokusu yalnızca oksijen taşınmasını kolaylaştırmaz, aynı zamanda kök yüzeyinde oksitlenmiş bir tabaka oluşturarak Fe^{2+} ve Mn^{2+} gibi toksik iyonların girişini de sınırlar. Bu özellik, su baskınına toleranslı bitkilerde kök dokusunun oksidatif stabilitesini korumada büyük önem taşır. Pirinç gibi yarı sucul türlerde aerenkima doğal bir özelliktir, ancak karasal türlerde bu doku yalnızca stres altında uyarılır (Joshi & Kumar, 2011).

Su baskını koşullarında bitkilerin genel büyüme hızı belirgin şekilde düşer. Oksijen yetersizliği nedeniyle köklerde ATP üretimi azalır, hücre bölünmesi yavaşlar ve kök uçlarında nekroz gelişebilir. Bazı çalışmalarda su baskınına maruz bırakılan mısır bitkilerinde kök uzunluğunun kontrol bitkilerine göre %45 oranında azaldığı, kök kuru ağırlığının %50'ye kadar düştüğü rapor edilmiştir (Panozzo et al., 2019; Li, 2018; Grzesiak et al., 2014). Aynı şekilde buğday ve pamuk bitkilerinde kök sistemi hacminin azalmasıyla birlikte su ve besin alımında ciddi düşüşler meydana gelmiştir.

Gövde gelişimi de oksijen eksikliğinden etkilenir. Enerji üretimi yetersizliği hücre uzamasını kısıtladığı için gövde internodları kısalır. Bununla birlikte bazı türler “kaçış stratejisi” adı verilen bir tepki geliştirir. Özellikle pirinçte, gibberellin hormonunun etkisiyle gövde hızlı bir şekilde uzar ve üst organlar su yüzeyine çıkar. Bu, bitkinin fotosentezini sürdürmesini sağlar. Ancak karasal türlerde bu strateji nadirdir; çoğu tür enerji koruma amacıyla büyümesini durdurarak “durgunluk stratejisi” uygular.

Su baskını stresi yapraklarda kloroz, sararma, solma ve doku incilmesi gibi belirtilerle kendini gösterir. Bu durum, klorofil sentezinin bozulması ve yaprak dokularında oksidatif hasarın artmasından kaynaklanır. Su baskınına maruz kalan soya ve fasulye bitkilerinde yaprak kalınlığı %20–30 oranında azalmış, palizat ve sünger doku tabakalarının düzeni bozulmuştur. Ayrıca, kloroplastların şekli bozulur, tylakoid zarları ayrışır ve stromada vakuolleşme meydana gelir. Mitokondrilerde şişme ve krista yapısında deformasyon gözlenir. Bu değişiklikler, fotosentez etkinliğinin düşmesine ve yaprak yaşlanmasının hızlanmasına neden olur. Uzun süreli su baskınında yaprak dokularında nekroz gelişebilir, yapraklar erken dökülebilir. Bu bozulmaların şiddeti, stres süresine, bitki türüne ve sıcaklık gibi çevresel faktörlere bağlı olarak değişir (Wang et al., 2007).

4.2. Fizyolojik ve Biyokimyasal Etkiler

Su baskını yalnızca morfolojik düzeyde değil, aynı zamanda hücresel metabolizma, fotosentez, solunum, besin alımı ve antioksidan savunma sistemleri gibi fizyolojik süreçlerde de ciddi değişikliklere yol açar. Bitki bünyesinde oksijen eksikliği nedeniyle enerji üretimi düşerken, reaktif oksijen türlerinin birikimi, iyon dengesizliği ve pH değişimleri gibi sonuçlar ortaya çıkar. Bu etkiler, bitkinin yaşam döngüsünü sürdürme kapasitesini doğrudan belirler.

Su baskını koşullarında toprak havasız kaldığı için kök hücreleri oksijen alamaz ve aerobik solunum durur. Bu durumda bitki, hayatta kalmak için anaerobik metabolizmaya geçer. Anaerobik solunumda glukoz, oksijen yerine pirüvat üzerinden etanol veya laktat gibi ürünlere dönüştürülür. Bu süreç, enerji üretiminde ciddi bir düşüşe neden olur çünkü anaerobik metabolizmada üretilen ATP miktarı, aerobik metabolizmanın yaklaşık %5'i kadardır (Sairam et al., 2008). Enerji yetersizliği, kök hücrelerinde iyon taşınımını, su alımını ve büyüme süreçlerini durma noktasına getirir. Bunun sonucunda kök uçlarında nekrotik bölgeler oluşur ve suyun çekilmesi sonrası kök onarımı zorlaşır.

Su baskını koşullarında bitkilerde fotosentez hızı önemli ölçüde düşer. Bu düşüşün birkaç nedeni vardır: birincisi, köklerdeki oksijen eksikliği su ve mineral taşınımını sınırlar; ikincisi, yapraklarda stomatal kapanma gerçekleşir; üçüncüsü, CO₂ difüzyonu azalır. Araştırmalar, su baskınına maruz kalan mısır bitkilerinde fotosentetik hızın %40'a kadar azaldığını göstermektedir (Rahayuningsih et al., 2017; Wang et al., 2022). Stomatal kapanma, bitkinin su kaybını azaltmak için geliştirdiği bir savunma mekanizmasıdır ancak bu durumda CO₂ alımı sınırlanır ve karbon asimilasyonu düşer. Ayrıca su baskını süresinin artmasıyla birlikte klorofil konsantrasyonu azalır, fotosistem II aktivitesi bozulur ve fotoinhibisyon oluşabilir.

Su baskını stresi, hücrelerde reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesine neden olur. Oksijenin sınırlı olduğu ortamlarda elektron taşıma zincirinde tıkanmalar meydana gelir ve bu durum süperoksit anyonu (O₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil radikali (OH⁻) gibi zararlı oksijen türevlerinin birikimine yol açar. Bu moleküller hücre zarlarında lipid peroksidasyonu, protein denatürasyonu ve DNA hasarı oluşturabilir (Hasanuzzaman et al., 2020). Aşırı ROS birikimi, bitkide oksidatif stres olarak tanımlanan durumu başlatır. Bu stres, hücre zarının geçirgenliğini artırır, iyon sızıntısına neden olur ve sonuçta doku bütünlüğü bozulur.

Bitkiler, ROS birikimine karşı savunma amacıyla antioksidan enzim sistemlerini aktive eder. Bu sistemin başlıca bileşenleri süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), askorbat peroksidaz (APX) ve glutatyon redüktaz (GR) enzimleridir. Su baskını koşullarında soya ve arpa bitkilerinde SOD aktivitesi ilk 72 saatte iki kat artmış, bu artış hücre zarında lipid peroksidasyonunu sınırlamıştır. Aynı zamanda, fenolik bileşikler ve askorbat-glutatyon döngüsü de ROS temizliğinde önemli rol oynar. Bu savunma mekanizması, su baskını toleransının en önemli göstergelerinden biridir; toleranslı genotiplerde antioksidan aktivite genellikle daha yüksektir (Kumutha et al., 2009; Gupta et al., 2018; Mishra et al., 2023).

Su baskını koşullarında toprak redoks potansiyelinin değişmesi, besin elementlerinin alımını doğrudan etkiler. Oksijen eksikliği kök zarlarındaki iyon taşıyıcı proteinlerin aktivitesini azaltır. Bu nedenle özellikle azot (N), fosfor (P)

ve potasyum (K) alımı büyük ölçüde kısıtlanır. Ayrıca toprakta redoks potansiyelinin düşmesiyle Fe^{2+} , Mn^{2+} , NH_4^+ gibi iyonlar çözünür hâle gelir ve toksisite oluşturabilir. Nitrat indirgenmesi bozulduğu için azot metabolizması sekteye uğrar. Fosfor, su baskını toprağında çözünmez hâle gelir; bu da kök gelişimini daha da sınırlar. Potasyum eksikliği ise su dengesini bozar, turgor basıncını düşürür ve yapraklarda solgunluk oluşturur.

Su baskını sırasında fotosentez azaldığı için karbon fiksasyonu da yavaşlar. Aynı zamanda, enerji ihtiyacını karşılamak üzere depo karbonhidratlar (özellikle nişasta ve sakkaroz) hızla tüketilir. Bu durum, kaynak (yaprak) – hedef (kök) arasındaki karbon translokasyonunu olumsuz etkiler. Su baskını sonrası pirinç köklerinde sakkaroz miktarının %60 oranında azaldığı, bu azalmanın kök solunumu ve yeniden büyüme kapasitesini sınırladığı gösterilmiştir (Nishiuchi et al., 2012; Lin et al., 2024).

Su baskınıyla birlikte toprak ortamında pH ve redoks potansiyeli (Eh) hızla değişir. Oksijensiz ortamda elektron alıcıları olarak Fe^{3+} , Mn^{4+} ve NO_3^- gibi bileşikler indirgenir. Bu durum, Fe^{2+} ve Mn^{2+} gibi toksik iyonların birikmesine neden olur. Ayrıca toprak mikroorganizmalarının tür kompozisyonu da değişir; aerobik bakteriler azalırken, anaerobik mikroorganizmalar (örneğin denitrifikasyon bakterileri) baskın hale gelir. Bu mikroflora değişimi, besin çevrimini bozar ve bitki köklerinde patojen mikroorganizmaların gelişimini teşvik eder. Örneğin su baskını sonrası kök rizosferinde *Pythium*, *Fusarium* ve *Phytophthora* türlerinin arttığı, bu patojenlerin kök çürüklüğü riskini yükselttiği literatürlerde bildirilmiştir (Harvey, 2006; Chavarriaga et al., 2007).

Sonuç olarak su baskını stresi, bitkilerde hem morfolojik hem de fizyolojik düzeyde derin ve çok yönlü etkiler yaratır. Morfolojik olarak adventif kök ve aerenkima dokusu oluşumu gibi adaptif yapılar geliştirilirken, kök ve gövde büyümesi genellikle baskılanır. Fizyolojik düzeyde ise oksijen eksikliğine bağlı enerji üretimi düşer, fotosentez geriler, ROS birikir ve besin alımı bozulur. Antioksidan savunma sistemleri bu hasarı azaltmak için aktive olur ancak stresin süresi uzadıkça bu savunma mekanizmaları yetersiz kalabilir.

Uzun süreli su baskını, bitkilerde geri dönüşsüz hasarlara, verim kaybına ve hatta bitki ölümüne neden olabilir. Bu nedenle modern tarımsal uygulamalarda, drenaj sistemlerinin iyileştirilmesi ve su baskınına dayanıklı genotiplerin geliştirilmesi, sürdürülebilir üretim açısından kritik öneme sahiptir.

5. Su Baskını (Waterlogging) Stresine Karşı Bitkilerde Adaptasyon Mekanizmaları

5.1. Morfolojik Adaptasyonlar

Su baskınına karşı en belirgin ve gözle görülür adaptasyonlardan biri morfolojik düzeyde ortaya çıkar. Oksijen eksikliği, bitki kök sisteminde yapısal değişiklikleri tetikler. Bunların başında adventif kök oluşumu, aerenkima gelişimi ve lentisel hipertrofi gelir.

Su baskını koşullarında primer köklerin oksijensiz ortamda işlevini yitirmesi, bitkinin gövde veya hipokotil bölgesinden yeni köklerin oluşumunu uyarır. Bu kökler genellikle su yüzeyine yakın bölgelerde gelişir ve atmosferik oksijeni kullanarak bitkinin yaşamını sürdürmesine yardımcı olur. Adventif kökler, oksijenin gövde ve yapraklardan köklere taşınmasında önemli rol oynar. Ayrıca bu köklerin hücre duvarlarında bulunan aerenkima dokuları, gaz difüzyonunu kolaylaştırarak kök bölgesinde oksijen dağılımını iyileştirir (Steffens & Rasmussen, 2016; Qi et al., 2019).

Aerenkima, su baskını stresine karşı geliştirilen en önemli anatomik adaptasyonlardan biridir. Bu doku, kök korteksinde oluşan geniş hava boşluklarından meydana gelir ve oksijenin bitkinin üst kısımlarından kök bölgesine taşınmasını sağlar. Aerenkima oluşumu genellikle etilen hormonunun artışıyla uyarılır. Etilen, kortikal hücrelerde programlı hücre ölümü (PCD) sürecini tetikleyerek intersellüler boşluklar oluşturur. Bu sayede gaz iletimi kolaylaşır, hipoksik ortamın etkileri azalır. Pirinç, bataklık ekosistemine uyum sağlamış olması nedeniyle doğal olarak yüksek oranda aerenkima dokusuna sahiptir. Ancak buğday ve mısır gibi türlerde de su baskını koşullarında sonradan aerenkima oluşumu gözlenebilir (Abiko et al., 2012; Steffens & Rasmussen, 2016).

Lentiseller, bitki gövdelerinde gaz değişimini sağlayan küçük gözeneklerdir. Su baskını koşullarında lentisellerin genişlemesi (hipertrofi) oksijen girişini artırır. Bu genişleme, gövde yüzeyinde kabarcık benzeri yapılar oluşturur ve oksijenin bitkinin iç dokularına taşınmasına katkı sağlar. Lentisel hipertrofi, özellikle su altında kalan gövde segmentlerinde oksijen taşınımını artırarak hipoksik stresin etkilerini azaltır (Shimamura et al., 2010).

5.2. Hormonel Düzenlemeler

Bitkiler, çevresel stres koşullarına karşı hormonal düzeyde karmaşık bir sinyal ağıyla tepki verirler. Su baskını sırasında etilen, absisik asit (ABA), gibberellin (GA) ve sitokinin gibi hormonların düzeyleri değişir. Bu hormonlar, hem morfolojik hem de fizyolojik adaptasyonların düzenlenmesinde kilit rol oynar.

Su baskını koşullarında gaz difüzyonunun sınırlanması, etilenin bitki dokularında birikmesine neden olur. Etilen birikimi, aerenkima oluşumunu

tetikleyerek köklerde oksijen taşınımını artırır. Ayrıca adventif kök oluşumunu uyarak su altında solunumu kolaylaştırır. Etilenin bir diğer önemli etkisi, bazı türlerde kaçış stratejisi olarak bilinen gövde uzamasını indüklemesidir. Bu sayede bitki, yapraklarını su yüzeyine ulaştırarak fotosentetik aktivitesini sürdürebilir (Steffens et al., 2006).

ABA, genellikle stres koşullarında artan bir hormondur. Ancak su baskını koşullarında etilenin antagonistik etkisiyle ABA düzeyleri azalabilir. ABA'nın azalması, stomaların açık kalmasına ve gövde uzamasına katkı sağlar. Fakat uzun süreli su baskınında ABA artışı, yaprak dökümü ve büyüme durması gibi koruyucu tepkileri de tetikleyebilir.

Gibberellinler su baskını koşullarında gövde uzamasını teşvik ederek bitkinin su yüzeyine çıkmasını sağlar. Sitokininler ise kök büyümesini destekler ve su altında bile kök meristem aktivitesini sürdürür. Bu iki hormon, özellikle pirinçte kaçış ve durgunluk stratejilerinin belirlenmesinde etkindir (Steffens et al., 2006; González-Guzmán et al., 2021).

5.3. Metabolik Yeniden Programlama

Su baskını stresinde oksijen eksikliği, hücresel enerji üretim mekanizmalarında köklü değişikliklere neden olur. Oksijenli solunumun aksamasıyla birlikte bitki, anaerobik metabolizmaya geçiş yapar. Bu süreçte glikoliz hızlanır ve pirüvatın fermentatif yollardan etanol veya laktata dönüştürülmesiyle sınırlı miktarda ATP üretilir.

Fermentatif yolların etkinliği, bitkinin kısa vadede enerji üretimini sürdürmesini sağlar, ancak uzun süreli su baskınında toksik metabolitlerin birikimi hücre ölümüne neden olabilir. Bu nedenle tolerant bitkiler, fermentatif süreçleri sıkı bir şekilde düzenler ve enerji tasarrufu sağlayan alternatif yollar geliştirir.

Ayrıca hipoksik koşullar, reaktif oksijen türleri (ROS) birikimine yol açar. ROS molekülleri hücre zarlarını, proteinleri ve DNA'yı oksidatif hasara uğratar. Bu durumda bitkiler enerji tüketimini azaltan, oksidatif stresi sınırlayan metabolik yolları aktive eder (Sharma et al., 2012).

5.4. Antioksidan Sistem Aktivasyonu

Oksidatif stres, su baskını altında bitkiler için en ciddi tehditlerden biridir. Bu nedenle bitkiler hem enzimatik hem de non-enzimatik antioksidan sistemlerini güçlendirerek ROS birikimini kontrol altına alır.

Enzimatik antioksidanlar arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve peroksidazlar (POD) bulunur. Bu enzimler, süperoksit radikallerini hidrojen peroksite ve ardından suya dönüştürür. Non-enzimatik antioksidanlar arasında glutatyon, askorbik asit, tokoferoller ve fenolik bileşikler yer alır.

Antioksidan savunma sisteminin etkinliği, bitkinin su baskınına karşı toleransını belirleyen temel faktörlerden biridir. Tolerant türlerde bu enzimlerin aktivitesi genellikle daha yüksektir ve oksidatif hasar daha sınırlıdır (Kumutha et al., 2009; Gupta et al., 2018).

5.5. Karbonhidrat Yönetimi ve Enerji Dengelemesi

Su baskını sırasında bitkilerde fotosentetik aktivite düşerken, karbonhidrat rezervlerinin önemi artar. Karbonhidratların yapraklardan köklere taşınması, köklerin enerji gereksinimini karşılamak açısından kritik rol oynar. Bitkiler, su baskını süresince karbonhidrat metabolizmasını yeniden düzenleyerek enerji üretiminde verimliliği artırmaya çalışır. Tolerant bitkiler, nişasta depolarını çözerek glikoz üretimini hızlandırır ve fermentatif yollar için gerekli substratları sağlar. Aynı zamanda şekerlerin taşınmasında görev alan transporter genlerinin ekspresyonu artar (Ismail et al., 2009).

5.6. Barrier Oluşumu ve Radyal Oksijen Kaybının Azaltılması

Bazı bitkiler, su baskını koşullarında kök yüzeyinde radyal oksijen kaybını azaltmak amacıyla özel bariyer dokuları geliştirir. Bu bariyer, suberin ve lignin birikimiyle oluşan hidrofobik bir tabaka şeklindeyir. Böylece köklerde üretilen veya aerenkima yoluyla taşınan oksijenin toprak çözeltisine sızması önlenir. Bu yapı, oksijenin yalnızca kök ucuna yönelmesini sağlayarak metabolik verimliliği artırır (Ejiri et al., 2021).

5.7. Genetik ve Moleküler Tepkiler

Su baskınına verilen adaptif yanıtların çoğu, genetik düzeyde düzenlenir. Hipoksi koşullarında belirli genlerin ekspresyonu artar. Bu genler arasında etanol dehidrogenaz (ADH), pirüvat dekarboksilaz (PDC), SOD, CAT ve alt sinyal yollarında yer alan transkripsiyon faktörleri bulunur.

Ayrıca bitkilerde su baskını sırasında ethylene response factors (ERFs) adı verilen gen aileleri aktifleşir. Bu transkripsiyon faktörleri, anaerobik metabolizma ve antioksidan savunma genlerinin ekspresyonunu kontrol eder.

Moleküler düzeyde, sinyal iletimi genellikle etilen, kalsiyum iyonları (Ca^{2+}) ve reaktif oksijen türleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu sinyaller, çekirdek içindeki transkripsiyon faktörlerini aktive ederek adaptif genlerin ekspresyonunu düzenler (Loreti et al., 2016; Hartman et al., 2019).

6. Su Baskını (Waterlogging) Koşullarında Uygulamalar ve Yönetim Stratejileri

Su baskını, dünya genelinde tarımsal üretimi sınırlandıran en önemli abiyotik stres faktörlerinden biridir. Aşırı yağışlar, yetersiz drenaj, topografik düzlükler veya sulama sistemlerindeki hatalar nedeniyle toprak gözeneklerinin suyla dolması sonucu kök bölgesinde oksijen yetersizliği oluşur. Bu durum, bitki

köklerinin oksijen alımını engelleyerek anaerobik koşulların gelişmesine yol açar. Bitki hücrelerinde enerji üretimi düşer, solunum dengesi bozulur ve metabolik süreçler aksar. Uzun süreli su baskını, yaprak klorozu, kök çürümesi, azot eksikliği, büyüme geriliği ve ürün veriminde ciddi azalmalarla sonuçlanır.

Bu nedenle, tarımsal sistemlerde su baskını sorununu azaltmak için hem önleyici hem de iyileştirici yönetim stratejilerinin uygulanması büyük önem taşır. Bu stratejiler genel olarak üç temel amaca yöneliktir: (1) kök bölgesindeki fazla suyun fiziksel olarak uzaklaştırılması, (2) toprağın yapısal özelliklerinin iyileştirilmesi ve (3) bitki düzeyinde toleransın artırılması. Bu kapsamda drenaj sistemlerinin kurulması, uygun toprak işleme yöntemlerinin seçilmesi, dayanıklı bitki çeşitlerinin yetiştirilmesi ve mikrobiyal uygulamalar gibi yöntemler entegre biçimde değerlendirilmelidir (Manik et al., 2019; Kaur & Singh, 2020).

Tarla drenajı, su baskını yönetiminde en temel uygulamalardan biridir. Drenaj, kök bölgesindeki fazla suyun uzaklaştırılarak toprağın havalanma dengesinin yeniden kurulmasını amaçlar. İki ana drenaj tipi bulunur: yüzey drenajı ve drenaj. Yüzey drenajı, tarlada biriken yüzey sularının açık kanallar aracılığıyla uzaklaştırılması işlemidir. Bu yöntem, özellikle düz ve ağır tekstürlü (kil oranı yüksek) topraklarda etkili olur. Yağış sonrası yüzeyde oluşan su birikintilerinin tarla dışına aktarılmasıyla köklerin oksijen alımı yeniden sağlanır. Drenaj boruları ise yeraltına yerleştirilen geçirgen borular aracılığıyla toprak altındaki fazla suyun kontrollü bir şekilde tahliye edilmesini sağlar. Bu sistem, uzun vadeli bir çözüm sunar ve özellikle yüksek taban suyu seviyesine sahip alanlarda etkin şekilde çalışır. Drenaj borularının aralıkları ve derinlikleri, toprağın su geçirgenliğine, tekstürüne ve eğimine göre planlanmalıdır.

Drenaj sistemlerinin etkinliği, yalnızca suyun uzaklaştırılmasına değil, aynı zamanda oksijen difüzyon oranının artırılmasına da katkı sağlar. Böylece köklerin aerobik solunumu yeniden başlar, kök çürümesi azalır ve mikrobiyal aktivite dengelenir. Ancak drenaj sistemlerinin tasarımında dikkat edilmesi gereken bir nokta da toprak erozyonunun önlenmesidir. Aşırı drenaj, üst toprak tabakasındaki besin elementlerinin kaybına neden olabileceğinden, su kontrolü dikkatle yapılmalıdır.

Yüzey dreni oluşturmak ve yükseltilmiş yatak kullanımı, özellikle geçici su baskını riski taşıyan bölgelerde etkin yöntemlerdir. Raised bed sistemi, ekim yapılan sıraların yüzeyden daha yüksek bir konuma yerleştirilmesini ve bitkilerin kök bölgesinin su birikintilerinden uzak tutulmasını sağlar. Yükseltilmiş yatakların temel avantajı, kök bölgesinde hava değişiminin hızlanması ve oksijen difüzyonunun artmasıdır. Ayrıca bu yöntem, toprağın aşırı sıkışmasını önleyerek infiltrasyon kapasitesini artırır. Raised bed sistemleri, özellikle mısır, buğday, pamuk ve soya gibi yarı toleranslı türlerde verim kaybını önemli ölçüde azaltır.

Yüzey drenaj kanalları, raised bed sistemini tamamlayıcı niteliktedir. Her iki yöntem birlikte uygulandığında suyun doğal akışı kolaylaştırılır, toprağın

doygunluk süresi kısaltılır ve mikrobiyal faaliyetler dengede tutulur. Ayrıca, bu sistemlerin uygulanması çiftçilere mekanik tarım kolaylığı da sağlar; traktör ve ekipman geçişleri su birikintisinden etkilenmeden yapılabilir. Bu yöntemin başarılı olabilmesi için yatak yüksekliği, eğim açısı ve dren kanallarının yönü dikkatle planlanmalıdır. Eğimli arazilerde dren kanalları eğim doğrultusuna paralel olacak şekilde tasarlanmalı, aksi takdirde yüzey erozyonu meydana gelebilir (Araya et al., 2020; Kathirvel et al., 2021; Islam et al., 2022).

Genetik dayanıklılık, su baskını yönetiminde uzun vadeli ve sürdürülebilir bir strateji olarak öne çıkar. Bitkiler arasında su baskınına karşı doğal farklılıklar bulunur. Örneğin pirinç, doğal olarak su altında gelişebilen bir türdür; buğday, arpa ve mısır ise daha hassastır. Ancak modern bitki ıslahı ve moleküler biyoteknoloji teknikleri sayesinde farklı tarla bitkilerinde de tolerans genleri tanımlanmış ve aktarılabilir hale gelmiştir. Toleranslı çeşitlerin geliştirilmesinde Sub1A geni gibi hipoksiye dayanıklılığı artıran genlerin tanımlanması önemli bir dönüm noktası olmuştur. Bu gen, su altında uzun süre kalabilen pirinç varyetelerinde gövde büyümesini durdurarak enerji tasarrufu sağlar ve yeniden oksijenlenme koşullarında bitkinin hızlı toparlanmasına olanak verir (Fukao, Yeung, & Bailey-Serres, 2010; Panda, Barik, & Sarkar, 2021).

Bu genetik bilgilerin kullanımı, konvansiyonel ıslah ve marker-assisted selection (işaretleyici destekli seçim) teknikleriyle birlikte, diğer tahıllarda da su baskını toleransının artırılmasını mümkün kılmıştır. Örneğin mısırdaki “Zea hypoxia-responsive” genlerinin, arpa ve buğdayda ise “alcohol dehydrogenase (ADH)” ve “pyruvate decarboxylase (PDC)” genlerinin ekspresyon düzeyleri incelenmektedir. Ayrıca genetik çeşitliliğin korunması, gelecekte iklim değişikliğine bağlı aşırı yağış koşullarına uyumlu çeşitlerin geliştirilmesi için stratejik öneme sahiptir. Bu nedenle, su baskınına dayanıklı genotiplerin yerel koşullara uyumlu olarak seçilmesi, tarımsal sürdürülebilirliğin temel bileşenidir (Campbell et al., 2015).

Toprak yapısı, suyun hareketi ve oksijen değişimi açısından belirleyici bir faktördür. Sıkışmış, düşük gözenekliliğe sahip topraklar su baskını riskini artırır. Bu nedenle su baskınına eğilimli alanlarda toprak yapısının iyileştirilmesi öncelikli bir uygulamadır. Organik madde uygulamaları (kompost, çiftlik gübresi, bitkisel atıkları) toprağın agregat stabilitesini artırarak gözenekliliği iyileştirir. Organik madde, mikroorganizmalar tarafından parçalanırken toprakta hidrofobik ve yapışkan polisakkaritler oluşur; bu maddeler toprak parçacıklarını birbirine bağlayarak su geçirgenliğini artırır. Böylece hem infiltrasyon hem de drenaj kapasitesi artar.

Toprak yapısının iyileştirilmesi, aynı zamanda mikrobiyal çeşitliliği artırır. Aerobik mikroorganizmalar, kök bölgesinde oksijen değişimini desteklerken anaerobik bakteri popülasyonunun baskın hale gelmesini engeller. Bu durum, kök çürümeye neden olan patojenlerin (örneğin *Pythium* ve *Phytophthora* türleri)

gelişimini sınırlar. Uzun vadede organik madde uygulamaları, su tutma kapasitesini düzenleyerek su baskını ve kuraklık arasında denge sağlar. Özellikle humus içeriği yüksek topraklar, suyun geçici birikimini tolere edebilir ve oksijen transferini kolaylaştırır (Harvey, 2006; Chavarriaga et al., 2007).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, su baskınına dayanıklılığın yalnızca bitkinin genetik özellikleriyle değil, aynı zamanda rizosfer mikroorganizmalarıyla da ilişkili olduğunu göstermiştir. Bazı simbiyotik mikroorganizmalar, hipoksik koşullarda bitkinin fizyolojik dengesini koruyarak toleransı artırabilir. Örneğin *Azospirillum* ve *Rhizobium* gibi azot bağlayıcı bakteriler, köklerde aerenkima benzeri boşluklar oluşturarak oksijen taşınımını kolaylaştırır. Ayrıca *Trichoderma* ve *Bacillus* türleri gibi faydalı mikroorganizmalar, antioksidan enzim aktivitelerini artırarak oksidatif hasarı azaltır.

Mikrobiyal inokulant uygulamaları, bitkilerin enerji metabolizmasını düzenler ve fermentatif yolların etkinliğini optimize eder. Bu durum, su baskını sırasında hücre içi toksik metabolitlerin (etanol, laktat vb.) birikimini sınırlar. Ayrıca bazı mikrobiyal topluluklar, 1-aminosiklopropan-1-karboksilat (ACC) deaminaz enzimi üreterek etilen düzeyini dengede tutar. Bu sayede kök gelişimi sürdürülür ve su baskını sonrası toparlanma hızlanır (Ravanbakhsh et al., 2017).

Su baskını, besin elementlerinin alımını ve taşınmasını önemli ölçüde etkiler. Özellikle azot (N), fosfor (P) ve potasyum (K) gibi makro besinlerin toprakta mobilitesi değişir. Azot, suyla doymuş toprakta denitrifikasyon yoluyla kaybolabilir. Bu nedenle su baskınına eğilimli alanlarda azot gübrelemesinin zamanlaması büyük önem taşır. Doğru zamanlı gübreleme, suyun çekildiği ve toprağın yeniden havalandığı dönemlerde yapılmalıdır. Kontrollü salımlı gübreler, azot kayıplarını azaltarak bitkinin besin alımını optimize eder. Ayrıca yaprak gübrelemesi, kök bölgesinde besin alımı sınırlı olduğunda etkili bir alternatif oluşturur. Mikro besin elementlerinden demir (Fe) ve mangan (Mn), su baskını koşullarında redüksiyon tepkimeleriyle çözünür hale gelir ve toksisiteye neden olabilir. Bu durumda toprak pH'nın dengelenmesi, kireçleme uygulamaları ve organik materyal takviyesiyle toksisite riski azaltılabilir (Qi et al., 2020; Rupngam & Messiga, 2023).

Kısa süreli su baskınlarında geçici su tahliye sistemleri kullanılabilir. Mobil pompalar, sifonlar veya yüzey drenaj hendekleri, tarladaki fazla suyun hızla uzaklaştırılmasına yardımcı olur. Bu sistemler özellikle düşük eğimli arazilerde etkinlik sağlar. Ayrıca modern tarımda yer altı su seviyesi izleme sensörleri ve otomatik pompa kontrol sistemleri giderek yaygınlaşmaktadır. Bu teknolojiler, drenaj ve sulama arasındaki dengeyi koruyarak hem su tasarrufu sağlar hem de oksijen yetersizliğini önler. Bazı bölgelerde biyodrenaj olarak adlandırılan doğal yöntemler de kullanılmaktadır. Bu yöntem, derin köklü ağaç veya bitkilerin (örneğin söğüt, okaliptüs) suyu kökleriyle çekerek yeraltı su seviyesini

düşürmesine dayanır. Biyodrenaj, uzun vadeli ekosistem restorasyonu açısından çevre dostu bir seçenektir.

7. Kaynaklar

- Abiko, T., Kotula, L., Shiono, K., Malik, A. I., Colmer, T. D., & Nakazono, M. (2012). Enhanced formation of aerenchyma and induction of a barrier to radial oxygen loss in adventitious roots of *Zea mays* ssp. *mays* contribute to its waterlogging tolerance as compared with maize (*Zea mays* ssp. *mays*). *Plant, Cell & Environment*, 35(9), 1618-1630.
- Altay, F., Bağcı, S. A., Yazar, S., Belen, S., Öztürk, İ., Küçüközdemir, Ü., & Zencirci, N. (2024). Winter wheat research in Türkiye. In *Advances in Wheat Breeding: Towards Climate Resilience and Nutrient Security* (pp. 23-101). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Araya, T., Fanta, A., Baudron, F., Hailemariam, M., Birhane, E., Nyssen, J., ... & Cornelis, W. (2020). Influence of Long-Term Permanent Raised Beds and Contour Furrowing on Soil Health in Conservation Agriculture Based Systems in Tigray Region, Ethiopia. *Authorea Preprints*.
- Bailey-Serres, J., & Colmer, T. D. (2014). *Plant tolerance of flooding stress—recent advances*. *Plant, Cell & Environment*, 37(10), 2211–2215.
- Borella, J., Amarante, L., Oliveira, D., Oliveira, A., & Braga, E. (2014). Waterlogging-induced changes in fermentative metabolism in roots and nodules of soybean genotypes. *Scientia Agricola*, 71(6), 499–508.
- Campbell, M. T., Proctor, C. A., Dou, Y., Schmitz, A. J., Phansak, P., Kruger, G. R., ... & Walia, H. (2015). Genetic and molecular characterization of submergence response identifies Sub1 as a major submergence tolerance locus in maize. *PloS one*, 10(3), e0120385.
- Chavarriaga, D., Bodles, W. J., Leifert, C., Belbahri, L., & Woodward, S. (2007). Phytophthora cinnamomi and other fine root pathogens in north temperate pine forests. *FEMS Microbiology Letters*, 276(1), 67-74.
- Cheng, T., Zhou, X., Lin, J., Zhou, X., Wang, H., & Chen, T. (2024). Transcriptomic and Metabolomic Analyses Reveal the Response Mechanism of *Ophiopogon japonicus* to Waterlogging Stress. *Biology*, 13(3), 197.
- Ejiri, M., Fukao, T., Miyashita, T., & Shiono, K. (2021). A barrier to radial oxygen loss helps the root system cope with waterlogging-induced hypoxia. *Breeding Science*, 71(1), 40-50.
- Fukao, T., & Bailey-Serres, J. (2008). Ethylene—a key regulator of submergence responses in rice. *Plant Science*, 175(1-2), 43-51.
- Fukao, T., Barrera-Figueroa, B. E., Juntawong, P., & Peña-Castro, J. M. (2019). Submergence and waterlogging stress in plants: a review highlighting research opportunities and understudied aspects. *Frontiers in Plant Science*, 10, 340.

- Fukao, T., Yeung, E., & Bailey-Serres, J. (2011). The submergence tolerance regulator SUB1A mediates crosstalk between submergence and drought tolerance in rice. *The Plant Cell*, 23(1), 412-427.
- González-Guzmán, M., Gómez-Cadenas, A., & Arbona, V. (2021). Absciscic acid as an emerging modulator of the responses of plants to low oxygen conditions. *Frontiers in Plant Science*, 12, 661789.
- Grzesiak, M. T., Ostrowska, A., Hura, K., Rut, G., Janowiak, F., Rzepka, A., ... & Grzesiak, S. (2014). Interspecific differences in root architecture among maize and triticale genotypes grown under drought, waterlogging and soil compaction. *Acta Physiologiae Plantarum*, 36(12), 3249-3261.
- Gupta, D. K., Palma, J. M., & Corpas, F. J. (Eds.). (2018). *Antioxidants and antioxidant enzymes in higher plants* (pp. 1-300). Berlin: Springer International Publishing.
- Hartman, S., Sasidharan, R., & Voeselek, L. A. (2021). The role of ethylene in metabolic acclimations to low oxygen. *New Phytologist*, 229(1), 64-70.
- Harvey, P. R., Warren, R. A., Wakelin, S., Humphreys, E., O'Keeffe, K., Hutchings, N., & Gill, R. (2006). Emerging soil-borne constraints to irrigated maize: a Pythium–Fusarium root diseases complex. In *Water to gold, proceedings of the maize association of Australia 6th Triennial conference. Darlington Point (New South Wales)* (pp. 133-140).
- Hasanuzzaman, M., Bhuyan, M. B., Zulfiqar, F., Raza, A., Mohsin, S. M., Mahmud, J. A., ... & Fotopoulos, V. (2020). Reactive oxygen species and antioxidant defense in plants under abiotic stress: Revisiting the crucial role of a universal defense regulator. *Antioxidants*, 9(8), 681.
- Islam, M. N., Bell, R. W., Barrett-Lennard, E. G., & Maniruzzaman, M. (2022). Shallow surface and subsurface drains alleviate waterlogging and salinity in a clay-textured soil and improve the yield of sunflower in the Ganges Delta: Shallow surface and subsurface drains alleviate waterlogging and salinity in a clay-textured soil and improve the yield of sunflower in the Ganges Delta. *Agronomy for Sustainable Development*, 42(2), 16.
- Ismail, A. M., Ella, E. S., Vergara, G. V., & Mackill, D. J. (2009). Mechanisms associated with tolerance to flooding during germination and early seedling growth in rice (*Oryza sativa*). *Annals of Botany*, 103(2), 197-209.
- Joshi, R., & Kumar, P. (2012). Lysigenous aerenchyma formation involves non-apoptotic programmed cell death in rice (*Oryza sativa* L.) roots. *Physiology and Molecular Biology of Plants*, 18(1), 1-9.
- Kathirvel, L., Manikandan, M., Raviraj, A., & Baskar, M. (2021). Functional Performance of Parallel Drain Subsurface System in Waterlogged Paddy Field. *Current Journal of Applied Science and Technology*, 40(11), 47-63.

- Kaur, G., Singh, G., Motavalli, P. P., Nelson, K. A., Orlowski, J. M., & Golden, B. R. (2020). Impacts and management strategies for crop production in waterlogged or flooded soils: A review. *Agronomy Journal*, 112(3), 1475-1501.
- Kumutha, D., Ezhilmathi, K., Sairam, R. K., Srivastava, G. C., Deshmukh, P. S., & Meena, R. C. (2009). Waterlogging induced oxidative stress and antioxidant activity in pigeonpea genotypes. *Biologia Plantarum*, 53(1), 75-84.
- Li, W., Li, G., Wen, T., Gao, L., Liu, J., Hu, J., ... & Abrar, M. (2018). Evaluation of physiological indices of waterlogging tolerance of different maize varieties in South China. *Applied Ecology & Environmental Research*, 16(2).
- Lin, C., Zhang, Z., Shen, X., Liu, D., & Pedersen, O. (2024). Flooding-adaptive root and shoot traits in rice. *Functional Plant Biology*, 51(1).
- Loreti, E., van Veen, H., & Perata, P. (2016). Plant responses to flooding stress. *Current opinion in plant biology*, 33, 64-71.
- Manik, S. N., Pengilley, G., Dean, G., Field, B., Shabala, S., & Zhou, M. (2019). Soil and crop management practices to minimize the impact of waterlogging on crop productivity. *Frontiers in plant science*, 10, 140.
- Miro, B., & Ismail, A. M. (2013). Tolerance of anaerobic conditions caused by flooding during germination and early growth in rice (*Oryza sativa* L.). *Frontiers in plant science*, 4, 269.
- Mishra, N., Jiang, C., Chen, L., Paul, A., Chatterjee, A., & Shen, G. (2023). Achieving abiotic stress tolerance in plants through antioxidative defense mechanisms. *Frontiers in Plant Science*, 14, 1110622.
- Nishiuchi, S., Yamauchi, T., Takahashi, H., Kotula, L., & Nakazono, M. (2012). Mechanisms for coping with submergence and waterlogging in rice. *Rice*, 5(1), 2.
- Pais, I., Moreira, R., Semedo, J., Ramalho, J. C., Lidon, F. C., Coutinho, J., Maças, B., & Scotti-Campos, P. (2022). *Wheat crop under waterlogging: Potential soil and plant effects*. *Plants*, 12(1), 149.
- Pan, J., Sharif, R., Xu, X., & Chen, X. (2021). Mechanisms of waterlogging tolerance in plants: Research progress and prospects. *Frontiers in Plant Science*, 11, 627331.
- Panda, D., Barik, J., & Sarkar, R. K. (2021). Recent advances of genetic resources, genes and genetic approaches for flooding tolerance in rice. *Current Genomics*, 22(1), 41-58.
- Panozzo, A., Dal Cortivo, C., Ferrari, M., Vicelli, B., Varotto, S., & Vamerali, T. (2019). Morphological changes and expressions of AOX1A, CYP81D8, and putative PFP genes in a large set of commercial maize hybrids under extreme waterlogging. *Frontiers in Plant Science*, 10, 62.

- Qi, D., Wu, Q., & Zhu, J. (2020). Nitrogen and phosphorus losses from paddy fields and the yield of rice with different water and nitrogen management practices. *Scientific reports*, 10(1), 9734.
- Qi, X., Li, Q., Ma, X., Qian, C., Wang, H., Ren, N., ... & Chen, X. (2019). Waterlogging-induced adventitious root formation in cucumber is regulated by ethylene and auxin through reactive oxygen species signalling. *Plant, Cell & Environment*, 42(5), 1458-1470.
- Rahayuningsih, S. E. A., Indradewa, D., Sulistyaningsih, E., & Maas, A. (2017). The tolerance of photosynthesis of some maize cultivars (*Zea mays* L.) to waterlogging at different stages of growth. *International Journal on Advanced Science, Engineering and Information Technology*, 7(4), 1296-1301.
- Ravanbakhsh, M., Sasidharan, R., Voesenek, L. A., Kowalchuk, G. A., & Jousset, A. (2017). ACC deaminase-producing rhizosphere bacteria modulate plant responses to flooding. *Journal of Ecology*, 105(4), 979-986.
- Rupngam, T., Messiga, A. J., & Karam, A. (2023). Phosphorus mobility in heavily manured and waterlogged soil cultivated with ryegrass (*Lolium multiflorum*). *Agronomy*, 13(8), 2168.
- Sairam, R. K., Kumutha, D., Ezhilmathi, K., Deshmukh, P. S., & Srivastava, G. C. (2008). Physiology and biochemistry of waterlogging tolerance in plants. *Biologia plantarum*, 52(3), 401-412.
- Sharma, P., Jha, A. B., Dubey, R. S., & Pessarakli, M. (2012). Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions. *Journal of botany*, 2012(1), 217037.
- Sharma, S., Sharma, J., Soni, V., Kalaji, H. M., & Elsheery, N. I. (2021). Waterlogging tolerance: A review on regulative morpho-physiological homeostasis of crop plants. *Journal of Water and Land Development*, 49(4-6), 16-28.
- Shimamura, S., Yamamoto, R., Nakamura, T., Shimada, S., & Komatsu, S. (2010). Stem hypertrophic lenticels and secondary aerenchyma enable oxygen transport to roots of soybean in flooded soil. *Annals of botany*, 106(2), 277-284.
- Steffens, B., & Rasmussen, A. (2016). The physiology of adventitious roots. *Plant physiology*, 170(2), 603-617.
- Steffens, B., Wang, J., & Sauter, M. (2006). Interactions between ethylene, gibberellin and abscisic acid regulate emergence and growth rate of adventitious roots in deepwater rice. *Planta*, 223(3), 604-612.

- Tong, C., Hill, C. B., Zhou, G., Zhang, X. Q., Jia, Y., & Li, C. (2021). Opportunities for improving waterlogging tolerance in cereal crops—physiological traits and genetic mechanisms. *Plants*, 10(8), 1560.
- Wang, S., Hu, J., Ren, B., Liu, P., Zhao, B., & Zhang, J. (2022). Effects of hydrogen peroxide priming on yield, photosynthetic capacity and chlorophyll fluorescence of waterlogged summer maize. *Frontiers in Plant Science*, 13, 1042920.
- Wang, W., Xiao, Y., Chen, L., & Lin, P. (2007). Leaf anatomical responses to periodical waterlogging in simulated semidiurnal tides in mangrove *Bruguiera gymnorhiza* seedlings. *Aquatic Botany*, 86(3), 223-228.
- Wu, J., Wang, J., Hui, W., Zhao, F., Wang, P., Su, C., & Gong, W. (2022). *Physiology of plant responses to water stress and related genes: A review. Forests*, 13(2), 324.
- Yamauchi, T., Rajhi, I., & Nakazono, M. (2011). Lysigenous aerenchyma formation in maize root is confined to cortical cells by regulation of genes related to generation and scavenging of reactive oxygen species. *Plant signaling & behavior*, 6(5), 759-761.

BÖLÜM 8

Meme Kanserinin Moleküler Alt Tiplerinde Hedefe Yönelik Tedaviler

İdil Çetin¹ & Gizem Akman²

¹ Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Genel Biyoloji Anabilim Dalı,
Orcid: 0000-0002-3961-6422

² Öğr. Gör. Dr., İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Genel Biyoloji Anabilim Dalı,
Orcid: 0000-0003-4301-5862

1. Giriş

1.1. Meme kanserinin küresel önemi

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen ve en fazla ölüme yol açan kanserlerden biridir. 2022 yılı itibarıyla dünya çapında yaklaşık **2,3 milyon yeni vaka** ve **670.000 ölüm** bildirilmiş, bu da meme kanserini kadınlarda kanser kaynaklı ölümlerin başlıca nedeni haline getirmiştir (Siegel vd., 2023; Kim vd., 2025). Yüksek gelirli ülkelerde insidans yüksek ancak mortalite düşükken, düşük ve orta gelirli ülkelerde geç tanı ve sınırlı tedavi erişimi nedeniyle ölüm oranları daha yüksektir (Soerjomataram vd., 2023). İleri yaşta doğum, fiziksel inaktivite ve obezite gibi faktörler küresel artışta rol oynamakta, genç yaş gruplarındaki vakaların artması da dikkat çekmektedir (Londero vd., 2024). Erken tanı ve etkili tedavilerin yaygınlaşması mortaliteyi azaltmada kritik önemdedir.

1.2. Moleküler sınıflandırmanın klinik önemi

Meme kanserinde moleküler sınıflandırma, tümörlerin biyolojik ve genetik özelliklerini tanımlayarak tedavilerin kişiselleştirilmesini sağlamıştır. Perou ve arkadaşlarının (2000), gen ekspresyon profiline dayalı olarak tanımladığı luminal A, luminal B, HER2-pozitif ve triple negatif alt tipler; tümörlerin hormon reseptörü durumu, proliferasyon indeksi (Ki-67) ve HER2 ekspresyon düzeyine göre farklı davranışlar sergilediğini göstermiştir. Bu sınıflandırma sayesinde tedavi seçenekleri daha doğru belirlenebilmekte, ayrıca metastaz ve tedaviye yanıt açısından öngörüler yapılabilmektedir (Nolan vd., 2023; Fan vd., 2023).

1.3. Klasik tedavilerden hedefe yönelik yaklaşımlara geçiş

Klasik tedaviler meme kanseri yönetiminin temelini korumaya devam etse de, son yirmi yılda biyobelirteç ve moleküler hedefli tedaviler klinik pratiği kökten değiştirmiştir. HER2-pozitif hastalarda trastuzumab ile başlayan hedefe yönelik dönem, T-DM1 ve T-DXd gibi ADC'lerle sağkalımın daha da uzamasıyla güçlenmiştir. HR+/HER2-negatif hastalıkta CDK4/6 inhibitörlerinin endokrin tedaviye eklenmesi yeni standart hâline gelmiş, PIK3CA mutasyonlu olgularda alpelisib + fulvestrant kombinasyonu alt grup temelli hedeflemeyi desteklemiştir. Triple negatif alt tipte pembrolizumab + kemoterapi, PD-L1 pozitif hastalarda anlamlı fayda sağlayarak immünoterapinin yerini pekiştirmiştir. Ayrıca genomik imzalar, özellikle TAILORx ile kemoterapi gereksiniminin daha doğru belirlenmesini mümkün kılmıştır. Böylece moleküler sınıflandırma ve biyobelirteçler tedavi seçiminde merkezi rol üstlenmiş; klasik yaklaşımlardan hedefe yönelik stratejilere geçiş sağkalımı belirgin biçimde iyileştirmiştir.

2. Meme Kanserinin Moleküler Alt Tipleri

2.1. Moleküler alt tiplerin tanımlanması

Meme kanserinde moleküler alt tiplerin tanımlanması, Perou ve arkadaşlarının (2000) gen ekspresyon profiline dayalı sınıflamasıyla başlamış; tümörler luminal A, luminal B, HER2-zengin ve bazal-benzeri alt tiplere ayrılmıştır. Sørlie ve arkadaşları (2001), bu sınıflamanın farklı kohortlarda tekrarlanabilir olduğunu ve

klirik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ardından PAM50 testi, 50 genlik paneliyle bu yaklaşımı klirik kullanıma taşımış ve özellikle ER-pozitif hastalarda prognostik değer sağlamıştır (Parker vd., 2009). Ki-67 indeksi, luminal A ve B ayırımında pratik bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır (Cheang vd., 2009). TCGA (2012) projesi ise bu alt tiplerin genomik ve epigenetik temellerini ayrıntılı biçimde ortaya koyarak sınıflamanın biyolojik geçerliliğini güçlendirmiştir. Böylece Perou-Srlie sınıflaması günümüzde moleküler alt tip temelli tedavi yaklaşımlarının temelini oluşturmuştur.

2.2. Luminal A alt tipi: zellikler ve klirik seyir

Luminal A alt tipi, strojen (ER) ve/veya progesteron reseptörü (PR) pozitif, HER2 negatif ve düşük proliferasyon hızı (düşük Ki-67) ile tanımlanan, en iyi prognozlu meme kanseri alt tipidir (Perou vd., 2000; Srlie vd., 2001). Luminal gen imzası ve düşük proliferatif aktivite, ESR1, GATA3 ve FOXA1 gibi luminal transkripsiyon faktörlerinin yüksek ekspresyonu ve PIK3CA mutasyonlarının sık görülmesi tipiktir (Albergaria vd., 2009). Bu biyolojik özellikler, tümörlerin endokrin tedavilere yüksek duyarlılığını açıklamaktadır.

Klinik açıdan, yavaş seyreden ve düşük metastatik potansiyelli bir tümördür. En sık kemik dokuda metastaz görülürken, visseral organ metastazı nadirdir (Wu vd., 2017; Wang vd., 2023). 5 yıllık sağkalım yüksektir ancak geç nüks riski nedeniyle uzun süreli hormon tedavisi önerilmektedir (Pan vd., 2017).

Luminal A alt tipi, genellikle immünohistokimyasal (İHK) yöntemlerle tanımlanmaktadır. Bu tip, ER reseptörü, PR pozitif, HER2 negatif ve Ki-67 proliferasyon indeksi %20'nin altında olan tümörleri kapsamaktadır (Maisonneuve vd., 2014; Cheang vd., 2009). Ancak PAM50 gibi gen ekspresyon temelli testler, daha güvenilir sonuçlar vermesi nedeniyle tercih edilmektedir (Parker vd., 2009). Bunlar sadece alt tip belirlemede değil, aynı zamanda nüks riskinin değerlendirilmesi ve kemoterapiye ihtiyaç duyulup duyulmayacağına karar verilmesinde de önemli klinik bilgiler sağlamaktadır (Prat vd., 2013).

Luminal A alt tipi için, öncelikle endokrin tedavi tercih edilirken, kemoterapi yalnızca yüksek riskli veya endokrin direnci gelişmiş hastalarda uygulanmaktadır.

2.3. Luminal B alt tipi: proliferasyon ve endokrin direnç

Bu tip, ER ve/veya PR pozitif, proliferasyon oranı yüksek (yüksek Ki-67) ve HER2 pozitif veya amplifiye özellik göstermektedir (Srlie vd., 2001; Cheang vd., 2009). Luminal A'ya göre daha agresif, nüks oranı yüksek ve sağkalım süresi kısadır (Prat vd., 2013). Bu tümörler, proliferasyonla ilişkili genlerin aşırı ekspresyonu ile tanımlanır ve PI3K/AKT/mTOR aktivasyonu, TP53 mutasyonu ve azalmış hormon reseptörü duyarlılığı ile ilişkilidir (Parker vd., 2009; Cancer Genome Atlas, 2012).

Luminal B, endokrin tedaviye Luminal A'ya göre daha zayıf yanıt verir; bu nedenle yüksek riskli vakalarda endokrin tedaviye kemoterapi eklenmesi önerilir (Sparano vd., 2018; Kalinsky vd., 2021). Ayrıca HER2 pozitif Luminal B

olgularda anti-HER2 ajanlar sağkalımı artırmaktadır (Slamon vd., 2011; Cortés vd., 2022). Bu alt tipte nüks riski erken dönemde daha yüksektir ve metastazlar sıklıkla kemik ile visseral organlara, özellikle karaciğere yönelmektedir (Li vd., 2016).

Tedavi yaklaşımında aromataz inhibitörleri veya endokrin tedaviler temel oluştururken, CDK4/6 inhibitörleri kombinasyonu özellikle metastatik veya yüksek riskli erken evre hastalarda sağkalımı anlamlı düzeyde uzatmıştır (O’Sullivan vd., 2023).

2.4. HER2-pozitif alt tip: moleküler özellikler ve prognoz

Bu alt tip, meme kanserlerinin %15–20’sini oluşturur ve ERBB2 (HER2) gen amplifikasyonu veya protein aşırı ekspresyonu ile karakterizedir (Slamon vd., 2001; TCGA, 2012). HER2 sinyallemesi RAS/MAPK ve PI3K/AKT yollarını aktive ederek proliferasyon ve metastaz potansiyelini artırır (Moasser, 2007). HER2 aşırı ekspresyonu başlangıçta agresif seyirle ilişkilendirilmiş olsa da, hedefe yönelik tedaviler bu tabloyu önemli ölçüde değiştirmiştir (Slamon vd., 2001; Cortés vd., 2022).

Moleküler düzeyde HER2-pozitif tümörler iki gruptur: hormon reseptörleri negatif olan “HER2-enriched” ve ER pozitif, HER2 amplifiye olan “luminal-HER2”. HER2-enriched tümörlerde proliferasyon belirgin olup, kemoterapi ve anti-HER2 ajanlara duyarlılık yüksektir (Prat vd., 2013; Llombart-Cussac vd., 2017; Georgiou vd., 2025). Luminal-HER2 alt tipinde ise endokrin direnç ve HER2-bağımlı sinyallemenin etkileşimi sonucu karma bir biyoloji görülür; bu grup genellikle kombine anti-HER2 + endokrin tedavi stratejilerinden yarar görmektedir (Carausu vd., 2022; Hasson vd., 2021; Kay vd., 2021).

HER2-pozitif hastalıkta trastuzumab kullanımı, hem metastatik hem adjuvan evrede sağkalımı belirgin artırarak tedavide dönüm noktası olmuştur (Slamon vd., 2001; Piccart-Gebhart vd., 2005). Bunu izleyen ikinci ve üçüncü nesil anti-HER2 ajanlar özellikle metastatik olgularda sağkalım oranlarını daha da uzatmıştır (Verma vd., 2012; Cortés vd., 2022; Hurvitz vd., 2023). Tirosin kinaz inhibitörleri (TKI), santral sinir sistemi metastazı olan hastalarda etkindir (Saura vd., 2020; Murthy vd., 2020).

Klinik olarak HER2-pozitif tümörler yüksek proliferasyon, erken nüks ve karaciğer, akciğer ve beyin metastazı eğilimi ile karakterizedir (Wu vd., 2017). Günümüzde çoklu anti-HER2 tedavi stratejileri ile bu alt tip, agresif ama tedavi edilebilir olarak değerlendirilmektedir. Uygun tedaviyle erken evrede sağkalım oranları %90’ın üzerine çıkabilmektedir.

2.5. Triple Negatif (Bazal Benzeri) Alt Tip: Biyolojik Özellikler ve Klinik Seyir

Triple negatif meme kanseri (TNMK), tüm meme kanseri vakalarının %15–20’sini oluşturur ve ER, PR ve HER2 ekspresyonunun olmamasıyla tanımlanır (Foulkes vd., 2010; Bianchini vd., 2022). Bu alt tip, genellikle bazal benzeri gen ekspresyon profili gösterir; CK5/6 ve EGFR gibi bazal sitokeratinlerin yüksek

düzeyde ekspresyonu, yüksek proliferatif indeks ve sık görülen TP53 mutasyonları ile karakterizedir (Lehmann vd., 2011; The Cancer Genome Atlas, 2012). TNMK heterojen bir grup olup, genomik analizler bu alt tipi bazal benzeri (BL1, BL2), immün modülatör (IM), mezenkimal (M, MSL) ve luminal androjen reseptör pozitif (LAR) gibi alt sınıflara ayırmıştır (Lehmann vd., 2011; Bareche vd., 2018). Bu alt sınıflar, tedavi yanıtı ve biyolojik davranış açısından belirgin farklılıklar göstermektedir.

TNMK, kısa sağkalım süresiyle agresif seyreden bir tümördür. Genellikle akciğer, beyin ve karaciğere metastaz yaparken, kemik tutulumu diğer tiplere göre daha nadirdir (Wu vd., 2017; Yao vd., 2019). Bu alt tipte nükslerin çoğu tanıdan sonraki ilk 3–5 yıl içinde meydana gelirken, uzun dönemde geç nüks riski düşüktür (Reddy vd., 2018).

Moleküler açıdan TNMK; sık görülen BRCA1/2 mutasyonları nedeniyle PARP inhibitörlerine (özellikle HRD+ hastalarda) iyi yanıt verir. Ayrıca yüksek TIL yoğunluğu ve PD-L1 pozitifliği sayesinde, immün kontrol noktası inhibitörleri ile sağkalım avantajı sağlanan "immünjenik" bir alt tiptir (Qi vd., 2022; Tiberi vd., 2025). Güncel araştırmalar, Androjen Reseptör (AR) pozitif TNMK'da anti-androjenlerin ve PI3K/AKT inhibitörlerinin fayda sağladığını göstermektedir. (Ma vd., 2025).

TNMK tedavisinde kemoterapi temel olsa da, immünoterapi ve PARP inhibitörleri sağkalımı belirgin şekilde iyileştirmektedir. Buna rağmen; erken metastaz, direnç ve biyolojik heterojenite nedeniyle halen yönetimi en zorlu klinik alt tiptir.

2.6. Yeni moleküler alt tipler ve genetik imzalar (Claudin-low, Normal-like vb.)

Klasik dört moleküler alt tipin tanımlanmasından sonra yapılan gen ekspresyon ve çok-omikli analizler, meme kanserinin daha karmaşık ve heterojen bir biyolojik yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Turner vd., 2021; Caswell-Jin vd., 2021; Guo vd., 2023). Bu çalışmalar sonucunda, Claudin-low ve Normal-like olmak üzere iki yeni alt tip tanımlanmış ve bunların tümör mikroçevresi, immün yanıt profili ve tedaviye yanıt açısından farklı özellikler taşıdığı belirlenmiştir (Pommier vd., 2020).

Claudin-low alt tipi, adını Claudin 3/4/7 ve E-kaderin (CDH1) genlerinin düşük ekspresyonundan alır. Epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) belirteçlerinin yüksek olduğu, immün hücre infiltrasyonu zengin, kanser kök hücresi benzeri özellikler gösteren fenotiptedir (Prat vd., 2010). Genellikle triple negatif fenotip gösterse de, klasik TNMK'den farklı olarak düşük proliferasyon, yüksek stromal bileşen ve immün yanıt genlerinin aktivasyonu gösterir (Prat vd., 2010; Fougner vd., 2020). Kemoterapiye kısmen duyarlı ancak EMT ve kök hücre fenotipine bağlı tedavi direnci ve nüks eğilimi yüksektir. Bu tümörler için immünoterapi, PI3K/mTOR inhibitörleri ve MEK inhibitörleri gibi hedefe yönelik ajanlar araştırılmaktadır (Pan vd., 2023).

Normal-like alt tipi, gen ekspresyonu açısından normal meme epiteline benzeyen, düşük proliferasyonlu bir tümör grubudur (Prat vd., 2010). Ancak bu alt tipin varlığı tartışmalıdır; bazı çalışmalar bunun stromal kontaminasyona bağlı teknik bir artefakt olabileceğini öne sürmektedir (Parker vd., 2009). Klinik olarak Normal-like tümörlerin genellikle iyi prognozlu olduğu, fakat net bir terapötik hedefe sahip olmadığı bildirilmektedir.

Güncel analizler, Claudin-low fenotipinin bağımsız olarak ortaya çıkabildiğini, klasik sınıflandırmaya ek biyolojik katman sağladığını göstermektedir (Fougner vd., 2020). Stromal ve immün bileşenlerin yüksek oranda olması, tümör mikroçevresi etkileşimlerinin hastalığın gidişatını belirlemedeki önemini vurgulamaktadır.

3. Hedefe Yönelik Tedavilerin Temel Prensipleri

3.1. Hedef molekül seçimi ve biyobelirteçlerin rolü

Hedefe yönelik tedaviler, klasik kemoterapiden farklı olarak tümördeki belirli moleküler değişiklikleri hedef almaktadır. Tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve moleküler alt tiplerin tanımlanmasıyla bu yaklaşım klinik uygulamaya girmiştir (Dienstmann vd., 2017; Bianchini vd., 2016). Meme kanserinde en iyi tanımlanmış terapötik hedefler arasında hormon reseptörleri (ER, PR), HER2 (ERBB2) ile PI3K/AKT/mTOR, CDK4/6 ve PARP gibi sinyal yolları bulunur (André vd., 2019). Bu hedeflerin belirlenmesinde biyobelirteçler rol oynamaktadır. Biyobelirteçlerin varlığı, prognozda da önemli bir yere sahiptir. Örneğin HER2 amplifikasyonu farklı ajanların etkinliğini belirleyen biyobelirteçtir (Cortés vd., 2022). PIK3CA mutasyonu alpelisib yanıtı için; BRCA1/2 mutasyonları ise PARP inhibitörleri için biyobelirteçlerdir (Tutt vd., 2021).

Yeni nesil genomik ve transkriptomik analiz teknolojileri, tümörlerde nadir fakat klinik açıdan anlamlı hedeflerin tanımlanmasına olanak sağlamaktadır. Bu sayede meme kanserinde gen düzeyinde kişiselleştirilmiş tedavi, hem erken evre hem metastatik olgularda uygulanabilir hale gelmiştir (Yin vd., 2024).

3.2. Monoklonal antikorlar, tirozin kinaz inhibitörleri ve CDK4/6 inhibitörleri

Hedefe yönelik ajanlar, genel olarak sinyal iletim yollarını inhibe ederek hücre proliferasyonunu ve tümör büyümesini durdurmaktadır.

Monoklonal antikorlar (mAb): HER2 reseptörünü hedef alarak reseptör dimerizasyonunu engeller ve antitümör immün yanıtı uyarır (Slamon vd., 2001; Swain vd., 2015).

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI): HER2 ve EGFR'ün intraselüler kinaz domenini bloke ederek sinyal iletimini durdurur (Saura vd., 2020; Murthy vd., 2020).

Antikor-ilaç konjugatları (ADC): HER2'ye bağlanarak hücre içine kemoterapötik yük taşır; bu da hedef seçiciliği artırarak toksisiteyi azaltır (Verma vd., 2012; Cortés vd., 2022).

Sinyal yolak inhibitörleri: CDK4/6, PI3K, mTOR ve PARP inhibitörleri, hücre döngüsü kontrolü ve DNA tamir mekanizmalarını hedefleyerek tümör hücrelerinin yaşam döngüsünü durdurur (André vd., 2019; O'Sullivan vd., 2023).

Bu farklı mekanizmalar sayesinde hedefe yönelik tedaviler, sadece tümör hücrelerinin seçici olarak baskılanmasını değil, aynı zamanda tedavi direncinin geciktirilmesini de sağlar.

3.3. Tedavi Direnç Mekanizmaları

Hedefe yönelik tedavilerde en önemli sınırlayıcı faktör, zamanla gelişen primer veya sekonder ilaç direncidir (Holohan vd., 2013). Örneğin HER2-pozitif tümörlerde PIK3CA mutasyonu ve PTEN kaybı, trastuzumab direncine yol açabilmektedir (Sueta vd., 2014). Benzer şekilde, CDK4/6 inhibitörlerine karşı RB1 gen kaybı veya Cyclin E1 amplifikasyonu dirençle ilişkilendirilmiştir (O'Leary vd., 2018).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, tümör heterojenitesi, epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) ve immün mikroçevre etkileşimlerinin de direnç gelişiminde önemli rol oynadığını göstermiştir (Zhang vd., 2022). Bu nedenle hedefe yönelik tedavilerin geleceği, kombinasyon stratejileri ve dinamik biyobelirteç takibi (ör. ctDNA) üzerine yoğunlaşmaktadır.

4. Luminal A ve Luminal B Alt Tiplerinde Hedefe Yönelik Tedaviler

4.1. Endokrin Tedaviler: Tamoksifen, Aromataz İnhibitörleri ve Fulvestrant

Hormon reseptörü pozitif (HR⁺) meme kanserinde endokrin tedavi, östrojenin tümör hücreleri üzerindeki uyarıcı etkisini engelleyerek büyümeyi durdurur. Başlıca ilaçlar tamoksifen, aromataz inhibitörleri (Aİ: anastrozol, letrozol, eksemestan) ve fulvestranttır (Johnston vd., 2018).

Premenopozal hastalarda, östrojen üretimi devam ettiği için tedavi tamoksifen veya Aİ + over fonksiyon baskılanması (OFS) şeklinde uygulanmaktadır. Postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda (ATAC, BIG 1-98), Aİ'lerin tamoksifene göre daha etkili olduğu ve 10 yıllık nüks riskini azalttığı gösterilmiştir (Howell vd., 2005).

Metastatik evrede, Aİ veya fulvestrant tek başına ya da CDK4/6 inhibitörleriyle birlikte kullanılabilir. FALCON çalışmasında fulvestrant 500 mg, anastrozole göre daha uzun progresyonsuz sağkalım sağlamıştır (Robertson vd., 2016).

Direnç gelişen hastalarda ESR1 mutasyonları veya PIK3CA/AKT/PTEN değişiklikleri tedavi seçimini yönlendirmektedir. Elacestrant (oral SERD), ESR1-mutasyonlu olgularda fayda sağlamış (Bardia vd., 2024); alpelisib ve capivasertib

kombinasyonları ise PIK3CA/AKT-mutasyonlu hastalarda etkili bulunmuştur (André vd., 2019; Turner vd., 2023).

4.2. CDK4/6 inhibitörleri (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib)

Hormon reseptörü pozitif (HR⁺) ve HER2-negatif (çoğunlukla Luminal A ve B) meme kanseri alt tiplerinde hücre döngüsünün temel düzenleyicileri olan CDK4 ve CDK6 enzimleri, östrojen reseptör sinyaliyle birlikte tümör hücrelerinin proliferasyonunda önemli rol oynamaktadır. Bu yolun baskılanması, özellikle endokrin tedaviye direnç gelişimini geciktirmekte ve tümör büyümesini yavaşlatmaktadır. Bu mekanizmayı hedefleyen CDK4/6 inhibitörleri son yıllarda bu hastalık grubunda tedavi başarısını önemli ölçüde artırmıştır (Braal vd., 2021).

Ribosiklib, MONALEESA-2 çalışmasında letrozol ile kombine edildiğinde birinci basamak metastatik HR⁺/HER2⁻ hastalarda sağkalımı anlamlı biçimde uzatarak etkinliğini kanıtlamıştır (Hortobagyi vd., 2022). MONALEESA-7 çalışması da premenopozal hastalarda ribosiklib eklenmesinin genel sağkalım oranlarını belirgin artırdığını göstermiştir (Tripathy vd., 2018).

Palbosiklib, PALOMA-2 çalışmasında letrozol ile birlikte progresyonsuz sağkalımı (PFS) anlamlı biçimde uzatmış; ancak genel sağkalım farkı istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Yine de, yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkileri ve toksisite profilinin yönetilebilir olmasından birinci basamakta önemli bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (Slamon vd., 2024).

Abemasiklib, MONARCH-2 çalışmasında fulvestrant ile kombinasyon halinde endokrin tedaviye dirençli hastalarda genel sağkalımı uzatarak sınıf etkisinin kalıcılığını desteklemiştir (Sledge vd., 2020). Ayrıca MONARCH-3 ve güncel analizler, Aİ'lerle birlikte kullanıldığında progresyonsuz sağkalımın uzadığını bildirmiştir (Johnston vd., 2019). Diğer CDK4/6 inhibitörlerine göre sürekli farmakodinamik baskılama sağlamasıyla ve beyin metastazı olan olgularda potansiyel etkinliğiyle de öne çıkmaktadır (Turner vd., 2023).

Erken evre hastalıkta da bu ilaçların etkinliği kanıtlanmıştır. monarchE çalışmasında abemasiklib, yüksek riskli erken evre HR⁺/HER2⁻ hastalarda endokrin tedaviye eklendiğinde invaziv hastalıksız sağkalımı (IDFS) ve uzak nüks oranlarını anlamlı şekilde iyileştirmiştir (Rastogi vd., 2024). Benzer şekilde, NATALEE çalışmasında ribosiklibin evre II–III hastalarda endokrin tedaviye eklenmesiyle nüks riskinde anlamlı azalma elde edilmiştir (Hortobagyi vd., 2025). Bu sonuçlar, CDK4/6 inhibitörlerinin yalnızca metastatik değil, adjuvan tedavide de etkili olduğunu göstermektedir.

Alt tip düzeyinde bakıldığında, Luminal A tümörlerde CDK4/6 inhibitörleri, endokrin tedaviye eklenerek uzun süreli hastalık kontrolü ve yaşam kalitesi avantajı sağlar. Luminal B alt tipinde ise yüksek proliferasyon oranı ve erken nüks riski nedeniyle mutlak tedavi kazanımı daha belirgindir (Turner vd., 2023). Bu veriler, CDK4/6 inhibitörlerinin her iki luminal alt tipte de tedavi stratejisinin temel bileşeni haline geldiğini göstermektedir.

4.3. PI3K/AKT/mTOR yolu inhibitörleri (Alpelisib, Everolimus)

HR⁺/HER2-negatif meme kanserlerinde görülen değişikliklerden biri PI3K/AKT/mTOR yolunun aktivasyonudur. Bu yol, hücre büyümesi, metabolizması ve hayatta kalmasında önemli rol oynamaktadır. PIK3CA mutasyonları, Luminal A ve B tümörlerde yaklaşık %40 oranında görülür ve endokrin tedaviye direnç gelişimiyle ilişkilendirilmektedir (Reinhardt vd., 2022). Bu yolun hedeflenmesi, endokrin dirençli hastalarda önemli bir tedavi stratejisi haline gelmiştir.

Bu yolun ilk olarak hedeflenen basamağı mTOR inhibitörü everolimus olmuştur. BOLERO-2 faz III çalışmasında everolimusun, endokrin tedaviye dirençli postmenopozal HR⁺/HER2⁻ hastalarda eksemestan ile kombinasyonu, progresyonsuz sağkalımı (PFS) uzatmıştır (Piccart vd., 2014). Everolimus, endokrin tedaviye karşı gelişen edinilmiş direnç mekanizmalarını geri çevirebilme özelliğiyle özellikle Luminal B alt tipte klinik olarak daha belirgin fayda sağlamaktadır.

Alpelisib, PI3K p110 α izoformunun selektif bir inhibitörüdür ve PIK3CA mutasyonlu hastalarda endokrin tedaviye direnç gelişimini hedef almaktadır. SOLAR-1 faz III çalışmasında, alpelisib + fulvestrant kombinasyonu, PIK3CA mutasyonlu HR⁺/HER2⁻ metastatik hastalarda plaseboya kıyasla progresyonsuz sağkalımı yükseltmiş ve nüks riskini yaklaşık %35 azaltmıştır (André vd., 2019). Takip eden BYLieve çalışması, daha önce CDK4/6 inhibitörleriyle tedavi görmüş hastalarda da benzer faydanın sürdüğünü göstermiştir. Bu sonuçlar, alpelisibin PI3K-mutasyonlu Luminal A/B alt tiplerde hedefe yönelik tedavi paradigmasının yerleşmesini sağlamıştır (Rugo vd., 2024).

Moleküler düzeyde, PIK3CA mutasyonu pozitifliği, alpelisib için öngörücü (prediktif) biyobelirteç olarak kabul edilirken; mTOR yol aktivasyonu ve endokrin direnç bulguları, everolimus için klinik rasyonel sağlar (Chang vd., 2021; Yi ve Ma, 2017). Her iki ilaç da Luminal B alt tipinde daha belirgin proliferatif aktiviteye sahip tümörlerde etkili olup, Luminal A alt tipinde genellikle CDK4/6 inhibitörleri sonrası direnç geliştiğinde tercih edilmektedir (Turner vd., 2023).

5. HER2 Pozitif Meme Kanserinde Hedefe Yönelik Tedaviler

5.1. HER2'nin hedef olarak önemi

HER2, hücre membranındaki bir tirozin kinaz reseptörünü kodlar ve RAS/MAPK ile PI3K/AKT/mTOR yollarını aktive ederek proliferasyon, farklılaşma ve hayatta kalmayı düzenler. Ayrıca, hücre içi sinyal yollarında meydana gelen PTEN kaybı ya da PIK3CA genindeki mutasyonlar, HER2'ye yönelik tedavilerin etkisini azaltarak ilaç direncinin gelişmesine katkıda bulunabilmektedir (Pan vd., 2024).

5.2. Trastuzumab, Pertuzumab ve diğer monoklonal antikorlar

Trastuzumab, HER2'nin ekstrasellüler domenine bağlanarak reseptör aktivasyonunu inhibe eder, sinyal iletimini durdurur ve ADCC yoluyla immün

yanıtı güçlendirir (Valabrega vd., 2007). Trastuzumab'ın pertuzumab ile birlikte kullanımı, HER2 reseptörünün farklı dimerizasyon bölgelerini hedefleyerek “çift blokaj” etkisi oluşturur. CLEOPATRA faz III çalışmasında, pertuzumab + trastuzumab + dosetaksel kombinasyonu, yalnızca trastuzumab + dosetaksel tedavisine kıyasla progresyonsuz sağkalımı (PFS) ve genel sağkalımı (OS) yükseltmiştir (Swain vd., 2015). Adjuvan ortamda yapılan APHINITY çalışması da pertuzumab eklenmesinin, özellikle lenf nodu pozitif erken evre hastalarda invaziv hastalıksız sağkalımı anlamlı biçimde artırdığını göstermiştir (von Minckwitz vd., 2017). Ayrıca, neoadjuvan tedavi sonrası rezidüel tümörü kalan hastalarda yapılan KATHERINE çalışmasında, trastuzumab emtansine (T-DM1) adjuvan tedavisinin, nüks riskini %50 oranında azalttığı bildirilmiştir (von Minckwitz vd., 2019).

5.3. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler)

HER2-pozitif meme kanserinde TKI'ler, HER2'nin intraselüler kinaz domenini hedefleyerek RAS/MAPK ve PI3K/AKT sinyalini baskılar ve endokrin/antikor temelli tedavilere tamamlayıcı bir seçenek sağlar. İlk kuşak lapatinib (HER2/EGFR çift inhibitörü), ilerlemiş hastalıkta kapesitabin ile birlikte tek başına kapesitabine üstün bulunarak TKI'lerin klinik yerini açmıştır (Geyer vd., 2006). Neratinib adjuvan dönemde ExteNET çalışmasında 1 yıllık kullanım sonrası invaziv hastalıksız sağkalımı anlamlı iyileştirmiş; özellikle hormon reseptör-pozitif (HR+) ve trastuzumab sonrası alt grupta belirgin fayda göstermiştir (Martin vd., 2017). Metastatik hatta ise NALA faz III'te neratinib+kapesitabin, lapatinib+kapesitabine karşı PFS müdahale zamanını uzatmış; santral sinir sistemi (SSS) olaylarını geciktirme sinyali vermiştir (Saura vd., 2020).

5.4. Antikor-ilâç konjugatları (T-DM1, Trastuzumab-Derukstekan)

Antikor-ilâç konjugatları (ADC'ler), antikor seçiciliğiyle sitotoksik ilâçları birleştirip, seçici olarak tümör hücrelerini hedefler. T-DM1, trastuzumabın mikrotübül inhibitörü DM1 ile konjuge formudur. EMILIA faz III çalışmasında, daha önce trastuzumab ve taksan almış metastatik HER2+ hastalarda T-DM1, lapatinib + kapesitabine göre daha uzun progresyonsuz ve genel sağkalım sağlamıştır (Verma vd., 2012). Ayrıca KATHERINE çalışmasında, neoadjuvan tedavi sonrası rezidüel hastalığı kalan erken evre hastalarda adjuvan T-DM1, trastuzumaba kıyasla nüks riskini azaltmıştır (von Minckwitz vd., 2019).

Yeni nesil ajan trastuzumab-derukstekan (T-DXd), daha yüksek ilâç yükü ve bystander etkisi sayesinde heterojen HER2 ekspresyonuna sahip hücrelerde bile etkilidir. DESTINY-Breast03 çalışmasında, T-DXd, T-DM1'e göre PFS'yi yaklaşık dört kat uzatmış ve ölüm riskini azaltmıştır (Cortés vd., 2022). DESTINY-Breast04 çalışması, HER2-low tümörlerde de benzer sonuç göstermiştir (Modi vd., 2022).

6. Triple Negatif Meme Kanserinde (TNMK) Hedefe Yönelik Tedaviler

6.1. TNMK'nin moleküler heterojenitesi

TNMK, östrojen, progesteron ve HER2 reseptörlerinin bulunmadığı bir alt tip olarak tanımlanır; ancak genetik, transkriptomik ve immün özellikler açısından oldukça heterojendir. Lehmann ve arkadaşları gen ekspresyon profiline göre TNMK'yi altı alt tipe ayırmıştır ancak daha sonra yapılan çalışmalarla bu sınıflamayı sadeleştirerek BL1, BL2, M ve LAR olmak üzere dört tümör-özgül alt tipe indirgemıştır (Lehmann vd., 2016). Burstein ve ark. (2015) tarafından yapılan başka bir analizde LAR, mezenkimal (MES), bazal-immün aktif (BLIA) ve bazal-immün baskılanmış (BLIS) alt tipleri tanımlanmıştır.

Genetik olarak TNMK'lerin çoğunda TP53 mutasyonları görülürken, PIK3CA mutasyonları özellikle AR (androjen reseptörü) pozitif LAR alt tipinde daha sık izlenir (Li vd., 2022; Lange vd., 2025). Ayrıca bazı alt tiplerde BRCA1/2 mutasyonları ve DNA onarım kusurları (HRD imzaları) saptanmıştır. Bu farklılıklar, tedaviye verilen yanıtı doğrudan etkiler.

Moleküler heterojenite, TNMK'nin tedavisinde biyobelirteç temelli yaklaşımları önemli kılar. Örneğin, immün aktivitesi yüksek (BLIA/IM) alt tipler immünoterapiye daha duyarlıdır. LAR alt tipinde ise androjen reseptörü ve PI3K/AKT yolu hedef alınabilir. BL1/BL2 alt tiplerinde DNA hasarına duyarlılık nedeniyle platin temelli kemoterapi veya PARP inhibitörleri daha etkili olabilmektedir (Marra vd., 2020; Agelidis vd., 2025).

6.2. PARP inhibitörleri (Olaparib, Talazoparib)

TNMK'nın önemli bir alt grubunda germline BRCA1/2 mutasyonları ve buna bağlı homolog rekombinasyon yetersizliği (HRD) görülür. Bu tümörler, DNA tek zincir kırıklarının onarımında PARP1/2 enzimine daha bağımlı hale gelir. PARP inhibitörleri, hem PARP enzim aktivitesini baskılayarak hem de PARP'ı DNA üzerinde "tuzaklayarak" çift zincir kırıklarının birikmesine yol açar; HR yolu çalışmadığı için bu hasar onarılamaz ve sonuçta sentetik letalite ile tümör hücre ölümü ortaya çıkar (Turk ve Wisinski, 2018; Hopkins vd., 2019; Helleday, 2011). Bu biyolojik zemin nedeniyle PARP inhibitörleri, özellikle BRCA1/2 mutasyonlu TNMK hastalarında hedefe yönelik güçlü bir tedavi seçeneği haline gelmiştir.

Olaparib, germline BRCA mutasyonlu, HER2-negatif metastatik meme kanserinde onay alan ilk PARP inhibitörüdür. Faz III OlympiAD çalışmasında, germline BRCA1/2 mutasyonu taşıyan HER2-negatif (hasta grubunun önemli bir kısmı TNMK) metastatik hastalarda olaparib tek ajanı, tek ajan kemoterapiye kıyasla progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzatmış ve objektif yanıt oranlarını artırmıştır. Uzun dönem analizlerde genel sağkalımda istatistiksel olarak sınırlı ancak klinik açıdan tutarlı bir avantaj ve daha iyi yaşam kalitesi bildirilmiştir (Robson vd., 2017). Erken evre hastalıkta ise OlympiA çalışması, yüksek riskli, HER2-negatif, germline BRCA1/2 mutasyonlu (büyük oranda TNMK) olgularda 1 yıllık adjuvan olaparib tedavisinin invaziv hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalımı anlamlı biçimde iyileştirdiğini göstermiş; bu hasta

grubunda adjuvan oluparib güncel standartlardan biri haline gelmiştir (Tutt vd., 2021).

Talazoparib, güçlü PARP inhibisyonuna ek olarak yüksek PARP “trapping” kapasitesiyle öne çıkan bir ajandır. Faz III EMBRACA çalışmasında, germline BRCA-mutasyonlu, HER2-negatif ilerlemiş veya metastatik meme kanserinde talazoparib, tek ajan kemoterapiye kıyasla daha uzun PFS ve daha yüksek yanıt oranları sağlamıştır (Litton vd., 2018).

Devam eden çalışmalar, PARP inhibitörlerinin immünoterapi, platin temelli kemoterapi veya diğer hedefe yönelik ajanlarla kombinasyonunu; ayrıca BRCA dışı HRD-pozitif TNMK alt tiplerinde kullanımını araştırmaktadır (Turk ve Wisinski, 2018). PARP inhibitörlerinin TNMK’de hem metastatik hem de erken evrede biyobelirteçlere dayalı kişiselleştirilmiş tedavinin temel bir parçası haline geldiğini göstermektedir.

6.3. İmmünoterapiler (PD-1/PD-L1 inhibitörleri)

TNMK’da immünoterapiler, özellikle PD-1/PD-L1 inhibitörleri, tümörün yüksek mutasyon yükü, belirgin tümör-infiltran lenfosit varlığı ve sık görülen PD-L1 ekspresyonu nedeniyle önemli bir hedefe yönelik tedavi seçeneği haline gelmiştir (Schmid vd., 2018). Metastatik hastalıkta faz III KEYNOTE-355 çalışması, pembrolizumab + kemoterapi kombinasyonunun, PD-L1 CPS ≥ 10 olan TNMK hastalarında kemoterapiye kıyasla progresyonsuz ve genel sağkalımı anlamlı biçimde uzattığını göstermiş ve bu alt grup için birinci basamak standartlardan biri haline getirmiştir (Cortés vd., 2022). Benzer şekilde IMpassion130 çalışmasında atezolizumab + nab-paklitaksel, PD-L1 pozitif metastatik TNMK’de progresyonsuz sağkalımı ve klinik olarak anlamlı genel sağkalım avantajını desteklemiş, ancak güncel uygulamada çoğu rehberde pembrolizumab rejimleri daha baskın yer almıştır (Schmid vd., 2018). Erken evre yüksek riskli TNMK’de ise faz III KEYNOTE-522 çalışması, neoadjuvan kemoterapiye eklenen ve cerrahi sonrası adjuvan olarak sürdürülen pembrolizumabın, hem patolojik tam yanıt oranlarını hem de olaysız ve genel sağkalımı anlamlı ölçüde artırdığını göstermiş; böylece PD-L1 durumundan bağımsız olarak bu rejim erken evre yüksek riskli TNMK için standart yaklaşım haline gelmiştir (Schmid vd., 2022).

6.4. EGFR, PI3K, AKT ve MEK yolu inhibitörleri

TNMK, EGFR, PI3K/AKT/mTOR ve MAPK/MEK yollarının sık aktive olduğu agresif bir tümör grubudur. EGFR aşırı ekspresyonu, PIK3CA mutasyonları ve PTEN kaybı gibi değişiklikler tümör büyümesi ve tedavi direncine katkıda bulunur ancak bu yolları hedefleyen ilaçların klinik etkinliği genellikle sınırlıdır (Jacot vd., 2015; Massihnia vd., 2016).

EGFR inhibitörleri TNMK’de yüksek EGFR düzeyine rağmen beklenen başarıyı gösterememiştir. EGFR hedeflemenin ancak diğer sinyal yolu inhibitörleri ile kombinasyon halinde daha etkili olabileceği düşünülmektedir (Ma vd., 2012).

PI3K/AKT/mTOR yolu, TNMK’de en sık bozulan yol olup PI3K veya AKT inhibitörleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Pan-PI3K inhibitörü buparlisib faz II çalışmasında sınırlı etkinlik gösterirken (Garrido-Castro vd., 2020), AKT inhibitörleri, biyobelirteç-pozitif hastalarda daha umut verici sonuçlara sahiptir. LOTUS çalışmasında ipatasertib + paklitaksel, PTEN kaybı veya PIK3CA/AKT1 mutasyonu olan hastalarda progresyonsuz sağkalımı uzatmıştır (Kim vd., 2017). PAKT çalışmasında capivasertib + paklitaksel biyobelirteç-pozitif alt grupta fayda sağlamış olsa da, CAPItello-290 faz III çalışması bu faydayı doğrulayamamıştır (Schmid vd., 2020). Bu da, PI3K/AKT hedeflemesinin alt grup seçimine bağlı olduğunu göstermektedir.

MEK inhibitörleri preklinikte TNMK hücre büyümesini baskılasa da klinikte tek ajan olarak sınırlı etki göstermiştir. Trametinib ve uprosertib kombinasyonu ise metastatik TNMK’de yalnızca düşük yanıtlar sağlamış ve toksisiteyi artırmıştır (Prasath vd., 2025). Bu nedenle MEK inhibisyonunun kombine olarak daha etkili olabileceği düşünülmektedir.

6.5. Geleceğe yönelik hedefler (Hedgehog, Notch, Wnt sinyal yolları)

TNMK, kemoterapi direnci, metastaz ve kanser kök hücresi (CSC) popülasyonlarının artışıyla ilişkili olan Hedgehog (Hh), Notch ve Wnt/ β -katenin gibi gelişimsel sinyal yollarının sık aktive olduğu bir tümör tipidir. Genomik ve transkriptomik analizler, bu yolların CSC’nin korunması, EMT, anjiyogenez ve immün kaçış süreçlerinde kritik rol oynadığını göstermekte ve bu nedenle hedefe yönelik tedaviler için önemli adaylar haline getirmektedir (Talukdar vd., 2023; Lee vd., 2025).

Hedgehog yolu, TNMK’de GLI1 aktivasyonu üzerinden tümör büyümesi ve stromal etkileşimi artırır. Preklinik çalışmalar, Hh baskılanmasının tümör invazyonunu ve kök hücre benzeri hücreleri azalttığını; vismodegib ve sonidegib gibi SMO inhibitörlerinin deneysel modellerde etkili olabildiğini göstermektedir (Habib & O’Shaughnessy, 2016).

Notch yolu, TNMK’de kök hücre yenilenmesi, EMT ve metastaz ile yakından ilişkilidir. Notch ligandlarının aşırı aktivasyonu kötü prognozla bağlantılıdır ve γ -sekretaz inhibitörleri (GSI) Notch aktivitesini baskılayarak CSC popülasyonunu azaltabilir; ancak toksisite ve alt tip heterojenliği klinik başarıyı şu an sınırlamaktadır (Kar vd., 2019).

Wnt/ β -katenin yolu, TNMK’nin metastaz ve kemoterapi direncinde en çok rol oynayan yolaklardadır. Wnt aktivitesinin durdurulması, hem tümör mikroçevresinde hem tümör hücresinde metastazı ve kök hücre fonksiyonlarını baskılayabilir. Bu nedenle porcupine inhibitörleri, Frizzled hedefli antikörler ve tankiraz inhibitörleri klinik değerlendirmede olan yeni nesil ajanlardır (De vd., 2016; Merikhian vd., 2021).

Genel olarak, Hedgehog, Notch ve Wnt yollarını hedefleyen ilaçların çoğu preklinik ve erken faz düzeyinde olup henüz standart tedavi değildir. Ancak TNMK’nin biyolojik heterojenliği düşünüldüğünde, bu yollar biyobelirteç

temelli kombinasyon tedavilerinde önemli bir rol üstlenecektir (Jamdade vd., 2015; Habib ve O'Shaughnessy, 2016).

7. Sonuç ve Değerlendirme

Meme kanserinin moleküler alt tiplere ayrılması, hastalığın biyolojik çeşitliliğini anlamayı kolaylaştırmış ve hedefe yönelik tedavilerin etkin uygulanmasını mümkün kılmıştır. Luminal alt tiplerde endokrin tedaviler ile CDK4/6 ve PI3K/AKT/mTOR inhibitörleri; HER2-pozitif hastalıkta çiftli HER2 blokajı, antikor-ilaç konjugatları ve tirozin kinaz inhibitörleri sağkalımda belirgin kazanımlar sağlamıştır. T-DXd'nin özellikle HER2-low hastalarda gösterdiği üstün etkinlik, hedefe yönelik tedavilerde yeni bir dönemi başlatmıştır.

TNMK ise hedefe yönelik tedavilerin en sınırlı olduğu alt tip olmakla birlikte, PARP inhibitörleri, immünoterapi ve gelişimsel sinyal yollarını hedefleyen yeni ajanlar ile tedavi seçenekleri genişlemektedir. Bununla birlikte direnç mekanizmaları, tümör heterojenitesi ve yan etkiler hâlâ önemli klinik sorunlar olarak varlığını sürdürmektedir.

Gelecekte çoklu biyobelirteç kullanımı, likit biyopsi, moleküler profillem ve yapay zekâ destekli karar sistemleri ile tedavinin daha da kişiselleştirilmesi beklenmektedir. Bu ilerlemeler, her alt tip için daha etkili ve daha güvenli tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Kaynakça

- Albergaria, A., Paredes, J., Sousa, B., Milanezi, F., Carneiro, V., Bastos, J., Costa, S., Vieira, D., Lopes, N., Lam, E. W., Lunet, N., & Schmitt, F. (2009). Expression of FOXA1 and GATA-3 in breast cancer: The prognostic significance in hormone receptor-negative tumours. *Breast Cancer Research*, 11(3), R40. <https://doi.org/10.1186/bcr2327>
- André, F., Ciruelos, E., Rubovszky, G., Campone, M., Loibl, S., Rugo, H. S., Iwata, H., Conte, P., Mayer, I. A., Kaufman, B., Yamashita, T., Lu, Y. S., Inoue, K., Takahashi, M., Pápai, Z., Longin, A. S., Mills, D., Wilke, C., Hirawat, S., Juric, D., ... SOLAR-1 Study Group. (2019). Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 380(20), 1929–1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>
- Bardia, A., Cortés, J., Bidard, F. C., Neven, P., Garcia-Sáenz, J., Aftimos, P., O'Shaughnessy, J., Lu, J., Tonini, G., Scartoni, S., Paoli, A., Binaschi, M., Wasserman, T., & Kaklamani, V. (2024). Elacestrant in ER+, HER2-metastatic breast cancer with ESR1-mutated tumors: Subgroup analyses from the phase III EMERALD trial by prior duration of endocrine therapy plus CDK4/6 inhibitor and in clinical subgroups. *Clinical Cancer Research*, 30(19), 4299–4309. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-1073>
- Bareche, Y., Venet, D., Ignatiadis, M., Aftimos, P., Piccart, M., Rothe, F., & Sotiriou, C. (2018). Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis. *Annals of Oncology*, 29(4), 895–902. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy024>
- Bianchini, G., Balko, J. M., Mayer, I. A., Sanders, M. E., & Gianni, L. (2016). Triple-negative breast cancer: Challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 13(11), 674–690. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.66>
- Bianchini, G., De Angelis, C., Licata, L., & Gianni, L. (2022). Treatment landscape of triple-negative breast cancer—Expanded options, evolving needs. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 19(2), 91–113. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00565-2>
- Braal, C. L., Jongbloed, E. M., Wilting, S. M., Mathijssen, R. H. J., Koolen, S. L. W., & Jager, A. (2021). Inhibiting CDK4/6 in breast cancer with palbociclib, ribociclib, and abemaciclib: Similarities and differences. *Drugs*, 81(3), 317–331. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01461-2>
- Carausu, M., Carton, M., Diéras, V., Petit, T., Guiu, S., Gonçalves, A., Augereau, P., Ferrero, J. M., Levy, C., Ung, M., Desmoulins, I., Debled, M., Bachelot, T., Pistilli, B., Frenel, J. S., Mailliez, A., Chevrot, M., & Cabel, L. (2022). Association of Endocrine Therapy for HR+/ERBB2+ Metastatic Breast

- Cancer With Survival Outcomes. *JAMA network open*, 5(12), e2247154. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.47154>
- Caswell-Jin, J. L., Lorenz, C., & Curtis, C. (2021). Molecular heterogeneity and evolution in breast cancer. *Annual Review of Cancer Biology*, 5, 79–94. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-060220-014137>
- Chang, D. Y., Ma, W. L., & Lu, Y. S. (2021). Role of alpelisib in the treatment of PIK3CA-mutated breast cancer: Patient selection and clinical perspectives. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 17, 193–207. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S251668>
- Cheang, M. C., Chia, S. K., Voduc, D., Gao, D., Leung, S., Snider, J., Watson, M., Davies, S., Bernard, P. S., Parker, J. S., Perou, C. M., Ellis, M. J., & Nielsen, T. O. (2009). Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(10), 736–750. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp082>
- Cortés, J., Rugo, H. S., Cescon, D. W., Im, S. A., Yusof, M. M., Gallardo, C., Lipatov, O., Barrios, C. H., Perez-Garcia, J., Iwata, H., Masuda, N., Torregroza Otero, M., Gokmen, E., Loi, S., Guo, Z., Zhou, X., Karantza, V., Pan, W., Schmid, P., & KEYNOTE-355 Investigators. (2022). Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 387(3), 217–226. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202809>
- Cortés, J., Kim, S. B., Chung, W. P., Im, S. A., Park, Y. H., Hegg, R., Kim, M. H., Tseng, L. M., Petry, V., Chung, C. F., Iwata, H., Hamilton, E., Curigliano, G., Xu, B., Huang, C. S., Kim, J. H., Chiu, J. W. Y., Pedrini, J. L., Lee, C., Liu, Y., ... DESTINY-Breast03 Trial Investigators. (2022). Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 386(12), 1143–1154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>
- De, P., Carlson, J. H., Wu, H., Marcus, A., Leyland-Jones, B., & Dey, N. (2016). Wnt- β -catenin pathway signals metastasis-associated phenotypes in triple-negative breast cancer. *Oncotarget*, 7(28), 43124–43149. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8988>
- Dienstmann, R., Vermeulen, L., Guinney, J., Kopetz, S., Tejpar, S., & Tabernero, J. (2017). Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in metastatic colorectal cancer. *Nature Reviews Cancer*, 17(2), 79–92. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.126>
- Fan, J. H., Zhang, S., Yang, H., Yi, Z. B., Ouyang, Q. C., Yan, M., Wang, X. J., Hu, X. C., Jiang, Z. F., Huang, T., Tong, Z. S., Wang, S. S., Yin, Y. M., Li, H., Yang, R. X., Yang, H. W., Teng, Y. E., Sun, T., Cai, L., Li, H. Y., ... Qiao, Y. L. (2023). Molecular subtypes predict the preferential site of distant metastasis in advanced breast cancer: A nationwide retrospective study.

- Fougner, C., Bergholtz, H., Norum, J. H., & Sørli, T. (2020). Re-definition of claudin-low as a breast cancer phenotype. *Nature Communications*, 11(1), 1787. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15574-5>
- Foulkes, W. D., Smith, I. E., & Reis-Filho, J. S. (2010). Triple-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 363, 1938–1948. <https://doi.org/10.1056/NEJMra100138>
- Garrido-Castro, A. C., Saura, C., Barroso-Sousa, R., Guo, H., Ciruelos, E., Bermejo, B., Gavilá, J., Serra, V., Prat, A., Paré, L., Céliz, P., Villagrasa, P., Li, Y., Savoie, J., Xu, Z., Arteaga, C. L., Krop, I. E., Solit, D. B., Mills, G. B., ... Rodon, J. (2020). Phase 2 study of buparlisib (BKM120), a pan-class I PI3K inhibitor, in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research*, 22(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01354-y>
- Georgiou, A., Spiteri, E. A., Spandidos, D. A., Agelaki, S., & Zoumpourlis, V. (2025). Taking the “low” into consideration: Discussions on redefining HER2 status in breast cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, 23(6), 103. <https://doi.org/10.3892/mco.2025.2898>
- Geyer, C. E., Forster, J., Lindquist, D., Chan, S., Romieu, C. G., Pienkowski, T., Jagiello-Gruszfeld, A., Crown, J., Chan, A., Kaufman, B., Skarlos, D., Campone, M., Davidson, N., Berger, M., Oliva, C., Rubin, S. D., Stein, S., & Cameron, D. (2006). Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*, 355(26), 2733–2743. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa064320>
- Guo, L., Kong, D., Liu, J., Zhan, L., Luo, L., Zheng, W., Zheng, Q., Chen, C., & Sun, S. (2023). Breast cancer heterogeneity and its implication in personalized precision therapy. *Experimental Hematology & Oncology*, 12, 3. <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00363-1>
- Habib, J. G., & O’Shaughnessy, J. A. (2016). The hedgehog pathway in triple-negative breast cancer. *Cancer Medicine*, 5(10), 2989–3006. <https://doi.org/10.1002/cam4.833>
- Hasson, S. P., Brezis, M. R., Shachar, E., Shachar, S. S., Wolf, I., & Sonnenblick, A. (2021). Adjuvant endocrine therapy in HER2-positive breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*, 6(2), 100088. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100088>
- Helleday, T. (2011). The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: Clearing up the misunderstandings. *Molecular Oncology*, 5(4), 387–393. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2011.07.001>

- Holohan, C., Van Schaeybroeck, S., Longley, D. B., & Johnston, P. G. (2013). Cancer drug resistance: An evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*, 13(10), 714–726. <https://doi.org/10.1038/nrc3599>
- Hopkins, T. A., Ainsworth, W. B., Ellis, P. A., Donawho, C. K., DiGiammarino, E. L., Panchal, S. C., Abraham, V. C., Algire, M. A., Shi, Y., Olson, A. M., Johnson, E. F., Wilsbacher, J. L., & Maag, D. (2019). PARP1 trapping by PARP inhibitors drives cytotoxicity in both cancer cells and healthy bone marrow. *Molecular Cancer Research*, 17(2), 409–419. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0138>
- Hortobagyi, G. N., Lacko, A., Sohn, J., Cruz, F., Ruiz Borrego, M., Manikhas, A., Hee Park, Y., Stroyakovskiy, D., Yardley, D. A., Huang, C. S., Fasching, P. A., Crown, J., Bardia, A., Chia, S., Im, S. A., Martin, M., Loi, S., Xu, B., Hurvitz, S., Barrios, C., ... Slamon, D. (2025). A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: Final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Annals of Oncology*, 36(2), 149–157. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.015>
- Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y. S., Sonke, G. S., Hart, L., Campone, M., Petrakova, K., Winer, E. P., Janni, W., Conte, P., Cameron, D. A., André, F., Arteaga, C. L., Zarate, J. P., Chakravarty, A., Taran, T., Le Gac, F., Serra, P., & O'Shaughnessy, J. (2022). Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 386(10), 942–950. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663>
- Howell, A., Cuzick, J., Baum, M., Buzdar, A., Dowsett, M., Forbes, J. F., Hocht-Boes, G., Houghton, J., Locker, G. Y., Tobias, J. S., & ATAC Trialists' Group. (2005). Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *The Lancet*, 365(9453), 60–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17666-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17666-6)
- Jacot, W., Mollevi, C., Fina, F., Lopez-Crapez, E., Martin, P. M., Colombo, P. E., Bibeau, F., Romieu, G., & Lamy, P. J. (2015). High EGFR protein expression and exon 9 PIK3CA mutations are independent prognostic factors in triple negative breast cancers. *BMC Cancer*, 15, 986. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1977-3>
- Jamdade, V. S., Sethi, N., Mundhe, N. A., Kumar, P., Lahkar, M., & Sinha, N. (2015). Therapeutic targets of triple-negative breast cancer: A review. *British Journal of Pharmacology*, 172(17), 4228–4237. <https://doi.org/10.1111/bph.13211>
- Johnston, S., Martin, M., Di Leo, A., Im, S. A., Awada, A., Forrester, T., Frenzel, M., Hardebeck, M. C., Cox, J., Barriga, S., Toi, M., Iwata, H., & Goetz, M. P. (2019). MONARCH 3 final PFS: A randomized study of abemaciclib as

- initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*, 5, 5. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z>
- Johnston, S. J., & Cheung, K.-L. (2018). Endocrine therapy for breast cancer: A model of hormonal manipulation. *Oncology and Therapy*, 6, 141–156. <https://doi.org/10.1007/s40487-018-0062-x>
- Kalinsky, K., Barlow, W. E., Gralow, J. R., Meric-Bernstam, F., Albain, K. S., Hayes, D. F., Lin, N. U., Perez, E. A., Goldstein, L. J., Chia, S. K. L., Dhesy-Thind, S., Rastogi, P., Alba, E., Delaloge, S., Martin, M., Kelly, C. M., Ruiz-Borrego, M., Gil-Gil, M., Arce-Salinas, C. H., Brain, E. G. C., ... Hortobagyi, G. N. (2021). 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 385(25), 2336–2347. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108873>
- Kar, R., Jha, N. K., Jha, S. K., Sharma, A., Dholpuria, S., Asthana, N., Chaurasiya, K., Singh, V. K., Burgee, S., & Nand, P. (2019). A “NOTCH” deeper into the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT). *Genes*, 10(12), 961. <https://doi.org/10.3390/genes10120961>
- Kay, C., Martínez-Pérez, C., Meehan, J., Gray, M., Webber, V., Dixon, J. M., & Turnbull, A. K. (2021). Current trends in the treatment of HR+/HER2+ breast cancer. *Future Oncology*, 17(13), 1665–1681. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0504>
- Kim, J., Harper, A., McCormack, V., Sung, H., Houssami, N., Morgan, E., Mutebi, M., Garvey, G., Soerjomataram, I., & Fidler-Benaoudia, M. M. (2025). Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nature Medicine*, 31(4), 1154–1162. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03502-3>
- Kim, S. B., Dent, R., Im, S. A., Espié, M., Blau, S., Tan, A. R., Isakoff, S. J., Oliveira, M., Saura, C., Wongchenko, M. J., Kapp, A. V., Chan, W. Y., Singel, S. M., Maslyar, D. J., Baselga, J., & LOTUS Investigators. (2017). Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 18(10), 1360–1372. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30450-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30450-3)
- Lee, H., Kim, B., Park, J., Park, S., Yoo, G., Yum, S., Kang, W., Lee, J. M., Youn, H., & Youn, B. (2025). Cancer stem cells: Landscape, challenges and emerging therapeutic innovations. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 248. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02360-2>
- Lehmann, B. D., Bauer, J. A., Chen, X., Sanders, M. E., Chakravarthy, A. B., Shyr, Y., & PiTENpol, J. A. (2011). Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(7), 2750–2767. <https://doi.org/10.1172/JCI45014>

- Li, Z.-H., Hu, P.-H., Tu, J.-H., & Yu, N.-S. (2016). Luminal B breast cancer: Patterns of recurrence and clinical outcome. *Oncotarget*, 7(40), 65024–65033. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11344>
- Litton, J. K., Rugo, H. S., Ettl, J., Hurvitz, S. A., Gonçalves, A., Lee, K. H., Fehrenbacher, L., Yerushalmi, R., Mina, L. A., Martin, M., Roché, H., Im, Y. H., Quek, R. G. W., Markova, D., Tudor, I. C., Hannah, A. L., Eiermann, W., & Blum, J. L. (2018). Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *The New England journal of medicine*, 379(8), 753–763. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905>
- Llombart-Cussac, A., Cortés, J., Paré, L., Galván, P., Bermejo, B., Martínez, N., Vidal, M., Pernas, S., López, R., Muñoz, M., Nuciforo, P., Morales, S., Oliveira, M., de la Peña, L., Peláez, A., & Prat, A. (2017). HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(4), 545–554. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30021-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30021-9)
- Londero, A. P., Bertozzi, S., Xholli, A., Cedolini, C., & Cagnacci, A. (2024). Breast cancer and the steadily increasing maternal age: Are they colliding? *BMC Women's Health*, 24, 286.
- Ma, J., Dong, C., Cao, Y.-Z., & Ma, B.-L. (2023). Dual target of EGFR and mTOR suppresses triple-negative breast cancer cell growth by regulating the phosphorylation of mTOR downstream proteins. *Breast Cancer (Dove Medical Press)*, 15, 11–24. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S390017>
- Ma, L., Xu, H., Wang, C., Hu, Y., Ren, Q., & Yu, S. (2025). Advances of androgen receptor in triple-negative breast cancer from molecular mechanisms to clinical applications. *Discover Oncology*, 16, 1677. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-03431-0>
- Maisonneuve, P., Disalvatore, D., Rotmensz, N., Curigliano, G., Colleoni, M., Dellapasqua, S., Pruneri, G., Mastropasqua, M. G., Luini, A., Bassi, F., Pagani, G., Viale, G., & Goldhirsch, A. (2014). Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast cancer research : BCR*, 16(3), R65. <https://doi.org/10.1186/bcr3679>
- Martin, M., Holmes, F. A., Ejlersen, B., Delaloge, S., Moy, B., Iwata, H., von Minckwitz, G., Chia, S. K. L., Mansi, J., Barrios, C. H., Gnani, M., Tomašević, Z., Denduluri, N., Šeparović, R., Gokmen, E., Bashford, A., Ruiz Borrego, M., Kim, S. B., Jakobsen, E. H., Cicenienė, A., ... ExteNET Study Group (2017). Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-

- blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(12), 1688–1700. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30717-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30717-9)
- Massihnia, D., Galvano, A., Fanale, D., Perez, A., Castiglia, M., Incorvaia, L., Listi, A., Rizzo, S., Cicero, G., Bazan, V., Castorina, S., & Russo, A. (2016). Triple negative breast cancer: shedding light onto the role of pi3k/akt/mTOR pathway. *Oncotarget*, 7(37), 60712–60722. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10858>
- Merikhian, P., Eisavand, M. R., & Farahmand, L. (2021). Triple-negative breast cancer: Understanding Wnt signaling in resistance development in TNBC. *Cancer Cell International*, 21, 419. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02107-3>
- Moasser, M. M. (2007). The oncogene HER2: Its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*, 26(45), 6469–6487. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210477>
- Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., Sohn, J., Vidal, M., Tokunaga, E., Tsurutani, J., Ueno, N. T., Prat, A., Chae, Y. S., Lee, K. S., Niikura, N., Park, Y. H., Xu, B., Wang, X., Gil-Gil, M., Li, W., Pierga, J. Y., Im, S. A., Moore, H. C. F., ... DESTINY-Breast04 Trial Investigators (2022). Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 387(1), 9–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>
- Murthy, R. K., Loi, S., Okines, A., Paplomata, E., Hamilton, E., Hurvitz, S. A., Lin, N. U., Borges, V., Abramson, V., Anders, C., Bedard, P. L., Oliveira, M., Jakobsen, E., Bachelot, T., Shachar, S. S., Müller, V., Braga, S., Duhoux, F. P., Greil, R., Cameron, D., ... Winer, E. P. (2020). Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 382(7), 597–609. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609>
- Nolan, E., Lindeman, G. J., & Visvader, J. E. (2023). Deciphering breast cancer: From biology to the clinic. *Cell*, 186(8), 1708–1728.
- O'Leary, B., Cutts, R. J., Liu, Y., Hrebien, S., Huang, X., Fenwick, K., André, F., Loibl, S., Loi, S., Garcia-Murillas, I., Cristofanilli, M., Huang Bartlett, C., & Turner, N. C. (2018). The Genetic Landscape and Clonal Evolution of Breast Cancer Resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 Trial. *Cancer discovery*, 8(11), 1390–1403. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0264>
- O'Sullivan, C. C., Clarke, R., Goetz, M. P., & Robertson, J. (2023). Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors for treatment of hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer: A review. *JAMA Oncology*, 9(9), 1273–1282.

- Pan, C., Xu, A., Ma, X., Yao, Y., Zhao, Y., Wang, C., & Chen, C. (2023). Research progress of claudin-low breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 13, 1226118. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1226118>
- Pan, H., Gray, R., Braybrooke, J., Davies, C., Taylor, C., McGale, P., Peto, R., Pritchard, K. I., Bergh, J., Dowsett, M., Hayes, D. F., & EBCTCG (2017). 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *The New England journal of medicine*, 377(19), 1836–1846. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>
- Pan, L., Li, J., Xu, Q., Gao, Z., Yang, M., Wu, X., & Li, X. (2024). HER2/PI3K/AKT pathway in HER2-positive breast cancer: A review. *Medicine*, 103(24), e38508. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000038508>
- Parker, J. S., Mullins, M., Cheang, M. C., Leung, S., Voduc, D., Vickery, T., Davies, S., Fauron, C., He, X., Hu, Z., Quackenbush, J. F., Stijleman, I. J., Palazzo, J., Marron, J. S., Nobel, A. B., Mardis, E., Nielsen, T. O., Ellis, M. J., Perou, C. M., & Bernard, P. S. (2009). Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(8), 1160–1167. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.1370>
- Perou, C. M., Sørlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., Pollack, J. R., Ross, D. T., Johnsen, H., Akslen, L. A., Fluge, O., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S. X., Lønning, P. E., Børresen-Dale, A. L., Brown, P. O., & Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747–752.
- Piccart, M., Hortobagyi, G. N., Campone, M., Pritchard, K. I., Lebrun, F., Ito, Y., Noguchi, S., Perez, A., Rugo, H. S., Deleu, I., Burris, H. A., 3rd, Provencher, L., Neven, P., Gnant, M., Shtivelband, M., Wu, C., Fan, J., Feng, W., Taran, T., & Baselga, J. (2014). Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 25(12), 2357–2362. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu456>
- Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Bell, R., Jackisch, C., Cameron, D., Dowsett, M., Barrios, C. H., Steger, G., Huang, C. S., Andersson, M., Inbar, M., Lichinitser, M., Láng, I., Nitz, U., ... Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*, 353(16), 1659–1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306>
- Pommier, R. M., Sanlaville, A., Tonon, L., Kielbassa, J., Thomas, E., Ferrari, A., Sertier, A. S., Hollande, F., Martinez, P., Tissier, A., Morel, A. P., Ouzounova, M., & Puisieux, A. (2020). Comprehensive characterization of

- claudin-low breast tumors reflects the impact of the cell-of-origin on cancer evolution. *Nature communications*, 11(1), 3431. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17249-7>
- Prasath, V., Boutrid, H., Wesolowski, R., Abdel-Rasoul, M., Timmers, C., Lustberg, M., Layman, R. M., Macrae, E., Mrozek, E., Shapiro, C., Glover, K., Vater, M., Budd, G. T., Harris, L., Isaacs, C., Dees, C., Perou, C. M., Johnson, G. L., Poklepovic, A., Chen, H., ... Ramaswamy, B. (2025). Phase II study of MEK inhibitor trametinib alone and in combination with AKT inhibitor GSK2141795/uprosertib in patients with metastatic triple negative breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 210(1), 179–189. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07551-z>
- Prat, A., Cheang, M. C., Martín, M., Parker, J. S., Carrasco, E., Caballero, R., Tyldesley, S., Gelmon, K., Bernard, P. S., Nielsen, T. O., & Perou, C. M. (2013). Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(2), 203–209. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.4134>
- Prat, A., Parker, J. S., Karginova, O., Fan, C., Livasy, C., Herschkowitz, J. I., He, X., & Perou, C. M. (2010). Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Research*, 12(5), R68. <https://doi.org/10.1186/bcr2635>
- Qi, Y., Yan, X., Wang, C., Cao, H., & Liu, G. (2022). Predictive value of PD-L1 expression to the efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1004821. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1004821>
- Rastogi, P., O'Shaughnessy, J., Martin, M., Boyle, F., Cortes, J., Rugo, H. S., Goetz, M. P., Hamilton, E. P., Huang, C. S., Senkus, E., Tryakin, A., Cicin, I., Testa, L., Neven, P., Huober, J., Shao, Z., Wei, R., André, V., Munoz, M., San Antonio, B., ... Johnston, S. (2024). Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 42(9), 987–993. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01994>
- Reddy, S. M., Barcenas, C. H., Sinha, A. K., Hsu, L., Moulder, S. L., Tripathy, D., Hortobagyi, G. N., & Valero, V. (2018). Long-term survival outcomes of triple-receptor negative breast cancer survivors who are disease free at 5 years and relationship with low hormone receptor positivity. *British Journal of Cancer*, 118(1), 17–23. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.379>

- Reinhardt, K., Stückerath, K., Hartung, C., Kaufhold, S., Uleer, C., Hanf, V., Lantzsche, T., Peschel, S., John, J., Pöhler, M., Bauer, M., Bürrig, F. K., Weigert, E., Buchmann, J., Kantelhardt, E. J., Thomssen, C., & Vetter, M. (2022). PIK3CA-mutations in breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 196(3), 483–493. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06637-w>
- Robertson, J. F. R., Bondarenko, I. M., Trishkina, E., Dvorkin, M., Panasci, L., Manikhas, A., Shparyk, Y., Cardona-Huerta, S., Cheung, K. L., Philco-Salas, M. J., Ruiz-Borrego, M., Shao, Z., Noguchi, S., Rowbottom, J., Stuart, M., Grinsted, L. M., Fazal, M., & Ellis, M. J. (2016). Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* (London, England), 388(10063), 2997–3005. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3)
- Robson, M., Im, S. A., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S. M., Masuda, N., Delaloge, S., Li, W., Tung, N., Armstrong, A., Wu, W., Goessl, C., Runswick, S., & Conte, P. (2017). Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *The New England journal of medicine*, 377(6), 523–533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal706450>
- Rugo, H. S., Lerebours, F., Ciruelos, E., Drullinsky, P., Ruiz-Borrego, M., Neven, P., Park, Y. H., Prat, A., Bachelot, T., Juric, D., Turner, N., Sophos, N., Zarate, J. P., Arce, C., Shen, Y. M., Turner, S., Kanakamedala, H., Hsu, W. C., & Chia, S. (2024). Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *The Lancet. Oncology*, 25(12), e629–e638. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00673-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00673-9)
- Saura, C., Oliveira, M., Feng, Y. H., Dai, M. S., Chen, S. W., Hurvitz, S. A., Kim, S. B., Moy, B., Delaloge, S., Gradishar, W., Masuda, N., Palacova, M., Trudeau, M. E., Mattson, J., Yap, Y. S., Hou, M. F., De Laurentiis, M., Yeh, Y. M., Chang, H. T., Yau, T., ... NALA Investigators (2020). Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(27), 3138–3149. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00147>
- Schmid, P., Abraham, J., Chan, S., Wheatley, D., Brunt, A. M., Nemsadze, G., Baird, R. D., Park, Y. H., Hall, P. S., Perren, T., Stein, R. C., Mangel, L., Ferrero, J. M., Phillips, M., Conibear, J., Cortes, J., Foxley, A., de Bruin, E. C., McEwen, R., Stetson, D., ... Turner, N. C. (2020). Capivasertib Plus Paclitaxel Versus Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: The PAKT Trial. *Journal of*

clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 38(5), 423–433. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00368>

- Schmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., Barrios, C. H., Iwata, H., Diéras, V., Hegg, R., Im, S. A., Shaw Wright, G., Henschel, V., Molinero, L., Chui, S. Y., Funke, R., Husain, A., Winer, E. P., Loi, S., Emens, L. A., & IMpassion130 Trial Investigators (2018). Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 379(22), 2108–2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>
- Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., McArthur, H., Pusztai, L., Kümmel, S., Denkert, C., Park, Y. H., Hui, R., Harbeck, N., Takahashi, M., Im, S. A., Untch, M., Fasching, P. A., Mouret-Reynier, M. A., Foukakis, T., Ferreira, M., Cardoso, F., Zhou, X., Karantza, V., ... KEYNOTE-522 Investigators (2024). Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 391(21), 1981–1991. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409932>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: a cancer journal for clinicians*, 73(1), 17–48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- Slamon, D. J., Diéras, V., Rugo, H. S., Harbeck, N., Im, S. A., Gelmon, K. A., Lipatov, O. N., Walshe, J. M., Martin, M., Chavez-MacGregor, M., Bananis, E., Gauthier, E., Lu, D. R., Kim, S., & Finn, R. S. (2024). Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 42(9), 994–1000. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00137>
- Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M., Press, M., Mackey, J., Glaspy, J., Chan, A., Pawlicki, M., Pinter, T., Valero, V., Liu, M.-C., Sauter, G., Von Minckwitz, G., Visco, F., Bee, V., Buyse, M., Bendaahmane, B., ... Crown, J. (2011). Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 365(14), 1273–1283. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0910383>
- Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., Holmes, E., Pegram, M., Baselga, J., & Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England Journal of Medicine*, 344(11), 783–792.
- Sledge, G. W., Jr, Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., Burdaeva, O., Okera, M., Masuda, N., Kaufman, P. A., Koh, H., Grischke, E. M., Conte, P., Lu, Y., Barriga, S., Hurt, K., Frenzel, M., Johnston, S., & Llombart-Cussac, A. (2020). The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized

- Clinical Trial. JAMA oncology, 6(1), 116–124.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>
- Soerjomataram, I., Cabaasag, C., Bardot, A., Fidler-Benaoudia, M. M., Miranda-Filho, A., Ferlay, J., Parkin, D. M., Ranganathan, R., Piñeros, M., Znaor, A., Mery, L., Joko-Fru, Y. W., Dikshit, R., Sankaranarayanan, R., Swaminathan, R., Bray, F., & SURVCAN-3 collaborators (2023). Cancer survival in Africa, central and south America, and Asia (SURVCAN-3): a population-based benchmarking study in 32 countries. *The Lancet. Oncology*, 24(1), 22–32.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00704-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00704-5)
- Sørli, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., Hastie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Thorsen, T., Quist, H., Matese, J. C., Brown, P. O., Botstein, D., Lønning, P. E., & Børresen-Dale, A. L. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(19), 10869–10874.
<https://doi.org/10.1073/pnas.191367098>
- Sparano, J. A., Gray, R. J., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., Hayes, D. F., Geyer, C. E., Jr, Dees, E. C., Goetz, M. P., Olson, J. A., Jr, Lively, T., Badve, S. S., Saphner, T. J., Wagner, L. I., Whelan, T. J., Ellis, M. J., Paik, S., Wood, W. C., Ravdin, P. M., Keane, M. M., ... Sledge, G. W., Jr (2018). Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 379(2), 111–121.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710>
- Sueta, A., Yamamoto, Y., Yamamoto-Ibusuki, M., Hayashi, M., Takeshita, T., Yamamoto, S., & Iwase, H. (2014). An integrative analysis of PIK3CA mutation, PTEN, and INPP4B expression in terms of trastuzumab efficacy in HER2-positive breast cancer. *PLOS ONE*, 9(12), e116054.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116054>
- Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S. B., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., Ciruelos, E., Ferrero, J. M., Schneeweiss, A., Heeson, S., Clark, E., Ross, G., Benyunes, M. C., Cortés, J., & CLEOPATRA Study Group (2015). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*, 372(8), 724–734.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513>
- Talukdar, J., Srivastava, T. P., Sahoo, O. S., Karmakar, A., Rai, A. K., Sarma, A., Gogoi, G., Alqahtani, M. S., Abbas, M., Dhar, R., & Karmakar, S. (2023). Cancer stem cells: Signaling pathways and therapeutic targeting. *MedComm – Oncology*, 2(4). <https://doi.org/10.1002/mog2.62>
- The Cancer Genome Atlas Network. (2012). Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 490(7418), 61–70.
<https://doi.org/10.1038/nature11412>

- Tiberi, E., Parisi, A., Pistelli, M., Savini, A., Galassi, F., Reschini, C., Quintavalle, D., Napoleoni, R., Ferrari, C., & Berardi, R. (2025). Immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Oncology and Therapy*, 13(3), 547–575. <https://doi.org/10.1007/s40487-025-00346-2>
- Tripathy, D., Im, S. A., Colleoni, M., Franke, F., Bardia, A., Harbeck, N., Hurvitz, S. A., Chow, L., Sohn, J., Lee, K. S., Campos-Gomez, S., Villanueva Vazquez, R., Jung, K. H., Babu, K. G., Wheatley-Price, P., De Laurentiis, M., Im, Y. H., Kuemmel, S., El-Saghir, N., Liu, M. C., ... Lu, Y. S. (2018). Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 19(7), 904–915. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4)
- Turk, A. A., & Wisinski, K. B. (2018). PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside. *Cancer*, 124(12), 2498–2506. <https://doi.org/10.1002/cncr.31307>
- Turner, K. M., Yeo, S. K., Holm, T. M., Shaughnessy, E., & Guan, J.-L. (2021). Heterogeneity within molecular subtypes of breast cancer. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, 321(2), C343–C354. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00109.2021>
- Turner, N. C., Oliveira, M., Howell, S. J., Dalenc, F., Cortes, J., Gomez Moreno, H. L., Hu, X., Jhaveri, K., Krivorotko, P., Loibl, S., Morales Murillo, S., Okera, M., Park, Y. H., Sohn, J., Toi, M., Tokunaga, E., Yousef, S., Zhukova, L., de Bruin, E. C., Grinsted, L., ... CAPItello-291 Study Group (2023). Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 388(22), 2058–2070. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214131>
- Tutt, A. N. J., Garber, J. E., Kaufman, B., Viale, G., Fumagalli, D., Rastogi, P., Gelber, R. D., de Azambuja, E., Fielding, A., Balmaña, J., Domchek, S. M., Gelmon, K. A., Hollingsworth, S. J., Korde, L. A., Linderholm, B., Bandos, H., Senkus, E., Suga, J. M., Shao, Z., Pippas, A. W., ... OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators (2021). Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 384(25), 2394–2405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>
- Valabrega, G., Montemurro, F., & Aglietta, M. (2007). Trastuzumab: Mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Annals of Oncology*, 18(6), 977–984. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl475>
- Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I. E., Welslau, M., Baselga, J., Pegram, M., Oh, D. Y., Diéras, V., Guardino, E., Fang, L., Lu, M. W., Olsen, S., Blackwell, K., & EMILIA Study Group (2012). Trastuzumab emtansine for

- HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*, 367(19), 1783–1791. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>
- von Minckwitz, G., Huang, C. S., Mano, M. S., Loibl, S., Mamounas, E. P., Untch, M., Wolmark, N., Rastogi, P., Schneeweiss, A., Redondo, A., Fischer, H. H., Jacot, W., Conlin, A. K., Arce-Salinas, C., Wapnir, I. L., Jackisch, C., DiGiovanna, M. P., Fasching, P. A., Crown, J. P., Wülfing, P., ... KATHERINE Investigators (2019). Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 380(7), 617–628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>
- von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M., Viale, G., Suter, T., Arahmani, A., Rouchet, N., Clark, E., Knott, A., Lang, I., Levy, C., Yardley, D. A., Bines, J., Gelber, R. D., Piccart, M., Baselga, J., & APHINITY Steering Committee and Investigators (2017). Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 377(2), 122–131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>
- Wang, S., Wu, W., Lin, X., Zhang, K. M., Wu, Q., Luo, M., & Zhou, J. (2023). Predictive and prognostic biomarkers of bone metastasis in breast cancer: Current status and future directions. *Cell & Bioscience*, 13, 224. <https://doi.org/10.1186/s13578-023-01171-8>
- Wu, Q., Li, J., Zhu, S., Wu, J., Chen, C., Liu, Q., Wei, W., Zhang, Y., & Sun, S. (2017). Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: A SEER-based study. *Oncotarget*, 8(17), 27990–27996. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15856>
- Yao, Y., Chu, Y., Xu, B., Hu, Q., & Song, Q. (2019). Risk factors for distant metastasis of patients with primary triple-negative breast cancer. *Bioscience Reports*, 39(6), BSR20190288. <https://doi.org/10.1042/BSR20190288>
- Yi, Z., & Ma, F. (2017). Biomarkers of everolimus sensitivity in hormone receptor-positive breast cancer. *Journal of Breast Cancer*, 20(4), 321–326. <https://doi.org/10.4048/jbc.2017.20.4.321>
- Yin, G., Liu, L., Yu, T., Yu, L., Feng, M., Zhou, C., & Wang, X. (2024). Genomic and transcriptomic analysis of breast cancer identifies novel signatures associated with response to neoadjuvant chemotherapy. *Genome Medicine*, 16, 11. <https://doi.org/10.1186/s13073-024-01286-8>
- Zhang, A., Miao, K., Sun, H., & Deng, C.-X. (2022). Tumor heterogeneity reshapes the tumor microenvironment to influence drug resistance. *International Journal of Biological Sciences*, 18(7), 3019–3033. <https://doi.org/10.7150/ijbs.72534>

BÖLÜM 9

Sucul Bitkilerin Organik Gübre Olarak Değerlendirilmesine Genel Bir Bakış

Murat Ardiç¹ & Gökçe Gökçen²

¹ Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 26040 Meşelik, Eskişehir, Türkiye, Orcid: 0000-0001-8734-3038

² Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 26040 Meşelik, Eskişehir, Türkiye
Orcid: 0000-0001-7837-9151

1.GİRİŞ

Suda yetişen bitkiler (hidrofitler), ekolojik işlevleri ve yüksek uyum yetenekleriyle sucul ekosistemlerin temel bileşenleri arasında yer almaktadır. Bu bitkiler emergent (su yüzeyine çıkan), submerged (tamamen su altında bulunan) ve floating (serbest yüzen veya yüzeye bağlı) tiplerinde sınıflandırılmakta olup, bu sınıflandırma ışık kullanımı, gaz değişimi ve besin alımı gibi fizyolojik süreçleri doğrudan etkilemektedir (Rejmánková, 2011; Björn et al., 2022). Hidrofitlerin en dikkat çekici özelliklerinden biri, su ortamındaki azot (N), fosfor (P) ve potasyum (K) gibi temel besin elementlerini yüksek verimle biyokütlelerine aktarabilmeleridir. Özellikle *Eichhornia crassipes*, *Lemna minor* ve *Azolla* türleri, hızlı besin elementi biriktirme kapasiteleriyle öne çıkmaktadır (Tang et al., 2017; Irfan & Alatawi, 2017).

Sulak alan bitkilerinin bu yüksek adaptasyon kapasitesi, onları hem doğal ekosistemlerde hem de tarımsal sistemlerde işlevsel bir bileşen hâline getirmektedir. Sucul ortamlarda hızlı çoğalabilmeleri, geniş alanları kısa sürede kaplayabilmeleri ve yüksek besin alımı gerçekleştirmeleri, bu türleri özellikle organik gübre araştırmalarında ilgi çekici bir biyokütle kaynağına dönüştürmektedir. Ayrıca hidrofitlerin metabolik olarak aktif yapısı, çevresel stres faktörlerine karşı dayanıklılık göstermelerine olanak tanımakta ve farklı iklim koşullarında üretimlerini mümkün kılmaktadır.

Bu bitkilerin yüksek büyüme potansiyeli; ince kutikula yapısı, geniş aerankima dokusu ve suda sürekli bulunan besinlere erişim gibi morfolojik ve fizyolojik uyumlarıyla ilişkilidir. Bazı türlerin biyokütlelerini yalnızca birkaç gün içerisinde iki katına çıkarabildiği bilinmektedir (Jampeetong et al., 2012). Bu durum, hidrofitlerin sürdürülebilir biyokütle kaynağı ve organik gübre hammaddesi olarak önemli bir potansiyel taşıdığını göstermektedir.

Hidrofitler, ekosistem hizmetleri açısından da büyük önem taşımaktadır. Bu bitkiler, sediment stabilizasyonu, oksijen döngüsünün desteklenmesi, su kalitesinin iyileştirilmesi ve sucul canlılara habitat oluşturulması gibi kritik hizmetler sunmaktadır (Lesiv & Polishchuk, 2020). Ayrıca, sucul bitkiler sucul ekosistemlerde kirleticileri ve fazla besin elementlerini tutarak eutrofikasyon riskini azaltabilir ve suyun ekolojik dengede kalmasına katkıda bulunur (Zhu et al., 2020).

Suda yetişen bitkilerin tarımsal uygulamalardaki potansiyeli giderek artmaktadır. Kompost, vermikompost ve sıvı organik gübre üretimi gibi süreçlerde hidrofitler, yüksek besin biriktirme kapasiteleri sayesinde hem bitki besleme hem de toprak verimliliğini artırıcı etkiler gösterir. Bu durum hem fitoremediasyon süreçlerinde hem de organik tarımda kullanılabilirliklerini artırmaktadır (Poveda, 2022; Yatoo et al., 2022).

Son yıllarda hidrofitlerin kullanımı yalnızca geleneksel tarımda değil, entegre tarım sistemlerinde de incelenmektedir. Örneğin, Azolla–pirinç sistemlerinde Azolla, doğal azot kaynağı olarak pirinç bitkisine destek sağlamakta ve kimyasal gübre kullanımını azaltmaktadır. Benzer şekilde, su mercimeği (*Lemna* türleri) entegre akuaponik sistemlerde hem biyokütle üretmekte hem de besin döngüsünü optimize etmektedir (Ocloo et al., 2025). Ayrıca, biyogaz tesislerinden elde edilen digestatın hidrofitlerle birlikte kullanımı, atık yönetimi ve enerji üretimi açısından sürdürülebilir bir model oluşturmaktadır (Sayanthan et al., 2024).

Bu çalışma, hidrofitlerin ekolojik ve fizyolojik özellikleri ile organik gübreye dönüştürülme potansiyellerini ayrıntılı olarak inceleyerek, su bitkilerinin sürdürülebilir tarım ve çevre yönetimindeki önemini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

2. SUDA YETİŞEN BİTKİLERİN EKOLOJİK VE FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Suda yetişen bitkiler (hidrofitler), sucul ekosistemlere uyum sağlamış özel morfolojik ve fizyolojik özellikleriyle ekosistem işleyişinde kritik bir rol oynamaktadır. Hidrofitler, yaşam biçimlerine göre genellikle emergent (su yüzeyine çıkan), submerged (tamamen su altında bulunan) ve floating (serbest yüzen veya yüzeye bağlı) formlar olarak sınıflandırılır (Rejmánková, 2011). Bu sınıflandırma, bitkilerin fotosentez verimliliğini, gaz değişim kapasitelerini ve besin alım stratejilerini belirleyen temel bir çerçeve sunar. Örneğin, submerged türler genellikle düşük ışık koşullarına uyum sağlarken, floating türler güneş ışığını maksimum düzeyde kullanabilir ve hızlı büyüme potansiyeline sahiptir (Song et al., 2009; Chotikarn et al., 2021).

Hidrofitlerin en önemli özelliklerinden biri, su kolonundaki azot (N), fosfor (P), potasyum (K) ve çeşitli mikro elementleri etkin şekilde biriktirebilme yetenekleridir. Yüksek besin elementi birikimi, bu bitkilerin hem doğal ortamlarda ötrofikasyonu azaltmalarına hem de organik gübre hammaddesi olarak kullanılmalarına olanak sağlar. Özellikle *Eichhornia crassipes*, *Lemna minor* ve *Azolla* türleri, kısa süre içerisinde su ortamındaki besinleri hızla biyokütlelerine aktarabilme yetenekleriyle dikkat çeker (Buta et al., 2023). Bu özellik, hidrofitlerin hem çevresel yönetimde hem de tarımsal uygulamalarda çok yönlü olarak kullanılabilmesini sağlar.

Hidrofitlerin hızlı büyüme ve biyokütle üretim kapasitesi, sucul ortamlarda rekabet avantajı sağlar ve tarımsal kullanım için sürdürülebilir bir biyokütle kaynağı oluşturur. İnce kutikula, geniş aerankima dokusu, yüksek fotosentetik etkinlik ve su ortamında sürekli besin erişimi, bu hızlı büyüme dinamiklerinin temelini oluşturur (Zhou et al., 2020).

Hidrofitler su ekosistemlerinde ekolojik dengeyi koruma işlevi görür. Kök sistemleri sedimentin stabilizasyonuna katkıda bulunur, su kolonundaki oksijen

ve besin döngüsünü düzenler ve birçok mikroorganizma, omurgasız ve balık türü için habitat oluşturur (Lesiv & Polishchuk, 2020). Floating türler su yüzeyini kaplayarak ışık geçişini sınırlayabilir ve bu sayede alg patlamalarını engelleyebilir. Sucul bitkiler ortamda biriktirdikleri besin elementleri sayesinde aşırı besin yüküne sahip alanlarda çevresel dengeyi sağlayarak su kalitesinin iyileştirilmesine katkıda bulunur (Zhu et al., 2020).

Bu biyokimyasal ve ekolojik özellikler, suda yetişen bitkileri doğal ekosistemlerde değil, aynı zamanda tarım, organik gübre üretimi ve çevresel yönetim uygulamalarında değerli kılar. Hızlı büyüme, yüksek besin birikimi ve ekosistem işlevlerini destekleyen yapıları sayesinde hidrofitler, çevreye duyarlı ve sürdürülebilir tarım sistemlerinde organik gübre kaynağı olarak kullanılabilir.

3. ORGANİK GÜBRE OLARAK KULLANIMI ARAŞTIRILAN ÖNE ÇIKAN SU BİTKİLERİ

Suda yetişen bitkiler, yüksek biyokütle üretim hızları, besin elementlerini bünyelerinde biriktirme kapasiteleri ve ekosistem işlevlerini destekleyen yapıları sayesinde organik gübre üretiminde önemli bir araştırma alanı hâline gelmiştir. Bu bitkiler hem sucul ortamlardaki besin döngüsünü düzenlemekte hem de hasat edilerek tarımsal üretimde değerlendirilebilecek zengin bir organik materyal kaynağı sunmaktadır. Özellikle azot (N), fosfor (P) ve potasyum (K) gibi makro besin elementlerini yüksek düzeyde biriktirebilmeleri, onları sürdürülebilir ve düşük maliyetli gübre kaynakları arasında öne çıkarmaktadır (Poveda, 2022; Yattoo et al., 2022). Son yıllarda hidrofit temelli organik gübreler hem konvansiyonel hem de organik tarım sistemlerinde giderek daha fazla ilgi görmektedir. Bu ilginin artmasında, sucul bitkilerin çevresel sorunlara yol açmadan hızlı şekilde yenilenebilir bir kaynak sunması ve döngüsel biyolojik üretim modelleri ile uyumlu olmaları etkili olmaktadır.

Eichhornia crassipes (Su Sümbülü), hızlı biyokütle üretimi ile dünyada en çok araştırılan yüzer su bitkilerinden biridir. Tropik ve subtropik iklim bölgelerinde biyokütlesini birkaç gün içinde ikiye katlayabilen bu tür, yüksek azot ve fosfor içeriği sayesinde hem fitoremediasyon çalışmalarında hem de organik gübre üretim süreçlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Su sümbülünün hücresel yapısında geniş aerenkima dokularının bulunması, bitkinin hem yüzeyde kalmasını kolaylaştırmakta hem de su ortamındaki fazla besin elementlerini depolayabilmesine imkân tanımaktadır (Dölle et al., 2021; Monroy-Licht et al., 2024). Kompost, fermente sıvı gübre veya doğrudan yeşil gübre olarak uygulanabilen biyokütlesi, özellikle azot açısından zengin bir kaynak niteliğindedir.

Lemna minor (Küçük Su Mercimeği) ve *Lemna gibba* (Kabarık Su Mercimeği) gibi duckweed türleri, su yüzeyini hızla kaplayabilen ve yüksek protein ile mineral içeriğine sahip minyatür yüzer bitkilerdir. Bu türler kısa sürede yoğun bir biyokütle oluşturabildikleri için organik gübre üretiminde avantaj

sağlar. Ayrıca besin elementi birikim kapasiteleri sucul ortamlarda ötrofikasyonun kontrol altına alınmasına katkıda bulunur. Su mercimekleri yalnızca gübre üretiminde değil, hayvan yemi, atık su arıtımı ve akuatik sistemlerin biyofiltrelenmesinde de önemli bir bileşendir (Velichkova, 2019; Ahmadi & Dursun, 2024). Organik gübre olarak kullanıldıklarında toprağın biyolojik aktivitesini ve su tutma kapasitesini artırdığı bilinmektedir. Ayrıca bu türlerin hızlı yayılma özellikleri, düşük maliyetli biyokütle üretimi açısından onları tarımsal girişimler için oldukça cazip kılmaktadır.

Azolla filiculoides (Azolla – Su Eğreltisi), simbiyotik *Anabaena azollae* siyanobakterisi sayesinde atmosferik azotu bağlayabilen en önemli sucul bitkilerden biridir. Bu özellik, *Azolla* türlerini özellikle pirinç tarımında uzun yıllardır kullanılan doğal bir yeşil gübre kaynağı hâline getirmiştir. *Azolla* biyokütlesi yüksek oranda azot içerdiği için toprakta hem organik madde birikimine katkı sağlamakta hem de mineral gübre kullanımını azaltmaktadır. Ayrıca bitki kısa sürede su yüzeyini kaplayarak yabancı ot gelişimini baskı altına alma potansiyeline sahiptir. Son yıllarda *Azolla*'nın karbon tutma kapasitesi ve toprak mikrobiyal topluluklarını zenginleştirme potansiyeli üzerine yapılan çalışmalar da artmıştır.

Potamogeton türleri (Su Kamışları) ve *Ceratophyllum demersum* (Demir Otu) gibi submerged (tamamen su altında gelişen) türler, su kolonunda ve sedimentte yüksek miktarda mineral depolayabilen yapılarıyla dikkat çeker. Bu türler, fotosentetik etkinlikleri sayesinde oksijen üretimini desteklerken aynı zamanda sediment stabilizasyonuna katkıda bulunur. Organik gübre üretiminde genellikle anaerobik fermentasyon, biyogaz üretimi veya sıvı ekstrakt gübrelerin hazırlanmasında kullanılırlar. Su sütunundaki besin elementlerini filtreleme özellikleri, onları hem çevresel yönetim hem de tarımsal uygulamalar açısından değerli kılar (Bai et al., 2018). Ayrıca bu bitkilerin atık sularındaki ağır metalleri absorbe etme kapasitesi, sürdürülebilir gübre üretimi ile ekosistem restorasyonunu bir arada mümkün kılmaktadır.

Bunlara ek olarak *Hydrilla verticillata* (Sarmaşık Su Otu), *Vallisneria spiralis* (Spiral Vallisneria) ve çeşitli *Myriophyllum* türleri gibi diğer potansiyel su bitkileri de son yıllarda organik gübre üretimi açısından değerlendirilmesi gereken aday türler arasında gösterilmektedir. Bu bitkilerin geniş yaprak yüzeyleri ve hızlı büyüme kapasiteleri, sucul ortamlarda yüksek biyokütle üretimini desteklemekte ve bu biyokütlelerin kompost, fermente gübre ve toprak düzenleyicisi olarak kullanılmasına imkân tanımaktadır (Neve et al., 2009; Li et al., 2023). Ayrıca bu türlerin toprakta mikrobiyal aktiviteyi artırma, organik madde miktarını yükseltme ve bitki gelişimini teşvik eden fitohormon benzeri maddeler üretme potansiyelleri de araştırma konuları arasındadır.

Genel olarak, bu sucul bitkiler doğal ekosistemlerde besin döngüsünün düzenlenmesine, habitat oluşturulmasına ve su kalitesinin iyileştirilmesine

katkıda bulunurken; tarımsal kullanım alanlarında yenilenebilir, sürdürülebilir ve çevre dostu organik gübre kaynakları olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Hidrofit temelli organik gübrelerin hem toprak verimliliğini artırma hem de sentetik gübrelerle bağımlılığı azaltma potansiyeli, bu türlerin gelecekte tarım ve çevre yönetimi açısından stratejik bir kaynak olarak değerlendirilmesini desteklemektedir. Ayrıca ekosistem dostu tarım uygulamalarına olan talebin artması, bu bitkilerin gübre endüstrisinde kullanım alanlarının genişlemesini daha da olası hâle getirmektedir.

4. SU BİTKİLERİNİN ORGANİK GÜBREYE DÖNÜŞTÜRÜLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Suda yetişen bitkiler, yüksek besin elementi birikimi, hızlı biyokütle üretme kapasiteleri ve sulak alanlarda yaygın olarak bulunmaları nedeniyle çeşitli yöntemlerle organik gübreye dönüştürülebilir. Bu süreçler, bitkisel materyalin stabilizasyonunu sağlarken tarımsal uygulamalarda kullanılabilir organik madde ve besin elementi üretimine katkıda bulunur. Su bitkilerinin organik gübre üretiminde değerlendirilmesi hem çevresel sürdürülebilirlik hem de tarımsal verim açısından önemli bir stratejidir (Femeena et al., 2022). Son yıllarda döngüsel biyoekonomi yaklaşımlarının yaygınlaşması, sucul bitkilerin atık yönetimi ve toprak iyileştirme süreçlerinde daha etkin kullanılmasına yönelik araştırmaları artırmıştır.

Kompostlama, hidrofitlerden organik gübre elde etmenin en yaygın yöntemlerinden biridir. Havalandırmalı kompostlama, oksijen varlığında gerçekleşen kontrollü bir süreç olup, mikroorganizmaların bitki materyalini hızla ayrıştırmasını ve organik maddeyi dengeli bir gübre hâline getirmesini sağlar (Samuel et al., 2022). Yığın kompostlama ise daha büyük miktarda biyokütle için uygulanabilir; doğru nem, sıcaklık ve havalandırma koşulları ile besin elementleri korunur ve organik madde açısından zengin kompost elde edilir (Valverde-Orozco et al., 2023). Ayrıca sucul bitkilerin lifli yapısı kompost yapısında havalanmayı artırdığı için ayrışma sürecini olumlu yönde etkileyebilmektedir.

Vermikompost üretimi, sucul bitkilerin toprak solucanları aracılığıyla dönüştürülmesini içerir. Solucanlar, organik materyali parçalayarak bitkisel besin maddelerini kullanılabilir formda stabilize eder ve toprağın su tutma kapasitesini, havalanmasını ve biyolojik çeşitliliğini artırır. Bu yöntem, organik maddeyi zenginleştirdiği gibi toprağın fiziksel ve biyolojik özelliklerini iyileştirmesiyle de bilinir (Yatoo et al., 2022). Son yıllarda su bitkilerinin vermikompost verimini artırmak için diğer tarımsal atıklarla karıştırılarak kullanıldığı hibrit uygulamalar da yaygınlaşmıştır.

Anaerobik fermentasyon, oksijensiz ortamda gerçekleşen bir biyolojik dönüşüm sürecidir ve genellikle biyogaz üretim tesislerinde uygulanır. Suda yetişen bitkiler, anaerobik tanklarda çürütülerek hem enerji üretimine hem de besin elementi açısından zengin bir digestat elde edilmesine katkı sağlar. Bu

yöntem, atık yönetimi ve enerji üretimi entegrasyonu sağladığı için sürdürülebilir tarım uygulamalarında önem taşır (Anacleto et al., 2022; Zielińska & Bułkowska, 2024). Ayrıca fermentasyon sonrası oluşan digestatın toprak düzenleyici olarak değerlendirilmesi, döngüsel kullanım açısından önemli bir avantaj sunar.

Kurutma ve öğütme yöntemleri ise su bitkilerinin doğrudan toz gübre hâline getirilmesini sağlar. Kurutma işlemi, bitki materyalindeki nemi uzaklaştırarak bozulma riskini azaltırken, öğütme biyokütleyi homojen hâle getirir ve depolama ile taşımayı kolaylaştırır. Kurutulmuş materyal, doğrudan toprakta veya sıvı organik gübre üretiminde kullanılabilir ve uzun süreli depolama imkânı sunar (Karam et al., 2016). Bu yöntem özellikle düşük maliyetli, pratik ve küçük ölçekli uygulamalar için avantajlıdır.

Sıvı organik gübre üretimi ise suda yetişen bitkilerin su içinde bekletilip besin elementlerinin çözündürülmesi ile gerçekleşir. Bu yöntem, özellikle hızlı bitki besleme ve hidroponik sistemlerde kullanım için uygundur; çözünmüş besinler bitkiler tarafından doğrudan alınabildiği için bitki büyümesini hızlandırır ve verimi artırır (Phibunwatthanawong & Riddech, 2019). Sıvı gübre üretiminde ekstraksiyon süresi, su sıcaklığı ve bitki türü gibi faktörler besin içeriğini doğrudan etkiler. Ayrıca fermentatif sıvı gübre üretiminde mikroorganizma takviyeleri kullanılarak besin içeriği ve biyolojik aktiviteler daha da artırılabilir.

Bunların yanı sıra, su bitkilerinin organik gübre üretiminde kombine yöntemler de uygulanabilir. Örneğin, kompostlama sonrası elde edilen materyalin kurutulup öğütülmesi veya vermikompost üretimi ile entegre edilmesi, gübrenin hem besin elementi açısından zengin hem de stabil olmasını sağlar. Anaerobik fermentasyon sonrası kalan digestat da kurutularak veya sıvı formda değerlendirilebilir. Bu tür entegrasyon yaklaşımları, kaynak verimliliğini artırırken atık yönetimi ve çevresel sürdürülebilirlik açısından ek avantaj sağlar.

5. SU BİTKİLERİNDEN ELDE EDİLEN ORGANİK GÜBRENİN KİMYASAL VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Suda yetişen bitkilerden elde edilen organik gübreler hem makro hem de mikro besin elementleri açısından zengin içeriğe sahiptir ve tarımsal verimliliği artırıcı özellikler taşır. Makro besin elementleri arasında azot (N), fosfor (P) ve potasyum (K), hidrofit gübrelere en önemli bileşenleridir. Su bitkileri, bulundukları ortamdan bu elementleri hızla biriktirir ve kompost veya sıvı gübre formunda tarımda kullanılabilir hale getirir. Özellikle *Eichhornia crassipes* ve *Azolla filiculoides* türleri, yüksek azot içeriği ile öne çıkar ve bitkisel büyüme için önemli bir kaynak sağlar (Muruganayaki et al., 2019; Zega et al., 2025).

Mikro besin elementleri açısından, su bitkisi tabanlı gübreler magnezyum, demir, çinko, mangan ve bakır gibi elementleri de içerir. Bu elementler, bitki metabolizması ve enzim aktiviteleri için kritik öneme sahiptir ve organik gübre

kullanımında toprak mikrobese aktivitesini destekler (Jakubus & Michalak-Oparowska, 2022). Hidrofitlerin sahip olduğu organik madde ve lignoselülozik yapı, kompostlama ve vermikompost gibi dönüştürme süreçlerinde önemlidir. Lignin ve selüloz oranları, materyalin ayrışma hızını belirler ve gübrenin stabilitesini etkiler. Bu nedenle, C/N oranı sucul bitkilerden elde edilen gübrelerin kalitesini ve kompostlama uygunluğunu belirleyen temel bir parametredir. Genellikle su bitkilerinde C/N oranı, hızlı kompostlama için ideal seviyelere sahiptir (Bohacz, 2019).

Bunun yanı sıra, bazı su bitkileri antioksidan, fenolik ve arker biyoaktif bileşenler açısından da zengindir. Bu bileşenler, bitki ve toprak sağlığını destekleyici özellikler sunar, mikrobiyal aktiviteyi artırır ve organik gübrenin bitkiler üzerinde ek fayda sağlamasına katkıda bulunur (Belhadj et al., 2025). Su bitkilerinden elde edilen gübrelerin bir diğere önemli yönü, sucul ortamlardan uzaklaştırıldıklarında aşırı besin yükünü azaltmalarıdır. Bu durum hem eutrofikasyonun kontrolüne katkı sağlar hem de geri dönüştürülebilir bir biyokütle kaynağı oluşturur. Böylece hidrofitler, yalnızca yüksek besin içerikleriyle değil, ekolojik sürdürülebilirlik açısından da tarımsal üretime çift yönlü fayda sağlayan stratejik bir materyal niteliğı kazanır. Ek olarak, bu gübrelerin düşük ağır metal içerikleri, çevre açısından güvenli kullanımını desteklemekte ve özellikle organik tarım standartlarına uyum açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Genel olarak, su bitkilerinden elde edilen organik gübreler, hem tarımsal verimliliğı artırıcı besin içeriğine sahip hem de toprak sağlığını destekleyen biyokimyasal özellikler açısından avantaj sunar. Bu nedenle, hidrofit tabanlı gübreler sürdürülebilir ve çevre dostu tarım uygulamaları için önemli bir biyolojik kaynak oluşturmaktadır.

6. SU BİTKİSİ TABANLI GÜBRELERİN BİTKİ GELİŞİMİNE ETKİLERİ

Su bitkisi tabanlı organik gübreler hem toprak verimliliğı hem de bitki gelişimi üzerinde önemli etkiler göstermektedir. Bu gübrelerin kullanımının çimlenme ve vejetatif büyüme süreçlerine olan katkıları, çeşitli deneysel çalışmalarda belgelenmiştir (Najar et al., 2015). Bitkilerin çimlenme aşamasında, sucul bitkilerden elde edilen organik gübreler toprakta çözünür besin elementlerinin artmasını sağlayarak tohumların hızlı ve düzenli çimlenmesine katkıda bulunur (Yatoo et al., 2022). Bu besin zenginliğı, özellikle azot ve fosfor açısından zengin materyallerin tohum köklenmesini teşvik etmesiyle ilişkilendirilmiştir (Paterson et al., 2020).

Vejetatif gelişim üzerinde yapılan çalışmalara, su bitkisi tabanlı gübrelerin yaprak alanını, gövde uzunluğunu ve toplam biyokütleyi artırdığını göstermektedir. Bu gübreler hem makro hem de mikro besinleri dengeli biçimde sağladıkları için bitkilerde daha sağlıklı ve hızlı büyüme sağlanmaktadır (Jha,

2021). Su bitkisi tabanlı gübrelerin toprak kültürü ve hidroponik sistemlerde kullanımı da yaygındır. Topraklı sistemlerde organik maddeyi artırarak toprak yapısını iyileştirir ve su tutma kapasitesini yükseltir. Hidroponik sistemlerde ise sıvı formda uygulanan sucul bitki gübreleri, bitkilerin besin çözeltisinden maksimum düzeyde faydalanmasını sağlar (Baldi et al., 2024).

Ayrıca, bu gübreler toprak verimliliği ve mikrobiyal aktiviteyi artırıcı etkiye sahiptir. Organik madde ve biyoaktif bileşenler, toprak mikroorganizmalarının aktivitesini destekler ve besin döngüsünü hızlandırır. Böylece bitki besin elementi alımı iyileşir ve toprağın doğal verimliliği korunur. Son araştırmalar, hidrofüt tabanlı gübrelerin özellikle stres koşullarında yetiştirilen bitkilerde metabolik dayanıklılığı artırabildiğini göstermektedir. Bu durum, su bitkisi kaynaklı organik materyalin bitki fizyolojisi üzerinde yalnızca besleyici değil, aynı zamanda koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Son olarak, su bitkisi tabanlı gübreler, geleneksel organik gübreler ile karşılaştırıldığında, daha hızlı biyokütle dönüşümü, daha yüksek besin elementi içeriği ve çevresel sürdürülebilirlik açısından avantaj sağlamaktadır. Özellikle aşırı gübre kullanımının çevresel etkilerini azaltma ve yenilenebilir kaynak kullanımı açısından hidrofüt gübreler ön plana çıkmaktadır. Ek olarak, sürdürülebilir tarım uygulamalarında bu gübrelerin düşük maliyetli ve yerel olarak üretilbilir olmaları, onları hem ekonomik hem de ekolojik açıdan tercih edilebilir bir seçenek hâline getirmektedir.

7. TARIMSAL VE ÇEVRESEL AÇILARDAN AVANTAJLAR

Su bitkisi tabanlı organik gübreler, yalnızca bitki besleme açısından değil, aynı zamanda tarımsal verimlilik ve çevresel sürdürülebilirlik açısından da önemli avantajlar sunmaktadır. Suda yetişen bitkiler, özellikle fazla azot (N) ve fosfor (P) yükünü su kütlelerinden uzaklaştırarak eutrofikasyonu önlemeye katkıda bulunur. Bu özellik, hem su kalitesinin iyileştirilmesini sağlar hem de tarımsal üretimde daha temiz ve güvenli bir çevre oluşturur (Yu et al., 2019).

Aynı zamanda, sucul bitkilerin kullanımı atık yönetimi ve biyokütle değerlendirme açısından avantajlıdır. Su ekosistemlerinden toplanan bitkisel materyal, kompost, vermikompost veya sıvı gübre gibi ürünlere dönüştürülerek tarımda tekrar kullanılabilir. Bu süreç, biyokütlenin geri kazanımı ve çevresel atık yükünün azaltılmasını sağlar (Yatoo et al., 2025). Ayrıca, bu geri dönüşüm uygulamaları hem belediye atık yönetimi hem de çiftlik bazlı organik atık döngüsüyle entegre edilebildiğinden, çevresel planlama açısından da esnek bir kullanım alanı sunar.

Suda yetişen bitkilerden elde edilen organik gübrelerin kullanımı, sürdürülebilir tarım uygulamalarını destekler. Yenilenebilir biyolojik kaynaklar kullanılarak elde edilen bu gübreler, kimyasal gübre kullanımını azaltabilir ve toprak sağlığını korur. Ayrıca, organik madde açısından zengin gübreler toprak

verimliliğini artırarak uzun vadede tarımsal üretimde sürdürülebilirliği sağlar. Bu tür gübrelerin düzenli kullanımı, toprakların fiziksel yapısını iyileştirerek su infiltrasyonunu ve kök gelişimini de desteklemektedir.

Bu yöntemler karbon ayak izinin azaltılmasına da katkıda bulunur. Suda yetişen bitkilerin biyokütlesi, kimyasal gübre üretimi ve taşınması sırasında ortaya çıkan sera gazı emisyonlarını azaltır. Aynı zamanda, organik gübre üretimi ve kullanımı karbon depolamayı destekleyerek çevresel etkileri minimize eder. Yerelde üretilen bu gübrelerin kullanımı, bölgesel karbon emisyonlarını düşürmenin yanı sıra, çevresel yönetim planlarının uzun vadeli hedefleriyle de uyum göstermektedir.

Ekonomik açıdan değerlendirildiğinde, su bitkisi tabanlı gübreler çiftçiler için maliyet-fayda açısından avantaj sunar. Atık biyokütlenin gübreye dönüştürülmesi, kimyasal gübre maliyetlerini düşürür ve yerel kaynakların etkin kullanımını sağlar. Bu durum, küçük ve orta ölçekli çiftçiler için ekonomik sürdürülebilirliği artıran bir uygulama olarak öne. Ek olarak, yerli ve düşük maliyetli bir üretim modeline dayanması, dışa bağımlılığı azaltarak bölgesel tarım ekonomisinin dayanıklılığını güçlendirir.

Genel olarak, su bitkisi tabanlı organik gübreler, tarımsal verimliliği artırırken çevresel sürdürülebilirliği desteklemekte ve ekonomik açıdan çiftçiler için avantajlar sunmaktadır. Su bitkisi tabanlı organik gübreler hem bitki besleme hem de çevresel sürdürülebilirlik açısından avantaj sağlar.

8. OLASI RİSKLER VE SINIRLILIKLAR

Su bitkisi tabanlı organik gübrelerin kullanımı, birçok avantaj sağlamakla birlikte bazı riskler ve sınırlılıklar da içermektedir. Bu risklerin doğru bir şekilde anlaşılması hem tarımsal verimlilik hem de çevresel ve insan sağlığı açısından güvenli ve etkili uygulamalar için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, hidrofit kaynaklı gübrelerin üretim ve kullanım süreçlerinde düzenli analizlerin yapılması ve uygulamaların dikkatle izlenmesi önerilmektedir. Bu yaklaşımla, olası olumsuz etkilerin önüne geçilerek, sürdürülebilir ve güvenli bir gübreleme sistemi sağlanabilir.

Öncelikle, sucul bitkilerin ağır metal birikimi açısından risk oluşturabileceği unutulmamalıdır. Su kütlelerinde çeşitli kaynaklardan gelen kirleticiler, kurşun, kadmiyum, arsenik gibi toksik metalleri içerebilir ve bu metaller bitki dokularında birikerek kompost veya sıvı gübreye geçebilir. Bu durum, özellikle tarım ürünlerinde insan ve hayvan sağlığı açısından potansiyel bir tehdit teşkil eder (Uddin et al., 2021). Dolayısıyla, gübre üretiminde kullanılacak bitkilerin toplandığı su alanlarının düzenli olarak analiz edilmesi, ağır metal birikiminin kontrol altına alınması açısından büyük önem taşır. Ayrıca, bu kontroller sadece üretim öncesi değil, uzun vadede de periyodik olarak sürdürülmelidir.

Diğer bir önemli konu, yabancı ot ve istilacı türlerin su bitkisi toplama ve gübre üretimi sırasında beraberce taşınabilme olasılığıdır. Özellikle invasif türler, gübre uygulanan tarım alanlarında hızla yayılabilir ve mevcut ekosistem dengesini bozabilir. Bu nedenle, hasat sırasında bitki türlerinin doğru şekilde tanımlanması ve istenmeyen türlerin ayrıştırılması kritik önemdedir. Ayrıca, bu süreçte mekanik ayıklama yöntemlerinin yanında biyolojik veya kimyasal kontrol yöntemlerinin gerektiğinde destekleyici olarak kullanılması, istilacı türlerin yayılma riskini azaltabilir.

Kompostlama aşamasında koku, patojen varlığı ve mikrobiyal dengenin bozulması gibi sorunlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Yetersiz havalandırma, uygun olmayan nem veya sıcaklık koşulları, kötü kokuların oluşmasına ve zararlı mikroorganizmaların çoğalmasına neden olabilir (Ayılara et al., 2020). Bu nedenle kompostlama süreçlerinin kontrollü bir şekilde yürütülmesi, standartlara uygun ekipman ve yöntemlerin kullanılması büyük önem taşır. Ayrıca, hijyenizasyon ve termal işlem gibi uygun sterilizasyon adımlarının uygulanması, patojen riskini önemli ölçüde azaltır ve ürün güvenliğini artırır.

Uygulama dozu ve fitotoksisite de su bitkisi tabanlı gübrelerin kullanımında dikkat edilmesi gereken bir diğer kritik konudur. Fazla miktarda gübre uygulanması, bazı bitkilerde toksik etkilere yol açabilir, topraktaki besin dengesini bozabilir veya istenmeyen çevresel etkiler yaratabilir. Bu nedenle, gübrelerin doğru dozda uygulanması, bitki türüne, yetiştirme ortamına ve iklim koşullarına göre ayarlanmalıdır (Chellemi & Lazarovits, 2002).

9. UYGULAMA ÖRNEKLERİ VE GÜNCEL ARAŞTIRMALAR

Su bitkisi tabanlı organik gübrelerin tarımsal ve çevresel potansiyeli, farklı araştırmalar ve uygulama örnekleri ile desteklenmektedir. Bu çalışmalar, gübrelerin etkili kullanım alanlarını ve sürdürülebilirlik avantajlarını göstermektedir.

DeneySEL çalışmalar, su bitkisi gübrelerinin bitki gelişimi ve toprak sağlığı üzerindeki etkilerini detaylı olarak ortaya koymaktadır. Örneğin, *Eichhornia crassipes* ve *Azolla filiculoides* tabanlı gübrelerin yaprak alanını, kök büyümesini ve toprak mikroorganizma aktivitesini artırdığı bildirilmektedir (Slembrouck et al., 2018; Salihu & Aliero, 2020).

Farklı tarım sistemlerinde kullanım senaryoları, su bitkisi gübrelerinin esnekliğini göstermektedir. Topraklı tarım sistemlerinde organik maddeyi ve besin elementlerini artırırken, hidroponik ve seralarda sıvı gübre formunda doğrudan uygulanabilmektedir.

Özel bir örnek olarak, *Azolla*-pirinç tarım sistemi, sucul bitkilerin azot bağlama kapasitesinden yararlanarak tarımsal verimliliği artırmaktadır. *Azolla*, pirinç tarlalarında doğal azot kaynağı olarak işlev görür ve kimyasal gübre

kullanımını azaltır (Marzouk et al., 2024). Benzer şekilde, su mercimeği (*Lemna türleri*) entegre akuaponik sistemlerde besin çözültisi olarak kullanılabilir. Bu sistemlerde bitkisel besin elementleri balık atıklarından sağlanırken, su mercimeği hem besin döngüsünü optimize eder hem de biyokütle üretir.

Ayrıca, su bitkisi tabanlı gübreler biyogaz üretim sistemleri ile entegre edilebilir. Biyogaz tesislerinden elde edilen digestat, hidrofitlerle zenginleştirilerek hem enerji üretimi hem de organik gübre temini sağlanabilir. Bu yaklaşım, atık yönetimi ve kaynak verimliliğini bir arada optimize eder (Ediviani et al., 2018).

Genel olarak, bu uygulama örnekleri ve güncel araştırmalar, su bitkisi tabanlı gübrelerin tarımsal üretim, çevre koruma ve sürdürülebilir enerji entegrasyonu açısından çok yönlü potansiyelini ortaya koymaktadır.

10. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Su bitkisi tabanlı organik gübreler hem tarımsal üretim hem de çevresel sürdürülebilirlik açısından önemli potansiyel sunmaktadır. Bu bitkilerin hızlı biyokütle üretimi, yüksek besin elementi içeriği ve ekosistem hizmetlerine sağladıkları katkılar, gelecekteki tarımsal ve endüstriyel uygulamalar için temel bir fırsat alanı oluşturmaktadır.

Genel olarak, su bitkisi gübreleri bitki gelişimini destekleyici, toprak verimliliğini artırıcı ve çevresel atık yönetimini optimize edici bir role sahiptir.

Uygulama potansiyeli hem geleneksel tarım sistemlerinde hem de hidroponik ve entegre akuaponik sistemlerde görülmektedir. Ancak, güvenli ve etkili kullanım için ağır metal birikimi, fitotoksites ve yasal düzenlemeler gibi riskler dikkate alınmalıdır.

Biyoeкономи ve döngüsel tarım perspektifinde, su bitkileri, biyokütle ve besin elementlerinin sürekli olarak geri kazanılmasını sağlayarak sürdürülebilir üretim modellerine katkıda bulunur. Ayrıca, genetik ıslah çalışmaları ile yüksek besin içerikli su bitkilerinin geliştirilmesi hem organik gübre kalitesini hem de biyokütle verimliliğini artırma potansiyeli taşımaktadır.

Su bitkisi tabanlı gübrelerin endüstriyel ölçekte üretim potansiyeli, modern kompost, vermikompost ve sıvı gübre teknolojileri sayesinde giderek artmaktadır. Bu durum, büyük ölçekli tarım işletmeleri ve entegre biyogaz tesisleri için sürdürülebilir bir kaynak sağlamaktadır.

Son olarak, iklim değişikliği bağlamında, sucul bitkilerden elde edilen organik gübreler yeni fırsatlar sunmaktadır. Su bitkileri, karbon depolama kapasitesi, sera gazı emisyonlarının azaltılması ve besin döngülerinin optimize edilmesi açısından iklim dostu tarım uygulamalarını desteklemektedir.

Genel olarak, su bitkisi tabanlı organik gübreler, tarımsal verimlilik, çevresel sürdürülebilirlik ve ekonomik etkinlik açısından entegre     mler sunmakta ve gelecekteki araştırmalar için zengin bir potansiyel alan olu tırmaktadır.

KAYNAKÇA

- Ahmadi, A. W., & Dursun, S. (2024). Assessing the efficiency and role of duckweed (*Lemna Minor*) in the removal of pollutants from wastewater treatment plant secondary clarifier tanks: A comprehensive review. *Central Asian Journal of Water Research*, 10(1), 115-125.
- Anacleto, T. M., Oliveira, H. R., da Silva, C. F. C., Calegari, R. P., Rocha, M. E., Figueira, T. A., ... & Prast, A. E. (2022). Anaerobic digestion as a tool to reduce anthropogenic impacts on aquatic ecosystems. *Oecologia Australis*, 26(2), 169-186.
- Ayilara, M. S., Olanrewaju, O. S., Babalola, O. O., & Odeyemi, O. (2020). Waste management through composting: Challenges and potentials. *Sustainability*, 12(11), 4456.
- Bai, L., Liu, X. L., Hu, J., Li, J., Wang, Z. L., Han, G., ... & Liu, C. Q. (2018). Heavy metal accumulation in common aquatic plants in rivers and lakes in the Taihu Basin. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(12), 2857.
- Baldi, A., Verdi, L., Piacenti, L., & Lenzi, A. (2024). From waste to resource: use of *Lemna minor* L. as unconventional fertilizer for lettuce (*Lactuca sativa* L.). *Horticulturae*, 11(1), 20.
- Belhadj, R. N., Mellinas, C., Jiménez, A., Bordehore, C., & Garrigós, M. C. (2025). Characterization of invasive aquatic plant *Egeria densa*: A sustainable potential source of bioactive compounds within the circular bio-economy. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 44, 101922.
- Björn, L. O., Middleton, B. A., Germ, M., & Gaberščik, A. (2022). Ventilation systems in wetland plant species. *Diversity*, 14(7), 517.
- Bohacz, J. (2019). Composts and water extracts of lignocellulosic composts in the aspect of fertilization, humus-forming, sanitary, phytosanitary and phytotoxicity value assessment. *Waste and Biomass Valorization*, 10(10), 2837-2850.
- Buta, E., Borşan, I. L., Omotă, M., Trif, E. B., Bunea, C. I., Mocan, A., ... & Nicolescu, A. (2023). Comparative phytoremediation potential of *Eichhornia crassipes*, *Lemna minor*, and *Pistia stratiotes* in two treatment facilities in Cluj County, Romania. *Horticulturae*, 9(4), 503.
- Chellemi, D. O., & Lazarovits, G. (2002, December). Effect of organic fertilizer applications on growth, yield and pests of vegetable crops. In *Proceedings of the Florida State Horticultural Society* (Vol. 115, pp. 315-321).
- Chotikarn, P., Kaewchana, P., Roekngandee, P., Pramneechote, P., Prathep, A., & Sinutok, S. (2021). Combined effects of warming and shading on growth and

- photosynthetic performance of submerged macrophytes from Songkhla Lagoon, Thailand. *Appl. Ecol. Environ. Res.*, 19, 2575-2592.
- Ediviani, W., Priadi, C. R., & Moersidik, S. S. (2018, May). Nutrient uptake from liquid digestate using ornamental aquatic macrophytes (*Canna indica*, *Iris pseudacorus*, *Typha latifolia*) in a constructed wetland system. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1022, p. 012052). IOP Publishing.
- Femeena, P. V., House, G. R., & Brennan, R. A. (2022). Creating a circular nitrogen bioeconomy in agricultural systems through nutrient recovery and upcycling by microalgae and duckweed: Past efforts and future trends. *Journal of the ASABE*, 65(2), 327-346.
- Irfan, S., & AlAtawi, A. (2017). *Eichhorhria crassipes* (Mart.) Solms. Application of macrophyte in heavy metals removal. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 11(4), 1737-1748.
- Jakubus, M., & Michalak-Oparowska, W. (2022). Valorization of quality of vermicomposts and composts using various parameters. *Agriculture*, 12(2), 293.
- Jampeatong, A., Brix, H., & Kantawanichkul, S. (2012). Effects of inorganic nitrogen forms on growth, morphology, nitrogen uptake capacity and nutrient allocation of four tropical aquatic macrophytes (*Salvinia cucullata*, *Ipomoea aquatica*, *Cyperus involucratus* and *Vetiveria zizanioides*). *Aquatic Botany*, 97(1), 10-16.
- Jha, Y. (2021). Macrophytes as a potential tool for crop production by providing nutrient as well as protection against common phyto pathogen. *Highlights in BioScience*, 4.
- Karam, M. C., Petit, J., Zimmer, D., Djantou, E. B., & Scher, J. (2016). Effects of drying and grinding in production of fruit and vegetable powders: A review. *Journal of Food Engineering*, 188, 32-49.
- Lesiv, M. S., Polishchuk, A. I., & Antonyak, H. L. (2020). Aquatic macrophytes: ecological features and functions. *Studia Biologica*, 14(2), 79-94.
- Li, Y., Song, Y., Zhang, J., & Wan, Y. (2023). phytoremediation competence of composite heavy-metal-contaminated sediments by intercropping *Myriophyllum spicatum* L. with two species of plants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(4), 3185.
- Marzouk, S. H., Semoka, J. M., Amuri, N. A., & Tindwa, H. J. (2024). Rice straw incorporation and *Azolla* application improves agronomic nitrogen-use-efficiency and rice grain yields in paddy fields. *Frontiers in Soil Science*, 4, 1378065.
- Monroy-Licht, A., Carranza-Lopez, L., De la Parra-Guerra, A. C., & Acevedo-Barrios, R. (2024). Unlocking the potential of *Eichhornia crassipes* for

wastewater treatment: phytoremediation of aquatic pollutants, a strategy for advancing Sustainable Development Goal-06 clean water. *Environmental Science and Pollution Research*, 31(31), 43561-43582.

- Muruganayaki, S., Jayachitra, A., & Jothumani, S. (2019). Soil Fertility as Influenced by K Enriched Azolla. *Asian*.
- Najar, I. A., Khan, A. B., & Hai, A. (2015). Effect of macrophyte vermicompost on growth and productivity of brinjal (*Solanum melongena*) under field conditions. *International Journal of Recycling of Organic Waste in Agriculture*, 4(2), 73-83.
- Neve, C., Ancion, P. Y., Thai, H. H. T., Khanh, T. P., Chiang, C. N., & Dufey, J. E. (2009). Fertilization capacity of aquatic plants used as soil amendments in the coastal sandy area of Central Vietnam. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 40(17-18), 2658-2672.
- Ocloo, X. S., Mbaye, M., Counta, A. S. D. T. M., Vazquez-Prokopec, G. M., Jouanard, N., Seck, M., ... & Civitello, D. J. (2025). Urea-ka: replacing inorganic nitrogen fertilizer with *Azolla pinnata* maintains rice yields with reduced input costs in the Senegal River Valley. *International Journal of Agricultural Sustainability*, 23(1), 2469325.
- Paterson, J. B., Camargo-Valero, M. A., & Baker, A. (2020). Uncoupling growth from phosphorus uptake in *Lemna*: Implications for use of duckweed in wastewater remediation and P recovery in temperate climates. *Food and Energy Security*, 9(4), e244.
- Phibunwatthanawong, T., & Riddech, N. (2019). Liquid organic fertilizer production for growing vegetables under hydroponic condition. *International Journal of Recycling of Organic Waste in Agriculture*, 8(4), 369-380.
- Poveda, J. (2022). The use of freshwater macrophytes as a resource in sustainable agriculture. *Journal of Cleaner Production*, 369, 133247.
- Rejmankova, E. (2011). The role of macrophytes in wetland ecosystems. *Journal of Ecology and Environment*, 34(4), 333-345.
- Salihu, I. A., & Aliero, A. A. (2020). Influence of water hyacinth (*Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms) and cow dung on soil chemical properties and growth of okra (*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench). *Journal of Plant Development*, 27(1), 137-149.
- Samuel, P. R. D. S., Waskow, R. P., Kanno, R., & Tubino, R. M. C. (2022). Water hyacinth composting as a waste management strategy: a systematic review. *Revista AIDIS de ingeniería y ciencias ambientales [recurso electrónico]*. Coyoacán, México. Vol. 15, n. 2 (ago. 2022), p. 714-729.

- Sayanthan, S., Hasan, H. A., & Abdullah, S. R. S. (2024). Floating aquatic macrophytes in wastewater treatment: Toward a circular economy. *Water*, 16(6), 870.
- Slembrouck, J., Samsudin, R., Pantjara, B., Sihabuddin, A., Legendre, M., & Caruso, D. (2018). Choosing floating macrophytes for ecological intensification of small-scale fish farming in tropical areas: a methodological approach. *Aquatic Living Resources*, 31, 30.
- Tang, Y., Harpenslager, S. F., van Kempen, M. M., Verbaarschot, E. J., Loeffen, L. M., Roelofs, J. G., ... & Lamers, L. P. (2017). Aquatic macrophytes can be used for wastewater polishing but not for purification in constructed wetlands. *Biogeosciences*, 14(4), 755-766.
- Tong, J., Wang, Q., & Dölle, K. (2021). Water hyacinths (*Eichhornia crassipes*)—application for secondary wastewater treatment and biomass production. *Journal of Advances in Biology & Biotechnology*, 24(1), 52-61.
- Uddin, M. M., Zakeel, M. C. M., Zavahir, J. S., Marikar, F. M., & Jahan, I. (2021). Heavy metal accumulation in rice and aquatic plants used as human food: A general review. *Toxics*, 9(12), 360.
- Valverde-Orozco, V., Gavilanes-Terán, I., Idrovo-Novillo, J., Carrera-Beltrán, L., Basantes-Cascante, C., Bustamante, M. A., & Paredes, C. (2023). Agronomic, economic and environmental comparative of different aeration systems for on-farm composting. *Agronomy*, 13(3), 929.
- Velichkova, K. (2019, February). Bioconcentration efficiency of *Lemna minor* L. and *Lemna gibba* L. for trace metals in three southeastern Bulgarian water reservoirs. In *Anales de Biología* (No. 41, pp. 5-10). Servicio de Publicaciones de la Universidad de Murcia.
- Yatoo, A. M., Bhat, S. A., Ali, M. N., Baba, Z. A., & Zaheen, Z. (2022). Production of nutrient-enriched vermicompost from aquatic macrophytes supplemented with kitchen waste: Assessment of nutrient changes, phytotoxicity, and earthworm biodynamics. *Agronomy*, 12(6), 1303.
- Yatoo, A. M., Suthar, S., Elrys, A. S., Ali, M. N., & Hussain, S. (2025). Management of Aquatic Macrophytes by Vermicomposting: A Green Technology for Organic Resource Management, Nutrient Recovery, and Agricultural Sustainability. *Journal of Soil Science and Plant Nutrition*, 25(1), 1643-1660.
- Yu, S., Miao, C., Song, H., Huang, Y., Chen, W., & He, X. (2019). Efficiency of nitrogen and phosphorus removal by six macrophytes from eutrophic water. *International journal of phytoremediation*, 21(7), 643-651.
- Yu-zhi, S., Wei, C., & Bo-qiang, Q. (2009). Photosynthetic fluorescence characteristics of floating-leaved and submersed macrophytes commonly found in Taihu Lake. *Chinese Journal of Applied Ecology/Yingyong Shengtai Xuebao*, 20(3).

- Zega, I. C., Mendrofa, Y. T., Mendrofa, E., & Ndraha, A. B. (2025). Pemanfaatan Eceng Gondok (*Eichhornia Crassipes*) dalam Meningkatkan Kesuburan Tanah. *Flora: Jurnal Kajian Ilmu Pertanian dan Perkebunan*, 2(1), 160-167.
- Zhou, J. M., Jiang, Z. C., Qin, X. Q., Zhang, L. K., Huang, Q. B., Xu, G. L., & Dionysiou, D. D. (2020). Efficiency of Pb, Zn, Cd, and Mn removal from karst water by *Eichhornia crassipes*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(15), 5329.
- Zhu, K., Wu, Y., Li, C., Xu, J., & Zhang, M. (2020). Ecosystem-based restoration to mitigate eutrophication: A case study in a shallow lake. *Water*, 12(8), 2141.
- Zielińska, M., & Bułkowska, K. (2024). Sustainable Management and Advanced Nutrient Recovery from Biogas Energy Sector Effluents. *Energies*, 17(15), 3705.

BÖLÜM 10

Ani Hava Değişimlerinin Bitkiler Üzerine Etkileri

Murat Ardiç¹ & Gökçe Gökçen²

¹ Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 26040 Meşelik, Eskişehir, Türkiye, Orcid: 0000-0001-8734-3038

² Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 26040 Meşelik, Eskişehir, Türkiye Orcid: 0000-0001-7837-9151

1. GİRİŞ

İklim değışikliği ve bunun yansımalarını artarak hissettiğimiz bu günlerde sadece kısa vadede değil uzun vadede etkiler dünyamızda var olan her canlıya ve çevreye etki etmekte ve değışimi zorunlu hale getirmektedir. İklim değışikliği, sıcaklık, yağış, rüzgâr ve nem gibi atmosferik öğelerde kalıcı değışimler yaratmakta ve ekstrem hava olaylarının sıklığını artırmaktadır. Bu ani dalgalanmalar, bitkilerde fizyolojik ve morfolojik stres oluşturur. Ani sıcaklık düşüşleri genç sürgün ve çiçek tomurcuklarını etkilerken; don olayları, çiçeklenme ve meyve bağlama döneminde ürün kaybına yol açarken; aşırı sıcaklık ve kuraklık, fotosentez, solunum ve su dengesi üzerinde olumsuz etkiler yaratır (Qiao vd., 2024; Lipiec vd., 2013). Ani ısınmalar ve kuraklık; su stresi ile fotosentez bozukluklarına yol açabilirken, ani yağış ve sel ise kök çürümesi ve besin kayıplarına neden olabilmektedir (Ngasoh vd., 2019). Kuraklık veya ani yağışlar, toprak, su dengesini bozarak besin alımını sınırlar. Ani hava değışimi, kısa sürede gerçekleşen sıcaklık, nem, yağış veya rüzgâr değışimlerini ifade eder (Arunima ve Nair, 2024). Ani hava değışimleri, tarım ve ekosistemler açısından kritik öneme sahiptir. Bu dalgalanmalar, iklim değışikliği ile artmakta ve bitkisel üretim ile ekosistemler üzerinde baskı oluşturmaktadır (Rao, 2016; Sundarrajan vd., 2025).

2. ANİ HAVA DEĞİŞİMLERİNİN BİTKİLER ÜZERİNDEKİ ÇOK YÖNLÜ STRES ETKİLERİ

Ani hava değışimleri, kısa sürede gerçekleşen meteorolojik dalgalanmalar olup bitkilerde hem fizyolojik hem de ekolojik düzeyde stres oluşturur. Bu değışimler, bitkilerin stres tolerans mekanizmalarını zorlayarak büyüme, gelişme ve verimde önemli kayıplara yol açabilir. Başlıca ani hava olayları; sıcaklık artış ve düşüşleri, ani kuraklık, yağış, rüzgâr, fırtına, nem, buhar basıncı değışimleridir. Özellikle nem dalgalanmaları ile değışen ortam faktörleri, patojen gelişimini artırarak bitkilerde dolaylı biyotik stres oluşumunu arttırmaktadır (Leisner vd., 2023).

Ani sıcaklık düşüşleri, genç sürgünler ve tomurcuklarda don hasarına, membran bozulmalarına ve fotosentetik aktivitede düşüşe neden olur. Bitkiler antioksidan sistemlerini ve osmotik uyum mekanizmalarını devreye soksa da şiddetli donlar ciddi verim kayıpları yaratabilir. Buna karşılık ani sıcaklık artışları, stomaların kapanması, su stresi, protein denatürasyonu ve reaktif oksijen türlerinin birikimi gibi olumsuzluklar oluşturarak büyüme ve ürün kalitesini düşürür (Baek ve Skinner, 2012).

Kuraklık, köklerde su eksikliğine; ani şiddetli yağışlar ise kök çürümesi ve besin yıkanmasına yol açar. Bitkiler kök derinliğini artırma ve osmotik uyum gibi

adaptasyonlar geliştirse de tekrarlayan ekstrem olaylar ekosistem tür kompozisyonunu ve verimi olumsuz etkiler. Rüzgâr ve fırtınalar ise yapısal hasar, fotosentez kaybı ve kök stabilitesinin bozulması gibi mekanik stresler oluşturur. Nem ve buhar basıncı değişimleri, su dengesini bozarak transpirasyonu artırabilir veya patojen yayılımını hızlandırabilir; bu durum fizyolojik dengesizlikleri tetikler (Misra vd, 2020).

3. ANİ HAVA DEğİşİMLERİNİN BİTKİLERDE FİZYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL ETKİLERİ

Ani hava değişimleri, bitkilerde hücresel düzeyden tüm organizmaya kadar uzanan çok yönlü fizyolojik ve biyokimyasal tepkilere yol açar ve bu durum bitki sağlığını hem kısa hem de uzun vadede etkileyebilir. Ani sıcaklık ve nem dalgalanmaları, hücre zarının lipid yapısını bozarak geçirgenliği artırır; bunun sonucunda iyon dengesi bozulur, hücre içi su kaybı meydana gelir ve membran stabilitesi zayıflar. Bu zararsız gibi görünen değişiklikler bile, özellikle hızlı büyüyen genç dokularda metabolik süreçlerin yavaşlamasına ve hücre bütünlüğünün ciddi şekilde tehdit edilmesine neden olabilmektedir (Niu ve Xiang, 2018). Sıcaklık stresi ve su eksikliği, bitkilerde stomaların kapanması ve transpirasyonun düzensizleşmesi ile kendini gösterir; bu durum fotosentez hızını düşürerek bitkilerin karbon üretimini azaltır ve büyüme süreçlerini sınırlar. Ani kuraklık veya hızlı nem değişimleri stomal tepkiler aracılığıyla su kullanım verimliliğini doğrudan etkiler ve bitkilerin metabolik dengeyi korumak amacıyla bir dizi adaptasyon mekanizmasını tetikler. Ayrıca su stresinin kısa sürede artması, ksilem içi kavitasyon riskini yükselterek su taşınımını belirgin biçimde sınırlayabilir ve bitkinin genel su döngüsünü olumsuz etkileyebilir (Sundarrajan vd., 2025).

Ani iklim dalgalanmaları, reaktif oksijen türlerinin (ROS) hücre içinde hızlı birikimini artırarak bitkileri oksidatif stres altında bırakır. ROS birikimi protein, lipid ve DNA bütünlüğünü tehdit ederken, bitkiler antioksidan enzimler ve çeşitli koruyucu metabolitler üreterek bu zararı sınırlamaya çalışır. Antioksidan mekanizmasının yanıt düzeyi, stresin şiddeti ve süresi ile yakından ilişkilidir ve farklı bitki genotipleri arasında belirgin tolerans farklılıklarına yol açmaktadır (Baek & Skinner, 2012).

Bitkilerin bu stres koşullarına uyum sağlayabilmesinde hormonal düzenlemeler de kritik rol oynar. Absisik asit (ABA), etilen ve jasmonat gibi hormonlar; stomal kapanma, yaprak dökümü, doku dayanıklılığının artırılması ve metabolik dengeyi düzenleyerek stres toleransını yükseltir. Aynı zamanda bu hormonlar, stresle ilişkili genlerin ekspresyonunu yönlendirerek bitkinin hızlı ve koordineli bir savunma programı başlatmasını sağlar. Bu bütüncül yaklaşım, ani hava değişimlerinin bitkiler üzerindeki çok katmanlı etkilerini anlamak, stres

tolerans mekanizmalarını detaylı biçimde incelemek ve tarımsal, ekosistem uygulamaları için daha etkili stratejiler geliştirmek açısından kritik öneme sahiptir (Arunima ve Nair, 2024). Bu nedenle ani hava dalgalanmalarının etkilerinin doğru değerlendirilmesi, gelecekteki iklim senaryolarına hazırlık açısından da önem taşımaktadır.

4. ANİ HAVA DEĞİŞİMLERİNİN BİTKİLER ÜZERİNDE MOLEKÜLER ETKİLERİ

Ani hava değişimleri, bitkilerde stres algılama ve yanıt süreçlerini hücresel düzeyden başlayarak moleküler yapılar üzerinde doğrudan etkileyen karmaşık sinyal ağlarını devreye sokar. Sıcaklık, nem, rüzgâr ve su potansiyelindeki ani dalgalanmalar, ilk olarak hücre zarında bulunan duysal proteinler tarafından algılanır ve iyon akışı, özellikle de kalsiyum (Ca^{2+}) dalgaları tetiklenir. Ca^{2+} sinyali, stresin erken evrelerinde hızla artarak ikinci haberci görevi görür ve MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) gibi önemli sinyal yollarını aktive eder; böylece çevresel değişimlere uygun gen ekspresyon yanıtları harekete geçirilir (Xu vd., 2022).

Ani sıcaklık artışları, proteinlerin üç boyutlu yapısında bozulmalara neden olduğundan ısı şok proteinleri (Heat shock proteins) hızla sentezlenir. HSP'ler, yanlış katlanmış proteinleri onararak hücresel işlevlerin devamlılığını sağlar. Kuraklık, don ve ani soğuma gibi koşullarda ise LEA (Late Embryogenesis Abundant) proteinleri devreye girerek membran bütünlüğünü ve makromoleküllerin kararlılığını korur. Bu süreç aynı zamanda prolin, glisin betain ve trehaloz gibi osmotik düzenleyicilerin birikimiyle desteklenir. Bu moleküller su potansiyeli dengesini koruyarak hücrenin plazmoliz riskini azaltır (Hussain, vd., 2011).

Ani hava değişimleri sırasında oluşan fizyolojik düzensizlikler, reaktif oksijen türlerinin (ROS) hızla birikmesine yol açar. Artan ROS, membran lipitlerinde peroksidasyona, DNA hasarına ve protein bozulmasına neden olabileceğinden bitkiler savunma mekanizması olarak SOD, CAT ve POD gibi antioksidan enzimlerin sentezini artırır. Bu enzimlerin aktivitesindeki yükseliş, oksidatif stresi sınırlamak ve hücresel yapıların zarar görmesini önlemek için kritik öneme sahiptirler (Das ve Roychoudhury, 2014).

Hormon düzeyinde en hızlı değişim genellikle absisik asit (ABA) üzerinden gerçekleşir. Su kaybı veya ani sıcaklık artışı durumunda ABA sentezi yükselerek hem stomaların kapanmasını sağlar hem de stres genlerinin ekspresyonunu düzenler. Etilen ve jasmonat düzeyindeki artışlar ise yaprak dökümü, yaşlanma ve savunma yanıtlarının koordinasyonunda rol oynar (Müller, 2021).

Ani hava değişimlerinin tekrarlayıcı hâle gelmesi durumunda stres toleransı ile ilişkili genlerde epigenetik modifikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu değişiklikler, bazı türlerde stres hafızası olarak adlandırılan uzun süreli moleküler adaptasyonların gelişmesine olanak sağlar (Nguyen vd., 2022). Bitkilere ani hava değişimlerinin yarattığı moleküler etkiler, bitki hücrelerinde sinyal iletiminden gen ekspresyonuna, protein stabilitesinden antioksidan savunmaya kadar uzanan geniş bir tepkiler dizisi oluşturabilmektedir (Liu vd., 2022). Bu mekanizmaların tümü, bitkinin çevresel streslere karşı hızlı, uyarlanabilir ve verimli bir yanıt verebilmesini sağlayarak yaşamsal süreçlerin devamlılığını mümkün kılmaktadır.

5. BİTKİ TÜRLERİNE GÖRE HASSASİYET VE TOLERANS FARKLILIKLARI

Bitki türleri, genetik yapıları, morfolojik özellikleri, fenolojik döngüleri ve ekolojik adaptasyon stratejileri doğrultusunda ani hava değişimlerine karşı farklı hassasiyet ve tolerans düzeyleri göstermektedir. Türler arasındaki bu farklılıklar, sıcaklık dalgalanmaları, don, kuraklık, ani yağış ve nem değişimleri gibi stres faktörlerinin oluşturduğu fizyolojik baskının şiddetini belirleyen kritik bir bileşene verilen cevapla alakalandırılır.

Tek yıllık bitkiler, hızlı büyüme ve üreme stratejileri nedeniyle ani iklim dalgalanmalarına karşı daha kırılgan olup özellikle çiçeklenme ve dölleme döneminde sıcaklık değişimlerinden kolayca etkilenir. Örneğin buğday ve arpa gibi serin iklim tahılları, geç don olaylarında başak ve dokularında önemli kayıplar yaşamaktadır; buna karşılık mısır gibi C4 metabolizmasına sahip türlerde ani sıcaklık artışları polen canlılığını hızla azaltarak verimde düşüşe yol açmaktadır. Pamuk ve ayçiçeği gibi sıcak iklim bitkileri yüksek sıcaklıklara görece toleranslı olsa da, ani nem değişimleri ve sıcaklık stresi çiçek dökülmesi ve düşük meyve tutumu gibi sorunların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Jacott ve Boden, 2020).

Meyve ağaçları, çok yıllık olmaları nedeniyle ani iklim olaylarından özellikle fenolojik dönemlere bağlı olarak etkilenmektedir. Elma, armut, kayısı ve kiraz gibi türler tomurcuklanma ve erken çiçeklenme dönemlerinde geç donlara karşı son derece duyarlıdır; don şiddeti ve süresine bağlı olarak çiçeklerin büyük bölümü zarar görerek meyve tutumu belirgin biçimde azalabilir. Zeytin ve narenciye türleri sıcaklık dalgalanmalarına daha dayanıklı olmakla birlikte ani don olaylarında genç sürgün ve çiçek dokularında zarar oluşabilir. Aşırı nemli dönemler fungal hastalık riskini belirgin biçimde artırması ve ürün kayıplarına neden olmaktadır (Yu ve Lee, 2020; Medda vd., 2022).

Orman ekosistemlerinde bulunan türler de ani hava değişimlerine karşı farklı direnç gösterebilmektedir. İbrelî türler, düşük sıcaklıklara uyum sağlayabilen

yapısal özelliklere sahip olsa da, ani ısınma sonrası meydana gelen donlar dokularda büyük hasar oluşturabilir. Yapraklı türlerde ise ani kuraklık ve yüksek sıcaklık stresi yaprak dökümünü hızlandırarak karbon dengesini etkileyebilmektedir; kök, su ilişkilerindeki bozulma uzun vade de büyüme performansını azaltabilmektedir (Vitasse vd., 2019).

Bitki vejetasyonunda coğrafi yayılışı sınırlı olan endemik türler, dar ekolojik tolerans aralıklarına sahip oldukları için ani iklim değişimlerine karşı en savunmasız ve en riskli grup olarak değerlendirilmektedir. Sıcaklık ve nemdeki ani dalgalanmalar, bu türlerde popülasyon daralmasına ve habitat kaybına neden olabilmektedir. Bitki türleri arasındaki hassasiyet ve tolerans farklılıkları, ani hava değişimlerinin tarımsal üretim ve ekosistem istikrarı üzerindeki etkilerinin anlaşılması açısından kritik öneme sahiptirler. Türlerin fizyolojik eşik değerleri, fenolojik zamanlamaları ve genetik adaptasyon kapasiteleri dikkate alınarak yapılan değerlendirmeler sonucunda yapılacak koruma strejileri iklim değişikliğine uyumda gelecekte var oluşlarını belirleyecektir. Özellikle riskli endemik bitki gruplarının belirlenip koruma altına alınıp, gözlenmesi doğal denge açısından gelecek nesillere aktarılmasını sağlayacaktır.

6. ANİ HAVA DEĞİŞİMLERİNE BAĞLI OLARAK TOPRAK, BİTKİ, ATMOSFER ETKİLEŞİMLERİ

Toprak, bitki, atmosfer etkileşimleri, bitkilerin gelişimi, su dengesi ve fizyolojik süreçleri üzerinde belirleyici olan karmaşık bir düzen oluşumudur. Bitkiler, toprak ve atmosfer arasındaki bu üçlü etkileşim aracılığıyla su, besin ve enerji değişimini düzenleyerek çevresel koşullara uyum sağlar. Atmosferdeki sıcaklık, nem ve rüzgar değişimleri; toprakta su tutma kapasitesi, besin mineralizasyonu ve kök bölgesi mikrokliması üzerinde doğrudan etkili olurken, bitkiler de transpirasyon, kök alımı ve karbon fiksasyonu yoluyla hem toprak hem de atmosfer koşullarını geri beslemektedir (Dubbert ve Werner, 2019).

Toprak su potansiyeli ve nem dinamikleri, bitkilerde transpirasyonu şekillendirirken ve fotosentetik kapasitenin en önemli belirleyicisi konumundadırlar. Kuraklık veya ani yağış sonrası yaşanan hızlı toprak, su değişimleri, köklerin su alımını ve iyon taşınmasını doğrudan etkileyerek yaprak su potansiyeli ve metabolik akışlarda dengesizlik oluşturmaktadır. Atmosferik buhar basıncı açığı yükseldiğinde transpirasyon hızla artar, bu durum toprak neminin hızla azalmasına ve bitki su stresinin şiddetlenmesine neden olmaktadır. Bitki örtüsü, transpirasyon yoluyla atmosferin nem içeriğini düzenlerken, aynı zamanda toprak yüzey sıcaklığını etkileyerek mikroklimayı stabilize etmektedir. Kök sisteminin yoğunluğu, toprakta su ve besin hareketliliğini belirlerken; organik madde birikimi toprak yapısını güçlendirerek su tutma kapasitesini artırmaktadır (Ma vd., 2022).

Atmosferik koşullardaki ani değişimler, özellikle bu toprak, su yönünde dengesizlik yaratarak bitkilerde stres yanıtlarının tetiklenmesine neden olabilmektedir. Ani sıcaklık artışları transpirasyon talebini yükseltirken, ani soğumalar toprak ve bitki arasında enerji akışını keskin şekilde değiştirebilmektedir; bu durum fotosentez, solunum ve su dengesi süreçlerinde belirgin aksamalara yol açabilmektedir (Leisner vd., 2023).

Toprak, bitki, atmosfer srekliiliğindeki bu bozulmalar, uzun vadede ekosistem verimliliği, tür dağılımı ve tarımsal üretim üzerinde kritik etkiler oluşturur. Bu lnn etkileşimlerinin anlaşılması, hem ani hava değişimlerinin etkilerinin değerlendirilmesinde hem de sürdürülebilir tarım ve ekosistem yönetimi stratejilerinin geliştirilmesinde temel öneme sahiptir. Bu bütünleşik sistemdeki enerji ve su döngülerinin takip edilip modellenmesi, iklim değişikliğinin etkilerine karşı dayanıklılığı artırmada kilit rol oynamaktadır.

7. BİTKİLERDE MORFOLOJİK VE ANATOMİK ADAPTASYONLAR

Bitkiler, ani hava değişimlerinin yarattığı stres koşullarına karşı morfolojik ve anatomik adaptasyonlar geliştirerek hayatta kalma şanslarını arttırabilmektedirler. Ani sıcaklık dalgalanmaları, don veya su stresi, yaprak morfolojisinde belirgin değişimlere yol açabilmektedir. Bu değişimlerin bazıları; yaprak boyutunda küçülme, yaprak sayısında azalma şeklinde gözlenebilirken bazen de bazı türlerin gözlendiği gibi yapraklar dik açılı hal alır böylece daha kompakt bir konum olarak transpirasyonu azaltırlar bu sayede ışık ile ısı yükünü dengeleyebilmektedirler (Yavaş vd., 2023). Kutikula kalınlığının artması ve stoma yoğunluğu ile dağılımındaki değişimler, su kaybını sınırlamak ve bitkilerin su kullanım verimliliğini arttırmak için önemli adaptasyonlardır. Kök sistemi de ani hava değişimlerine yanıt vermektedir. Kuraklık dönemlerinde kökler derinleşir, lateral yayılım artar ve su ile besin elementlerinin alımı optimize edilebilir. Ani yağışlarda ise kök morfolojisi havalanma ve drenajın sağlanması yönelik değişimlere yönelirler. Bu adaptasyonlar, bitkilerin su ve besin stresine karşı dayanıklılığını arttırabilmektedir (Hatfield ve Prueger, 2015).

Hızlı iklim değişimleri, bitkilerin fenolojisini de etkiler. eklenme zamanı ve tohum olgunlaşması değişebilir; bazı türler erken eklenerek olumsuz koşullardan kaçınırken, diğerleri gelişim süresini uzatarak metabolik dengeyi korumaya çalışırlar. Bu morfolojik ve anatomik cevaplar, bitkilerin ani hava değişimlerine karşı geliştirdiği stratejilerin temelini oluşturur. Yaprak, kök, kutikula ve fenolojik özelliklerdeki değişiklikler, bitkilerin su stresi, sıcaklık dalgalanmaları ve mekanik stres gibi faktörlere karşı adaptasyon kapasitesini belirler (Franks vd., 2007). Bu nedenle, bitkilerde farklı ekolojik koşullara karşı

geliştirilmiş morfolojik ve anatomik tepkilerin anlaşılması, tarımsal ve ekosistem yönetimi açısından kritik öneme sahiptir.

8. ANİ HAVA DEĞİŞİMLERİNİN EKOLOJİK VE TARIMSAL SONUÇLARI

Ani hava değişimleri, bitkilerde fizyolojik etkilerin ötesine geçerek tarımsal üretim ve doğal ekosistemlerde çok yönlü sonuçlar doğurur. Bu etkiler; verim azalması, fenolojik düzensizlik, tozlaşma başarısında düşüş ve tür dağılımlarında değişimler şeklinde ortaya çıkabilmektedir.

Sıcaklık dalgalanmaları, kuraklık ve aşırı yağış gibi ekstrem olaylar fotosentez, solunum, transpirasyon ve su dengesi gibi temel süreçleri bozarak ürün miktarı ve kalitesinde düşüşe yol açabilmektedir. Tahıllarda çiçeklenme döneminde yaşanan sıcak dalgaları polen canlılığını azaltırken; domates, pamuk ve ayçiçeğinde ani sıcaklık artışları çiçek dökülmesine ve düşük meyve tutumuna neden olabilmektedir. Bu durum hem verimde kayıp hem de ekonomik değer düşüşü yaratır. Tarımsal üretim açısından ani hava değişimlerinin artması, üretim planlamasında belirsizlikleri ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Açık alan tarımında don, dolu ve aşırı sıcaklıklar hasat öncesi ciddi kayıplara yol açabilir (Saikanth vd., 2023). Bu değişime ayak uydurabilmek için uygun planlama ve ekim düzeninin oluşturulma gerekliliği her geçen gün artmaktadır. Günümüzde ekolojik tarım yönetim uygulamaları, ıslah programları ve erken uyarı sistemleri giderek önem kazanmaktadır.

Ekosistem düzeyinde ani iklim dalgalanmaları, tarım bitkileri kadar doğal bitki türlerinin dağılım alanlarında değişimlere ve habitat kayıplarına neden olabilmektedir. Özellikle dar toleranslı endemik türlerde popülasyon daralması gün geçtikçe artmaktadır. Rakım ve enlem değişimleri, türlerin kompozisyonunu etkilemekte ve rekabet ilişkilerini yeniden şekillendirmektedir. Fenolojik kaymalar, bitki, pollinatör uyumunu bozarak tozlaşma başarısını ve tohum verimini azaltırken, kuraklık ve aşırı nem, mikrobiyal dengeyi değiştirerek kök beslenmesini ve stres toleransını olumsuz etkilemektedir (Feehan vd., 2009). Bu iklimsel değişim sürecine bağlı olarak hem tarımsal üretim güvenliği hem de ekosistem istikrarı tehdit altına girmektedir.

9. UZUN VADELİ EKOSİSTEM DEĞİŞİMLERİ

Ani hava olaylarının sıklığı ve şiddetindeki artış, yalnızca bitkilerin kısa süreli fizyolojik yanıtlarını değil, aynı zamanda ekosistemlerin uzun vadeli yapısını ve işleyişini de derinden etkilemektedir. Sıcaklık dalgalanmaları, kuraklık periyotları, aşırı yağış ve rüzgâr gibi meteorolojik anomaliler, tür kompozisyonu, biyokütle dağılımı, toprak özellikleri ve biyotik etkileşimlerde kalıcı değişimlere yol açarak ekosistemlerin dayanıklılık kapasitesini yeniden şekillendirmektedir.

Bu süreçler zaman içinde geri bildirim mekanizmaları oluşturarak iklim, toprak, bitki ilişkilerini hem yerel hem de bölgesel ölçekte değiştirmektedir (Saikanth vd., 2023). Ayrıca bu değişimlerin etkisi, ekosistemin yapısal özelliklerine ve geçmiş iklim olaylarına bağlı olarak farklı ekolojik bölgelerde farklı şiddetlerde ortaya çıkabilmektedir.

Kuraklık ve sıcaklık artışları, özellikle yarı kurak ve kurak bölgelerde bitki örtüsü kompozisyonunda çalılışma eğilimini artırmakta; su stresi altında hassas otsu türlerin azalması, buna karşılık derin köklü ve kuraklığa dayanıklı türlerin yayılışını desteklemektedir. Bitki örtüsündeki bu değişim toprak organik maddesinin azalmasına, su tutma kapasitesinin düşmesine ve toprak erozyonunun artmasına yol açarak ekosistemin kuraklığa karşı daha kırılgan bir hale gelmesine neden olabilmektedir. Bu değişimle kuraklık bitki örtüsünü zayıflar, zayıflayan bitki örtüsü toprak su tutma kapasitesini azaltır ve sonraki kuraklıkların etkisinin daha da yıkıcı hale gelmesine neden olabilmektedir (Hatfield ve Prueger, 2015).

Aşırı yağış ve sel olayları ise toprak yapısında bozulmaya, besin maddesi yıkanmasına ve kök bölgesi havalanmasının azalmasına sebep olarak özellikle tarımsal ekosistemlerde uzun vadeli verim düşüşlerine yol açabilmektedir. Artan toprak doygunluğu, suya toleransı düşük türleri elimine ederken, patojen baskısının artması bitki çeşitliliğinde azalmaya neden olabilmektedir. Bitki çeşitliliğindeki bu azalma, ekosistemin iklim streslerine karşı dayanım kapasitesini düşürerek yeni stres olaylarına karşı daha savunmasız hale getirebilmektedir (Rupngam ve Messiga, 2024).

Orman ekosistemlerinde sıcak hava dalgaları ve kuraklık, yangın riskini artırarak geniş alanlarda biyokütle kaybına yol açabilmektedir. Yangın sonrası bitki örtüsünün yavaş yenilenmesi, karbon depolama kapasitesinin azalmasına ve atmosferdeki CO₂ birikiminin artmasına neden olabilmekte; bu durum yeni sıcak hava dalgalarını ve kuraklıkları tetikleyerek ekosistem istikrarını daha da zayıflatabilmektedir (Brando vd., 2019).

Fenolojik kaymalar da uzun vadeli ekosistem değişimlerinin önemli bir bileşenidir. Erken çiçeklenme, geç don olaylarıyla çakıştığında popülasyon yenilenmesini azaltmakta; tozlaşma döngülerindeki uyumsuzluklar bitki polinatör ağlarını zayıflatarak ekosistemin biyotik bütünlüğünü tehdit edebilmektedir (Parmesan ve Yohe, 2003, Franco-Cisterna vd., 2020). Dormansi süreçleri de iklim dalgalanmalarına duyarlıdır. Tohum dormansisinin beklenenden erken veya geç kırılması, olumsuz dönemlerde çimlenmeye ve genç fide kayıplarına neden olarak popülasyon yenilenmesini zayıflatmaktadır (Niu ve Xiang, 2018, Goszka ve Snell, 2020). Bu bozulmaların birikmesi, ekosistemlerin işleyişini uzun vadede daha kırılgan hale getirerek tür kayıplarını hızlandırabilmektedir.

Ayrıca ani hava olayları, toprak mikrobiyal topluluklarının işleyişini etkileyerek besin döngüsü üzerinde kalıcı değişimlere yol açmaktadır. Kuraklık mikrobiyal metabolizmayı yavaşlatırken, ani yağışlar anaerobik koşulları artırarak azot döngüsünde düzensizliklere neden olabilmektedir (Ware vd., 2021). Bu durum bitki beslenmesini etkileyerek ekosistem üretkenliğini azaltır ve uzun vadeli ekosistem gelişiminde bozulmaya yol açabilmektedir.

10. ANİ HAVA DEĞİŞİMLERİNE KARŞI UYGULANABİLECEK YÖNTEMLER

Ani hava değişimlerinin tarımsal üretim ve doğal ekosistemler üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmaya yönelik dayanıklılık stratejileri hem gıda güvenliği hem de ekolojik sürdürülebilirlik açısından kritik öneme sahiptirler. Artan sıcaklık dalgalanmaları, don olayları, düzensiz yağışlar ve kuraklık periyotları, verim kayıpları ve habitat bozulmalarını artırdığından, çözüm yaklaşımlarının genetik, tarımsal yönetim, teknolojik ve ekolojik düzeylerde bütüncül olması gerekmektedir (Cooper ve Messina, 2023).

Genetik düzeyde, stres toleransına sahip çeşitlerin geliştirilmesi en etkili adaptasyon araçlarından biridir. Marker destekli seleksiyon, genom düzenleme ve transgenik yaklaşımlar, ısı, kuraklık ve don toleransı ile ilişkili genlerin belirlenmesini ve aktarılmasını kolaylaştırmaktadır. Bu çeşitlerde HSP'ler, antioksidan enzimler ve osmotik düzenleyiciler stres sırasında hücresel bütünlüğü korumada önemli rol oynamaktadır. Bu döngülerin iyi anlaşılması çevresel değişimde yaklaşımlarımızda daha iyi sonuçların alınmasını sağlayacaktır (Franco-Navarro vd., 2025).

Günümüz tarımsal yönetim uygulamaları; damla sulama, koruyucu toprak işleme, uygun bitki sıklığı, gölgeleme ve rüzgar kıran sistemleri gibi tekniklerle bitkilerin mikroklimasını düzenleyerek oluşan stres şiddetini azaltabilmektedir. Ayrıca ekim, hasat zamanlarının meteorolojik tahminlerle uyumlu planlanması, ani don ve sıcaklık dalgalanlarına karşı koruyucu bir strateji oluşturabilmektedir (Mariani ve Ferrante, 2017).

Doğal ekosistemlerin dayanıklılığının artırılması da uzun vadeli bir adaptasyon stratejisidir. Habitat çeşitliliğinin korunması, mikroklimsel dengeyi güçlendirerek çevresel streslere karşı tampon görevi görür. Restorasyon ve yeniden ağaçlandırma çalışmaları ile toprak erozyonu ve su kaybını azaltarak ekosistem işlevlerini desteklenebilir (Hua vd., 2022).

Meteorolojik erken uyarı sistemleri ve uzaktan algılama teknolojileri, iklim risklerini önceden tahmin ederek üreticilerin hızlı karar alma süreçlerini desteklemektedir. Uydu temelli gözlemler ve fenolojik modelleme araçları farklı iklim senaryoları altında bitki gelişimini öngörmeye olanak tanıyabilmektedir

(Wang vd., 2024). Üreticilerin iklim uyum uygulamaları ve erken uyarı sistemleri konusunda eğitilmesi ve iklim adaptasyon stratejilerinin uygulanması bu sürecin sürdürülebilirliğini artırmaktadır.

Sonuç olarak, küresel ısınma ile her geçen gün artan kararsız hava değişimlerine bağlı olarak tüm dünyadaki varlıklar gibi bitkiler üzerinde oluşan bu değişimin etkilerinin anlaşılması ve bu etkilere yönelik bütüncül stratejilerin geliştirilmesi hem tarımsal sürdürülebilirlik hem de doğal ekosistemlerin devamlılığı açısından temel bir gerekliliktir.

KAYNAKÇA

- Arunima, A. S., & Nair, L. (2024). Physiological Adaptations of Vegetables to Climate Stress. *Journal of Advances in Biology & Biotechnology*, 27(11), 1479-1490.
- Baek, K. H., & Skinner, D. Z. (2012). Production of reactive oxygen species by freezing stress and the protective roles of antioxidant enzymes in plants. *Journal of Agricultural Chemistry and Environment*, 1(1), 34-40.
- Brando, P. M., Paolucci, L., Ummenhofer, C. C., Ordway, E. M., Hartmann, H., Cattau, M. E., & Balch, J. (2019). Droughts, wildfires, and forest carbon cycling: A pantropical synthesis. *Annual Review of Earth and Planetary Sciences*, 47(1), 555-581.
- Cooper, M., & Messina, C. D. (2023). Breeding crops for drought-affected environments and improved climate resilience. *The Plant Cell*, 35(1), 162-186.
- Das, K., & Roychoudhury, A. (2014). Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants. *Frontiers in environmental science*, 2, 53.
- Dubbert, M., & Werner, C. (2019). Water fluxes mediated by vegetation: emerging isotopic insights at the soil and atmosphere interfaces. *New Phytologist*, 221(4), 1754-1763.
- Feehan, J., Harley, M., & Van Minnen, J. (2009). Climate change in Europe. 1. Impact on terrestrial ecosystems and biodiversity. A review. *Agronomy for Sustainable Development*, 29(3), 409-421.
- Franco-Cisterna, M., Ramos-Jiliberto, R., de Espanés, P. M., & Vázquez, D. P. (2020). Phenological shifts drive biodiversity loss in plant-pollinator networks. *BioRxiv*, 2020-04.
- Franco-Navarro, J. D., Padilla, Y. G., Álvarez, S., Calatayud, Á., Colmenero-Flores, J. M., Gómez-Bellot, M. J., & Acosta-Motos, J. R. (2025). Advancements in Water-Saving Strategies and Crop Adaptation to Drought: A Comprehensive Review. *Physiologia Plantarum*, 177(4), e70332.
- Franks, S. J., Sim, S., & Weis, A. E. (2007). Rapid evolution of flowering time by an annual plant in response to a climate fluctuation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(4), 1278-1282.
- Goszka, A. R., & Snell, R. S. (2020). Seed quality and seed quantity in red maple depends on weather and individual tree characteristics. *Ecology and Evolution*, 10(23), 13109-13121.
- Hatfield, J. L., & Prueger, J. H. (2015). Temperature extremes: Effect on plant growth and development. *Weather and climate extremes*, 10(Part A), 4-10.

- Hua, F., Bruijnzeel, L. A., Meli, P., Martin, P. A., Zhang, J., Nakagawa, S., & Balmford, A. (2022). The biodiversity and ecosystem service contributions and trade-offs of forest restoration approaches. *Science*, 376(6595), 839-844.
- Hussain, S. S., Iqbal, M. T., Arif, M. A., & Amjad, M. (2011). Beyond osmolytes and transcription factors: drought tolerance in plants via protective proteins and aquaporins. *Biologia plantarum*, 55(3), 401-413.
- Jacott, C. N., & Boden, S. A. (2020). Feeling the heat: developmental and molecular responses of wheat and barley to high ambient temperatures. *Journal of Experimental Botany*, 71(19), 5740-5751.
- Leisner, C. P., Potnis, N., & Sanz-Saez, A. (2023). Crosstalk and trade-offs: plant responses to climate change-associated abiotic and biotic stresses. *Plant, Cell & Environment*, 46(10), 2946-2963.
- Lipiec, J., Doussan, C., Nosalewicz, A., & Kondracka, K. (2013). Effect of drought and heat stresses on plant growth and yield: a review. *International Agrophysics*, 27(4).
- Liu, Y., Wang, J., Liu, B., & Xu, Z. Y. (2022). Dynamic regulation of DNA methylation and histone modifications in response to abiotic stresses in plants. *Journal of Integrative Plant Biology*, 64(12), 2252-2274.
- Ma, Y., Liu, H., Yu, Y., Guo, L., Zhao, W., & Yetemen, O. (2022). Revisiting soil water potential: Towards a better understanding of soil and plant interactions. *Water*, 14(22), 3721
- Mariani, L., & Ferrante, A. (2017). Agronomic management for enhancing plant tolerance to abiotic stresses—drought, salinity, hypoxia, and lodging. *Horticulturae*, 3(4), 52.
- Medda, S., Fadda, A., & Mulas, M. (2022). Influence of climate change on metabolism and biological characteristics in perennial woody fruit crops in the Mediterranean environment. *Horticulturae*, 8(4), 273.
- Misra, A. K., Yadav, S. B., Mishra, S. K., & Tripathi, M. K. (2020). Impact of meteorological variables and climate change on plant diseases. In *Plant Pathogens* (pp. 313-327). Apple Academic Press.
- Müller, M. (2021). Foes or friends: ABA and ethylene interaction under abiotic stress. *Plants*, 10(3), 448.
- Ngasoh, F. G., Jandong, E. A., Dauda, P. A., & Ismaila, R. (2019). The influence of climate variation on abiotic plant stress: a review. *Int. J. Environ. Agric. Biotech.(IJEAB)*, 4(4), 1153-1160.
- Nguyen, N. H., Vu, N. T., & Cheong, J. J. (2022). Transcriptional stress memory and transgenerational inheritance of drought tolerance in plants. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 12918.

- Niu, Y., & Xiang, Y. (2018). An overview of biomembrane functions in plant responses to high-temperature stress. *Frontiers in plant science*, 9, 915.
- Parmesan, C., & Yohe, G. (2003). A globally coherent fingerprint of climate change impacts across natural systems. *nature*, 421(6918), 37-42.
- Qiao, M., Hong, C., Jiao, Y., Hou, S., & Gao, H. (2024). Impacts of drought on photosynthesis in major food crops and the related mechanisms of plant responses to drought. *Plants*, 13(13), 1808.
- Rao, G. P. (2016). Weather extremes and plantation crops in the humid tropics. *Mausam*, 67(1), 251-258.
- Rupngam, T., & Messiga, A. J. (2024). Unraveling the interactions between flooding dynamics and agricultural productivity in a changing climate. *Sustainability*, 16(14), 6141.
- Saikanth, D. R. K., Kumar, S., Rani, M., Sharma, A., Srivastava, S., Vyas, D., & Kumar, S. (2023). A comprehensive review on climate change adaptation strategies and challenges in agriculture. *International Journal of Environment and Climate Change*, 13(11), 10-19.
- Sundarrajan, R. V., Rajangam, J., Saraswathy, S., Gnanasekaran, M., Rajesh, S., Anitha, T., ... & Sankar, C. (2025). A comprehensive review on impact of climatic change on adaptability and mitigation in fruit crop.
- Vitasse, Y., Bottero, A., Cailleret, M., Bigler, C., Fonti, P., Gessler, A., & Wohlgemuth, T. (2019). Contrasting resistance and resilience to extreme drought and late spring frost in five major European tree species. *Global Change Biology*, 25(11), 3781-3792.
- Wang, J., Wang, Y., & Qi, Z. (2024). Remote sensing data assimilation in crop growth modeling from an agricultural perspective: new insights on challenges and prospects. *Agronomy*, 14(9), 1920.
- Ware, I. M., Van Nuland, M. E., Yang, Z. K., Schadt, C. W., Schweitzer, J. A., & Bailey, J. K. (2021). Climate-driven divergence in plant-microbiome interactions generates range-wide variation in bud break phenology. *Communications Biology*, 4(1), 748.
- Yavas, I., Jamal, M. A., Ul Din, K., Ali, S., Hussain, S., & Farooq, M. (2024). Drought-Induced Changes in Leaf Morphology and Anatomy: Overview, Implications and Perspectives. *Polish Journal of Environmental Studies*, 33(2).
- Xu, T., Niu, J., & Jiang, Z. (2022). Sensing mechanisms: calcium signaling mediated abiotic stress in plants. *Frontiers in Plant Science*, 13, 925863.
- Yu, D. J., & Lee, H. J. (2020). Evaluation of freezing injury in temperate fruit trees. *Horticulture, Environment, and Biotechnology*, 61(5), 787-794.

BÖLÜM 11

Asteraceae Familyasında Salgı Yapılarının Histokimyasal Özellikleri

Şükran Öztürk¹ & Öznur Ergen Akçin²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ordu Üniversitesi, Ulubey Meslek Yüksekokulu, Veteriner Sağlık ve Laboratuvar Programı, Ordu, Türkiye, Orcid: 0000-0003-0596-0273

² Prof. Dr., Ordu Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ordu, Türkiye
Orcid: 0000-0002-6875-6045

Giriş

Asteraceae (Compositae) familyası, tür sayısı bakımından mevcut angiosperm familyaları arasında ilk üç sırada yer alan en büyük bitki familyalarından biridir. Güncel filogenetik ve taksonomik çalışmalara göre Asteraceae, dünya çapında yaklaşık 13 alt familya, 1.620 civarında cins ve 23.600'ün üzerinde kabul edilmiş tür içererek küresel ölçekte en geniş yayılışa sahip çiçekli bitki gruplarından birini oluşturmaktadır (Nadri ve Mahmoudvand, 2021). Türkiye florasında 1.693 taksonla temsil edilen Asteraceae, takson sayısı bakımından ülkemizin en geniş aileleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Familya, ayrıca sahip olduğu 572 endemik takson ile Türkiye'nin endemik bitki zenginliğine en fazla katkı sunan grup olma özelliğini taşımaktadır (Güner ve ark., 2012).

Asteraceae türleri çoğunlukla otsu, daha nadiren çalı, ağaç veya tırmanıcıdır. Yapraklar stipülsüzdür, çoğunlukla almasıık dizilişlidir ve şekil bakımından oldukça değişkendir. Familyanın ayırt edici özelliği, çok sayıda küçük çiçeğin involukral braktelerle çevrili bir kapitulum (başçık) içinde toplanmasıdır. Çiçekler genellikle tüp veya dilsli yapıdadır; erkek organlar kaynaşmış anter tüpü oluşturur. Ovaryum alt durumlu ve tek tohumludur; meyve çoğunlukla pappus taşıyan bir aken (cypsela) şeklindedir (Zhu ve ark.,2011).

Yapılan mikromorfolojik incelemelerde Asteraceae türlerinin morfolojik yapılarında ve yapraklardaki glandüler tüyleri gözlemlenmiştir. Bu tüyler çok hücreli ve çeşitli şekillerdedir, boyutları 50-830 µm arasında değişmektedir (Sari ve ark., 2021; Katinas, 2025).

Histokimyasal analizler bitki biliminde hücre ve doku düzeyindeki kimyasal bileşenleri incelemede temel bir araçtır. Boyanmadığında bitki hücreleri genellikle yarı saydam olduğundan, yapılarının detaylı gözlemi zordur. Histokimyasal teknikler, spesifik boyama reaksiyonları ve mikroskopik görüntüleme yöntemleri aracılığıyla, farklı hücre ve dokulardaki biyomoleküllerin ve organellerin lokalizasyonunu hücresel düzeyde ortaya koyar. Ayrıca bu yöntemler lignin, hemiselüloz gibi hücre duvarı bileşenlerini tanımlamak için yaygın şekilde kullanılmaktadır Histokimyasal analiz, bitki salgı yapılarının incelenmesinde ve sınıflandırılmasında temel bir yöntemdir. Her salgı yapısı, bir veya birden fazla türde metabolit üretebildiğinden, salgının doğru şekilde değerlendirilmesi için karbonhidrat, protein, lipit, fenolik bileşik ve alkaloid gibi farklı kimyasal sınıflardaki bileşenleri tespit eden çeşitli histokimyasal testler uygulanır. Bu yöntemler, yalnızca metabolitlerin varlığını belirlemekle kalmaz, aynı zamanda yerinde kantifikasyon ve üretim bölgelerinin belirlenmesini sağlar (Dubey ve Trivedi, 2012; Demarco, 2017). Tıbbi bitkilerin antioksidan etkisi, yapılarında bulunan sekonder metabolitlerden, özellikle fenolik bileşiklerden kaynaklanır. Sekonder metabolitlerin miktarı bitkiden bitkiye ve hatta aynı familyadaki türler arasında değişiklik gösterdiği için, antioksidan kapasiteleri de farklılık arz eder (Tekeli, 2008).

Metcalfe ve Chalk (1983)'e göre, Asteraceae familyasına ait bitkilerin anatomik yapılarındaki salgı kanalları ile farklı glandüler ve glandüler olmayan tüyler ile ayırt edilir. Bu yapılar biyokimyasal bileşenler (Sekonder metabolitler) içerir. Aromatik bitkilerin antioksidan aktivitesi, doğrudan bu sekonder bileşiklerin miktarıyla ilişkilidir. Sekonder metabolitler, bitkilerin temel yaşamsal işlevleriyle doğrudan bağlantılı olmayan, ancak savunma ve ekolojik adaptasyon gibi işlevlerde rol oynayan kimyasal maddelerdir. Ayrıca bu familyaya ait türler dünya genelinde yarayı iyileştirici, anti-inflamatuar, sindirim sistemi düzenleyici, solunum yolu destekleyici, antimikrobiyal ve insektisit özellikleri ile öne çıkar. Ayrıca birçok tür hem medikal hem de ekonomik ya da etnobotanik amaçlarla kullanılmaktadır (Rahman, 2013; Awoke ve Tahir, 2025).

Asteraceae familyasında histokimyasal özellikler

Histokimyasal analizler, bitki dokularındaki kimyasal bileşenlerin belirli reaktiflerle görünür hâle getirilmesini sağlayarak hücresel yapıların işlevsel açıdan değerlendirilmesine olanak tanır. Taze doku örnekleri üzerine uygulanan histokimyasal boyamalar, metabolitlerin bozulmadan görüntülenmesini sağladığından en güvenilir sonuçları verir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda kuru yaprakların kısa süreli distile suda bekletilerek yeniden nemlendirilmesi (Mercado ve ark., 2021) ya da örneklerin NBF (neutral buffered formalin) ile fiksasyonu (Bombo ve ark., 2017) gibi farklı yöntemsel yaklaşımlar kullanılmıştır. Bu çeşitlilik uygulanan yöntemlerde kullanılan kimyasalların türü, hazırlanış biçimleri ve uygulama protokolleri çalışmalar arasında belirli farklılıklar göstermekte olup, bu durum elde edilen bulguların yorumlanmasında dikkat edilmesi gereken bir değişken olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca boyanan dokularda gözlenen tüy tipleri arasındaki morfolojik ve yapısal farklılıklar hem tür içi hem de türler arası karşılaştırmalar açısından önemli bilgiler sunmaktadır. Literatürde Asteraceae familyasına ait taksonlarla yapılan çalışmalarda kullanılan reaktifler ve bitki kısımları tablo 1 'de verilmiştir.

Asteraceae familyası, morfolojik ve kimyasal çeşitliliği açısından en zengin bitki topluluklarından biridir. Familyaya özgü salgı yapıları; glandüler trikomlar, kapitat ve peltat tip tüyler, epidermal salgı hücreleri ve şizojenik salgı kanalları gibi yapılardan oluşur. Bu yapılar farklı tipte ikincil metabolitlerin sentez ve depolanmasında görev alır ve bitkinin fizyolojik, ekolojik ve savunma stratejilerinin merkezinde yer alır.

Doronicum L. cinsinde tespit edilen iki tip glandüler tüyde; ilk tüyde iki ila üç üst hücre tabakası histokimyasal boyanma gösterirken, ikinci tipte sadece apikal hücreler pozitif histokimyasal reaksiyon vermektedir. Tüm tüylerde polisakkaritler, polifenoller ve terpenoidler tespit edildiği bilinmektedir (Muravnik ve ark., 2019). Bu bulgular, tüylerin yapısal farklılaşmasının salgı bileşenlerinin çeşitliliğini etkilediğini göstermektedir.

Sekonder metabolitlerin dağılımı, aynı bitkinin farklı organlarında bulunan salgı yapıları arasında çeşitlilik gösterebilmektedir. *Matricaria chamomilla* L. histokimyasal testler, salgı tüylerinde lipitler, uçucu yağlar, seskiterpen laktonlar ve pektin benzeri maddelerin bulunduğunu göstermektedir. Salgı kanalları ise kök dışında tüm organlarda epitel tabakasıyla çevrili bir lümene sahiptir ve her zaman lipit açısından pozitif sonuç verir. Ancak uçucu yağlar ve seskiterpen laktonların varlığı organlar arasında değişiklik göstermektedir (Andreucci ve ark., 2008).

Glandüler tüylerin baş hücreleri tarafından salgılanan maddeler subkütiküler boşlukta depolanır. *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bert türünün yapraklarındaki glandüler tüyler hem lipofilik hem de hidrofilik özellik taşıdığını göstermektedir. Bu salgı maddelerinin bitkileri otçullara ve patojenlere karşı koruduğu, ayrıca kütiküller terleme yoluyla su kaybını ve yaprak sıcaklığını azalttığı bilinmektedir (Monteiro ve ark., 2001).

Glandüler tüyler, epidermal hücreler ve salgı kanalları, sekonder metabolitlerin sentez ve birikiminin ana bölgeleridir. *Artemisia copa* Phil. var. *copa* türünde yapılan çalışmada yaprak salgı kanallarının ve glandüler tüylerin esansiyel içerdikleri tespit edilmiştir (Mercado ve ark., 2021).

Arnica L. cinsine ait 3 türün yaprak, pedankül ve fillarilerinde tespit edilen 2 farklı glandüler trikom yapılarında sekonder metabolitlere rastlanılmıştır. Bu trikom tiplerinden biri, sahip olduğu yüksek terpen ve belirgin flavonoid içeriği ile, ayrıca düşük düzeyde seskiterpen lakton bulundurması açısından diğerinden ayrılmaktadır (Muravnik ve ark., 2022).

Centaurea cyanus L. üzerinde yapılan histokimyasal ve floresan mikroskopik incelemeler, salgı kanallarındaki epitel hücrelerinin karmaşık metabolitler ürettiğini göstermiştir. Lipofilik salgılar Sudan IV, Sudan Red ve Nil Mavisi boyalarıyla doğrulanmış; uçucu yağlar nötr kırmızı testiyle, tanenler ise potasyum dikromat ile tespit edilmiştir. Ayrıca flavonoid ve steroid içeren terpenlerin varlığı da ortaya konmuştur (Haratym ve ark., 2020). Tanenler ve flavonoidler antioksidan etki, UV koruma, savunma ve sinyal iletimi gibi çok yönlü biyolojik rollere sahiptir.

Salgı kanalları Asteraceae familyasında şizojenik olarak oluşmuştur: şizojenik köşe boşluğu, komşu hücre antiklinal duvarlarının orta lamelinden kademeli olarak ayrılmasıyla oluşturulmuştur. *Centaurea cyanus*'ta salgı kanalları uçucu yağ, lipitler, flavonoidler, tanenler ve steroid içeren terpenler içeren heterojen bir yapıya sahiptir. Çalışmada pektin benzeri maddeler tespit edilmemiş olup bu durum Asteraceae familyasından diğer türlerde yapılan benzer gözlemlerle uyumludur (Haratym ve ark., 2020).

4 farklı *Aldama* La Llave cinsine ait türlerin histokimyasal testleri farklılık göstermektedir. Uçucu yağların kapitat glandüler tüyler tarafından, ancak esas

olarak yeraltı organlarında bulunan kanallar ve boşluklar tarafından üretildiği bilinmektedir (Bombo ve ark., 2017).

Familyaya ait 44 tür üzerinde yapılan histokimya çalışması taksonomik açıdan değerli bilgiler sunduğunu göstermektedir. Lipofilik maddeler tüm türlerde kütikül ve hücre duvarlarında yaygın olarak bulunurken, proteinler ve indirgeyici şekerler çoğu türde sitoplazmada tespit edilmiştir; tanenlere rastlanmamıştır. Nişasta ve oksalat kristalleri ise yalnızca bazı türlerde görülmüştür. Çalışmada literatürden farklı olarak tanenlerin tespiti için ferrik klorür ve sodyum karbonat, proteinlerin belirlenmesi için Biuret reaktifi, oksalat kristallerinin incelenmesi için %5 buzlu asetik asit ve indirgeyici şekerlerin saptanması için Benedict testi kullanılmıştır. Bu reaktifler, stilus hücrelerindeki farklı kimyasal bileşenlerin varlığını güvenilir şekilde ortaya koymak amacıyla uygulanmıştır (Hernández ve ark., 2015).

Tablo 1. Asteraceae familyasına ait taksonlarla yapılan histokimyasal reaktifler ve bitki anatomik kısımları

Cins/ Tür ismi	Kullanılan reaktifler	Kullanım amacı	Bitki yapı ve organ	Kaynak
<i>Doronicum</i> Üç tür	Rutenyum red safranin	Asidik olan polisakkarit	Glandüler tüyler- Yaprak	Muravnik ve ark., 2019
	Toluoidine blue	Fenolikler		
	Nadi Reaktifi	Terpenoidler		
	Alimunyum triklorit (450 nm UV altında)	Fenolikleri		
<i>Matricaria chamomilla</i>	Toluidine Blue	Genel boyama	Glandüler tüy ve salgı kanalı- Kök, Gövde, Yaprak, Çiçek sapı Çiçek tablası	Andreucci ve ark., (2008)
	Nile blue	Lipit		
	Nadi Reaktifi	Esansiyel yağlar		
	Sülfirik asit	laktonlar		
	Hematoksilen	Pektin gibi maddeler		
<i>Stevia rebaudiana</i> (Bert.) Bert	Alüminyum klorit	Fenolik bileşikler	Glandüler tüyler- Yaprak	Monteiro ve ark., (2001)
	PAS	Karbonhidrat		
	Alcian mavisi	Pektinli maddeler		
	Ruthenium kırmızısı	Pektinli maddeler		
<i>Achillea millefolium</i> subsp. <i>millefolium</i> L.	Sudan siyahı B	Lipit	Glandüler tüyler ve salgı kanalı-Gövde Yaprak Çiçek tablası	Konarska ve ark., (2023)
	Sudan IV Nötral red	Toplam lipit		
	Nile blue	Asidik ve nötral lipit		
	Konsantre sülfirik asit	Seskiterpen		
<i>Artemisia copa</i> Phil. var. <i>copa</i>	Nadi reaktifi	Terpenoid ve uçucu yağ	Glandüler tüy ve salgı kanalı -Yaprak	Mercado ve ark., (2021)
	Sudan IV	Lipit		
	Ferik klorür	Fenolik bileşikleri		
<i>Arnica</i> L.	%0,1 Rutenyum Kırmızısı (suda)	Pektinli maddeler	Glandüler tüyler - Yaprak, Pendül ve fillari	Muravnik ve ark., (2022)
	Sudan III	Lipit		
	Toluidin Mavisi O	Fenolik bileşikleri		
	Nadi Reaktifi	Terpenler		
	Konsantre HCl	Seskiterpenler		
	Wilson Reaktifi	Flavonoidler		
<i>Centaurea cyanus</i> L.	Sudan III	Lipit	Salgı kanalı- Gövde	Haratym ve ark., (2020)
	Nile Blue	Nötral ve asidik lipitler		
	Potasyum dikromat	Tanenler		
	Alimunyum triklorti (UV altında)	Flavonoid		

	Magenzyum asetat (UV altında)	Flavonoid		
<i>Inula helenium L.</i>	Sudan red	Lipit	Glandüler tüyler- Gövde, Yaprak, Çiçek	Sulborska , (2013)
	Toluidine blue	Genel boyama		
	Demir III klorit	Fenolik		
<i>Aldama</i>	Nadi reaktifi	Terpenoid	Glandüler tüyler ve salgı kanalları- Toprak üstü ve toprak altı organları	Bombo ve ark., (2017)
	Sudan IV	Lipit		
	Nil mavisi	Nötral lipit		
	NADI	Terpenler		
	PAS	Total karbonhidrat		
	Wagner	Alkaloit		
	Rutenyum kırmızısı	Pektin ya da musilaj		
	Çinko klorür iyodür	Nişasta tanesi		
	Calcofluor White	Selüloz		
44 farklı tür	Ferrik klorür ve sodyum karbonat	Tanenler	Çiçek stilusu	Hernández ve ark., (2015)
	Biuret reaktifi	Protein		
	5% buzlu asetik asit	Kalsiyum Oksalat Kristalleri		
	Benedict Testi	İndirgeyici şeker		

Sonuç ve Öneriler

Literatürdeki ilgili araştırmalar birlikte değerlendirildiğinde, Asteraceae familyasında salgı yapılarının hem morfolojik hem de kimyasal açıdan önemli bir çeşitlilik sergilediği görülmektedir. Özellikle glandüler tüyler ile şizojenik salgı kanalları, farklı tipte sekonder metabolitlerin sentez ve depolandığı temel yapılardır. Histokimyasal analizler, bu yapıların kimyasal bileşimini ortaya koyarak metabolit çeşitliliğinin ve dağılımının daha net anlaşılmasını sağlamaktadır. Çeşitli bitki türlerinde tespit edilen lipitler, uçucu yağlar, terpenoidler, fenolik bileşikler (flavonoidler, tanenler) ve polisakkaritler; bu yapılarının ekolojik, fizyolojik ve savunmaya yönelik çok yönlü fonksiyonlara sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmalar histokimyasal testlerin taksonomik ve filogenetik çalışmalar için değerli bir tamamlayıcı olduğunu göstermektedir.

Çalışmalarda bitkiden taze materyal kullanılarak kesit alınması, histokimyasal sonuçların güvenilirliği açısından büyük önem taşır. Ayrıca, histokimya uygulamasından önce bitkinin anatomik ve mikromorfolojik özelliklerinin ayrıntılı biçimde belirlenmesi, reaktiflerle boyanacak hedef dokuların doğru şekilde tespit edilmesine katkı sağlar. Kullanılacak reaktiflerin ise literatürde belirtilen standart çözeltilere uygun olarak hazırlanması hem boyama kalitesinin hem de bulguların bilimsel geçerliliğinin artırılması açısından gereklidir.

Genel olarak, histokimyasal yöntemlerle elde edilen bulgular, salgı yapılarının anatomik konumlarının, hücresel organizasyonlarının ve kimyasal içeriklerinin, bitki sistematigi, farmakognozi, ekoloji ve bitki savunma biyolojisi açısından değerlendirilebilecek önemli karakterler sunduğunu ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- Andreucci, A. C., Ciccarelli, D., Desideri, I., & Pagni, A. M. (2008). Glandular hairs and secretory ducts of *Matricaria chamomilla* (Asteraceae): Morphology and histochemistry. *Annales Botanici Fennici*, 45(1), 11–18.
- Awoke, A., & Tahir, M. (2025). Traditional uses of family Asteraceae in Ethiopia: A review of ethnobotanical knowledge and therapeutic applications. *Ethnobotany Research and Applications*, 31, 1–25.
- Bombo, A. B., Filartiga, A. L., Garcia, V. L., & Appezzato-da-Glória, B. (2017). Secretory structures in *Aldama* species (Heliantheae–Asteraceae): Morphology, histochemistry and composition of essential oils. *Flora*, 228, 39–49.
- Demarco, D. (2017). Histochemical analysis of plant secretory structures. In *Histochemistry of single molecules: Methods and protocols* (pp. 313–330). New York, NY: Springer.
- Dubey, W., & Trivedi, P. (2012). Histochemical localization of lipids, secondary metabolites and lignin in healthy and *Meloidogyne incognita*-infected okra (*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench). *Indian Journal of Plant Sciences*, 1, 91–100.
- Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M., & Babaç, M. T. (2012). *Türkiye bitkileri listesi (damarlı bitkiler)*. İstanbul: Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını.
- Haratym, W., Weryszko-Chmielewska, E., & Konarska, A. (2020). Microstructural and histochemical analysis of aboveground organs of *Centaurea cyanus* used in herbal medicine. *Protoplasma*, 257(1), 285–298.
- Hernández, M. P., Katinas, L., & Arambarri, A. M. (2015). Taxonomic value of histochemical features of the style in early lineages of Asteraceae. *Acta Botanica Brasilica*, 29(4), 575–585.
- Katinas, L. (2025). Trichomes in Asteraceae: Names standardization and a unified classification. *The Botanical Review*, 91(1), 1–50.
- Konarska, A., Weryszko-Chmielewska, E., Sulborska-Różycka, A., Kiełtyka-Dadasiewicz, A., Dmitruk, M., & Gorzel, M. (2023). Herb and flowers of *Achillea millefolium* subsp. *millefolium* L.: Structure and histochemistry of secretory tissues and phytochemistry of essential oils. *Molecules*, 28(23), 7791. <https://doi.org/10.3390/molecules28237791>
- Mercado, M. I., Marcial, G., Catalán, J. V., Grau, A., Catalán, C. A., & Ponessa, G. I. (2021). Morphoanatomy, histochemistry, essential oil, and other secondary metabolites of *Artemisia copa* (Asteraceae). *Botany Letters*, 168(4), 577–593.

- Metcalf, C. R., & Chalk, L. (1983). *Wood structure and conclusion of the general introduction*. Oxford: Oxford University Press.
- Monteiro, W. R., Castro, M. D. M., Mazzoni-Viveiros, S. C., & Mahlberg, P. G. (2001). Development and some histochemical aspects of foliar glandular trichomes of *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bert. (Asteraceae). *Brazilian Journal of Botany*, 24, 349–357.
- Muravnik, L. E., Kostina, O. V., & Mosina, A. A. (2019). Glandular trichomes of the leaves in three *Doronicum* species (Senecioneae, Asteraceae): Morphology, histochemistry, and ultrastructure. *Protoplasma*, 256(3), 789–803.
- Muravnik, L. E., Kostina, O. V., & Zaporozhets, N. L. (2022). Structure and functions of the glandular trichomes in three *Arnica* species (Asteraceae), depending on their location on leaves and flowers. *Flora*, 290, 152047.
- Nadri, S., & Mahmoudvand, H. (2021). The role of Iranian medicinal plants of the Asteraceae family in pain therapy: A systematic review.
- Rahman, A. H. M. M. (2013). An ethnobotanical investigation on Asteraceae family at Rajshahi, Bangladesh. *Academia Journal of Medicinal Plants*, 1(5), 92–100.
- Sari, W. D. P., Suriani, C., & Handayani, D. (2021). Glandular trichome in the Asteraceae family. *Biolink (Jurnal Biologi Lingkungan Industri Kesehatan)*, 7(2), 164–171.
- Sulborska, A. (2013). Structure and distribution of glandular and non-glandular trichomes on above-ground organs in *Inula helenium* L. (Asteraceae). *Acta Agrobotanica*, 66(4).
- Tekeli, Y. (2008). *Konya bölgesindeki bazı Centaurea türlerinin bazı kimyasal ve biyolojik özelliklerinin belirlenmesi* (Doktora tezi). Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Zhu, S., Yilin, C., Yousheng, C., Yourun, L., Shangwu, L., Xuejun, G., & Gottschlich, G. (2011). Asteraceae (Compositae). In *Flora of China* (Vol. 20, p. 21).

BÖLÜM 12

Kimyasal Hepatotoksisiteye Yönelik Deneysel Yaklaşımlar

Neşe Eray Vuran¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Tuşba/Van, ORCID: 0000-0001-6387-1493

Giriş

Karaciğer, çok sayıda potansiyel toksine maruz kaldığı için deneysel çalışmalarda sıklıkla hedef organ olarak incelenir. Sistemik dolaşıma giriş noktası olması nedeniyle, yabancı maddeler diğer dokulara dağılmadan önce karaciğerde daha yüksek yoğunluklara ulaşır ve bu durum organı hasara daha duyarlı hâle getirir. Organın ara metabolizmadaki merkezi rolü de toksik bileşiklerle etkileşime sıklıkla girmesine neden olur (Timbrell, 2020).

Karaciğer toksisitesinin mekanizmaları çeşitlilik gösterebilir ve çoğu zaman birden fazla biyolojik sürecin etkileşimiyle şekillenir. Metabolik aktivasyon, bazı kimyasalların CYP450 enzimleri tarafından reaktif ve zararlı ara ürünlere dönüştürülmesiyle hücre hasarı başlatabilir. Oksidatif stres, artan serbest radikal üretimi ve antioksidan savunmanın tükenmesi sonucu hücre bileşenlerini zedeleyebilir. Mitokondriyal disfonksiyon, ATP kaybı ve membran geçirgenliğinin bozulmasıyla hem apoptoz hem de nekroz süreçlerini tetikleyebilir. İnflamatuvar yanıt, Kupffer hücrelerinin aktifleşmesiyle ortaya çıkan sitokinlerin hepatosit hasarını artırmasına yol açabilir. Kolestatik mekanizmalar ise safra taşıyıcılarının bozulması sonucu safra asitlerinin hücre içinde birikerek toksik etki oluşturmasıyla karaciğer bütünlüğünü zayıflatabilir (Jaeschke ve ark., 2002; Abbasnezhad ve ark., 2022).

In vivo modeller, toksisite araştırmalarının belkemiğini oluşturmaktadır. Canlı hayvan modelleri sayesinde karaciğerin toksik hasara verdiği tepki, bu hasarın sistemik yansımaları ve olası müdahale yöntemleri bütüncül bir şekilde değerlendirilebilir. Bu modeller, insan sağlığını koruma amacımıza hizmet eden bilimsel bilginin önemli bir kaynağıdır. Günümüzde etik sorumluluklar gereği hayvan kullanımı konusunda 3R ilkesi (azaltma, yerine koyma, iyileştirme) benimsense de ve alternatif yöntemler geliştirilmeye çalışılsa da, *in vivo* toksisite modellerinin önemi hem bilimsel derinlik hem de translasyonel değer açısından devam etmektedir. Bu sayede, laboratuvar ortamında elde edilen bulguların insanlardaki durumla ilişkisi kurulabilir ve toksikolojik risk değerlendirmeleri daha güvenilir şekilde yapılabilir.

Laboratuvar hayvanlarında karaciğer toksisitesini incelemek amacıyla asetaminofen, karbon tetraklorür (CCl₄), aflatoksinler, alkol, ağır metaller, pestisitler ve çeşitli ilaçlar gibi çok farklı kimyasal sınıflar deneysel model olarak kullanılmakta olup bu ajanlar hepatik hasarı çoğunlukla benzer biyokimyasal süreçler üzerinden tetikler. Asetaminofen ve CCl₄ gibi klasik hepatotoksikanlar metabolik aktivasyon sonucu oluşan reaktif ara ürünlerle oksidatif stresi artırırken, aflatoxin ve diğer mikotoksinler DNA adduct oluşumu ve protein sentezi bozukluklarıyla karaciğer fonksiyonlarını zayıflatır. Alkol ve ağır metaller mitokondriyal bütünlüğü bozarak enerji üretimini düşürür ve membran hasarına yol açar; bazı ilaçlar ise safra taşıyıcılarını etkileyerek kolestatik bozukluklara neden olur. Deneysel modellerde sık kullanılan diğer ajanlar olan

sisplatin, doksorubisin, valproik asit, tiyoasetamid, bisfenol A, karbofuran, kadmiyum, nikel ve kurşun gibi maddeler de çoğunlukla reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimini artırarak lipid peroksidasyonu, GSH tükenmesi ve antioksidan enzim aktivitelerinde azalma ile karakterize bir oksidatif stres tablosu oluşturur. Bu kimyasalların bir bölümü ayrıca mitokondriyal disfonksiyon, ATP kaybı, inflamatuvar yanıtın artması ve apoptoz/nekroz gibi hücrel ölüm yollarını tetikler. Sonuç olarak, farklı kimyasal sınıflar farklı başlangıç mekanizmalarına sahip olsa da, karaciğerde oluşturdukları hasar çoğunlukla oksidatif stres, mitokondriyal bozulma, inflamasyon ve hücrel ölüm süreçlerinin kesiştiği ortak bir patofizyolojik zemin üzerinden şekillenmektedir (Lu ve Cederbaum, 2006; Jaeschke ve ark., 2002; Ramachandran ve Jaeschke, 2017; Abdallah ve Singal, 2020; Hua ve ark., 2021; Abbasnezhad ve ark., 2022).

Bu bölümde, karaciğer toksisitesine yönelik deneysel çalışmalardan elde edilen bulgular bir araya getirilerek, kimyasal ajanların karaciğer dokusunda oluşturduğu hasarın temel mekanizmaları güncel literatür ışığında özetlenmiştir. Kimyasal hepatotoksosite oldukça geniş bir araştırma alanı olmakla birlikte, burada özellikle prelinik çalışmalarda sık kullanılan toksik etkenler ve bu etkenlerin yol açtığı hücrel–moleküler süreçler ele alınmıştır.

Asetaminofen (parasetamol, N-asetil-p-aminofenol; APAP), yaygın olarak kullanılan reçetesiz bir ağrı kesici ve ateş düşürücü ilaçtır. Terapötik dozlarda, aspirin ve ibuprofene benzer ağrı kesici ve ateş düşürücü etkilere sahip olduğundan güvenli olduğuna inanılmaktadır. Terapötik dozlarda güvenli kabul edilmesine rağmen, daha yüksek dozlarda asetaminofen ölümcül olabilen sentrilobüler hepatik nekroza neden olur. Asetaminofen zehirlenmesi, günümüzde Amerika Birleşik Devletleri ve Büyük Britanya'daki akut karaciğer yetmezliği vakalarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Mekanizma karmaşık bir olaylar dizisiyle gerçekleşir. İlk olarak, ilacın CYP enzimleri tarafından metabolize edilmesi sonucu oluşan reaktif metabolit, glutatyonu tüketerek proteinlere kovalent bağlanır. Bu süreçle eşzamanlı olarak, nekroza uğrayan hepatositlerde reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin aşırı oluşumu glutatyon kaybını daha da derinleştirir. Artan oksidatif stres, kalsiyum homeostazının bozulmasına ve hücre içi sinyal iletim yanıtlarının tetiklenmesine yol açarak mitokondriyal geçirgenlik geçişini başlatır. Bu geçirgenlik artışı, mitokondriyal membran potansiyelinin azalmasına ve organelin ATP üretme kapasitesinin kaybına neden olur. Sonuç olarak enerji tükenmesi giderek şiddetlenir ve hücrel bütünlüğün bozulmasıyla birlikte hepatosit nekrozu ortaya çıkar (Hinson ve ark., 2009).

Al-Doaiss, tarafından 2020 yılında gerçekleştirilen çalışmada, APAP'ın terapötik dozunun neden olduğu histopatolojik değişiklikleri göstermek ve sıçanlarda APAP kaynaklı hepatotoksositeye karşı selenyum/*Tribulus terrestris* (TT) ekstresinin oral yoldan eş zamanlı uygulanmasının hepatoprotektif rolünü

araştırmak amaçlanmıştır. Bu deneysel çalışmada, 30 gün boyunca APAP'a maruz bırakılan Wistar sıçanlarında serum karaciğer enzimlerindeki artışla uyumlu olarak ciddi histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. APAP ile birlikte oral yoldan uygulanan selenyum ve TT ekstresi ise bu hasarı anlamlı düzeyde azaltmıştır. Kombinasyon tedavisi, hepatositlerdeki dejeneratif değişiklikleri hafifletmiş, glikojen depolarının korunmasını sağlamış ve karaciğer mimarisinin büyük ölçüde normale yakın görünmesini desteklemiştir. Selenyum/TT uygulaması, antioksidan savunmayı güçlendirerek reaktif metabolitlerin detoksifikasyonunu artırmış ve doku bütünlüğünün korunmasına katkı sağlamıştır. Çalışma sonuçları, selenyum ve TT ekstresinin APAP kaynaklı hepatotoksisiteye karşı anlamlı bir koruyucu etki gösterebileceğini ortaya koymakta; bu etkinin altında yatan biyolojik mekanizmaların belirlenebilmesi için ileri düzey araştırmalara gereksinim olduğunu vurgulamaktadır (Al-Doaiss, 2020).

Alvandi ve ark., (2020), *Allium* türlerinin bilinen antioksidan özellikleri nedeniyle, *Allium saralicum* bitkisinin APAP kaynaklı karaciğer toksisitesi üzerindeki koruyucu etkilerini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bu amaçla, hidro-alkolik ekstre maserasyon ve ultrasonik yöntemlerle hazırlanmış, farklı dozlarda (50–400 mg/kg) sıçanlara gavaj yoluyla uygulanmıştır. İki haftalık uygulamanın ardından tüm tedavi gruplarına ve pozitif kontrol grubuna tek doz yüksek miktarda APAP verilmiş; 48 saat sonra biyokimyasal ve histopatolojik analizler gerçekleştirilmiştir. APAP uygulaması, serum ALT, AST, ALP ve LDH düzeylerinde, toplam ve direkt bilirubin miktarında, hepatik lipid peroksidasyonu ve nitrik oksit seviyelerinde anlamlı artışlara yol açmış; buna karşılık toplam antioksidan kapasite ve tiyol düzeylerinde belirgin düşüşler gözlenmiştir. Histolojik incelemelerde de karaciğer dokusunda dejeneratif değişiklikler ve hücrel hasar dikkati çekmiştir. *A. saralicum* ekstresi verilen gruplarda ise bu biyokimyasal bozulmaların belirgin şekilde azaldığı, oksidatif/nitrozatif stres göstergelerinin düzeldiği ve histopatolojik hasarın hafiflediği görülmüştür. Bu bulgular, *A. saralicum* ekstresinin APAP kaynaklı hepatotoksisiteyi anlamlı düzeyde hafiflettiğini ve antioksidan savunmayı güçlendirerek karaciğer fonksiyonlarının korunmasına katkı sağladığını ortaya koymaktadır (Alvandi ve ark., 2020).

Carum carvi, Asya ülkelerinde geleneksel olarak baharat olarak kullanılan ve güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğu bilinen bir bitkidir. Bir çalışmada, Wistar sıçanlarında APAP kaynaklı hepatotoksisiteye karşı *Carum carvi*'nin *in vivo* antioksidan ve hepatoprotektif etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçlar, *Carum carvi*'nin 100 ve 200 mg/kg dozlarında DNA-şeker hasarı, lipid peroksidasyonu ve DPPH radikal süpürücülüğü üzerinde inhibe edici etki gösterdiğini ve konsantrasyona bağlı olarak indirgeyici kapasitesinin arttığını ortaya koymuştur. Ayrıca çalışmada, APAP ile ilişkili karaciğer toksisitesinin belirteçleri olan glutatyon düzeylerindeki azalma, antioksidan enzim

aktivitelerindeki düşüş, sitokrom P450 aktivasyonu, oksidatif stres artışı, apoptoz ve inflamatuvar sitokinlerin yükselmesi gibi değişikliklerin *Carum carvi* tedavisiyle önemli ölçüde düzeltildiği doğrulanmıştır. Redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri NF- κ B ve TNF- α ekspresyonlarının da bitki uygulaması ile modüle edilmesi, bitkinin antiinflamatuvar mekanizmasına işaret etmektedir. Genel olarak bu bulgular, *Carum carvi*'nin inflamasyon ve oksidatif stresi baskılayarak karaciğer dokusunu APAP'a bağlı hasardan koruyan güçlü bir hepatoprotektif ajan potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Mir ve ark., 2022).

Karbon tetraklorür, kimyasal formülü CCl₄ olan, böbrek, testis, beyin, kalp, akciğer, diğer dokular ve özellikle karaciğerde güçlü toksik etkiler gösteren organik bir bileşiktir. CCl₄, deney hayvanlarında hepatotoksisiteyi indüklemek için yaygın olarak kullanılan güçlü bir hepatoksik, nefrotoksik ve prooksidan ajandır. CCl₄'ün dokulardaki hasara neden olan mekanizması, bileşiğin sitokrom P450 enzimi aracılığıyla yüksek derecede toksik triklorometil radikalleri (CCl₃) ve triklorometil peroksil radikali (CCl₃O₂) serbest radikallerine dönüşmesinden sonra başlayan lipid peroksidasyonunun neden olduğu oksidatif hasar olarak açıklanabilir. CCl₄ kaynaklı lipid peroksidasyonu, oksidatif stres, mitokondriyal stres, endoplazmik retikulum stresinin nedenidir (Unsal ve ark., 2021).

Karaciğer hastalıklarının küresel yükü oldukça fazladır ve bu durum etkili hepatoprotektif ajanlara olan ihtiyacı vurgulamaktadır. Yapılan bir çalışmada, allisinin akut karaciğer hasarındaki etkisini ve mekanizmasını ileri düzeyde değerlendirmek hedeflenmiştir. Farelerde karaciğer hasarı, %1 CCl₄'ün (10 mL/kg/gün) intraperitoneal enjeksiyonuyla oluşturulmuştur. İlk doz uygulandığında, farklı dozlarda allisin (40, 20 ve 10 mg/kg/gün) ile bileşik glisirizin (CGI, 80 mg/kg/gün) verildikten hemen sonra CCl₄ uygulanmıştır; ardından allisin (40, 20 ve 10 mg/kg/gün) ile CGI (80 mg/kg/gün) uygulamaları her 12 saatte bir tekrarlanmıştır. Bulgular, allisin tedavisini takiben CCl₄ kaynaklı akut karaciğer hasarının önemli ölçüde inhibe edildiğini göstermiştir. Bu inhibisyon, serum transaminaz seviyelerinde, özellikle aspartat transaminaz seviyelerinde ve karaciğerdeki histolojik hasarın hafifletilmesinde belirgin azalmalarla kanıtlanmıştır. Bu koruyucu süreçte allisin, proinflamatuvar sitokinler IL-1 β , IL-6'nın miktarlarını veya ekspresyon seviyelerini azaltmıştır. Ayrıca, allisin antioksidan enzim katalazın (CAT) aktivitelerini geri kazandırmış ve malondialdehit (MDA) üretimini doza bağlı bir şekilde azaltmış ve ayrıca karaciğer hücre apoptozunu inhibe etmek için karaciğer Kaspaz 3, Kaspaz 8 ve BAX'ı azaltmıştır. Daha ileri analizler, allisin uygulamasının, inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkili olan Nükleer faktör-eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) ve NAD(P)H: kinon oksidoredüktaz 1'in (NQO1) artan protein seviyelerini inhibe ettiğini göstermiştir. Bu araştırma, öncelikle allisinin, inflamasyon yanıtını ve hepatosit apoptozunu inhibe ederek, karaciğer hasarının ilerlemesiyle ilişkili oksidatif stresi hafifleterek CCl₄ kaynaklı karaciğer hasarı üzerinde önemli bir

koruyucu etkiye sahip olduğunu gösterilmiş ve allisinin hepatoprotektif bir ajan olarak potansiyeli vurgulanmıştır (Gong ve ark., 2024).

Shi ve ark.'nın 2024 yılında yaptıkları çalışmada, akut karaciğer hasarının (Aİ), inflamasyon ve oksidatif stres (OK) ile karakterize olduğu bildirilmiştir. Mangiferin (MGF) antioksidan ve anti-inflamatuar etkilere sahip olsa da, Aİ'deki rolünün henüz netlik kazanmadığı vurgulanmıştır. Bu doğrultuda çalışmada, karbon tetraklorür (CCl₄) kaynaklı Aİ'de MGF'nin moleküler mekanizmasını *in vivo* ve *in vitro* olarak araştırmak amaçlanmıştır. CCl₄, farelerde Aİ'yi indüklemek için kullanılmıştır. *In vivo* olarak, MGF'nin CCl₄ kaynaklı karaciğer hasarı üzerindeki terapötik etkileri biyokimyasal analizler ve histomorfolojik analizlerle değerlendirilmiştir. Ayrıca, mekanizmayı araştırmak için immünohistokimya, immünofloresan, ELISA ve Western blotting yöntemleri de uygulanmıştır. Ayrıca, HepG2 hücrelerinde CCl₄ kaynaklı toksisiteye karşı MGF'nin koruyucu etkilerini araştırmak için CCK-8 testi ve akış sitometrisi kullanılırken, biyolojik etkileri ve moleküler mekanizmaları araştırmak için mitokondriyal reaktif oksijen türü düzeyleri ve Western blotting yöntemleri kullanılmıştır. Sonuçta, MGF tedavisi, serum AST ve ALT seviyelerinde azalmaya, karaciğer dokusunda TNF- α , IL-6 ve IL-1 β konsantrasyonlarında düşüşe ve eş zamanlı olarak hücresel apoptozu azaltmaya yardımcı olmuştur. Ayrıca, MGF ön tedavisi SOD ve GSH aktivitesini artırırken aynı zamanda MDA üretimini de azaltmıştır. Bu çalışma, Nrf2, NQO1 ve HO-1 protein ekspresyon seviyelerinin yukarı regülasyonunu ve p-p65 protein ekspresyon seviyelerinin aşağı regülasyonunu göstermiştir. *In vitro* araştırmalar, CCl₄ kaynaklı inflamasyon ve OS'nin MGF tarafından hafifletilmesinin, HepG2 hücrelerinde ML385 tarafından bozulan Nrf2-antioksidan yanıt elementi (ARE) yolu aracılığıyla gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Araştırmacılar, MGF tedavisinin oksidatif stresi, inflamasyonu ve apoptozu inhibe ederek ALİ'yi hafiflettiği bu etkilerin Nrf2-ARE yolağının aktivasyonu aracılığıyla gerçekleştiğini ortaya koymuşlardır (Shi ve ark., 2024).

Hem akut hem de kronik etanol maruziyetinin, reaktif oksijen türlerinin üretimini artırdığı, hücresel antioksidan düzeylerini düşürdüğü ve özellikle karaciğer dokusu olmak üzere birçok dokuda oksidatif stresi artırdığı gösterilmiştir. Etanol kaynaklı oksidatif stres, etanolün karaciğer hasarına yol açtığı mekanizmalarda önemli bir rol oynamaktadır (Dey ve Cederbaum, 2006). Alkol, hepatositlerde indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid formunun oksitlenmiş nikotinamid adenin dinükleotid formuna oranını artırarak; hepatik sterol düzenleyici element bağlayıcı protein (SREBP)-1, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)-1 ve erken büyüme yanıtı-1 aktivitesini artırarak; ve hepatik peroksisom proliferatör aktive edici reseptör- α aktivitesini azaltarak yağlı karaciğere neden olur. Alkol, doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktive eder ve bağışıklık yanıtında bir dengesizliğe neden olur; bunu, hepatik SREBP-1 ve PAI-

1 aktivitesindeki değişikliklerden sorumlu olan aktiveştirilmiş Kupffer hücree kaynaklı tümör nekroz faktörü (TNF)- α aşırı üretimi izler (Liu, 2014).

Alkolün neden olduğu karaciğer hasarı ve hastalığı, dünya genelinde insan sağlığı için yaygın bir komplikasyondur. Kamazolen, papatya (*Matricaria chamomilla*), pelin otu (*Artemisia absinthium*) ve civanperçemi (*Achillea millefolium*) dahil olmak üzere çeşitli bitkilerde bulunan, antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip doğal bir aromatik bileşiktir. Yapılan bir çalışmada, sıçan modellerinde etanol kaynaklı karaciğer hasarına karşı Kamazolenin hepatoprotektif etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Yetişkin Wistar sıçanları, alkolik karaciğer hasarı oluşturmak için 6 hafta boyunca %50 v/v etanol (8-12 mL/kg) ile oral olarak tedavi edilmiştir. Kamazolen, etanol uygulamasından 1 saat önce sıçanlara 25 ve 50 mg/kg dozlarında 6 hafta boyunca oral olarak uygulanmıştır. Hepatoproteksiyon için ticari bir ilaç olan silimarin, pozitif kontrol grubuna oral olarak uygulanmıştır (50 mg/kg). Kamazolen serum alkalın fosfataz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve malondialdehit seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır, antioksidan enzimlerin seviyeleri ise etanol model grubuna kıyasla önemli ölçüde düzelmiştir. Proinflamatuar sitokinlerin (tümör nekroz faktörü- α ve interlökin-6) seviyeleri Kamazolen tarafından baskılanmış ve bu durum etanol kaynaklı karaciğer hasarıyla da ilişkili olmuştur. Histopatolojik değişiklikler Kamazolen ile tedavi edilen gruplarda alkol kaynaklı karaciğer hasarına karşı koruyucu etkiler göstermiştir. Sonuçta, Kamazolenin, oksidatif stresi hafifleterek ve inflamasyonu önleyerek etanol kaynaklı karaciğer hasarına karşı önemli bir hepatoprotektif etkiye sahip olabileceği sonucuna varılmıştır (Wang ve ark., 2020).

Bati ve arkadaşlarının 2015'te yaptıkları çalışmada, cevizin etanol kaynaklı oksidatif strese karşı hepatoprotektif etkisinin ve antioksidan rolünün değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Ceviz takviyeli yemin etanol kaynaklı oksidatif strese karşı hepatoprotektif ve antioksidan rolü, sıçanların çeşitli dokularında karaciğer hasarı serum belirteç enzimleri ve indirgenmiş glutatyon, glutatyon redüktaz, süperoksit dismutaz, glutatyon-S-transferaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan savunma sistemleri ile malondialdehit (MDA) içeriğinin ölçülmesiyle değerlendirilmiştir. Sıçanlar altı deney grubuna ayrılmıştır: I (kontrol), II (%20 etanol), III (%10 ceviz), IV (%20 etanol + %10 ceviz), V (%5 ceviz) ve VI (%20 etanol + %5 ceviz). Sonuçlar cevizin sıçanlarda lipid oksidasyonunu azaltarak veya etanol kaynaklı serbest radikallerin üretimini inhibe ederek dokulardaki oksidatif hasarı önlemede diyet kaynaklı antioksidanlar kadar önemli olabileceğini göstermiştir (Bati ve ark., 2015).

Turan ve elik (2016), kurutulmuş incirin (DF) (*Ficus carica* L.) etanol kaynaklı oksidatif strese karşı hepatoprotektif etkisini ve antioksidan rolünü araştırmışlardır. Deney, Normal Kontrol, %20 etanol, %10 DF ve %10 DF + %20 etanol grupları olarak tasarlanmıştır. Kurutulmuş DF takviyeli yemin etanol

kaynaklı oksidatif strese karşı hepatoprotektif ve antioksidan rolü, 50 gün boyunca deneysel olarak maruz bırakılan sıçanların çeşitli dokularındaki karaciğer histopatolojik değişiklikleri, karaciğer hasarı serum enzimleri (LDSE), antioksidan savunma sistemi (ADS) ve malondialdehit (MDA) içeriğinin ölçülmesiyle değerlendirilmiştir. Biyokimyasal analiz, etanol grubunda LDSE'de kontrol grubuna kıyasla önemli bir artış, %10 DF + %20 etanol grubunda ise etanol grubuna kıyasla azalma olduğunu göstermiştir. Ek olarak, DF takviyeli diyet etanol kaynaklı MDA ve ADS'yi kontrole doğru düzeltmiştir. DF'nin hepatoprotektif etkisi, %10 DF + %20 etanol grubunda karaciğerin etanol grubundaki dejeneratif değişikliklere karşı neredeyse normal histolojik bulgular göstermesiyle desteklenmiştir. Sonuçlar, DF'nin sıçanlarda etanol kaynaklı serbest radikallerin ve hepatotoksitenin üretimini engelleyerek dokulardaki oksidatif hasarı önlemede etkili olabileceğini göstermiştir (Turan ve Çelik, 2016).

Aflatoksin B1 (AFB1), toprakta, çürüyen bitki tanelerinde ve samanda yetişen mantarlar (*Aspergillus parasiticus* ve *Aspergillus flavus*) tarafından üretilen güçlü bir hepatotoksik ve hepatokarsinojenik bileşiktir. Mikotoksinlerin en önemli sınıflarından biri olan aflatoksinler (AFT'ler), kanser, hepatit, anormal mutasyonlar ve üreme sorunları dahil olmak üzere çeşitli olumsuz sonuçlara neden olabilir. Tanımlanan 21 AFT arasında aflatoksin B1 (AFB1), insanlar ve hayvanlar için en zararlı olanıdır. AFB1 kaynaklı toksitenin mekanizmaları, aşırı reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu, CYP450 aktivitelerinin yukarı regülasyonu, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, apoptoz, mitokondriyal disfonksiyon, otofaji, nekroz ve inflamatuvar yanıtla bağlantılıdır. p53, PI3K/Akt/mTOR, Nrf2/ARE, NF-κB, NLRP3, MAPK'ler ve Wnt/β-katenin dahil olmak üzere çeşitli sinyal yollarının memeli hücrelerinde AFB1 aracılı toksik etkilere katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Dai ve ark., 2022).

Yapılan bir çalışmada, AFB1 neden olduğu karaciğer oksidatif hasarını tespit etmek ve propolisin AFB1'in hepatotoksik etkilerine karşı nasıl koruma sağladığını incelemek amaçlanmıştır. Sıçanlar, kontrol grubu, AFB1 grubu, propolis grubu ve AFB1+ propolis grubu olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Sonuçta, AFB1 grubunda kanda malondialdehit (MDA) seviyesi ve tümör baskılayıcı protein (TP53) gen ekspresyonu, Glutatyon (GSH) seviyesi ve Katalaz (CAT) aktivitesinde anlamlı artış, CAT gen ekspresyonunda azalma gözlenmiştir. AFB1 grubunda MDA seviyesi ve Glutatyon-S-Transferaz (GST) aktivitesi, GST ve TP53 gen ekspresyonları artarken, karaciğerde GSH seviyesi ve CAT aktivitesi ile CAT gen ekspresyonunda azalma gözlenmiştir. AFB1+propolis grubunda, AFB1 grubuna kıyasla karaciğerde MDA seviyesi, GST aktivitesi, TP53 ve GST gen ekspresyonları, GSH seviyesi ve CAT aktivitesinde anlamlı bir azalma ve CAT gen ekspresyonunda artış gözlenmiştir. Bu bulgular, propolisin AFB1 kaynaklı oksidatif stresi ve hepatotoksisiteyi önleyen doğal bir ajan olabileceğini düşündürmüştür (Yılmaz ve ark., 2020).

Afrika ve Asya'nın bazı bölgelerinde sütten kesme sırasında tamamlayıcı gıdalar yoluyla AFB1'e erken yaşam maruziyeti ve düşük proteinli diyet yaygındır. Yapılan bir çalışma AFB1'e maruziyetin ve eş zamanlı düşük proteinli diyetin sıçanların ekstrahepatik dokuları üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Bu çalışmada üç haftalık, sütten kesilmiş toplam yirmi dört erkek albino sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar rastgele dört gruba ayrılmış ve sekiz hafta boyunca farklı beslenme protokollerine tabi tutulmuştur. Birinci grup kontrol olarak normal protein içeren (%20) diyetle beslenirken, ikinci grup düşük proteinli (%5) diyet almıştır. Üçüncü gruba normal proteinli diyetle ek olarak 40 ppb düzeyinde AFB1 verilmiş, dördüncü grup ise düşük proteinli diyet ile birlikte aynı dozda AFB1 almıştır. Sonrasında, anemi biyobelirteçleri (paketlenmiş hücre hacmi (PCV), hemoglobin) ve böbrek fonksiyonu (üre, ürik asit ve kreatinin) kanda belirlenirken, oksidatif stres biyobelirteçleri dokularda spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. AFB1'e ve düşük proteinli diyetle eş zamanlı maruz kalma, vücut ağırlığı artışını ve PCV'yi önemli ölçüde azaltmış, böbrek fonksiyonlarının biyobelirteçlerini artırmış ve incelenen dokularda oksidatif stresi indüklemiştir. Glutasyon konsantrasyonunda önemli ölçüde azalma olurken, dokularda TBARS önemli ölçüde artmıştır. Sonuçlar, bu eş zamanlı maruz kalmanın karaciğer dışı dokular üzerinde zararlı etkilere sahip olduğunu ve özellikle AFB1 kontaminasyonunun yaygın olduğu gelişmekte olan ülkelerde bir halk sağlığı endişesi olması gerektiğini göstermiştir (Rotimi ve ark., 2018).

Chloranthus serratus (Thunb.) Roem. et Schult. toksik olmasına rağmen iltihaplı hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir bitkidir. Sıçanlarda *C. serratus*'un farklı kısımlarının etanol özütlerinin neden olduğu hepatotoksiteyi ve ilgili mekanizmaları araştırmak üzere gerçekleştirilen bir çalışmada, Sprague Dawley sıçanları kontrol (Con), kök (ER), gövde (ES) ve yaprak (EL) etanol özütü gruplarına ayrılmış ve akut oral toksite çalışmaları yürütülmüştür. Sıçanlara sırasıyla 4,14, 3,20 ve 1,16 g/kg/gün özüt dozları 14 gün boyunca verilmiştir. Çalışma sonunda, karaciğer indeksi, karaciğer fonksiyonu ve oksidatif stres biyobelirteçleri, karaciğer patolojisi, ultra yapı, TNF- α , ICAM-1 ve Nrf2/HO-1 proteinlerinin ekspresyon düzeyleri belirlenmiştir. ER, ES ve EL'nin LD50 değerleri sırasıyla 10,35, 8,05 ve 2,90 g/kg/p.o.'dan yüksek olarak tespit edilmiştir. Ekstre gruplarındaki karaciğer indeksleri önemli ölçüde artmıştır. ES ve EL, T-SOD, GSH, CAT ve CHOL düzeylerini belirgin şekilde düşürmüştür. Nrf2 ve HO-1 protein ekspresyonu ES ($0,77 \pm 0,06$, $2,33 \pm 0,20$) ve EL ($0,23 \pm 0,04$, $2,14 \pm 0,16$) gruplarında önemli ölçüde azalırken, ER ($1,08 \pm 0,10$; $3,39 \pm 0,21$) grubunda hafif bir azalma göstermiştir. Sonuç olarak, ES ve EL'nin, oksidatif stres ve Nrf2/HO-1 yolu üzerinden ER'ye kıyasla daha güçlü hepatotoksite oluşturduğu görülmüş; bu nedenle kök kısmının daha uygun bir tıbbi materyal olduğu ve bunun *C. serratus*'un klinik araştırmaları, güvenli kullanımı ve rasyonel geliştirilmesi için temel oluşturduğu belirtilmiştir (Sun ve ark., 2020).

Tiyoasetamid (TAA), karaciğerde CYP450 2E1 enzimi tarafından biyoaktivasyona uğrayan ve bunun sonucunda TAA-S-oksit ve TAA-S-dioksit oluşturan bir kimyasaldır. TAA-S-dioksit, hepatoselüler membranın lipid peroksidasyonu yoluyla oksidatif strese neden olur. Tek doz TAA (50-300 mg/kg) uygulaması, karaciğerdeki makromoleküllere kovalent bağlanmasının ardından perisentral bölge çevresinde hepatoselüler nekrozu başlatır. Aralıklı TAA uygulaması (150-300 mg/kg, haftada üç kez, 11-16 hafta boyunca), hasarlı hepatositlerde transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β /smad3 akış aşağı sinyali iletimini aktive ederek hepatik yıldız hücrelerinin (HSC'ler) miyofibroblast benzeri fenotip kazanmasına neden olur. Aktive edilmiş HSC'ler çeşitli ekstraselüler matriks sentezleyerek karaciğer fibrozu, siroz ve portal hipertansiyona yol açar. TAA'nın neden olduğu karaciğer hasarı, hayvan modeline, doza, sıklığa ve uygulama yollarına bağlı olarak değişiklik gösterir. Ancak TAA, tekrarlanabilir bir şekilde hepatotoksisteye neden olur ve deney hayvanlarında antioksidan, sitoprotektif ve antifibrotik bileşiklerin değerlendirilmesi için ideal bir modeldir (Ezhilarasan, 2023).

Apigenin (API), antikanser, anti-inflamatuar ve antioksidan gibi farklı farmakolojik özelliklere sahiptir; ancak API'nin hepatoprotektif ve terapötik etkileri sıklıkla incelenmemiştir. Sıçanlarda tiyoasetamid (TAA) tarafından oluşturulan karaciğer hasarları üzerindeki koruyucu ve terapötik API etkilerini değerlendirmenin hedeflendiği çalışmada, 49 sıçandan gruplar oluşturulmuştur: Negatif kontrol (G1), pozitif kontrol (G2, TAA), API grubu (G3), TAA+API grubu (G4), TAA+SL (Silmarin) grubu (G5), API+TAA grubu (G6) ve SL+TAA grubu (G7). API ve SL'nin TAA kaynaklı hepatotoksiste üzerindeki etkileri, belirlenen vücut ağırlıkları, karaciğer ağırlıkları, tam kan sayımı (beyaz kan hücreleri, kırmızı kan hücreleri, hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayıları), karaciğer fonksiyon testleri, oksidatif stres belirteçleri (malonaldehit, katalaz, süperoksit dismutaz ve indirgenmiş glutatyon) ile incelenmiştir. Sonuçta, TAA, kontrol grubuna kıyasla kırmızı kan hücrelerini, trombositleri, hemoglobin içeriğini ve hematokriti azaltmıştır ve beyaz kan hücresi sayısını artırmıştır. TAA, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, gama glutamil transferaz, alkalik fosfataz ve malondialdehit değerlerini anlamlı derecede yükseltmiştir. TAA grubunun karaciğer yapısı fibrozis ve hepatosit yıkımını göstermiştir. Ancak, API, antioksidan aktivitesi sayesinde karaciğer fibrozisi üzerinde terapötik ve koruyucu etkilere sahip olmuştur ve terapötik etkilerinin koruyucu etkilerinden daha anlamlı olduğu bildirilmiştir (Alamri, 2024).

Yapılan bir diğer çalışmada, metformin ve taurinin, hem tek başına hem de kombinasyon halinde, sıçanlarda TAA kaynaklı hepatotoksisteye karşı terapötik, anti-inflamatuar ve histolojik etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Bu çalışma, toplam 40 yetişkin erkek İsviçre albino sıçan üzerinde yürütülmüştür. Hayvanlar beş gruba ayrılmıştır. Grup I kontrol olarak kullanılmıştır. Grup II, karaciğer

fibrozisini indüklemek amacıyla 200 mg/kg dozunda TAA ile haftada üç kez intraperitoneal (i.p.) olarak altı hafta boyunca tedavi edilmiştir. Grup III'te TAA uygulamasına ek olarak sıçanlara 200 mg/kg/gün metformin oral (p.o.) yoldan beş hafta süreyle verilmiştir. Grup IV'te ise TAA'ya ek olarak 100 mg/kg/gün taurin intraperitoneal olarak beş hafta boyunca uygulanmıştır. Grup V'te her iki ajan birlikte verilmiş; hayvanlar TAA uygulamasına ek olarak metformin ve taurin kombinasyonu ile beş hafta boyunca günlük intraperitoneal enjeksiyonlar ve oral dozlamaya tabi tutulmuştur. TAA kaynaklı hepatotoksisitenin en belirgin özellikleri iltihaplanma ve karaciğer fonksiyonlarındaki değişikliklerdir. Bulgular, büyük ölçüde iyileşen karaciğer disfonksiyonunun metformin ve taurinin etkilerine atfedilebileceğini göstermiştir. Dahası, metformin ve taurinin kombinasyonu, inflamatuvar sitokin IL-6 seviyelerinin azalmasıyla gösterildiği gibi, inflamatuvar yanıtları belirgin şekilde inhibe etmiştir. Biyokimyasal sonuçlar karaciğer dokularının histolojik analizleriyle doğrulanmıştır. Sonuç olarak, metformin ve taurin uygulamalarının, TAA kaynaklı hepatotoksisiteye karşı önemli potansiyele ve sinerjik etkilere sahip olabileceği bildirilmiştir (Badawy ve ark., 2025).

Bradosty ve ark., (2021) *Morinda elliptica* L. (Rubiaceae) bitkisiyle yaptıkları çalışmada, erkek Sprague-Dawley sıçanlarında tiyoasetamid (TAA) ile indüklenen karaciğer fibrozunda *M. elliptica* sapının etanolik özütünün *in vivo* hepatoprotektif aktivitesini değerlendirmişlerdir. 30 yetişkin sıçan beş gruba ayrılmıştır. Normal kontrol grubundaki sıçanlara %10 Tween-20 taşıyıcısı 5 ml/kg dozunda intraperitoneal (i.p.) enjeksiyon uygulanmış, hepatotoksik gruba ise 200 mg/kg TAA haftada üç kez verilmiştir. Üç ek tedavi grubunda ise TAA'ya ek olarak sıçanlara günlük oral yoldan silimarin (50 mg/kg) ya da *M. elliptica* ekstraktı (250 veya 500 mg/kg) uygulanmıştır. Sekiz haftalık tedavi süresinin sonunda tüm sıçanlar kurban edilmiştir. Karaciğer fibrozu, makroskopik ve mikroskopik doku analizi ve biyokimyasal analizler ile değerlendirilmiştir. TAA ile tedavi edilen grubun karaciğerleri, düzgün kaba granüller, lenfosit infiltrasyonu ile hepatositik nekroz göstermiştir. Aksine, *M. elliptica* ile tedavi edilen grupların karaciğerleri (250 ve 500 mg/kg) çok daha pürüzsüz olmuş ve hücre hasarı çok daha az meydana gelmiştir. *M. elliptica* ile tedavi edilen gruplardaki sıçanların karaciğerleri MDA seviyesinde önemli bir azalma ile SOD ve CAT'ın yükselmiş aktivitesini göstermiştir. Karaciğer hasarı parametreleri olan ALP, ALT ve AST, bilirubin, toplam protein ve albümin seviyeleri, silimarin ile karşılaştırılabilir şekilde normale döndürülmüştür (Bradosty ve ark., 2021).

Tablo 1: Kimyasal Hepatotoksikanların Sınıflandırılması ve Örnekleri (Abbasnezhad ve ark., 2022)

Kimyasal Sınıfı	Örnek Hepatotoksikan Maddeler
İlaç Kaynaklı Hepatotoksikanlar	*Asetaminofen (APAP), *Valproik asit, *Cisplatin, *Doksorubisin, *İzoniazid, *Metotreksat, *Amiodaron, *Tramadol, *Karbamazepin, *Ketokonazol
Endüstriyel Kimyasallar	*Karbon tetraklorür (CCl ₄), *Akrilamid, *Karbon disülfür, *Benzen, *Toluene, *Ksilen, *Bisfenol A (BPA), *Vinil klorür
Pestisitler ve Herbisitler	*Malathion, *Parathion, *Carbofuran, *Paraquat, *Glifosat
Ağır Metaller ve Metaloidler	*Kadmiyum, *Kurşun, *Nikel, *Bakır, *Krom (VI), *Arsenik, *Civa
Mikotoksinler	*Aflatoksin B1 (AFB1), *Ochratoxin A, *Zearalenon, *Fumonisin B1
Alkol ve Metabolitleri	*Etanol, *Asetaldehit
Çevresel Kirleticiler	*Poliklorlu bifeniller (PCB), *PAH'lar, *Dioxin (TCDD)
Bitki Kaynaklı Toksikantlar (Fitotoksikanlar)	* <i>Chloranthus serratus</i> ekstraktları, *Menthofuran (Pennyroyal oil), *Senecio alkaloidleri, *Kava kava ekstraktı

KAYNAKLAR

- Abbasnezhad, A., Salami, F., & Mohebbati, R. (2022). A review: Systematic research approach on toxicity model of liver and kidney in laboratory animals. *Animal models and experimental medicine*, 5(5), 436-444.
- Abdallah, M. A., & Singal, A. K. (2020). Mitochondrial dysfunction and alcohol-associated liver disease: a novel pathway and therapeutic target. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 26.
- Alamri, Z. Z. (2024). Protective and therapeutic effects of apigenin on thioacetamide-induced hepatotoxicity in male rats: physiological and morphological study. *Egyptian Liver Journal*, 14(1), 15.
- Al-Doaiss, A. A. (2020). Hepatotoxicity-Induced by the therapeutic dose of acetaminophen and the ameliorative effect of oral co-administration of selenium/Tribulus terrestris extract in rats. *International Journal of Morphology*, 38(5), 1444-1454.
- Alvandi, M., Dastan, D., & Soleimani Asl, S. (2020). The role of Allium saralicum extract on prevention of acetaminophen-induced hepatic failure: an experimental study. *Research Journal of Pharmacognosy*, 7(2), 43-51.
- Badawy, S. S., Mashaly, M. M., Abdel-Aziz, A. F., & Madkour, M. M. (2025). The ameliorative effects of metformin and taurine against thioacetamide hepatotoxicity in rats. *Toxicology Research*, 14(3), tfaf076.
- Bati, B., Celik, I., & Dogan, A. (2015). Determination of hepatoprotective and antioxidant role of walnuts against ethanol-induced oxidative stress in rats. *Cell biochemistry and biophysics*, 71(2), 1191-1198.
- Bradosty, S. W., Hamad, S. W., Agha, N. F. S., Shaikh, F. K., Qadir Nanakali, N. M., Aziz, P. Y., ... & Abdulla, M. A. (2021). In vivo hepatoprotective effect of Morinda elliptica stem extract against liver fibrosis induced by thioacetamide. *Environmental toxicology*, 36(12), 2404-2413.
- Dai, C., Tian, E., Hao, Z., Tang, S., Wang, Z., Sharma, G., ... & Shen, J. (2022). Aflatoxin B1 toxicity and protective effects of curcumin: Molecular mechanisms and clinical implications. *Antioxidants*, 11(10), 2031.
- Dey, A., & Cederbaum, A. I. (2006). Alcohol and oxidative liver injury. *Hepatology*, 43(S1), S63-S74.
- Ezhilarasan, D. (2023). Molecular mechanisms in thioacetamide-induced acute and chronic liver injury models. *Environmental toxicology and pharmacology*, 99, 104093.
- Gong, Q., Wang, X., Liu, Y., Yuan, H., Ge, Z., Li, Y., ... & Wang, L. (2024). Potential hepatoprotective effects of allicin on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice by inhibiting oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Toxics*, 12(5), 328.

- Hinson, J. A., Roberts, D. W., & James, L. P. (2009). Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Adverse drug reactions*, 369-405.
- Hua, Z., Liu, R., Chen, Y., Liu, G., Li, C., Song, Y., ... & Liu, Y. (2021). Contamination of aflatoxins induces severe hepatotoxicity through multiple mechanisms. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 605823.
- Jaeschke, H., Gores, G. J., Cederbaum, A. I., Hinson, J. A., Pessayre, D., & Lemasters, J. J. (2002). Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicological sciences*, 65(2), 166-176.
- Liu, J. (2014). Ethanol and liver: recent insights into the mechanisms of ethanol-induced fatty liver. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(40), 14672.
- Lu, Y., & Cederbaum, A. I. (2006). Cisplatin-induced hepatotoxicity is enhanced by elevated expression of cytochrome P450 2E1. *Toxicological Sciences*, 89(2), 515-523.
- Mir, T. M., Rehman, M. U., Ashfaq, M. K., Qamar, W., Khan, R., Ali, A., ... & Sultana, S. (2022). Carum carvi Modulates Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: Effects on TNF- α , NF- κ B, and Caspases. *Applied Sciences*, 12(21), 11010.
- Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2017). Mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity and their translation to the human pathophysiology. *Journal of clinical and translational research*, 3(1), 157.
- Rotimi, O. A., Rotimi, S. O., Oluwafemi, F., Ademuyiwa, O., & Balogun, E. A. (2018). Oxidative stress in extrahepatic tissues of rats co-exposed to aflatoxin B1 and low protein diet. *Toxicological research*, 34(3), 211-220.
- Shi, C., Li, Y., You, Z., Tian, Y., Zhu, X., Xu, H., ... & Li, X. (2024). Mangiferin Ameliorates CCl4-Triggered Acute Liver Injury by Inhibiting Inflammatory Response and Oxidative Stress: Involving the Nrf2-ARE Pathway. *Journal of Inflammation Research*, 7081-7097.
- Sun, S., Wang, Y., Du, Y., Sun, Q., He, L., Zhu, E., & Li, J. (2020). Oxidative stress-mediated hepatotoxicity in rats induced by ethanol extracts of different parts of Chloranthus serratus. *Pharmaceutical Biology*, 58(1), 1286-1298.
- Timbrell, J. A. (2020). The liver as a target organ for toxicity. *In Target Organ Toxicity*, Volume I (pp. 145-173). CRC Press.
- Turan, A., & Celik, I. (2016). Antioxidant and hepatoprotective properties of dried fig against oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *International journal of biological macromolecules*, 91, 554-559.
- Unsal, V., Cicek, M., & Sabancilar, İ. (2021). Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals and role of antioxidants. *Reviews on environmental health*, 36(2), 279-295.

- Wang, X., Dong, K., Ma, Y., Jin, Q., Yin, S., & Wang, S. (2020). Hepatoprotective effects of chamazulene against alcohol-induced liver damage by alleviation of oxidative stress in rat models. *Open Life Sciences*, 15(1), 251-258.
- Yilmaz, S., Kandemir, F. M., Kaya, E., & Ozkaraca, M. (2020). Chemoprotective effects of propolis on aflatoxin b1-induced hepatotoxicity in rats: oxidative damage and hepatotoxicity by modulating TP53, oxidative stress. *Current Proteomics*, 17(3), 191-199.

BÖLÜM 13

Evrenin Gizemli Bileşeni: Karanlık Madde

Emine Canan Günay Demirel¹

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale Teknik Bilimler Meslek Yüksek Okulu, Elektrik ve Enerji Bölümü, ORCID: 0000-0003-2968-9780

KARANLIK MADDE

Baryonik (proton ve nötronlardan oluşan) madde evrendeki toplam maddenin yalnızca yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Kalan yaklaşık %80'lik kısım, görünmeyen ve garip bir madde türü olan karanlık maddedir.

Karanlık madde galaksilerin dönüş hızları, galaksi kümeleri ve kozmik mikrodalga arka planı gibi veriler sonucu ortaya çıkmıştır.

Disiplinlerarası Yaklaşımda Karanlık madde

Parçacık fiziği: Karanlık madde adaylarını belirler ve diğer maddeyle olası etkileşimlerini inceler.

Astrofizik ve kozmoloji: Büyük ölçeklerde karanlık maddenin etkilerini ele alır.

Termodinamik ve istatistiksel mekanik: Erken evrendeki karanlık madde oluşumunu analiz eder [1].

Karanlık madde ve Evrenin Dinamiği

Gökbilimciler, çoğu zaman gök cisimlerinin kütlelerini yaydıkları elektromanyetik ışığa üzerinden belirlerler. Ancak bir cismin toplam kütlesi, onun çevresinde veya içinde bulunan diğer nesnelerin test parçacıkları olarak kabul edilen yıldızlar, gaz bulutları ya da galaksilerin hareketleri incelenerek doğrudan da ölçülebilir. Bu tür dinamik yöntemlerle elde edilen kütle tahminleri, çoğu durumda gözlenen ışımadan hesaplanan kütleleri belirgin şekilde aşabilir. Bu büyük kütle farkından sorumlu olduğu düşünülen maddeye 'karanlık madde' adı verilir.

Karanlık maddenin olası varlığına ilişkin ilk bulgular, galaksimizin dinamiği üzerine yapılan erken dönem çalışmalardan elde edilmiştir. İngiliz astronom James Jeans (1922), Hollandalı astronom Jacobus Kapteyn'in Galaktik düzleme yakın yıldızların dikey hareketleri üzerine yaptığı ölçümleri yeniden analiz etmiş ve bu verilerden Güneş yakınındaki madde yoğunluğunu hesaplamıştır. Kapteyn, gözlenen yıldız yoğunluğunun dikey hareketleri açıklamak için yeterli olduğunu belirtirken; Jeans, her parlak yıldız karşılık iki "karanlık yıldızın" varlığını gerektiren bir sonuç elde etmiştir. Bu iki sonuç, görünmeyen bir madde bileşeninin olasılığına yönelik ilk işaret olmuştur.

Karanlık maddeye ilişkin daha güçlü bir ikinci gözlem ise Fritz Zwicky tarafından 1933'te yapılmıştır. Zwicky, Koma (Coma) galaksi kümesindeki galaksilerin radyal hızlarını ölçerek bunların ortalama rastgele hızlarını elde etmiş ve bu hızların kümenin toplam görünür kütlesiyle açıklanamayacak kadar büyük olduğunu göstermiştir. Galaksilerin küme içindeki yörünge hızlarının, tıpkı gezegenlerin Güneş çevresinde dönmesinde olduğu gibi, kümenin toplam kütleçekimiyle dengede olması gerekmektedir. Ancak Zwicky'nin hesapları,

gözlenen kütlelerin en az on kat fazlasına ihtiyaç olduğunu ortaya koymuş ve bu durum, kümenin önemli miktarda “görünmez” madde içerdiği sonucunu ortaya çıkarmıştır.

Karanlık maddenin varlığı 1970’lerde bu kez galaktik ölçeklerde Vera Rubin ve çalışma arkadaşları tarafından yeniden teyit edilmiştir. Disk galaksilerinin dönme eğrileri yarıçapı r arttıkça dönme hızı v ’nin sabit kalması galaksilerin görünür disklerinin ötesinde kütlelerin artmaya devam ettiğini göstermektedir. Bu durum büyük miktarda karanlık maddenin var olduğunu gerektirmektedir.

1980’lerin başlarına gelindiğinde, Karanlık maddenin varlığı çok sayıda bağımsız gözlemsel kanıtla doğrulanmıştı. Galaksilerdeki ve galaksilerdeki yıldızların dinamikleri, kütleçekimsel mercekleme yoluyla yapılan kütle ölçümleri ve galaksi kümelerine ait X-ışını gözlemleri, görünür madde dışındaki büyük bir kütle bileşeninin varlığını güçlü biçimde desteklemiştir. Eğer evrenin baskın maddesinin karanlık madde olduğu ve bu bileşenin sıradan baryonik madde değil de baryonik olmayan bir madde türünden oluştuğu kabul edilirse, erken evrendeki yoğunluk dalgalanmalarının çok daha erken büyüyebileceği görülmektedir. Baryonik olmayan madde, radyasyonla yalnızca zayıf etkileştiğinden, radyasyon basıncının kısıtlayıcı etkileri bu bileşen için geçerli olmayacaktır. Böylece dalgalanmaların erken büyümesi mümkün olacaktır.

Baryonik olmayan karanlık madde için ilk parçacık adayları, o dönemde iyi bilinen nötrinolardır. Ancak nötrinoların çok yüksek hızlara sahip olmaları, galaksiler gibi küçük ölçekli yapıların oluşumunu engellemesi “sıcak karanlık madde” olarak adlandırılan bu senaryonun hızla gözden düşmesini sağlamıştır. Bunun ardından, hızları çok daha düşük olan aksiyon gibi varsayımsal parçacıklar önerilmiş ve bu yeni madde türü soğuk karanlık madde (CDM) olarak adlandırılmıştır.

Evrenin yapısal gelişimine ilişkin sayısal simülasyonlar, CDM’nin hâkim olduğu bir evrende galaksi kümelerini birbirine bağlayan ipliksi süperkümelerin ve geniş kozmik boşlukların doğal olarak oluştuğunu göstermiştir. Böylece CDM, kozmik yapı oluşumunun temel bileşeni olarak güncel kozmoloji modelinde büyük önem kazanmıştır [2-4].

Standart Model’in ötesine geçen pek çok teorik çerçeve, karanlık madde için uygun parçacık adayları ortaya koymaktadır. Bu adayların çoğu, tek bir parçacıktan ya da küçük bir parçacık ailesinden oluşmakta ve kozmolojik zaman ölçeklerinde kararlı olmalarını sağlayan ayırık bir simetri tarafından korunmaktadırlar. Örneğin, süpersimetri teorilerinde en hafif süpersimetrik parçacık (LSP) genellikle R-paritesi nedeniyle karardır. Benzer şekilde, yüksek boyutlu teorilerde Standart Model’in kütleli modlarının yayıldığı senaryolarda en hafif Kaluza–Klein parçacığı (LKP), sözde Kaluza–Klein (KK) paritesi sayesinde kararlı hâle gelmektedir.

Her iki durumda da bu parçacıkların karanlık madde adayı olarak değerlendirilebilmesi büyük ölçüde kararlılıklarına bağlıdır. Zira Standart Model parçacıklarına çok hızlı bozunan herhangi bir parçacık türü, Büyük Patlama Nükleosentezi'nin (BBN) başarılı tahminleriyle çelişebilir, özellikle hafif element bolluklarını önemli ölçüde bozabilir. Ayrıca böyle bozunmalar, kozmik mikrodalga arka planında ya da difüz X-ışını ve gama ışını arka planlarında gözlemsel olarak kabul edilemeyebilir. Bu nedenle kararlılık, varsayımsal bir karanlık madde adayı için genellikle ilk ve zorunlu kriter olarak kabul edilebilir [5].

Karanlık madde, çeşitli astrofizik ve kozmolojik gözlemlerde karşılaşılan tutarsızlıkları iyi bir şekilde açıklayan bir bileşendir. Zayıf Etkileşen Büyük Parçacıklar (WIMP) karanlık madde modeli, yirminci yüzyılın en dikkat çekici keşiflerinden biridir. Sıradan baryonik madde protonlar ve nötronlardan oluşan atomik madde evrende baskın madde türü değildir. Bunun yerine, “karanlık madde” olarak adlandırılan, doğası henüz tam olarak bilinmeyen yeni bir madde türü evreni doldurur ve miktar olarak baryonik maddeden yaklaşık beş kat daha fazladır. Bu bileşen laboratuvar ortamında henüz doğrudan tespit edilememiş olsa da varlığını gerekli kılan çok sayıda bağımsız gözlemsel kanıt mevcuttur.

Karanlık maddenin kapsamlı biçimde anlaşılması, fiziğin birden fazla alt alanının katkısını gerektirir. Evrenin erken dönemindeki sıcak ve hızlı genişleme sırasında karanlık maddenin oluşumu istatistiksel mekanik ve termodinamik çerçevesinde incelenebilir. Olası karanlık madde adaylarının yapısını anlamak ve bu parçacıkların sıradan madde ile etkileşimlerini araştırmak için parçacık fiziği belirleyici bir rol oynamaktadır. Genel görelilik, astrofizik ve kozmoloji, karanlık maddenin büyük ölçeklerdeki dinamik etkilerini açıklayabilir ve evreni karanlık maddeyi incelemek için bir laboratuvar hâline getirebilir. Bu alanlara ek olarak fiziğin başka birçok dalı da katkıda bulunabilir ve karanlık madde çalışmaları disiplinlerarası, geniş kapsamlı bir araştırma alanı oluşturabilir.

Son yıllarda yer tabanlı ve uydu tabanlı gözlemlerdeki hızlı ilerlemeler, karanlık madde araştırmalarını daha hassas, daha kapsamlı ve daha dinamik bir durum hâline getirmiştir.

Karanlık maddenin varlığına ilişkin kanıtlar oldukça güçlü olmakla birlikte, kesin doğası hâlen bilinmemektedir. En yaygın teorik adaylar, elektriksel olarak nötr ve sıradan maddeyle yalnızca zayıf kuvvet üzerinden etkileşen büyük kütleli parçacıklar olan WIMP'lerdir [6].

Kozmolojinin Standart Modeli ve Karanlık Madde Kanıtları

Kozmolojinin Standart Modeli, ya da yaygın adıyla Lamda soğuk karanlık madde (Λ CDM) Modeli, evrenin yaklaşık %5 baryonik madde, %26 karanlık madde ve %69 karanlık enerjiden oluştuğunu varsaymaktadır. Baryonik madde miktarı, iki bağımsız gözlemsel kaynaktan belirlenmektedir. Bunlar Büyük

Patlamadan yaklaşık 100 saniye sonra gerçekleşen ilkel nükleosentez süreçlerinin ürettiği hafif element bollukları ve Kozmik Mikrodalga Arka Planı (CMB) üzerindeki anizotropi ölçümleridir.

Karanlık maddenin varlığına ilişkin kanıtlar galaksi dönme eğrileri, kütleçekimsel merceklenme gözlemleri, galaksi kümelerinin dinamikleri ve CMB ölçümleri gibi çok çeşitli astrofiziksel verilerden elde edilmektedir [7].

Karanlık Maddenin Tarihçesi

Karanlık madde problemi, Fritz Zwicky'nin Koma (Coma) galaksi kümesindeki üyelerin hız dağılımının beklenenden çok daha büyük olduğunu göstermesinden bu yana, en az 75 yıldır astrofiziğin temel konularından biri olmuştur. Benzer şekilde, galaktik dönme eğrilerindeki tutarsızlıklar tüm maddenin görünür olduğu varsayıldığında yıldızların Newton'un kütleçekim yasalarıyla açıklanamayacak kadar yüksek hızlarda dönmesi Babcock'un 1939'da Andromeda Galaksisi üzerine yaptığı ölçümlere kadar uzanır.

Karanlık madde problemi, özellikle CDM paradigmasının ortaya çıktığı 1970'lerin sonu ve 1980'lerin başında şekillenmiştir. Bu bağlamda "soğuk", yapı oluşumu sırasında karanlık madde parçacıklarının göreceli olmayan hızlarda hareket ettiği ifade edilmiştir.

Günümüzde mikrodalga arka plan radyasyonu, tip Ia süpernova mesafe ölçümleri ve büyük ölçekli galaksi araştırmalarından elde edilen zengin gözlemsel veriler, kozmolojinin Standart Modelini güçlü biçimde desteklemektedir. Bu modele göre, evrensel yapı, küçük yoğunluk bozulmalarının CDM'nin varlığı altında kütleçekimsel olarak büyümesi yoluyla oluşmuştur. Karanlık madde olmaksızın, kozmik mikrodalga arka planındaki anizotropilerden çıkarılan küçük yoğunluk dalgalanmaları, günümüzde gözlenen büyük yoğunluk kontrastlarını üretmeye yeterli olamazdı [8].

Galaksiler ve Kümelerdeki Karanlık Madde

Galaksilerin dönme eğrileri genellikle düzdür. Galaksilerin merkezleri etrafında dönen nesnelerin yıldızlar veya gaz bulutları hızları, merkezden uzaklaştıkça azalması beklenirken, gözlemler tüm galaksilerde çok büyük yarıçaplara kadar sabit kalmaktadır. Bu durum, Samanyolu da dahil olmak üzere incelenen tüm galaksilerde tekrarlanan bir gözlemdir.

Bu gözlemleri en basit şekilde açıklayabilmek için, galaksilerin yalnızca parlak yıldız ve gaz disklerindeki kütleleriyle açıklanamayacak ölçüde ek bir kütleyle sahip olduğu kabul edilir. Bu ek kütle, yörüngelerdeki yüksek hızları sağlayan çekim kuvvetini oluşturur. Dolayısıyla, galaksilerin bilinmeyen bir bileşen olan karanlık maddeden oluşan geniş ve yoğun kısımlara sahip olduğu öne sürülmektedir. Yapılan tahminler, galaksilerin toplam kütesinin %95'inden fazlasının bu karanlık maddeden oluştuğunu göstermektedir [9, 10].

Kütleçekimsel Merceklenme ve Karanlık Madde

Einstein'ın Genel Görelilik teorisi, kütlelerin ışığı bükebileceğini öngörür. Bu etki, kütle hiç ışık yaymasa bile, varlığının kütleçekimsel olarak doğrulanmasını sağlamaktadır. Kütleçekimsel merceklenme ölçümleri, hem galaksilerde hem de galaksi kümelerinde önemli miktarda karanlık madde bulunduğunu ortaya koymaktadır.

Gözlemler genellikle uzak ve parlak nesneler örneğin galaksiler veya kuasarlar üzerinde gerçekleştirilebilir. Aradaki kütleli yapılar, bu uzak nesnelerden gelen ışığı bükebilir. Sonuç olarak, gözlemlenen nesnelerin birden fazla görüntüsü oluşabilir; eğer görüntüler ayrı ayrı çözümlenemiyorsa, arka plandaki nesne daha parlak görünebilir. Bazı görüntüler ise bozulmuş veya kesilmiş şekilde algılanabilir.

Sloan Dijital Gökyüzü Araştırması (SDSS) gibi geniş ölçekli gözlemler, zayıf merceklenme yöntemini kullanarak galaksilerin, daha önce düşünülenlerden daha büyük ve daha kütleli olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, galaksilerde karanlık maddenin baskın olduğunu bir kez daha doğrulamaktadır ve uzak mesafelerde bile ek karanlık madde gereksinimini ortaya koymaktadır [11].

Kümelerdeki Sıcak Gaz ve Karanlık Madde Kanıtı

Karanlık maddeye dair bir diğer önemli kütleçekimsel kanıt, galaksi kümelerindeki sıcak gaz gözlemlerinden gelmektedir. ROSAT uydusu tarafından elde edilen X-ışını emisyonları, kümelerde yoğun ve yüksek sıcaklıktaki gazın varlığını ortaya koymaktadır. Bu gazın kümelerde tutulabilmesi ve dağılımının gözlemlendiği şekilde korunabilmesi, yalnızca gazın kendi kütlesiyle açıklanamayabilir. Gazın kararlılığını sağlayacak çekim potansiyeli, kümenin büyük bir kısmını oluşturan karanlık madde bileşeni tarafından sağlanmaktadır [9, 11].

Bullet Kümesi ve Karanlık Madde Kanıtları

Chandra X-ışını Gözlemevi tarafından elde edilen Bullet Kümesi görüntüleri, baryonik maddeyi pembe, kütleçekimsel merceklenme ile belirlenen karanlık maddeyi ise mavi renkle göstermektedir. İki küçük galaksi kümesinin birleşme sürecinde, karanlık madde çarpışma noktasından neredeyse etkilenmeden geçerken, baryonik madde sürtünme nedeniyle yavaşlamış ve yeni kümenin merkezinde tek bir bölgede birleşmiştir. Bu durum, iki farklı madde türünün baryonlar ve karanlık madde davranışlarının açık biçimde ayrıldığını ortaya koymaktadır.

Dolayısıyla, galaksilerin ve galaksi kümelerinin kütlelerinin çoğunun, karanlık maddenin henüz doğası bilinmeyen bir bileşeninden oluştuğu konusunda güçlü kanıtlar mevcuttur. Karanlık maddenin varlığı, galaksi dönme eğrileri (onlarca kpc'ye kadar), kütleçekimsel merceklenme (200 kpc'ye kadar), kümelerdeki

sıcak gaz ve Bullet Kümesi gibi gözlemlerle kütleçekimsel olarak doğrulanmaktadır.

Ayrıca, büyük ölçekli yapılar karanlık madde olmadan oluşamayabilirdi. Rekombinasyon öncesinde ($z \approx 1100$) evren iyonize olmuştu, baryonlar fotonlara bağlı durumdaydı ve bu süreçte baryonlar yapısal oluşumdan etkilenemiyordu. İlk olarak kümelenen ve baryonların düşeceği potansiyel kuyularını sağlayan karanlık maddedir. Bu süreçte karanlık maddenin soğuk olması gerekmektedir; aksi takdirde “sıcak karanlık madde” parçacıkları yapısal oluşumdan kaçır ve potansiyel kuyuları oluşturamaz. Bu nedenle, 1980’lerden itibaren görelî olmayan CDM, evrendeki karanlık madde için standart paradigma hâline gelmiştir [7].

Karanlık Madde Adayları

1- Büyük Kütleli Yoğun Nesneler (MACHO)

Yaklaşık yirmi yıl önce, karanlık maddenin sönük yıldızlar, yıldız altı nesneler veya yıldız kalıntıları (beyaz cüceler veya nötron yıldızları) gibi gözlemlenemeyecek kadar sönük nesnelerden oluşabileceği düşünülüyordu. Bu tür objeler MACHO’lardır. Diğer MACHO adayları arasında ilkel kara delikler de yer almaktadır. Ancak, teori ve gözlemsel veriler MACHO’ların Samanyolu’nun karanlık madde problemini çözemeyeceğini göstermiştir. Öncelikle, Hubble Uzay Teleskobu (HST) verileri kullanılarak yapılan çalışmalar, düşük kütleli yıldızların Samanyolu’nun karanlık maddesinin en fazla %3’ünü oluşturabileceğini göstermiştir. Daha sonra, Hipparcos paralaks ölçümleri ve teorik analizler birleştirildiğinde, yıldız altı nesnelerin veya kahverengi cüceler karanlık maddenin temel bileşeni olamayacağı sonucuna ulaşılmıştır [12, 13].

Mikro Mercek ve EROS Deneyleri ile MACHO’ların Rolü

Mikro mercek deneyleri ve Dünya kaynakları gözlem ve bilim merkezi (EROS), daha düşük kütleli MACHO’ların Samanyolu’nun enerji yoğunluğuna neredeyse önemsiz bir katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, gözlemler yaklaşık %15’lik bir halo kütlelerinin, beyaz cüceler (WD) gibi yıldız kalıntılarından oluşabileceğine işaret eden olası bir sinyal sunmaktadır. Bu tahminler, daha önce yapılan teorik çalışmalar ve farklı veri kümelerinin kombinasyonu ile elde edilen sonuçlarla tutarlıdır. Sonuç olarak, beyaz cüceler halo kütlelerine belirli bir katkı sağlayabilir, ancak Samanyolu’nun tüm karanlık maddesini açıklamak için yeterli değildir [7, 14, 15].

2-Baryonik Olmayan Karanlık madde

İlkel nükleosentez ve CMB verileri, karanlık maddenin büyük ölçüde baryonik olmayan maddeden oluştuğunu göstermektedir. Bu kapsamda, çok sayıda teorik karanlık madde adayı önerilmiştir.

En popüler adaylar arasında şunlar öne çıkar:

- **Zayıf Etkileşimli Büyük Parçacıklar (WIMP):** Parçacık fiziğinde başka motivasyonlarla öne sürülen ve evrende kararlı olabilecek ağır parçacıklar.
- **Aksiyonlar:** Çok hafif, zayıf etkileşen ve kozmolojik açıdan önemli olabilecek hipotetik parçacıklar.

Sıradan nötrinoların kütleleri çok düşük olduğundan kozmolojik açıdan etkileri sınırlıdır; buna karşın, steril nötrinolar hâlâ olası bir aday olarak değerlendirilmektedir.

Diğer karanlık madde adayları arasında ise şunlar yer alır:

- İlkel kara delikler
- Kendi kendine etkileşen karanlık madde
- Hafif karanlık madde
- Asimetrik karanlık madde
- Termal olmayan WIMP zilla'lar
- Q-topları ve diğer egzotik parçacıklar

Bu adaylar, kozmoloji ve parçacık fiziği alanlarındaki çeşitli teorik motivasyonlar çerçevesinde araştırılmaktadır [7, 16].

3-Aksiyonlar

Parçacık fiziğinde öne çıkan iki temel karanlık madde adayı aksiyonlar ve WIMP'lerdir. Aksiyonlar, güçlü etkileşimler teorisinde karşılaşılan güçlü-CP problemini çözmek için önerilen Peccei-Quinn mekanizması çerçevesinde ortaya çıkar. Uygun kütle ve etkileşim özelliklerine sahip aksiyonlar, evrendeki karanlık maddeyi oluşturabilecek potansiyele sahip olmaları nedeniyle kozmolojik açıdan geçerli karanlık madde adayları olarak kabul edilebilirler [17-19].

Aksiyonlar ve Aksiyon Benzeri Karanlık Madde Adayları

Aksiyonlar, kuantum kromodinamiği (QCD) aksiyonları olarak da adlandırılır ve QCD'deki güçlü CP problemini çözen teorilerin doğal bir yan ürünü olarak ortaya çıkan hafif, çok zayıf etkileşimli parçacıklardır.

Standart Model'in simetrisi, nötronun elektrik dipol momentine izin verir ve bu moment, kuark yük dağılımlarındaki asimetriyi temsil etmektedir. Aksiyonlar, nötronun gözlenen dipol momentinin sıfır veya çok küçük olmasını sağlayacak dinamiklerin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Aksiyonların fiziksel parametreleri ve varlıkları, aksiyon karanlık madde deneyi (ADMX) gibi deneylerle araştırılmaktadır. Bu deneyler, aksiyonların Dünya'daki arka planını

elektromanyetik sinyallere dönüştürmek için güçlü manyetik alanlar kullanmaktadır. Şu ana kadar ADMX, yaklaşık 2 μeV kütleli aksiyonları hariç tutmuştur ve gelecekte ~ 40 μeV kütle aralığındaki aksiyonları araştırması beklenmektedir. Teorik çalışmalar, daha geniş bir aksiyon kütlesi aralığını keşfetmenin yollarını araştırmaya devam etmektedir [7, 20-25].

Aksiyonların Kısıtları ve Karanlık Madde Olarak Rolü

Laboratuvar deneyleri, yıldız soğuması ve süpernova dinamikleri aksiyon kütlesini $m_a < 0.01$ eV olarak kısıtlamıştır. Aksiyonlar, diğer parçacıklarla çok zayıf etkileşime girdiğinden, erken evrende termal dengeye hiç ulaşmamış ve günümüzde CDM gibi davranmaktadır.

Tüm gözlemsel kısıtlamaları aşan kabul edilebilir aksiyon kütle aralığı 10^{-5} – 10^{-2} eV olarak belirlenmiştir.

Aksiyonların galaksilerde karanlık maddeyi oluşturabilmesi için, bu çok hafif parçacıkların son derece yüksek sayı yoğunluğuna sahip olması gerekmektedir.

Mevcut deneyler, aksiyonların kütle parametre uzayının yalnızca küçük bir kısmını inceleyebilmiştir [26].

4-WIMP’ler

Fiziksel Özellikleri

WIMP’ler, zayıf etkileşimler aracılığıyla maddeyle sınırlı ölçüde etkileşir; güçlü veya elektromanyetik etkileşimleri yoktur. Kütleleri tipik olarak 1 GeV – 10 TeV aralığındadır. Erken evrende bol miktarda mevcutlarsa, birbirleriyle yok olarak günümüzde öngörülebilir bir sayısal yoğunluk bırakırlar. Bu özellik, “WIMP mucizesi” olarak adlandırılır.

Teorik Motivasyon

WIMP adayları, parçacık fiziğinde başka problemleri çözmek için geliştirilen teorik modellerde otomatik olarak ortaya çıkar. Örneğin, Minimal Süpersimetrik Standart Model (MSSM)’de en hafif nötralino, doğal bir WIMP adaydır. Süpersimetri (SUSY) her Standart Model parçacığı için bir süpersimetrik eşi öngörür:

- Kuark $\leftrightarrow$ Skuark
- Elektron $\leftrightarrow$ Seletron
- Foton $\leftrightarrow$ Fotino

Bu çerçevede, en hafif süpersimetrik eş, karanlık madde adayı olarak öngörülebilir.

Minimal WIMP Modelleri ve Sınırlılıkları

Minimal çözümler, tek bir parçacık türüne, genellikle süpersimetrik nötralinoya odaklanır.

WIMP modelleri uygun bir kozmolojik bolluk sağlamaktadır. Zayıf etkileşimlere sahip oldukları için doğrudan ve dolaylı tespit edilebilir. Ancak gözlemsel uyumsuzluklar da mevcuttur. Bunlar aşağıdaki şekilde sıralanmıştır.

1-Küçük ölçekli yapı sorunu: Simülasyonlar, gözlemlenen galaksi yapılarından daha küçük ölçekler öngörür.

2-Doğrudan tespit çelişkileri: Doğrudan tespit deneyi karanlık madde deneyi (DAMA) deneyinde pozitif sinyal, Kriyojenik Karanlık Madde Araştırması (CDMS) ve Sıvı Xenon Karanlık Madde Doğrudan Tespit Deneyi (XENON10) deneyleriyle çelişir.

3-Kozmik ışın anomalileri: Galaksimizdeki elektron ve pozitron spektrumları, standart nötrinolarla açıklanamamıştır [7, 27-30].

5-Nötrinolar ve Karanlık madde

Nötrino adayları,1970'lerin sonlarında, büyük kütleli nötrinolar, baryonik olmayan karanlık madde için öne çıkan adaylardan biri olarak düşünülmüştür. Nötrinoların varlığı deneysel olarak doğrulandığından, karanlık madde adayları arasında yer alırlar.

Parçacık hızlandırıcı deneylerinden elde edilen doğrudan kütle sınırları, nötrino salınım deneylerinde ölçülen küçük kütle farklarıyla birlikte değerlendirildiğinde, kozmolojik açıdan nötrinolar için çok sınırlayıcı olmamıştır.

Elektron nötrinusu için kütle sınırı 2 eV dur. Bu, tüm nötrinoların toplam kütlesi için hâlâ 6 eV seviyesine izin vermektedir.

WMAP 5 yıllık verilerinin analizi, sıcak karanlık madde bileşeni açısından nötrino kütleleri toplamı için 0,63 eV sınırı getirmiştir. Lyman- α (Ly- α) modellemesi gibi ileri yapısal analizlerle, daha sıkı sınırlar da elde edilebilir. Hafif nötrinoların yapı oluşumu üzerindeki etkilerini doğru şekilde ele almak hâlen zor bir problem olmasına rağmen, son yıllarda bu konuda ilerleme kaydedilmiştir [26, 31-38].

6-Steril Nötrinolar ve Karanlık Madde

Steril nötrinolar, standart modelin aktif nötrinolarla sınırlı zayıf etkileşimlerinin dışında, seyreltilmiş zayıf kuvvet ile etkileşen kütleli parçacıklardır. Genellikle, aktif nötrinoların kütleli olduğunu açıklayan teorik modellerin bir parçası olarak önerilmektedirler.

Erken evrende çeşitli fiziksel mekanizmalar aracılığıyla steril nötrinolar uygun miktarlarda üretilebilir. Eğer kütle ve karışım açıları yeterince küçükse,

bozunma süreleri çok uzun olmaktadır. Böylece evrende karanlık madde olarak bulunmalarına imkân tanımaktadır.

Bozunma ve Gözlemler

Kuantum mekanik süreçler, steril nötrinoların bir kısmının daha hızlı bozunabileceğini öngörür. Bu bozunmalar, nötrino kütlelerinin yaklaşık yarısına sahip tek enerjili fotonların kaynağı olarak gözlemlenebilir, dolayısıyla steril nötrinoların karanlık madde rolü için belirli sınırlar ve gözlemsel kısıtlamalar vardır [25, 39-42].

7-Eylemsiz Higgs ve Karanlık Madde Adaylığı

Genişletilmiş Higgs sektöründe bulunan hafif nötr skaler, “etkisiz” Higgs olarak adlandırılır. Standart Model (SM) fermiyonlarıyla doğrudan etkileşmez; ayrık simetri nedeniyle kararlıdır ve dolayısıyla karanlık madde adaydır. Higgs kütleli W bozonundan küçükse baskılanmış olabilir. W kütlelerine yakın kütlelerde, sanal W çiftleri aracılığıyla Z bozonuna dönüş, gözlemsel olarak ilginç çizgi süreçleri oluşturabilir. Bu süreçler, özellikle Fermi Geniş Alan Gama Işını Teleskobu ile tespit için uygun enerji aralıklarını sağlayabilir [26, 43-49].

8-Süpersimetri ve Karanlık Madde Adayları

Süpersimetri, her Standart Model parçacığına bir süpersimetrik eş atayabilir. Süpersimetrinin kırılması elektrozayıf ölçekle ilişkili olabilir bu da süpersimetrik parçacıkları karanlık madde adayı yapabilir. Çeşitli süpersimetrik adaylar arasında en hafif nötralino (LSP) en umut verici karanlık madde adayı olarak öne çıkmaktadır. LSP, kararlı olabilir ve zayıf etkileşimli bir parçacık olarak WIMP özellikleri göstermektedir [26, 50-56].

Baryonik Karanlık Madde

Normal madde (baryonlar) olmasına rağmen, doğrudan gözlemlenemeyen ve karanlık maddeyi oluşturma potansiyeline sahip olan maddelerdir. Düşük kütleli yıldızlar ve yıldız kalıntıları hâlen en güçlü adaylar arasında yer almaktadır.

Baryonlar hem kütleçekim hem de elektromanyetik etkileşimlere sahip olduğundan, galaksilerde belirli bir ölçek oluşturabilirler. Büyük sarmal galaksilerde disk ve halo arasındaki geçişler, cüce galaksilerde HI yüzey yoğunluğu ile karanlık madde yoğunluğu arasındaki sabit oran gibi gözlemlenir ve baryonik karanlık madde senaryolarıyla açıklanabilir.

Katı Karanlık Madde

Negatif basınçlı, homojen ve kümelenmemiş bir karanlık madde bileşeni, sıradan madde kümelenmesinin kritik yoğunluğun çok altında olmasına rağmen birçok gözlemi açıklayabilir ve evrenin hızlanan genişlemesini gösteren yüksek kırmızıya kayma süpernova verileri ile uyum sağlayabilir. Ancak, ideal bir akışkan için negatif basınç, kısa ölçeklerde ciddi kararsızlıklara yol açabilir. Buna

karşılık, eğer karanlık madde saf kayma deformasyonlarına karşı elastik dirence sahip katı bir madde ise, negatif basınçlı bir durum denklemi bu kısa dalga boylu kararsızlıkları engelleyebilir. Katı karanlık madde, farklı mikrofizik mekanizmaların bir sonucu olarak ortaya çıkabilir [57].

İki olası katı karanlık madde adayı vardır. Abelian olmayan kozmik sicimlerden oluşan engellenmiş ağlar ve etki alanı duvarlarından oluşan engellenmiş ağlardır. Eğer bu ağlar Hubble akışıyla taşınıp genişleyen bir denge konfigürasyonuna yerleşirse, durum denklemleri sırasıyla $w = -1/3$ ve $w = -2/3$ olarak belirlenebilir. Katı karanlık madde bileşeninin ses hızı, ışık hızının önemli bir kısmını oluşturması nedeniyle sadece en büyük ölçeklerde ve geniş açılı CMB anizotropisi ile gözlemlenebilir ancak küçük ölçeklerde kümelenemezler [58].

Soğuk Karanlık Madde

Soğuk karanlık madde, yapı oluşumunun başlangıcında baryonik maddenin fotonlara bağlı olduğu dönemde (rekombinasyon öncesi) bile galaksilerin temelinin atan potansiyel kuyuları sağlamaktadır. Bu nedenle, galaksi ve süperkümelerin oluşumunu doğru şekilde açıklamak için soğuk ve kütleli karanlık madde parçacıkları gereklidir.

Soğuk karanlık madde modeli iki ana parametre grubuyla tanımlanır:

1-Kozmolojik Parametreler: Yoğunluk bozulmalarının spektrumunun şeklini belirlemektedir. Bu spektrum genellikle kuvvet yasasına bağlıdır ve enflasyon modelleri ile bağlantılıdır. Ölçek değişmezlik varsayımıyla, farklı enflasyon modelleri arasında ayırım yapmak için kullanılabilir.

2-Görünmez Madde Parametreleri: Evrenin bileşimini radyasyon, karanlık madde ve kozmolojik sabit (Λ) olarak belirtir. Standart Soğuk karanlık modelinde, genellikle şu varsayımlar yapılabilir. Ölçek değişmez yoğunluk bozulmalarıdır. Fotons ve üç kütsüz nötrino dışında radyasyon mevcut değildir. Soğuk karanlık dışında başka karanlık madde yoktur. Kozmolojik sabit $\Lambda = 0$ dır [59].

Standart Soğuk Karanlık Madde Öngörülleri

Evrenin kütle yoğunluğu, %90–95 karanlık madde, %5–10 baryonik madde, $\% \ll 1$ foton ve ışık nötrinolar şeklindedir.

İlksel dalgalanmalar, şişme sırasında oluşur ve ölçek değişmez ve Gauss dağılımlı şeklindedir.

Yapı oluşumu, yoğunluk dalgalanma spektrumunun en yüksek zirvelerinde ilk olarak galaksiler oluşmuştur. Galaksi-galaksi ve küme-küme korelasyonlarını 1–5 Mpc ölçeklerinde başarılı bir şekilde açıklamaktadır. Galaksi morfolojisiyle uyumlu sonuçlar vermektedir [60].

Λ CDM Modeli ve Gözlemler

Baryonik olmayan karanlık madde ve kararlı kozmolojik sabit Λ 'dır.

Λ (Lambda): Einstein'ın kozmolojik sabiti, evrenin hızlanan genişlemesini açıklamak için karanlık enerji olarak yorumlanır.

CDM: Baryonik olmayan CDM, büyük ölçekli yapı oluşumunu başlatabilir ve galaksilerin dönme eğrilerini açıklayabilir.

Destekleyen kanıtlar

Termal CMB radyasyonu ve büyük ölçekli yapı ve süpernova ölçümleri modelin hassas ölçüm dayanaklarıdır.

Termal CMB ölçümleri ve hassas kozmolojik gözlemler (süpernova mesafeleri, büyük ölçekli yapı dağılımı vb.) dir. Bu gözlemler, Λ CDM modelini evrenin büyük ölçekli yapısını ve enerji-madde bileşimini anlayabilmek için standart model hâline getirmiştir. Λ CDM, evrenin büyük ölçekli yapısını açıklamada çok başarılıdır. Ancak, küçük ölçeklerdeki galaksi dinamikleri, hız profilleri ve karanlık maddenin mikro özellikleri gibi detaylarda ölçülebilir sapmalar olabilir. Bu sapmalar, karanlık maddenin doğasına dair yeni ipuçları ve Λ CDM modelinin geliştirilmesi için yol gösterici olabilir [25, 61].

Λ CDM Modelinin Altı Serbest Parametresi

1-Baryon yoğunluğu: Baryonik maddenin ortalama evrensel yoğunluğudur.

2-Karanlık madde yoğunluğu: Baryonik olmayan CDM'nin ortalama yoğunluğudur.

3-Hubble sabiti: Evrenin güncel genişleme hızı; mesafe ölçeğini belirlemektedir.

4-İlkel yoğunluk dalgalanmalarının eğimi: Adiabat ve Gauss kabul edilen ilkel dalgalanmaların ölçek bağımlılığıdır.

5-İlkel yoğunluk dalgalanmalarının genliği: Başlangıçtaki yoğunluk kontrastlarının büyüklüğüdür.

6-Etkin optik derinlik: Yeniden iyonlaşma sonrası galaksiler arası plazmanın CMB fotonlarını saçma etkisidir [62].

Termal WIMP'lerin Özellikleri

WIMP'ler, standart model parçacıklarıyla zayıf etkileşimler yoluyla bağlantılıdır, bu nedenle laboratuvar deneylerinde ve kozmik gözlemlerde sinyal bırakabilirler. WIMP'lerin Dünya'daki dedektörlerle nükleer hedeflerle çarpışmaları gözlemlenebilir. Ayrıca, WIMP'ler birbirini yok ettiğinde standart model parçacıklarına dönüşürler. Bu süreçlerden çıkan gama ışınları, antimadde parçacıkları ile gözlemlenebilir. PAMELA, ATIC, Fermi/GLAST gibi kozmik

ışın dedektörleri, WIMP yok olma ürünlerini arayarak karanlık madde tespitine imkân tanımaktadır [63].

Alternatif Modeller

Klasik karanlık madde paradigmasının dışında, evrendeki gözlemlenen kütleçekimsel etkileri açıklamaya yönelik alternatif modeller de geliştirilmiştir. Bu modellerin en bilinenleri arasında MOND (Değiştirilmiş Newton Dinamiği) ve çeşitli modifiye yerçekimi teorileri yer almaktadır.

MOND ve Modifiye Yerçekimi Teorileri

MOND, düşük ivmelerde Newton yasalarının modifiye edildiğini öne sürmektedir. Bu yaklaşım, özellikle galaksi dönüş eğrilerinin gözlemlerini açıklamada başarılıdır ve küçük ölçekli yapılar üzerindeki bazı sorunları karanlık madde olmadan çözme potansiyeline sahiptir. Benzer şekilde, modifiye yerçekimi teorileri genel göreliliği genişleterek kütleçekim etkilerini, görünmez madde varsayımı olmadan açıklamaya

Güçlü ve Zayıf Yönleri

Küçük ölçekli galaksi dönüş eğrilerini başarılı bir şekilde açıklayabilmesi, klasik WIMP modellerinin öngörmediği bazı galaktik korelasyonları ve cüce galaksi davranışlarını açıklama potansiyeline sahip olmaları güçlü yönlerini tanımlamaktadır. Ancak, büyük ölçekli yapı oluşumu ve kozmik mikrodalga arka planı gözlemleri ile tam olarak uyumlu değildir. Evrendeki toplam kütle ve enerji dağılımı, özellikle galaksi kümeleri ve Mermi Kümesi gibi sistemlerde bu modeli açıklayamayabilir. Çoğu alternatif model, deneysel olarak doğrudan test edilebilecek öngörüler üretmekte sınırlı kalabilir. Bu nedenle, MOND ve modifiye yerçekimi teorileri, karanlık madde paradigmasının yerini tamamen almak yerine onu tamamlayıcı olarak ele alınmaktadır. Alternatif modeller, evrenin küçük ölçekli yapıları ve galaksi içi dinamikleri hakkında değerli öngörüler sunarken, büyük ölçekli kozmoloji ile açıklayabilme konusunda hâlâ zorluklarla karşı karşıyadır [64-66].

Güncel Araştırmalar ve Gelecek Perspektifleri

Karanlık madde araştırmaları, günümüz biliminde hem gözlemsel hem de kuramsal açıdan hızlı bir ilerleme alanıdır. Yeni nesil teleskoplar ve uzay görevleri, karanlık maddeyi doğrudan veya dolaylı olarak inceleme kapasitemizi artırmaktadır. James Webb Uzay Teleskobu (JWST), galaksilerin ve karanlık maddenin erken evrimini gözlemlene imkanı sunarken, Euclid ve Rubin Gözlemevi gibi projeler, büyük ölçekli yapıların dağılımını ve kütleçekimsel merceklenme etkilerini hassas ölçümlerle sunmaktadır. Bu veriler, evrenin karanlık madde içeriği ve yapısı hakkında bilgiler sağlayacaktır [67-70].

Karanlık maddeyi çözmek, sadece evrenin büyük ölçekli yapısını anlamamıza yardımcı olmakla kalmayacak, aynı zamanda fizikte devrim niteliğinde bir etki

yaratabilecektir. Bu keşif, maddenin doğası, kuvvetlerin birleşik yapısı ve evrenin kökeni hakkında temel sorulara ışık tutabilecek ve hem teorik hem de deneysel fizik açısından yeni ufuklar açabilecektir [25].

SONUÇ

Evrendeki kütlenin büyük çoğunluğu, görünmeyen karanlık madde biçimindedir. Baryonik madde yalnızca kütlenin küçük bir kısmını (%15 civarında) oluştururken, geri kalan kısım muhtemelen egzotik parçacık adayları tarafından sağlanmaktadır. Karanlık maddeye olan gereklilik, 1930'lerden günümüze kadar galaksi dönüş eğrileri, kütleçekimsel mercekleme, kümelerdeki sıcak gaz yapı oluşumu ve CMB gibi çeşitli gözlemsel kanıtlarla giderek daha belirgin hâle gelmiştir. Güncel kozmolojik veriler, karanlık maddenin evrenin toplam enerji yoğunluğunun yaklaşık %26'sına katkıda bulunduğunu belirtmektedir.

Karanlık madde adayları oldukça çeşitlidir. WIMP'ler, standart modelin ötesinde doğal olarak ortaya çıkabilir ve kozmolojik kalıntı bolluğunu uygun şekilde sağlayabilir. Aksiyonlar ve steril nötrinolar, teorik ve gözlemsel açıdan araştırılan diğer önemli adaylardır. Steril nötrinolar özellikle X-ışını çizgileri ve dolaylı tespit sinyalleriyle incelenmektedir. Bunun yanı sıra, ilkel kara delikler ve henüz gözlemlenmemiş diğer karanlık madde parçacıkları da potansiyel adaylar arasında yer almaktadır.

Gözlemsel ve deneysel çabalar, karanlık maddenin doğasını anlamada kritik bir rol oynamaktadır. Dolaylı tespit yöntemleri, galaktik merkezden gelen ışınlar (WIMP sinyalleri), 3,5 keV X-ışını çizgisi (steril nötrinolar) ve 511 keV sinyali (MeV ölçeğinde karanlık madde) gibi potansiyel sinyalleri incelemektedir. Öte yandan, doğrudan tespit deneyleri (DAMA, CDMS, XENON10) arasında halen çelişkiler bulunmakta ve klasik WIMP senaryoları tüm verilerle uyumlu değildir. Yeni yaklaşımlar, JWST gibi ileri teleskoplar aracılığıyla karanlık yıldızların gözlemlenmesini içermekte ve bu da karanlık maddeyi farklı bir açıdan inceleme fırsatı sunmaktadır.

Önümüzdeki yıllarda, büyük veri tekniklerinin kullanımı, karanlık madde araştırmalarında daha verimli ve sistematik analizler yapılmasını sağlayacaktır. Bu yöntemler, WIMP tespiti, kütleçekim merceği desenlerinin analizi ve gerçek zamanlı kütleçekim dalgası tespiti gibi alanlarda uygulanabilir.

Teorik açıdan, CDM ve enflasyon modelleri, evrenin yapısını Büyük Patlamadan 10^{-32} saniye sonrasına kadar anlamamızı mümkün kılacaktır. Gözlemler arttıkça evrenin ilk anlarına dair önemli bilgiler elde edilebilecektir.

Sonuç olarak, günümüzde karanlık madde araştırmaları disiplinlerarası bir alandır. WIMP'ler, aksiyonlar, steril nötrinolar ve diğer adaylar için kesin kanıtlar bulunamamış olsa da deneyler ve gözlemlerle karanlık maddenin yapısının ortaya çıkarılması en önemli hedeflerinden biridir. Karanlık madde çalışmaları hem teorik hem de gözlemsel açıdan evreni ve fiziği daha derinlemesine anlamamızı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] Burago, S. G. (2016). Experimental evidence for dark matter universe. *Journal of Physical mathematics" Mar.*
- [2] Rubin, V. C., Ford Jr, W. K., & D'Odorico, S. (1970). Emission-line intensities and radial velocities in the interacting galaxies ngc 4038-4039. *Astrophysical Journal*, vol. 160, p. 801, 160, 801.
- [3] Einasto, J. (2009). Dark matter. arXiv preprint arXiv:0901.0632.
- [4] Gelmini, G. B. TASI 2014 Lectures: The Hunt for Dark Matter, in the proceedings of Theoretical Advanced Study Institute in Elementary Particle Physics: Journeys Through the Precision Frontier: Amplitudes for Colliders (TASI 2014), June 2–27, Boulder, USA (2015). *arXiv preprint arXiv:1502.01320*.
- [5] Dienes, K. R., & Thomas, B. (2012). Dynamical dark matter. I. Theoretical overview. *Physical Review D—Particles, Fields, Gravitation, and Cosmology*, 85(8), 083523.
- [6] Garrett, K., & Dūda, G. (2011). Dark matter: A primer. *Advances in Astronomy*, 2011(1), 968283.
- [7] Freese, K. (2017). Status of dark matter in the universe. *International Journal of Modern Physics D*, 26(06), 1730012.
- [8] Ashman, K. M. (1992). Dark matter in galaxies. *Publications of the Astronomical Society of the Pacific*, 104(682), 1109.
- [9] Milgrom, M. (1983). A modification of the Newtonian dynamics as a possible alternative to the hidden mass hypothesis. *Astrophysical Journal, Part 1 (ISSN 0004-637X)*, vol. 270, July 15, 1983, p. 365-370.
- [10] Lelli, F., McGaugh, S. S., Schombert, J. M., & Pawlowski, M. S. (2017). One law to rule them all: the radial acceleration relation of galaxies. *The Astrophysical Journal*, 836(2), 152.
- [11] Briel, U. G., & Henry, J. P. (1997). An X-ray temperature map of Coma. *arXiv preprint astro-ph/9711237*.
- [12] Bahcall, J. N., Flynn, C., Gould, A., & Kirhakos, S. (1994). M dwarfs, microlensing, and the mass budget of the galaxy. *arXiv preprint astro-ph/9406019*.
- [13] Graff, D. S., & Freese, K. (1996). The mass function of low-mass halo stars: limits on baryonic halo dark matter. *The Astrophysical Journal*, 467(2), L65.
- [14] Alcock, C., Allsman, R. A., Alves, D. R., Axelrod, T. S., Becker, A. C., Bennett, D. P., ... & Welch, D. (2000). The MACHO Project: Microlensing Results from 5.7 Years of LargeMagellanic Cloud Observations. *The Astrophysical Journal*, 542(1), 281.

- [15] Ansari, R. (2004). Eros: a galactic microlensing odyssey. *arXiv preprint astro-ph/0407583*.
- [16] Carr, B., Kühnel, F., & Sandstad, M. (2016). Primordial black holes as dark matter. *Physical Review D*, 94(8), 083504.
- [17] Peccei, R. D., & Quinn, H. R. (1977). CP Conservation in the Presence of Instantons. *Phys. Rev. Lett.*, 38(1440-1443), 328.
- [18] S. Weinberg, *Phys. Rev. Lett.* **40** (1978) 223.
- [19] F. Wilczek, *Phys. Rev. Lett.* **40** (1978) 279.
- [20] Abbott, L. F. & Sikivie, P. A cosmological bound on the invisible axion. *Phys. Lett. B* **120**, 133–136 (1983).
- [21] Du, N. et al. A search for invisible axion dark matter with the Axion Dark Matter Experiment. *Phys. Rev. Lett.* **120**, 151301 (2018).
- [22] Kahn, Y., Safdi, B. R. & Thaler, J. Broadband and resonant approaches to axion dark matter detection. *Phys. Rev. Lett.* **117**, 141801 (2016).
- [23] Graham, P. W., Irastorza, I. G., Lamoreaux, S. K., Lindner, A. & van Bibber, K. A. Experimental searches for the axion and axion-like particles. *Annu. Rev. Nucl. Part. Sci.* **65**, 485–514 (2015).
- [24] Caldwell, A., Dvali, G., Majorovits, B., Millar, A., Raffelt, G., Redondo, J., ... & (MADMAX Working Group). (2017). Dielectric haloscopes: A new way to detect axion dark matter. *Physical review letters*, 118(9), 091801.
- [25] Bertone, G., & Tait, T. M. (2018). A new era in the search for dark matter. *Nature*, 562(7725), 51-56.
- [26] Bergström, L. (2009). Dark matter candidates. *New Journal of Physics*, 11(10), 105006.
- [27] Sanders, R. H. (2004, February). Modified Newtonian dynamics and its implications. In *Proceedings of the Space Telescope Science Institute Symposium* (p. 62).
- [28] Servant, G., & Tait, T. M. (2003). Is the lightest Kaluza–Klein particle a viable dark matter candidate?. *Nuclear Physics B*, 650(1-2), 391-419.
- [29] Silverwood, H., Weniger, C., Scott, P. & Bertone, G. A realistic assessment of the CTA sensitivity to dark matter annihilation. *J. Cosmol. Astropart. Phys.* **1503**, 055 (2015).
- [30] Acharya, B. S. et al. Science with the Cherenkov Telescope Array. Preprint at <https://arxiv.org/abs/1709.07997> (2017)
- [31] Hut, P. (1977). Limits on masses and number of neutral weakly interacting particles. *Physics Letters B*, 69(1), 85-88.

- [32] Lee, B. W., & Weinberg, S. (1977). Cosmological lower bound on heavy-neutrino masses. *Physical Review Letters*, 39(4), 165.
- [33] Vysotskii, M. I., Dolgov, A. D., & Zel'Dovich, Y. B. (1977). Cosmological limits on the masses of neutral leptons. *Soviet Journal of Experimental and Theoretical Physics Letters*, 26, 188-190.
- [34] Gunn, J. E., Lee, B. W., Lerche, I., Schramm, D. N., & Steigman, G. (1978). Some astrophysical consequences of the existence of a heavy stable neutral lepton.
- [35] Amsler, C., DeGrand, T., & Krusche, B. (2008). Quark model. *Physics Letters B*, 667(1-5), 172-191.
- [36] Hannestad, S., Mirizzi, A., Raffelt, G. G., & Wong, Y. Y. (2008). Cosmological constraints on neutrino plus axion hot dark matter: update after WMAP-5. *Journal of Cosmology and Astroparticle Physics*, 2008(04), 019.
- [37] Seljak, U., Makarov, A., McDonald, P., Anderson, S. F., Bahcall, N. A., Brinkmann, J., ... & York, D. G. (2005). Cosmological parameter analysis including SDSS Ly α forest and galaxy bias: Constraints on the primordial spectrum of fluctuations, neutrino mass, and dark energy. *Physical Review D—Particles, Fields, Gravitation, and Cosmology*, 71(10), 103515.
- [38] Brandbyge, J., & Hannestad, S. (2009). Grid based linear neutrino perturbations in cosmological N-body simulations. *Journal of Cosmology and Astroparticle Physics*, 2009(05), 002.
- [39] Shi, X., & Fuller, G. M. (1999). New dark matter candidate: Nonthermal sterile neutrinos. *Physical Review Letters*, 82(14), 2832.
- [40] Laine, M., & Shaposhnikov, M. (2008). Sterile neutrino dark matter as a consequence of ν MSM-induced lepton asymmetry. *Journal of Cosmology and Astroparticle Physics*, 2008(06), 031.
- [41] Boyarsky, A., Ruchayskiy, O., & Shaposhnikov, M. (2009). The role of sterile neutrinos in cosmology and astrophysics. *Annual Review of Nuclear and Particle Science*, 59, 191-214.
- [42] Adhikari, R., Agostini, M., Ky, N. A., Araki, T., Archidiacono, M., Bahr, M., ... & Zuber, K. (2017). A white paper on keV sterile neutrino dark matter. *Journal of cosmology and astroparticle physics*, 2017(01), 025.
- [43] Davoudiasl, H., Kitano, R., Li, T., & Murayama, H. (2005). The new minimal standard model. *Physics Letters B*, 609(1-2), 117-123.
- [44] Ma, E. (2006). Verifiable radiative seesaw mechanism of neutrino mass and dark matter. *Physical Review D—Particles, Fields, Gravitation, and Cosmology*, 73(7), 077301.

- [45] Barbieri, R., Hall, L. J., & Rychkov, V. S. (2006). Improved naturalness with a heavy Higgs boson: an alternative road to CERN LHC physics. *Physical Review D—Particles, Fields, Gravitation, and Cosmology*, 74(1), 015007.
- [46] Honorez, L. L., Nezri, E., Oliver, J. F., & Tytgat, M. H. (2007). The inert doublet model: an archetype for dark matter. *Journal of cosmology and Astroparticle Physics*, 2007(02), 028.
- [47] Gustafsson, M., Lundström, E., Bergström, L., & Edsjö, J. (2007). Significant gamma lines from inert Higgs dark matter. *Physical Review Letters*, 99(4), 041301.
- [48] Atwood, W. B., Abdo, A. A., Ackermann, M., Althouse, W., Anderson, B., Axelsson, M., ... & Morselli, A. (2009). The large area telescope on the Fermi gamma-ray space telescope mission. *The Astrophysical Journal*, 697(2), 1071.
- [49] Baltz, E. A., Berenji, B., Bertone, G., Bergström, L., Bloom, E., Bringmann, T., ... & Winer, B. L. (2008). Pre-launch estimates for GLAST sensitivity to Dark Matter annihilation signals. *Journal of Cosmology and Astroparticle Physics*, 2008(07), 013.
- [50] Fayet, P. (1979). Scattering cross sections of the photino and the goldstino (gravitino) on matter. *Physics Letters B*, 86(3-4), 272-278.
- [51] Cabibbo, N., Farrar, G. R., & Maiani, L. (1981). Massive photinos: Unstable and interesting. *Physics Letters B*, 105(2-3), 155-158.
- [52] Pagels, H., & Primack, J. R. (1982). Supersymmetry, cosmology, and new physics at teraelectronvolt energies. *Physical Review Letters*, 48(4), 223.
- [53] Weinberg, S. (1983). Upper bound on gauge-fermion masses. *Physical Review Letters*, 50(6), 387.
- [54] Goldberg, H. (1983). Constraint on the photino mass from cosmology. *Physical Review Letters*, 50(19), 1419.
- [55] Krauss, L. M. (1983). New constraints on “INO” masses from cosmology (I). Supersymmetric “inos”. *Nuclear Physics B*, 227(3), 556-569.
- [56] Ellis, J., Hagelin, J. S., Nanopoulos, D. V., Olive, K., & Srednicki, M. (1984). Supersymmetric relics from the big bang. *Nuclear Physics B*, 238(2), 453-476.
- [57] Burago, S. G. (2016). Experimental evidence for dark matter universe. *Journal of Physical mathematics" Mar.*
- [58] Mazumdar, A., Mohanty, S., & Parashari, P. (2021). Evidence of dark energy in different cosmological observations. *The European Physical Journal Special Topics*, 230(9), 2055-2066.

- [59] Dodelson, S., Gates, E. I., & Turner, M. S. (1996). Cold dark matter. *Science*, 274(5284), 69-75.
- [60] Dodelson, S., & Widrow, L. M. (1994). Sterile neutrinos as dark matter. *Physical Review Letters*, 72(1), 17.
- [61] Buckley, M. R., & Peter, A. H. (2018). Gravitational probes of dark matter physics. *Physics reports*, 761, 1-60.
- [62] Peebles, P. J. E. (2015). Dark matter. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(40), 12246-12248.
- [63] Arkani-Hamed, N., Finkbeiner, D. P., Slatyer, T. R., & Weiner, N. (2009). A theory of dark matter. *Physical Review D—Particles, Fields, Gravitation, and Cosmology*, 79(1), 015014
- [64] Sanders, R. H. (2015). A historical perspective on modified Newtonian dynamics. *Canadian Journal of Physics*, 93(2), 126-138.
- [65] Joyce, A., Jain, B., Khoury, J., & Trodden, M. (2015). Beyond the cosmological standard model. *Physics Reports*, 568, 1-98.
- [66] Bruneton, J. P., & Esposito-Farese, G. (2007). Field-theoretical formulations of MOND-like gravity. *Physical Review D—Particles, Fields, Gravitation, and Cosmology*, 76(12), 124012.
- [67] Gardner, J. P., Mather, J. C., Clampin, M., et al. (2006). *The James Webb Space Telescope*. *Space Science Reviews*, 123, 485–606.
- [68] Ivezić, Ž., Kahn, S. M., Tyson, J. A., et al. (2019). *LSST: From Science Drivers to Reference Design and Anticipated Data Products*. *The Astrophysical Journal*, 873(2), 111.
- [69] Ntampaka, M., et al. (2019). *Connecting machine learning and cosmology: A review*. *The Astrophysical Journal*, 874(2), 153.
- [70] Ravanbakhsh, S., et al. (2017). *Estimating cosmological parameters from the dark matter distribution*. *Astronomy and Computing*, 20, 1–9.

BÖLÜM 14

Üçüncü Mertebeden Kesirli Kısmi Diferansiyel Denkleminin Tam Çözümü

Mahmut Modanlı¹

¹ Prof. Dr., Harran Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Matematik Bölümü, ORCID: 0000-0002-7743-3512

1. GİRİŞ

1.1. Temel Tanımlar

Üçüncü mertebeden kesirli diferansiyel denklemlerin tam ve yaklaşık değerleri ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. [1] de Operatör metot kullanılarak üçüncü mertebeden kesirli diferansiyel denklemlerin yaklaşık çözümü hesaplanmıştır. Üçüncü mertebeden kesirli diferansiyel denklemlerin yaklaşık çözümleri için yapılan diğer çalışmalara [3-5] de verilmiştir.

Tanım 1.1: $g(t)$, $[0, \infty)$ aralığında tanımlı bir fonksiyon olsun. g fonksiyonunun Laplace dönüşümü

$$\mathcal{L}\{g(t)\} = G(s) = \int_0^{\infty} e^{-st} g(t) dt \quad (1.1)$$

integrali ile tanımlanır [2].

Tanım 1.2: Bir fonksiyonun n . mertebeden türevinin Laplace dönüşümü: $g(t)$, $g'(t)$, ... $g^{(n-1)}(t)$ fonksiyonları $[0, \infty)$ aralığında sürekli, $g^{(n)}(t)$, $[0, \infty)$ aralığında parçalı sürekli ve bu fonksiyonların tümü α üstel mertebeden olsunlar. Bu durumda $s > \alpha$ için

$$\mathcal{L}\{g^{(n)}(t)\} = s^n \mathcal{L}\{g(t)\} - s^{n-1} g(0) - \dots - g^{(n-1)}(0) \quad (1.2)$$

tanımlanır. Özel olarak $n = 3$ olması durumunda

$$\mathcal{L}\{g'''(t)\} = s^3 \mathcal{L}\{g(t)\} - s^2 \mathcal{L}\{g(0)\} - s g'(0) - g''(0) \quad (1.3)$$

olur [2].

Tanım 1.3: $g(t)$, $[0, \infty)$ aralığında sürekli ve $\mathcal{L}\{g(t)\} = G(s)$ olsun. $g(t)$ fonksiyonuna $G(s)$ nin ters Laplace dönüşümü denir. Ters Laplace dönüşümü

$$\mathcal{L}^{-1}\{G(s)\} = g(t) \quad (1.4)$$

ile gösterilir. [2]

Tanım 1.4: [2] de Caputo kesirli türevi ${}_0^C D_t^\alpha g(t, x)$, $n - 1 < \alpha \leq n$ için

$$D_t^\alpha g(t, x) = \frac{1}{\Gamma(n - \alpha)} \int_0^t \frac{1}{(t - p)^{n - \alpha - 1}} \frac{\partial^n g(p, x)}{\partial p^n} dp, \quad (1.5)$$

olarak tanımlanır. Burada, $\Gamma(\cdot)$ Gamma fonksiyonunu gösterir, ve $\alpha = n \in N$ için

$$D_t^\alpha g(t, x) = \frac{D^\alpha g(t, x)}{\partial t^\alpha} = \frac{D^n g(t, x)}{\partial t^n}$$

şeklinde tanımlanır.

Tanım 1.5: $\beta, n \in N$, $n - 1 < \alpha \leq n$, ve $\beta \geq \lceil \alpha \rceil$ olmak üzere;

$$D^\alpha(x^\beta) = \frac{x^{\beta - \alpha}}{\Gamma(\beta - \alpha + 1)} \Gamma(\beta + 1) \quad (1.6)$$

olarak tanımlanır [2].

Tanım 1.6: Zamana bağlı α ıncı mertebeden ${}_0^C D_t^\alpha g(t, x)$ Caputo kesirli türevinin Laplace dönüşümü $n - 1 < \alpha \leq n$ için

$$\mathcal{L}\{{}_0^C D_t^\alpha g(t, x)\} = s^\alpha g(s, x) - \sum_{j=0}^{n-1} s^{\alpha-j-1} g_t^{(j)}(0, x), \quad (1.7)$$

olarak tanımlanır [2].

2. MATEMATİKSEL MODEL ve LAPLACE METODU

Bu bölümde üçüncü mertebeden kesirli kısmi diferansiyel denkleminin başlangıç değer koşullarına bağlı tam çözümünü hesaplamak için Laplace dönüşüm metodunu kullanacağız. [6] çalışmasındaki yöntem göz önüne alınarak aşağıdaki çözüm için bir genel formül bulunabilir.

Üçüncü mertebeden kesirli kısmi diferansiyel denklemin verilen başlangıç değer koşullarına bağlı genel formu

$$\left\{ \begin{array}{l} g_{ttt}(t, x) + g_{tt}(t, x) + {}_0^C D_t^\alpha g(t, x) + g(t, x) \\ \quad = g_{xx}(t, x) + f(t, x) \\ 0 < x < L, \quad 0 < t < T, \quad 0 < \alpha \leq 1, \\ g(0, x) = s_0(x), \quad g_t(0, x) = s_1(x), \\ g_{tt}(0, x) = s_2(x), \quad 0 \leq x \leq L \\ g(t, 0) = g(t, L) = 0, \quad 0 \leq t \leq T \end{array} \right. \quad (2.1)$$

şeklinde dir. (2.1) probleminin Laplace dönüşümü alınırsa,

$$\begin{aligned} \mathcal{L}\left(\frac{\partial^3 g(t, x)}{\partial t^3}\right) + \mathcal{L}\left(\frac{\partial^2 g(t, x)}{\partial t^2}\right) + \mathcal{L}\left(\frac{\partial^\alpha g(t, x)}{\partial t^\alpha}\right) - \mathcal{L}\left(\frac{\partial^2 g(t, x)}{\partial x^2}\right) + \mathcal{L}(g(t, x)) \\ = \mathcal{L}(f(t, x)) \end{aligned}$$

olur. (2.1) problemindeki başlangıç değerleri kullanılırsa

$$\begin{aligned} s^3 g(s, x) - s^2 g(0, x) - s g_t(0, x) - g_{tt}(0, x) + s^2 g(s, x) - s g(0, x) - \\ g_t(0, x) + s^\alpha g(s, x) - s^{\alpha-1} g(0, x) - g_{xx}(s, x) = \mathcal{L}(f(t, x)) \end{aligned}$$

olarak bulunur. Buradan da

$$\begin{aligned} -g_{xx}(s, x) + g(s, x)(s^3 + s^2 + s^\alpha + 1) \\ = \mathcal{L}(f(t, x)) \end{aligned} \quad (2.2)$$

ikinci mertebeden adi diferansiyel denklemi elde edilir.

$$g(s, x) = g^c(s, x) + g^p(s, x) \quad (2.3)$$

(2.3) denklemi homojen ve özel çözümler olarak bulunur (2.1) denklemindeki başlangıç değerleri uygulanarak tam çözüm elde edilir.

3. ÜÇÜNCÜ MERTEBEDEN KESİRLİ KISMI DİFERANSİYEL DENKLEMLERİN TAM ÇÖZÜMÜ İÇİN LAPLACE DÖNÜŞÜM METODU

Kesirli mertebeden kısmi diferansiyel denklemlerin tam çözümleri için farklı yöntemler vardır. Bu yöntemler; Fourier dönüşümü, Laplace dönüşümü, ve Fourier seri çözümü yöntemleri olarak bilinir. Aşağıda verilen örneklerin analitik çözümünü Laplace dönüşüm metodu ile bulalım.

Örnek 3.1 Aşağıdaki üçüncü mertebeden kesirli kısmi diferansiyel denkleminin tam çözümünü

$$\left\{ \begin{array}{l} g_{ttt}(t, x) + g_{tt}(t, x) + {}^C_0 D_t^\alpha g(t, x) + g(t, x) \\ \quad = g_{xx}(t, x) + f(t, x), \\ f(t, x) = \left(6t + 6 + 6 \frac{t^{3-\alpha}}{\Gamma(4-\alpha)} + 2(t^3 - 1) \right) \sin x, \\ 0 < x < \pi, \quad 0 < t < 1, \quad 0 < \alpha \leq 1, \\ g(0, x) = -\sin x, \quad g_t(0, x) = 0, \\ g_{tt}(0, x) = 0, \quad 0 \leq t \leq 1, \\ g(t, 0) = g(t, \pi) = 0, \quad 0 \leq x \leq \pi. \end{array} \right. \quad (3.1)$$

(3.1) denkleminin tam çözümünü Laplace dönüşüm metodu ile bulmaya çalışalım.

Çözüm: Her iki tarafın Laplace dönüşümü alınırsa

$$\mathcal{L}\left(\frac{\partial^3 g(t, x)}{\partial t^3}\right) + \mathcal{L}\left(\frac{\partial^2 g(t, x)}{\partial t^2}\right) + \mathcal{L}\left(\frac{\partial^\alpha g(t, x)}{\partial t^\alpha}\right) - \mathcal{L}\left(\frac{\partial^2 g(t, x)}{\partial x^2}\right) + \mathcal{L}(g(t, x)) = \mathcal{L}(f(t, x))$$

olur. $f(t, x)$ değeri yerine yazılırsa

$$\begin{aligned} & \mathcal{L}\left(\frac{\partial^3 g(t, x)}{\partial t^3}\right) + \mathcal{L}\left(\frac{\partial^2 g(t, x)}{\partial t^2}\right) + \mathcal{L}\left(\frac{\partial^\alpha g(t, x)}{\partial t^\alpha}\right) - \mathcal{L}\left(\frac{\partial^2 g(t, x)}{\partial x^2}\right) \\ & = \mathcal{L}\left(6t + 6 + 6 \frac{t^{3-\alpha}}{\Gamma(4-\alpha)} + 2(t^3 - 1)\right) \sin x \end{aligned} \quad (3.2)$$

bulunur. (3.2) denklemi de

$$\begin{aligned} & s^3 g(s, x) - s^2 g(0, x) - s g_t(0, x) - g_{tt}(0, x) + s^2 g(s, x) - s g(0, x) - \\ & g_t(0, x) + s^\alpha g(s, x) - s^{\alpha-1} g(0, x) - g_{xx}(s, x) = \left(6 \frac{1}{s^2} + 6 \frac{\Gamma(4-\alpha)}{s^{4-\alpha} \Gamma(4-\alpha)} + \frac{6}{s^4} + \right. \\ & \left. \frac{4}{s}\right) \sin x, \end{aligned}$$

olarak elde edilir. (3.1) problemindeki başlangıç değer koşulları kullanılırsa

$s^3 g(s, x) + s^2 \sin x + s^2 g(s, x) + s \sin x + s^\alpha g(s, x) + s^{\alpha-1} \sin x - g_{xx}(s, x) + g(s, x) = \left(6 \frac{1}{s^2} + 6 \frac{1}{s^{4-\alpha}} + \frac{12}{s^4} + \frac{4}{s}\right) \sin x$
 olup bu denklem de

$$\begin{aligned} & -g_{xx}(s, x) + g(s, x)(s^3 + s^2 + s^\alpha + 1) \\ & = \left(6 \frac{1}{s^2} + 6 \frac{1}{s^{4-\alpha}} + \frac{12}{s^4} + \frac{4}{s} - s^2 - s - s^{\alpha-1}\right) \end{aligned} \quad (3.3)$$

olarak yazılır. (3.3) denklemini çözmek için

$$g(s, x) = g^c(s, x) + g^p(s, x) \quad (3.4)$$

formülünü alalım. (3.4) denkleminin homojen kısmı

$$(s^3 + s^2 + s^\alpha + 1)g(s, x) - g_{xx}(s, x) = 0 \quad (3.5)$$

şeklinde bir ikinci merbeden denklemidir. Homojen kısmı çözmek için

$$g^c(s, x) = c e^{mx}$$

şeklinde genel çözümü bulmaya çalışalım. Bu denklemin türevleri alınırsa

$$g_x^c(s, x) = c m e^{mx}$$

$$g_{xx}^c(s, x) = c m^2 e^{mx}$$

şeklinde olur. Bulunan denklemler (3.5) denklemde yerine yazılıp gerekli sadeleştirmeler yapılırsa

$$(s^3 + s^2 + s^\alpha + 1) - m^2 = 0$$

$$(s^3 + s^2 + s^\alpha) = m^2$$

bulunur. Bu son ikinci dereceden denklemin çözümünden

$$m_{1,2} = \pm \sqrt{s^3 + s^2 + s^\alpha}$$

farklı kökleri elde edilir. Bu durumda (3.5) denkleminin homojen kısmın çözümü için bu kökler kullanılarak

$$g^c(s, x) = c_1 e^{x\sqrt{s^3 + s^2 + s^{\alpha+1}}} + c_2 e^{-x\sqrt{s^3 + s^2 + s^{\alpha+1}}} \quad (3.6)$$

çözümü elde edilir. (3.3) denkleminin özel kısmının çözümü için

$$v^p(s, x) = A(s) \sin x$$

alınır ve denklemin de türevleri de alınırsa

$$g_x^p(s, x) = A(s) \cos x$$

$$g_{xx}^p(s, x) = -A(s) \sin x$$

olup bulunan bu ifadeler (3.3) denkleminde yerine yazılırsa

$$(s^3+s^2+s^\alpha+2)A(s)\sin x = \left(6\frac{1}{s^2}+6\frac{1}{s^{4-\alpha}}+\frac{12}{s^4}+\frac{4}{s}-s^2-s-s^{\alpha-1}-\frac{2}{s}\right)\sin x$$

olarak elde edilir. Bu denklemde $\sin x$ sadeleştirilip gerekli işlemler yapılırsa

$$\begin{aligned}(s^3+s^2+s^\alpha+2)A(s) &= \left(6\frac{1}{s^2}+6\frac{1}{s^{4-\alpha}}+\frac{12}{s^4}+\frac{6}{s}-s^2-s-s^{\alpha-1}-\frac{2}{s}\right) \\ &= \frac{6}{s^4}\left(s^3+s^2+s^\alpha+2\right)-\frac{1}{s}\left(s^3+s^2+s^\alpha+2\right)\end{aligned}$$

olarak elde edilir. Buradan da

$$A(s) = \frac{6}{s^4} - \frac{1}{s}$$

bulunur. Böylece özel kısmın çözümü

$$g^p(s, x) = \left(\frac{6}{s^4} - \frac{1}{s}\right)\sin x \quad (3.7)$$

şeklinde olur. (3.6) ve (3.7) denklemleri (3.3) denklemine yazılır ve (3.3) denkleminin sınır değer koşulları kullanılırsa $c_1 = c_2 = 0$ olduğu görülür. Böylece

$$g(s, x) = \left(\frac{6}{s^4} - \frac{1}{s}\right)\sin x$$

çözümü elde edilir. Son denklemin de ters Laplace dönüşümü alınır

$$\mathcal{L}^{-1}(g(s, x)) = L^{-1}\left(\left(\frac{6}{s^4} - \frac{1}{s}\right)\sin(x)\right) = (t^3 - 1)\sin x$$

olup denklemin tam (analitik) çözümü

$$g(t, x) = (t^3 - 1)\sin x$$

olduğu görülür.

Örnek 3.2 Aşağıdaki üçüncü mertebeden kesirli Caputo türevli kısmi diferansiyel denkleminin tam çözümünü

$$\left\{ \begin{array}{l} g_{ttt}(t, x) + g_{tt}(t, x) + {}^C_0 D_t^\alpha g(t, x) + g(t, x) \\ \quad = g_{xx}(t, x) + f(t, x), \\ f(t, x) = \left(\sin t + \cos t + \cos\left(t + \frac{\alpha\pi}{2}\right) \right) \sin x \\ 0 < x < \pi, \quad 0 < t < \pi, \quad 0 < \alpha \leq 1, \\ g(0, x) = \sin x, \quad g_t(0, x) = 0, \\ g_{tt}(0, x) = -\sin x, \quad 0 \leq t \leq \pi, \\ g(t, 0) = g(t, \pi) = 0, \quad 0 \leq x \leq \pi \end{array} \right. \quad (3.8)$$

bulmak için Laplace dönüşüm metodunu uygulayalım.

Çözüm: Verilen (3.8) denkleminin her iki tarafın Laplace dönüşümü alınır

$$\mathcal{L}\left(\frac{\partial^3 g(t, x)}{\partial t^3}\right) + \mathcal{L}\left(\frac{\partial^2 g(t, x)}{\partial t^2}\right) + \mathcal{L}\left(\frac{\partial^\alpha g(t, x)}{\partial t^\alpha}\right) - \mathcal{L}\left(\frac{\partial^2 g(t, x)}{\partial x^2}\right) + \mathcal{L}(g(t, x)) = \mathcal{L}(f(t, x))$$

olur. (3.8) denklemindeki $f(t, x)$ yerine yazılırsa

$$\begin{aligned} \mathcal{L}\left(\frac{\partial^2 g(t, x)}{\partial t^2}\right) + \mathcal{L}\left(\frac{\partial^\alpha g(t, x)}{\partial t^\alpha}\right) - \mathcal{L}\left(\frac{\partial^2 g(t, x)}{\partial x^2}\right) + \mathcal{L}(g(t, x)) \\ = \mathcal{L}\left(\sin t + \cos t + \cos\left(t + \frac{\alpha\pi}{2}\right)\right) \sin x \end{aligned}$$

elde edilir. Bu denklemden de

$$\begin{aligned} s^3 g(s, x) - s^2 g(0, x) - s g_t(0, x) - g_{tt}(0, x) + s^2 g(s, x) - s g(0, x) - \\ g_t(0, x) + s^\alpha g(s, x) - s^{\alpha-1} g(0, x) - g_{xx}(s, x) + g(s, x) = \left(\frac{1}{s^2+1} + \frac{s}{s^2+1} + \right. \\ \left. \frac{s}{s^2+1} \cos\left(\frac{\alpha\pi}{2}\right) - \frac{1}{s^2+1} \sin\left(\frac{\alpha\pi}{2}\right)\right) \sin x, \end{aligned}$$

bulunur. (3.8) probleminde verilen başlangıç değerleri kullanılırsa

$$\begin{aligned} s^3 g(s, x) - s^2 \sin x + \sin x + s^2 g(s, x) - s \sin x + s^\alpha g(s, x) - s^{\alpha-1} \sin x + \\ g(s, x) - g_{xx}(s, x) = \left(\frac{1}{s^2+1} + \frac{s}{s^2+1} + \frac{s}{s^2+1} \cos\left(\frac{\alpha\pi}{2}\right) - \frac{1}{s^2+1} \sin\left(\frac{\alpha\pi}{2}\right)\right) \sin x \end{aligned}$$

olup bu denklem de gerekli işlemler yapılırsa

$$\begin{aligned} -g_{xx}(s, x) + g(s, x)(s^3 + s^2 + s^\alpha + 1) = \left(\frac{1}{s^2+1} + \frac{s}{s^2+1} + \frac{s}{s^2+1} \cos\left(\frac{\alpha\pi}{2}\right) - \right. \\ \left. \frac{1}{s^2+1} \sin\left(\frac{\alpha\pi}{2}\right) + s^2 + s + s^{\alpha-1} - 1\right) \sin x \quad (3.9) \end{aligned}$$

olarak yazılır. (3.9) denklemini çözmek için

$$g(s, x) = g^c(s, x) + g^p(s, x) \quad (3.10)$$

formülünü kullanalım. Homojen kısmın çözümü için

$$g^c(s, x) = c e^{mx}$$

Formülünü kullanarak genel çözümü arayalım. Bu denklemin türevleri de

$$g_x^c(s, x) = cm e^{mx}$$

$$g_{xx}^c(s, x) = cm^2 e^{mx}$$

şeklinde olur. Bulunan bu ifadeler (3.9) denklemde yerine yazılıp gerekli sadeleştirmeler yapılırsa

$$(s^3 + s^2 + s^\alpha + 1)g(s, x) - g_{xx}(s, x) = 0 \quad (3.11)$$

olur. Buradan

$$(s^3 + s^2 + s^\alpha) - m^2 = 0$$

$$(s^3 + s^2 + s^\alpha) = m^2$$

bulunur. Bu son ikinci dereceden denklemin çözümünden

$$m_{1,2} = \pm \sqrt{s^3 + s^2 + s^\alpha + 1}$$

kökleri bulunur. Bu durumda, bu kökler kullanılarak (3.11) denkleminin homojen kısmın çözümü

$$g^c(s, x) = c_1 e^{x\sqrt{s^3 + s^2 + s^\alpha + 1}} + c_2 e^{-x\sqrt{s^3 + s^2 + s^\alpha + 1}} \quad (3.12)$$

olarak elde edilir. (3.9) denkleminin özel kısmının çözümü için

$$g^p(s, x) = A(s) \sin x$$

alınır ve bu denklemin de türevleri de alınır

$$g_x^p(s, x) = A(s) \cos x$$

$$g_{xx}^p(s, x) = -A(s) \sin x$$

olup bulunan bu son ifadeler (3.9) denkleminde yerine yazılırsa

$$(s^3 + s^2 + s^\alpha + 2)A(s) \sin x$$

$$= \left(\frac{1}{s^2 + 1} + \frac{s}{s^2 + 1} + \frac{s}{s^2 + 1} \cos\left(\frac{\alpha\pi}{2}\right) - \frac{1}{s^2 + 1} \sin\left(\frac{\alpha\pi}{2}\right) \right. \\ \left. + s^2 + s + s^{\alpha-1} - 1 \right) \sin x$$

olarak elde edilir. Bu denklemde de gerekli kısaltma ve sadeleştirmeler yapılırsa

$$A(s) = \frac{s}{s^2 + 1}$$

şeklinde olur. Böylece verilen denklemin özel çözümü

$$g^p(s, x) = \frac{s}{s^2 + 1} \sin x \quad (3.13)$$

şeklinde olur. (3.12) ve (3.13) denklemleri (3.8) denkleminde yazılır ve (3.8) denkleminin sınır değer koşulları kullanılırsa $c_1 = c_2 = 0$ olduğu kolaylıkla görülür. Böylece

$$g(s, x) = \frac{s}{s^2 + 1} \sin x$$

çözümü elde edilir. Son denklemin ters Laplace dönüşümü alınır

$$L^{-1}(g(s, x)) = L^{-1}\left(\left(\frac{s}{s^2 + 1}\right) \sin(x)\right) = \cos t \sin x$$

olup denklemin tam çözümü

$$g(t, x) = \cos t \sin x$$

olarak bulunur.

4. SONUÇ

Üçüncü mertebeden kesirli kısmi diferansiyel denklemin Laplace metodunun uygulanması için gerekli olan temel tanımlar verildi. Laplace metodu üçüncü mertebeden kesirli kısmi diferansiyel denklemin uygulanarak genel tam çözüm için bir metot geliştirildi. Metot iki örnek probleme uygulanarak tam çözümler elde edildi.

KAYNAKLAR

1. Ashyralyev, A., & Simsek, S. N. (2017). An operator method for a third order partial differential equation. *Numerical Functional Analysis and Optimization*, 38(10), 1341-1359.
2. Podlubny, I., 1999. Fractional differential equations. Mathematics in science and engineering, 198, pp.41-119.
3. Modanli, M. (2019). On the numerical solution for third order fractional partial differential equation by difference scheme method. *An International Journal of Optimization and Control: Theories & Applications (IJOCTA)*, 9(3), 1-5.
4. Abdulla, S. O., & Modanli, M. (2025). Analytic solutions for third-order partial differential equation using a modified double Laplace transform method. *Filomat*, 39(20), 7007-7016.
5. Abdulla, S. O., Abdulazeez, S. T., & Modanli, M. (2023). Comparison of third-order fractional partial differential equation based on the fractional operators using the explicit finite difference method. *Alexandria Engineering Journal*, 70, 37-44.
6. Karacadağ, M. (2022). *Üçüncü Mertebeden Kesirli Diferansiyel Denklemlerin Theta Metodu Yardımıyla Nümerik Çözümü* (Doctoral dissertation).

BÖLÜM 15

Analitik Kimyada Spektroskopik Yöntemler

A. Hakan Aktaş¹

¹ Prof. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Kimya Bölümü Isparta-Türkiye, ORCID: 0000-0003-2327-4031

1. Spektroskopik Yöntemlere Giriş

Teori, Prensipler ve Analitik Uygulamalar

1.1. Yöntemin Doğası ve Tarihsel Evrimi

Analitik kimya, klasik gravimetrik ve titrimetrik yöntemlerden, maddenin mikroskopik özelliklerinin incelendiği enstrümental yöntemlere doğru evrilmiştir. Bu evrimin merkezinde yer alan spektroskopi, en genel tanımıyla, elektromanyetik radyasyonun (ışık) madde ile etkileşiminin incelenmesidir. Skoog ve arkadaşlarının (2021) belirttiği üzere, tarihsel olarak sadece görünür bölge ışığının dalga boylarına ayrılmasıyla başlayan bu süreç, günümüzde gama ışınlarından radyo dalgalarına kadar uzanan geniş bir enerji spektrumunu kapsamaktadır.

Analitik kimyacı için bu yöntemler sadece fiziksel bir ölçüm değil, aynı zamanda numunenin kimyasal "parmak izini" okuma aracıdır. Örneğin, çevre mühendisliğinde atık sudaki ağır metal kirliliğinin izlenmesi veya ilaç endüstrisinde etken madde saflığının kontrolü, spektroskopik yöntemlerin sağladığı hassasiyet sayesinde mümkün olmaktadır.

1.2. Fiziksel Altyapı: Işık-Madde Etkileşimi

Spektroskopik analizin temeli, maddenin enerjiyi sürekli değil, kesikli paketler halinde alıp verebildiği gerçeğine dayanır. Turgut Gündüz'ün (2018) *Enstrümental Analiz* eserinde vurguladığı gibi, atom veya moleküller yalnızca belirli enerji seviyelerinde bulunabilirler.

Bir analit üzerine ışık gönderildiğinde, eğer fotonun enerjisi ($E=h\nu$), analitin iki enerji seviyesi arasındaki farka (ΔE) tam olarak eşitse absorpsiyon gerçekleşir:

$$\Delta E_{\text{geçiş}} = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

Burada h Planck sabitini, ν frekansı, c ışık hızını ve λ dalga boyunu temsil eder. Bu eşitlik bize, her elementin veya molekülün neden spektrumun farklı bölgelerinde sinyal verdiğini açıklar. Aşağıdaki elektromanyetik spektrum görseli, hangi radyasyon türünün maddedeki hangi değişimi (çekirdek, elektron veya moleküler titreşim) tetiklediğini özetlemektedir:

1.3. Analitik Uygulamada Nitel ve Nicel Yaklaşımlar

Analitik kimyada spektroskopi, Harris (2020) tarafından da sınıflandırıldığı üzere iki temel sorunun çözümünde kullanılır: Ne var? Ne kadar var?

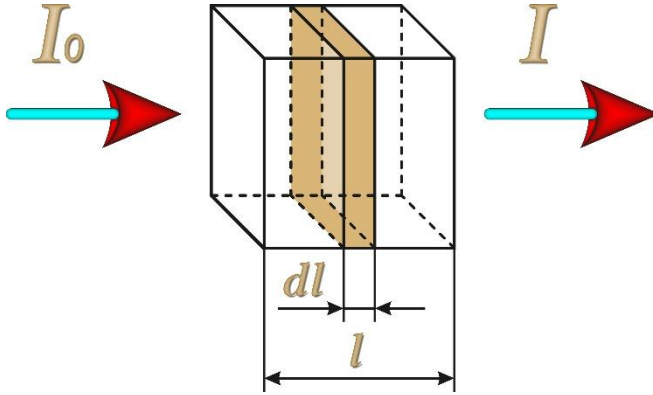
Nitel (Kalitatif) Analiz: Maddenin kimliğini belirler. Moleküllerin bağ yapıları, ışıkla etkileştiklerinde kendilerine özgü desenler oluşturur. Örneğin bir organik sentez reaksiyonunda, ürünün IR spektrumunda 1700 cm^{-1} civarında

keskin bir pik görülmesi, yapıda karbonil (C=O) grubunun varlığına dair kesin bir kanıt sunar.

Nicel (Kantitatif) Analiz: Madde miktarını belirler. Işığın numune içinden geçerken uğradığı şiddet kaybı, ortamdaki tanecik sayısı ile ilişkilidir. Bu ilişki, analitik kimyanın en temel yasası olan Beer-Lambert Yasası ile ifade edilir (Yıldız vd., 2019):

$$A = \epsilon \cdot b \cdot c$$

Bu yasaya göre Absorbans (A); molar absorptivite (ϵ), ışık yolu (b) ve derişim (c) ile doğrusal orantılıdır. Bu durum Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Beer-Lambert Yasası'nın şematik gösterimi ve parametreleri.

1.4. Yöntemlerin Sınıflandırılması

Spektroskopik teknikler, etkileşime giren maddenin fiziksel durumuna göre iki ana başlıkta incelenir:

Atomik Spektroskopik: Numunenin yüksek sıcaklıkta (alev veya plazma) atomlarına ayrıştırıldığı yöntemlerdir. Örneğin, içme sularında arsenik, kurşun gibi eser elementlerin ppm seviyesinde tayini için idealdir (AAS, ICP-OES).

Moleküler Spektroskopik: Molekülün kimyasal bağlarını kırmadan; dönme, titreşim veya elektronik geçişlerin incelendiği yöntemlerdir. Örneğin, biyokimya laboratuvarlarında kandaki hemoglobinin miktarının ölçülmesi veya DNA analizleri genellikle UV-Vis spektrofotometresi ile yapılır.

2. Ultraviyole ve Görünür Bölge (UV-VIS) Moleküler Absorpsiyon Spektroskopisi

2.1. Yöntemin Kapsamı ve Prensibi

Moleküler absorpsiyon spektroskopisinin en yaygın kullanılan türü olan UV-Vis spektroskopisi, moleküllerin dış katmanlarında bulunan elektronların uyarılması ilkesine dayanır. Skoog ve arkadaşları (2021), bu bölgedeki

absorpsiyonun, molekülün elektronik enerji seviyeleri arasındaki geçişlerden kaynaklandığını belirtir.

Bu yöntem, elektromanyetik spektrumun iki önemli bölgesini kapsar:

- **Ultraviyole (UV) Bölge:** Yaklaşık 190 - 400 nm aralığı.
- **Görünür (Vis) Bölge:** Yaklaşık 400 - 800 nm aralığı.

Bu dalga boylarındaki fotonlar, organik moleküllerdeki bağ yapan veya bağ yapmayan elektronları bir üst enerji seviyesine uyaracak enerjiye sahiptir. Dolayısıyla bu yöntem, özellikle konjuge çift bağ sistemlerine sahip organik bileşiklerin ve geçiş metallerinin analizi için vazgeçilmezdir.

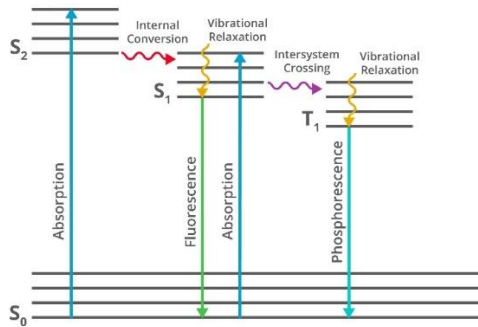
2.2. Elektronik Geçiş Türleri

Bir molekül UV veya görünür bölge ışığını soğurduğunda, elektronlar temel halden (E_0), uyarılmış hale (E^*) geçerler. Turgut Gündüz (2018), bu geçişleri Moleküler Orbital Teorisi üzerinden açıklar. Elektronlar σ (sigma), π (pi) veya n (bağ yapmayan/ortaklanmamış) orbitallerinde bulunurlar ve uygun enerjiyle karşılaştıklarında daha yüksek enerjili σ^* veya π^* anti-bağ orbitallerine sıçrarlar.

Analitik açıdan en önemli geçişler şunlardır:

$\sigma \rightarrow \sigma^*$ Geçişleri: Çok yüksek enerji gerektirir. Genellikle vakum UV bölgesinde (<150 nm) gerçekleşir. Doymuş hidrokarbonlarda (örneğin metan, propan) görülür ancak standart UV-Vis cihazlarında ölçülemezler.

$n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$ Geçişleri: Analitik kimyacıların asıl ilgilendiği geçişlerdir. Daha düşük enerji gerektirdiklerinden 200-700 nm aralığında (UV-Vis bölgesi) sinyal verirler. Bu geçişler, yapısında çift bağ, üçlü bağ veya heteroatom (O, N, S gibi üzerinde ortaklanmamış elektron çifti olan atomlar) bulunduran moleküllerde gözlenir. Bu durumlar Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Moleküler orbitaller arasındaki enerji seviyeleri ve olası elektronik geçişler.

2.3. Kromoforlar ve Oksokromlar

Organik yapı analizinde terminoloji büyük önem taşır. Yıldız ve arkadaşlarının (2019) *Enstrümental Analiz Yöntemleri* kitabında tanımladığı üzere:

Kromofor (Renk Verici): Işığı absorbe etme yeteneğine sahip, doymamış fonksiyonel gruplardır (Örneğin, C=C, C=O, -NO₂). Bir molekülün UV-Vis bölgesinde pik vermesi için en az bir kromofora ihtiyacı vardır.

Oksokrom (Renk Yardımcısı): Tek başına absorpsiyon yapmayan ancak bir kromofora bağlandığında, absorpsiyonun dalga boyunu ($\lambda_{\max}$) ve şiddetini (ϵ) değiştiren gruplardır (Örneğin, -OH, -NH₂, -Cl).

Spektral Kaymalar:

Batokromik Kayma (Kırmızıya Kayma): Absorpsiyon maksimumunun daha uzun dalga boyuna kaymasıdır. (Genellikle konjugasyon arttıkça veya bir oksokrom bağlandığında görülür).

Hipsokromik Kayma (Maviye Kayma): Daha kısa dalga boyuna kaymadır.

2.4. Analitik Uygulamalar

UV-Vis spektroskopisi, kalitatif analizden ziyade kantitatif (nicel) analizde bir dünya standardıdır.

Miktar Tayini: Bölüm 1'de değinilen Beer-Lambert yasası en yaygın burada uygulanır. Standart seriler hazırlanarak oluşturulan kalibrasyon grafiği üzerinden bilinmeyen numunenin derişimi bulunur.

Karışım Analizi: Birbirinin spektrumunu örtmeyen çok bileşenli karışımların analizi, dalga boylarının toplanabilirliği ilkesi sayesinde mümkündür.

3. Uygulama Köşesi: UV-VIS ile Kantitatif Analiz ve Kalibrasyon

3.1. Laboratuvarda Kalibrasyon Doğrusu Hazırlama Rehberi

Analitik kimyada "ne kadar var?" sorusunun yanıtı, genellikle cihazın verdiği sinyal ile bilinen derişimler arasında kurulan matematiksel ilişkiye dayanır. Harris (2020), doğrudan molar absorptivite (ϵ) katsayısını kullanarak hesaplama yapmanın cihazlar arası farklılıklar nedeniyle hata yaratabileceğini, bu nedenle en güvenilir yöntemin Kalibrasyon Doğrusu (Standart Ekleme veya Dış Standart) yöntemi olduğunu belirtir. Aşağıda, sıfırdan bir analiz yönteminin nasıl kurgulanacağı adım adım anlatılmıştır.

Adım 1: Stok Çözelti Hazırlama

Analizin başlangıç noktasıdır. Derişimi kesin olarak bilinen, yüksek derişimli ana çözeltidir.

Tartım hatasını minimize etmek için analit miktarı, analitik terazinin hassasiyetine uygun seçilmelidir. Örneğin 1000 ppm bakır çözeltisi hazırlamak için, ilgili bakır tuzundan hesaplanan miktar tartılır ve balon jode tam hacme tamamlanır.

Adım 2: Standart Serinin Hazırlanması (Seyreltme)

Stok çözeltiden, beklenen numune derişimini kapsayacak aralıkta (range) en az 5 farklı standart çözelti hazırlanır. Bu işlem için seyreltme formülü kullanılır:

$$M_1 V_1 = M_2 V_2$$

Burada M_1 stok çözelti derişimi, V_1 alınacak hacim, M_2 hedeflenen standart derişimi, V_2 ise son hacimdir.

Adım 3: "Kör" (Blank) Çözelti ve Sıfırlama

Spektroskopik analizlerde en sık ihmal edilen adımdır. Skoog ve arkadaşlarının (2021) vurguladığı üzere, dedektörün okuduğu absorbans sadece analitten gelmez; çözücü, küvet camı veya ortamdaki diğer safsızlıklar da ışığı soğurabilir.

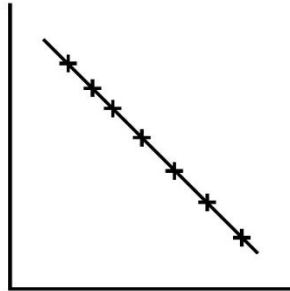
Kör Çözelti: İçinde analit hariç, numunedeki diğer her şeyin (çözücü, tampon çözelti vb.) bulunduğu çözeltidir.

İşlem: Cihaza önce kör çözelti konur ve absorbans sıfıra ($A=0$) ayarlanır. Böylece sonraki okumalar sadece analite ait olur.

Adım 4: Ölçüm ve Grafik Çizimi

Hazırlanan standartlar en seyreltikten en derişige doğru okunur. Elde edilen verilerle bir grafik çizilir. Grafikte yatay eksen derişimi (c, ppm veya mol/L), dikey eksen ise absorbansı (A) temsil eder. Bu durum Şekil 3'de gösterilmiştir.

Perfect Negative Correlation



Şekil 3. İdeal bir kalibrasyon grafiği ve lineer regresyon denklemi.

Adım 5. Verilerin Değerlendirilmesi: En Küçük Kareler Yöntemi

Noktalar her zaman cetvelle çizilmiş gibi dümdüz bir çizgi üzerinde durmaz. Deneysel hatalar nedeniyle saçılmalar olur. Bu noktaları en iyi temsil eden doğru, En Küçük Kareler Yöntemi (Lineer Regresyon) ile çizilir.

Elde edilen doğru denklemi şu formdadır:

$$y = mx + n$$

Analitik karşılığı:

$$A = m.C + n$$

m (Eğim): Duyarlılığı gösterir. Eğim ne kadar büyükse yöntem o kadar hassastır. n (Kesim noktası): İdealde sıfır olmalıdır, ancak deneysel hatalardan dolayı sıfırdan küçük sapmalar gösterebilir. R^2 (Belirlilik Katsayısı): Doğrusallığın ölçüsüdür. Analitik kimyada güvenilir bir analiz için $R^2 \geq 0,995$ olması beklenir (Yıldız vd., 2019).

SONUÇ VE TARTIŞMA

Genel Değerlendirme

Bu kitap bölümünde, analitik kimyanın en temel ve yaygın araçlarından biri olan spektroskopik yöntemler, teorik temellerinden pratik laboratuvar uygulamalarına kadar incelenmiştir. Elektromanyetik radyasyon ile madde arasındaki etkileşimin kuantize doğası, analistlere hem maddenin kimyasal yapısını aydınlatma (nitel analiz) hem de eser miktardaki bileşenlerin derişimini saptama (nicel analiz) imkânı sunmaktadır.

Özellikle detaylandırılan UV-Vis Spektroskopisi, moleküler elektronik geçişlere dayanması sebebiyle ilaç sanayiinden çevre analizlerine, gıda güvenliğinden klinik biyokimyaya kadar geniş bir yelpazede standart yöntem olarak kabul görmüştür. Bölüm içerisinde sunulan Beer-Lambert Yasası, analitik sinyal (absorbans) ile analit derişimi arasındaki doğrusal ilişkiyi tanımlayarak, modern enstrümental analizin matematiksel omurgasını oluşturmaktadır.

Yöntemin Avantajları ve Sınırlılıkları

Akademik bir tartışma, yöntemin sadece başarısını değil, sınırlarını da kapsamalıdır. Harris (2020) ve Skoog vd. (2021) tarafından vurgulanan noktalar ışığında şu değerlendirmeler yapılabilir:

Güçlü Yönler (Avantajlar):

Hız ve Otomasyon: Klasik gravimetrik yöntemlere kıyasla spektroskopik analizler dakikalar içinde sonuç verir ve otomatik numune alıcılarla seri analize uygundur.

Hassasiyet: Doğru dalga boyu ve kuvvet seçimiyle, ppm (mg/L) ve hatta ppb ($\mu\text{g/L}$) düzeyinde analizler mümkündür.

Tahribatsızlık: Birçok spektroskopik ölçüm (özellikle moleküler yöntemler), numunenin kimyasal yapısını bozmadan tekrar analize imkân tanır.

Zayıf Yönler ve Sınırlılıklar (Tartışma):

Matriks Etkisi: Turgut Gündüz'ün (2018) belirttiği gibi, numune ortamında bulunan diğer türler (safsızlıklar), analit ile aynı dalga boyunda absorpsiyon yapabilir veya analitin sinyalini baskılayabilir. Bu durum, "kör" (blank) çözelti kullanımının ve yöntem validasyonunun önemini artırır.

Doğrusallıktan Sapma: Beer-Lambert yasası yüksek derişimlerde ($A > 1,5$) fiziksel ve kimyasal nedenlerle sapma gösterir. Bu nedenle, spektroskopi "seyreltik çözeltiler kimyası" olarak da düşünülebilir ve çalışma aralığı dikkatle seçilmelidir.

Gelecek Perspektifi

Spektroskopik yöntemler statik kalmamakta, teknolojiyle birlikte evrilmektedir. Günümüzde masaüstü cihazların yerini, sahada anlık ölçüm yapabilen taşınabilir spektrometreler almaya başlamıştır. Ayrıca, kromatografik yöntemlerle spektroskopinin birleştirildiği hibrit sistemler (LC-MS, GC-IR), tek başına spektroskopinin çözemediği karmaşık karışımların analizinde standart hale gelmektedir.

Sonuç olarak; ışık ve madde etkileşimini anlamak, sadece bir fiziksel olayı gözlemlemek değil, maddenin kimliğine ve miktarına dair en hassas bilgiyi üretmektir. Bu bölüm, okuyucuya bu güçlü analitik aracın hem teorik derinliğini hem de pratik uygulama disiplinini kazandırmayı amaçlamıştır.

Kaynaklar

- Gündüz, T. (2018). *Enstrümental Analiz*. Ankara: Bilge Yayıncılık.
- Harris, D. C., & Lucy, C. A. (2020). *Quantitative Chemical Analysis* (10th ed.). New York: Macmillan Learning.
- Harvey, D. (2016). *Analytical Chemistry 2.1*. DePauw University (Open Access / LibreTexts).
- Skoog, D. A., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2021). *Principles of Instrumental Analysis* (7th ed.). Cengage Learning. (Türkçe Çeviri Ed: Kılıç, E. vd., Bilim Yayıncılık).
- Yıldız, A., Genç, Ö., & Bektaş, S. (2019). *Enstrümental Analiz Yöntemleri*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları.

BÖLÜM 16

Hücre Dışı Veziküller: Eksozomlar

Pınar Öztopcu-Vatan¹ & Fatma Betül Can²

¹ Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 26040 Meşelik, Eskişehir, Türkiye, ORCID ID: 0000-0003-4339-4129.

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 26040 Meşelik, Eskişehir, Türkiye, ORCID ID: 0009-0007-7481-3695.

GİRİŞ

1. Hücre Dışı Veziküller

Canlıların en küçük yapı birimi hücrelerdir. Hücrelerde farklı görevleri üstlenen pek çok salgı vezikülü üretilmektedir. Bu salgı veziküllerinin bir kısmı hücrenin içinde ilgili yerlerine giderken, bir kısmı ise hücre dışına verilmektedir. Hücre dışı veziküller, hücrelerden salgılanan lipit çift tabaka ile çevrili hücre dışı zar vezikülleri olarak tanımlanmaktadır (Huang vd., 2024).

1.1. Hücre Dışı Veziküllerin Tarihçesi

Chargaff ve West 1946 yılında ilk defa tromboplastin ve trombositleri incelerken pıhtılaşmayı sağlamaya yardımcı ufak yapıların hücre dışı veziküller olduğunu düşünmüşlerdir. West, anemi ve hemofili konusunda çalışan bir hekimdi. Chargaff ise biyokimyacıydı. Chargaff, 1936'da Journal of Biological Chemistry'de '*Kan Pıhtılaşmasının Kimyası Üzerine Çalışmalar*' başlıklı bir dizi makale yazmaya başlamıştı ve serinin '*Hücre Yapısı ve Kan Pıhtılaşması Sorunu*' isimli XIX. makalesinde hücre dışı veziküllerin biyolojisi alanının başlangıcı olarak yorumlanabilecek bir gözlemde bulunmuştu. Pıhtılaşma faktörlerini hücrelerden ayırmak için bir santrifüjleme protokolü oluşturmak üzere kanı döndürürken Chargaff, "yüksek hızlı tortunun üstteki plazmaya eklenmesinin pıhtılaşma süresini önemli ölçüde kısalttığını" gözlemlemiştir.

1946'da Chargaff ve Randolph West birlikte yayınladığı '*Kanın Tromboplastik Proteininin Biyolojik Önemi*' isimli makalede ise 31.000 g'de tortulaşan ve yüksek pıhtılaşma potansiyeline sahip bir 'partikül fraksiyonu' ile bir 'tromboplastik protein'i keşfettiler. Yazarlar, bu fraksiyonun "muhtemelen tromboplastik ajana ek olarak, kan hücrelerinin çeşitli küçük parçalanma ürünlerini de içerdiğini" öne sürdüler (Aaronson vd., 1971).

Peter Wolf'un 1967 yılında "yüksek hızlı santrifüjleme ile çöktürebilen ve trombositlerden kaynaklanan, ancak sağlam trombositlerden ayırt edilebilen, çok küçük parçacık formunda bir malzeme"yi tanımlaması için 17 yıl geçecekti; bu madde şu anda ekstrasellüler vezikül fraksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Wolf, elektron mikroskobu ile yaptığı çalışmalarda trombositlerin ürettiği lipid bakımından zengin bu ufak parçaları tanımlamış ve bunlara 'trombosit tozu' adını vermiştir. İlk olarak hücre dışı vezikülleri tanımlayan bilim insanının Wolf (1967) olduğu düşünülmektedir. Bunu takiben, 1971'de Neville Crawford, artık 'mikropartiküller' olarak tanımlanan bu veziküllerin trombosit içermeyen plazmadan elde edilen görüntüsünü yayınladı. Crawford ayrıca bunların lipit içerdiğini ve ATP ve kasılabilir proteinler de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik moleküller taşıdığını gösterdi. Trombositlerle yapılan öncü deneyler, hücre dışı bileşenlerin varlığını ve kaba yapısını ve onların biyolojik önemini vurgulayan ilk çalışmalardır (Couch vd., 2021).

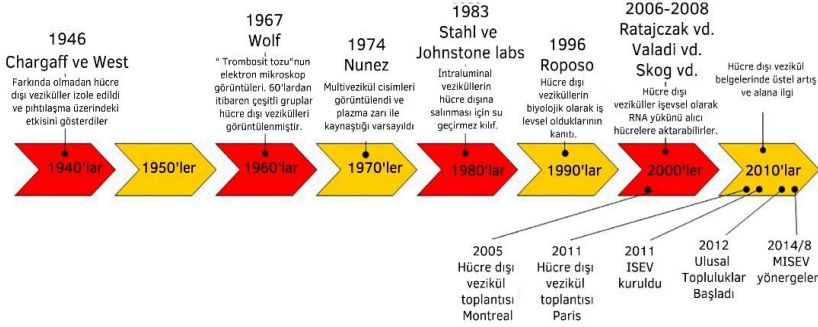
1960'ların ortası ile 1980'lerin başı arasında yapılan diğer erken elektron mikroskopu çalışmaları, hücre dışı veziküllerin alt mikron boyutuyla tutarlı yapıları tanımladı. 1966 Sun ve arkadaşları, alveoler hücrelerden alveoler boşluğa salınan vezikül benzeri yapıları tanımladılar. 1960'ların sonlarında H. Clarke Anderson ve Ermanno Bonucci 'matriks veziküllerini' tanımladılar. Farklı boyutlardaki bu küçük zarla çevrili veziküllerin, hipertrofik kıkırdak matrisine gömülü olduğunu ve potansiyel olarak kemik mineralizasyonunda görev alabileceğinden bahsettiler (Couch vd., 2021).

Veziküllerin tesadüfen bulunduğu bu deneylere ek olarak, diğer araştırmacılar da özel olarak farklı canlı gruplarında benzer veziküller arıyordu. 1950 ile 1970 yılları arasında virüslerin enfeksiyon ötesinde hastalıklara neden olduğunu, özellikle kansere neden olduğunu kanıtlamayı uman birkaç araştırmacı vardı. Biyolojik sıvılarda 'virüs benzeri parçacıklar' ararken genellikle partikül maddelerle karşılaştılar ancak doğası gereği gerçekten viral olabileceğini düşündükleri bir şey bulunamamıştır. Dahası, parçacıkların kontrol sıvılarında ve kanser hastalarının sıvılarında da mevcut olduğu görülmüyordu. 1960'ların ortalarına doğru, biyo-sıvılarda bulunan parçacıkların virüslere atfedilmesinin pek olası olmadığı konusunda fikir birliği oluştu. Son olarak, 1975'te Dalton, filtrelenmiş ve filtrelenmemiş fetal siğir serumunun fraksiyonlarını inceleyen bir makale yayınladı ve serumların bir epitel hücre hattına benzer parçacıklar içerdiğini gösterdi. Virüs benzeri parçacıkların saltanatına, ' *çok veziküllü cisimlerin ve epitel hücrelerle ilişkili mikro veziküllerin morfolojisine sahip yapıları 'virüs benzeri' olarak adlandırmanın haksız olduğunu* ' söyleyerek tartışmalara son verdi (Couch vd., 2021).

1980'ler ve 1990'lar boyunca birkaç makale hücre dışı veziküllerin kantifikasyonunu bildirmiş ve hastalıkta değişen hücre dışı vezikül sayılarını göstermiştir. Daha sonraki yıllarda hücre dışı veziküllerin fiziksel ve biyokimyasal özelliklerini tanımlayan çok fazla araştırma yapılmış ve hücre dışı veziküllerin biyolojik süreçlerde işlevsel roller oynayabileceğini gösterilmiştir. Sonuç olarak, tüm bu çalışma sonuçları bir araya getirildiğinde, hücre dışı veziküllerin fizyolojik rollere sahip olabileceği, biyobelirteç olarak kullanılabilecekleri ve terapötik uygulamalara sahip olabilecekleri fikirleri, 21. yüzyılın başlarında hücre dışı veziküllere olan ilginin artmasına yol açmıştır (Couch vd., 2021).

Alanın ilk yıllarında, gözlemlenen bu yapıları tanımlamak için 'hücre dışı mikroveziküller', 'mikropartiküller', 'pequenas particulas' (küçük partiküller) ve 'virüs benzeri partiküller' dahil olmak üzere çeşitli terimler kullanıldı. 'Eksozom' terimi ilk olarak Trams ve arkadaşları tarafından hücre dışı veziküller bağlamında kullanıldı. 2000'den 2010'a kadar olan 4000'den fazla makaleden en popüler arama terimi 'mikropartiküller'di.

Alan büyüdükçe ve biyogenez yollarının çeşitliliğine dair anlayış arttıkça, belirgin ve kesin bir isimlendirmenin gerekli olduğu ortaya çıktı. Lipid çift tabakasıyla sınırlanan çoğalmayan yapıları tanımlamak için genel bir terim olan 'ekstraselüler veziküller' teriminin kullanılması önerildi. Hücre dışı vezikül isimlendirme konusu yıllar içinde tartışmalara yol açmıştır ve tüm araştırmacılar mevcut önerilere katılmamaktadır. Çoğu (hepsi değilse de) hücre dışı vezikül örneğinin heterojen bir vezikül tipi karışımı içermesine rağmen, hücre dışı veziküller için genel bir terim olarak 'eksozom' teriminin kullanımı literatürde yaygınlaşmaya devam etmektedir (Roy vd., 2018; Couch vd., 2021, Şekil 1.).



Şekil 1. Hücre dışı veziküllerin tarihçesi (Couch vd., 2021).

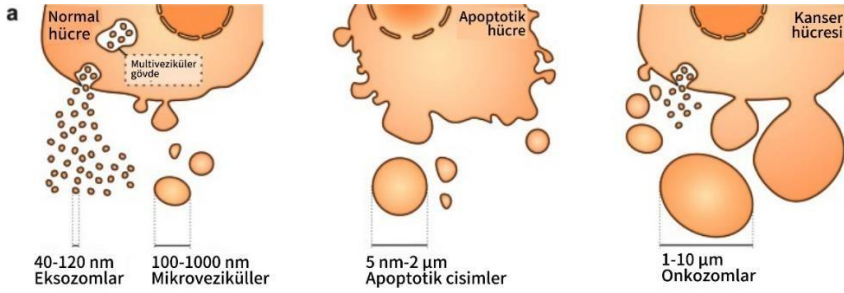
Hücre dışı veziküller (o zamanlar hepsi eksozom olarak adlandırılıyordu) için ilk uluslararası toplantı Rose Johnstone tarafından organize edildi ve 2005 yılında Montreal'de yapıldı. 2010 yılında Oxford'da düzenlenen uluslararası bir toplantı, hücre dışı vezikülleri ölçme metodolojilerindeki gelişmelere odaklandı. Nanopartikül İzleme Analizi gibi yeni biyofiziksel yaklaşımlar hücre dışı veziküller hakkında ilk kitabın yayınlanmasına yol açmıştır (Couch vd., 2021). 2000'lerin başında ilk organize hücre dışı vezikül toplantıları gerçekleşmiştir ve Uluslararası Ekstrasellüler Vesiküller Derneği'nin (ISEV) düzenli toplantılarına dünyanın dört bir yanından çok sayıda disiplinde çalışan binlerce katılımcı katılarak devam etmektedir. O günden bugüne hücre dışı veziküller ile ilgili pek çok çalışma yapılarak literatüre kazandırılmaya devam etmektedir.

1.2. Hücre Dışı Veziküllere Genel Bakış

Hücre dışı veziküllerin hem prokaryotlar hem de ökaryot canlıların tamamında farklı görev ve özelliğe sahip hücreler tarafından yapıldığı belirlenmiştir. Hücre dışı veziküller hücreler tarafından aktif olarak salınan, etrafı lipid çift tabakası ile sarılmış, çeşitli nano ölçekli membran veziküller için kullanılan genel bir terimdir (Yang vd., 2020). Bu veziküller ekzositoz yolu ile hücrenin dışına verilmektedir. Uzun bir süre hücrenin atık materyallerini bu yolla dışarıya attığı düşünülse de yapılan araştırmalarda bu veziküllerin önemli biyolojik rollerinin olduğunu göstermiştir. Bu veziküller, çeşitli hücre

bileşenleri taşımak, karmaşık hücresel iletişimi kolaylaştırmak ve çok sayıda biyolojik sürece aracılık etmek gibi önemli görevleri üstlenmektedirler. Hücre dışı veziküllerin içerisinde işlevsel bir çekirdek bulunmaz bu nedenle çoğalma yetenekleri bulunmaz. Hangi hücreden salgılanır ise onun kimliğini taşımaktadır (Somuncu vd., 2023).

Farklı hücrelerden salınan doğal hücre dışı veziküllerin çeşitli boyutlarda olduğu belirlenmiştir. Farklı hücrelerin ürettikleri bu hücre dışı veziküller biyogenezlerine, salınım yollarına, boyut ve içeriklerine göre birbirinden farklılık gösterebilir. **Şekil 2**'de görüldüğü üzere boyutlarına, içeriklerine ve işlevlerine göre farklılaştırılan hücre dışı veziküller; mikroveziküller, eksozomlar, apoptotik cisimler ve onkozomlar olarak 4 grupta toplanabilir (Zaborowski vd., 2015).



Şekil 2. Hücre dışı veziküllerin alt tipleri (Zaborowski vd., 2015).

En küçük boyutlara sahip olanlar 'eksozom' (40-120 nm) olarak isimlendirilmektedir. 100 ile 1000 nm boyutunda olanlar 'mikrovezikül' olarak, 50 nanometre ile 2 mikrometre arasında olan 'apoptotik cisimler' olarak isimlendirilmektedir. Eksozomlar ve mikroveziküller normal ve hastalıklı hücreler tarafından üretilebilir. Apoptotik cisimler ise apoptoza uğrayan hücreler tarafından oluşturulmaktadır. Son dönemlerde bazı kanser hücreleri tarafından üretilen boyutları daha büyük olan veziküller ise 'onkozom' (1-20 mikrometre) olarak isimlendirilmektedir (Zaborowski vd., 2015).

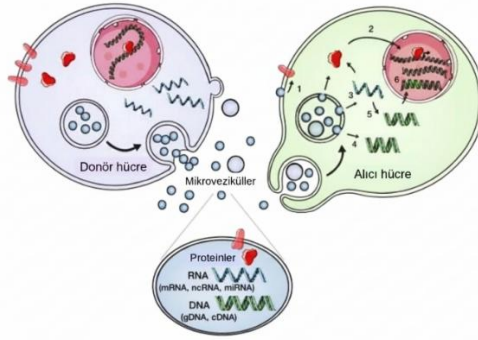
1.3. Hücre Dışı Veziküllerin Görevleri

Hücre dışı veziküller, hücre yüzey reseptörleri, sinyal proteinleri, transkripsiyon faktörleri, enzimler ve hücre dışı matriks proteinleri gibi proteinler de dahil olmak üzere çok çeşitli içerikleri taşıyabilirler (Chang vd., 2021). Ayrıca, son yıllarda yapılan çalışmalarda farklı hücrelerden sentezlenen hücre dışı veziküllerin, alıcı hücrelere aktarılabilen ve hücreler arası iletişimi ve moleküler transfere aracılık eden lipidler, mRNA, miRNA ve küçük DNA parçalarını da içerdikleri belirlenmiştir (Xie vd., 2019, **Şekil 3**).

Mikrovezikülleri, yüzeylerindeki ligandlar ile alıcı hücredeki reseptörler arasındaki etkileşim yoluyla sinyalleri başlatabilir ve/veya içerikleri endositoz

veya plazma membranındaki füzyon yoluyla alıcı hücreler tarafından alınabilir (Şekil 3). Bu sayede;

- ✓ Transmembran proteinler plazma membranına aktarılabilir ve sinyal iletimini tetikleyebilir.
- ✓ Transkripsiyonel düzenleyiciler çekirdeğe aktarılabilir ve promotör aktivitesini düzenleyebilir.
- ✓ mRNA'lar ve miRNA'lar aktarılabilir ve translasyonel profili etkileyebilir.
- ✓ Donör hücreden türetilen cDNA'lar (örneğin, c-Myc için) alıcı sitoplazmasına iletilebilir veya ters transkripsiyonlu mRNA'lardan üretilebilir.
- ✓ Mikroveziküllerden gelen retrotranspozon ve diğer DNA elemanları alıcı hücre genomuna entegre olabilir. Bu mikrovezikül iletim olayları, alıcı hücrelerin fenotipini kısa veya uzun vadede değiştirme potansiyeline sahiptir olabilir (Breakefield vd., 2011).



Şekil 3. Mikroveziküller aracıılığıyla hücreler arası iletişim (Breakefield vd., 2011).

2. Hücre Dışı Veziküllerin Alt Tiplerinden Eksozom

Eksozom, çoğu hücre tipi tarafından üretilen hücre dışı zarla çevrili biyo-veziküllerdir. Hücrelerde üretilen endosomlar endositotik yol aracılığıyla üretilirler ve daha sonra hücre zarıyla füzyon yoluyla serbest bırakılırlar. Eksosomlar, normalde çapı 40 ila 120 nm arasında değişen büyük hücre dışı veziküllerin (EV) bir alt kümesidir (Palakurthi vd., 2024).

Eksozomlar, hücre zarının hücre içine doğru yapmış olduğu endozomal kıvrımların/çöküntülerin endositoz yoluyla hücre içine alınmasıyla oluşmaktadır (Isaac vd. 2021). Bu veziküllere 'erken endozom' adı verilmektedir. Konak hücrenin işlevselliğini yansıtan proteinler, DNA, mRNA, ncRNA, miRNA, çeşitli metabolitler ve lipid gibi hücre içerisinde bulunan pek çok biyolojik molekülü içerebilir (Mathivanan vd., 2012). Bu haline ise 'geç endozom' ya da 'multiveziküler body (MVB)' adı verilir. Bu veziküller ya lizozomlar tarafından parçalanır ya da hücre zarına doğru gelerek hücre dışı mikro-çevreye ekzositoz yardımı ile gönderilir (Wang vd., 2025).

Eksozomlar, elektron mikroskopunda genel olarak fincan şeklinde bir görünüme sahiptirler. Sakkarozda 1,10-1,21 g/mL'lik yüzey yoğunluğa ve 100.000 g'da tortuya

sahiptirler. Eksozomlar, Kumar ve diğerlerine göre, sağlıklı insan kan örneklerinin serumundaki eksozom konsantrasyonunun 7×10^8 parçacık/mL kadar yüksek olduğu bildirilmiştir (Dilsiz, 2024).

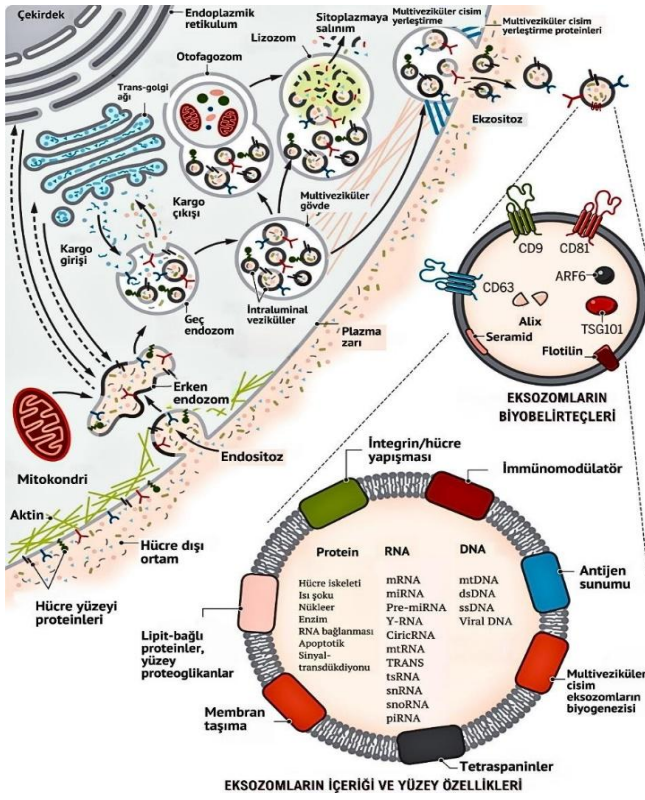
2.1. Eksozomların Tarihçesi

Yapılan çalışmalarda bir hücreden diğer hücreye aktarılan DNA fragmentlerine gönderme yapılarak eksozom terimi kullanılmıştır (Fox vd., 1971; Mishra vd., 1973). Eksozom terimi başlangıçta çeşitli kültür hücreleri tarafından salınan ve 5-nükleotidaz aktivitesi taşıyan 40 ila 1.000 nm aralığındaki vezikülleri adlandırmak için kullanılmıştır (Trams vd., 1981). Ancak, bu terim 1980'lerin sonlarında çok veziküllü endozomların veya çok veziküllü cisimlerin plazma membranı ile füzyonu sonucu retikülosit farklılaşması sırasında salınan endozomal kökenli küçük (40-100 nm) veziküller için benimsenmiştir (Johnstone vd., 1987).

Eksozomlar prokaryotlardan memelilere kadar olan tüm canlı gruplarında tanımlanmıştır (Théry vd., 2009; Yáñez-Mó vd., 2015). Eksozomların konak hücrelerin proteinleri, nükleik asitleri ve lipidleri gibi bir dizi madde içerdiği ve hücreler arası bilgi alışverişi ve madde taşıma işlevi gibi birçok farklı süreçte yer aldıkları görülmüştür (Wang vd., 2020; Chen vd., 2022).

2.2. Eksozomların Biyogenezisi

Eksozom biyogenez yolu, multiveziküler cisimlerin belirgin vezikül-içinde-vezikül mimarisinin iki adımlı membran tomurcuklanma süreciyle oluşturulduğu plazma membranda başlatılır. İlk adımda, plazma membranı deformasyonu ve endositoz başlatılması için gereken ilk membran eğriliği multimerik proteinler ve seramid ve kolesterol gibi lipidlerin asimetrik dağılımı tarafından kolaylaştırılır. Bu plazma membranı tomurcuğu daha sonra dinamin ve/veya taşıma için gerekli endozomal ayırma komplekslerine bağlı füzyona uğrayarak yeni bir vezikül üretir. Plazma membranın içe doğru tomurcuklanması erken endozomları oluşturur. Erken endozomlar; ER, trans-Golgi ağı ve mitokondriden gelen yapılarla birleşebilir. İkinci adım, endozomun sınırlayıcı zarının, artık multiveziküler cisimler olarak adlandırılan büyük bir vezikül içinde çok sayıda nanometre ölçeğinde geç endozomlar oluşturmak üzere içe doğru kıvrıldığı geç endozomların oluşumunu içerir. Bu adım, endozomal ayırma komplekse bağlı veya bağımsız olabilir. Geç endozomlar multiveziküler cisimlere (MVB) dönüşür. MVB otofagozomlarla kaynaşabilir. MVB'ler ya lizozomlarla birleşip içeriklerini parçalar ya da plazma membranına taşınır. MVB'lerin taşınmasında hücre iskeleti, mikrotübüller ve MVB-yerleştirme proteinleri rol alır. Plazma membranına ulaşan MVB'ler, ekzositozla eksozomu hücre dışına verir (Kalluri ve LeBleu, 2020; Arya vd., 2024, **Şekil 4**).



Şekil 4. Eksozomların biyogenezisi ve tanımlanması (Kalluri ve LeBleu, 2020).

Proteinler, lipitler, metabolitler, küçük moleküller ve iyonlar gibi sıvı ve hücre dışı bileşenler, hücre yüzey proteinleriyle birlikte endositoz ve plazma membranı invaginasyonu yoluyla hücrelere girebilir. Hücrenin lüminal tarafında oluşan plazma membranı tomurcuğu oluşumu, plazma membranın dışarıdan içeriye doğru yönelimini gösterir. Bu tomurcuklanma süreci, erken endozomların oluşumuna veya tomurcuğun endoplazmik retikulum (ER), trans-Golgi ağı ve mitokondri bileşenleri tarafından önceden oluşturulmuş erken endozomlarla olası bir füzyonuna yol açar. Erken endozomlar ayrıca ER ve trans-Golgi ağı ile birleşebilir ve bu da muhtemelen endositik kargonun onlara nasıl ulaştığını açıklar. Bu nedenle, erken endozomların bazıları çeşitli kökenleri temsil edebilen membran ve lüminal bileşenler içerebilir. Erken endozomlar geç endozomların oluşmasına yol açar. Geç endozomdaki ikinci invaginasyon, intraluminal veziküllerin oluşumuna yol açar ve bu adım, sitoplazmik bileşenlerin yeni oluşan intraluminal veziküllere girmesiyle gelecekteki eksozomların kargosunun daha fazla değiştirilmesine yol açabilir. İntرالuminal veziküllerin oluşumunun bir parçası olarak, proteinler (aslen hücre yüzeyinde bulunanlar) intraluminal veziküller arasında belirgin bir şekilde dağıtılabilir. İnvaginasyon hacmine bağlı olarak, süreç farklı içeriklere sahip farklı boyutlarda intraluminal veziküllere yol

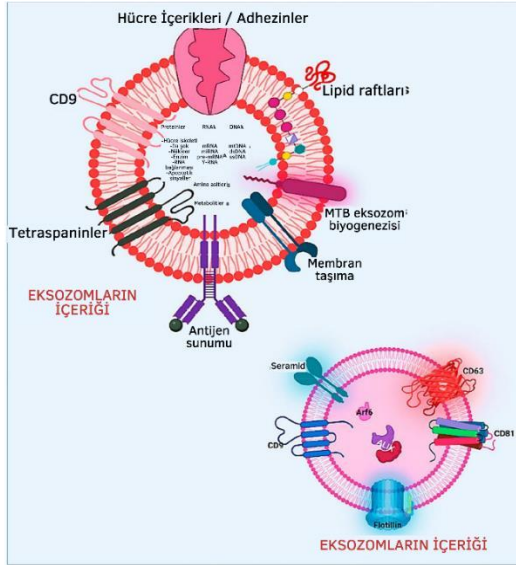
açabilir. Geç endozomlar, tanımlanmış intraluminal vezikül koleksiyonuna sahip multiveziküler cisimlere (gelecekteki ekzosomlar) yol açar. Multiveziküler cisimler otofagozomlarla kaynaşabilir ve nihayetinde içerikler lizozomlarda bozunmaya uğrayabilir. Bozunma ürünleri hücreler tarafından geri dönüştürülebilir. Multiveziküler cisimler ayrıca bozunma için doğrudan lizozomlarla kaynaşabilir. Bu yörüngeyi takip etmeyen multiveziküler cisimler, hücrenin hücre iskeleti ve mikrotübül ağı aracılığıyla plazma membranına taşınabilir ve multiveziküler cisim-yerleştirme proteinlerinin yardımıyla plazma membranının lümenal tarafına yerleşebilir. Ekzositoz, plazma membranı ile benzer bir lipid çift katmanlı yönelime sahip ekzosomların salınmasıyla sonuçlanır. Birkaç protein ekzosom biyogenezinde rol oynar ve bunlara Rab GTPazlar, endozomal ayırma kompleks proteinleri ve ayrıca ekzosomlar için belirteç olarak kullanılan diğerleri (CD9, CD81, CD63, flotilin, TSG101, seramid ve Alix) dahildir (Şekil 4). Ekzosomlar tetraspaninler, integrinler, immünomodülatör proteinler gibi farklı tipte hücre yüzey proteinlerini hücre yüzlerinde taşımaktadırlar (Kalluri ve LeBleu, 2020).

2.3. Ekzosomların Özellikleri

Ekzosomlar heterojendir ve ekzosomların heterojenliği büyük olasılıkla boyutlarını, içeriklerini, alıcı hücreler üzerindeki işlevsel etkilerini ve hücresel kökenlerini yansıtır (Isaac vd., 2021). Hücre tipine özgü yapışma reseptörlerini veya ligandlarını açığa çıkararak belirli hücrelerle etkileşime girebilir (Jørgensen vd., 2013). Hücresel kökenleri nedeniyle tüm ekzosomlar, membran taşıma proteinleri ve füzyon proteinleri (GTPaz, anneksinler ve flotilin), tetraspaninler (CD9, CD63 ve CD81), MVB biyogenezinde yer alan proteinler (TSG101 ve Alix), ısı şoku proteinleri (Hsp70 ve Hsp90), integrinler, hücre yüzey proteinleri, lipitle ilişkili proteinler ve fosfolipazlar dahil olmak üzere çeşitli protein grupları taşıyabilir (Palakurthi vd., 2024).

Ekzosomların ayrıca önemli miktarda miRNA, mRNA ve diğer kodlamayan RNA'ları barındırdığı da tanımlanmıştır; bu da bunların olağanüstü gen taşıyıcıları olarak potansiyellerini göstermektedir ve biyoaktif lipidler, sitokinler, büyüme faktörleri, reseptörler ve genetik materyal dahil olmak üzere "sinyallerini" iletebilirler. Bu nedenle, mikrovezikül/eksozomal yol, salgılanan çözünür faktörlerinkinden daha karmaşık, ancak doğrudan hücre-hücre temasıyla gözlemlenenlere benzer, lokal ve sistemik hücreler arası bilgi aktarımı için bir mekanizma oluşturabilir (Jørgensen vd., 2013). Hücreler arasındaki iletişimin yalnızca nörotransmitterler ve hormonlar gibi, bir hücre tarafından salgılanan (veya yüzeye çıkan) ve reseptör bağlanması üzerine diğeri tarafından çözünen moleküller aracılığıyla sağlandığı düşünülmüştür (Cocucci vd., 2009). Ancak hücre dışı veziküller, hücreler arası iletişimin bir biçimi olarak hücreler arasında DNA, RNA ve proteinler dahil kargo taşıyabildikleri bulunmuştur (Zaborowski vd., 2015).

Eksozomların bir diğer özelliği de uzun ve doymuş lipit raft zincirlerine sahiptir. Lipit raft (lipit sal) glikoprotein (sfingolipit) ve kolesterol bakımından zengin, içinde reseptör proteinleri bulunan bölgelerdir. Lipit rafları, doymuş fosfolipitler, sfingolipitler ve kolesterol bakımından zenginleştirilmiş membran mikro domainleridir. Çeşitli fakat farklı protein bileşimine sahip olup; polarize trafik, sinyal iletimi, endo ve ekzositoz, zorunlu hücre içi patojenlerin girişi ve Alzheimer ve prion hastalıkları ile bağlantılı patolojik protein formlarının üretimi dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlerde yer aldıkları belirlenmiştir (Tanrıverdi vd., 2023). Eksozomlarda hücre zarlarında kolesterol, sfingolipidler, seramid ve gliserofosfolipidler gibi lipidler açısından zengin lipit rafları taşımaktadırlar (Simons vd., 2009, **Şekil 5**).



Şekil 5. Eksozomun yapısı ve bileşenleri (Safaei vd., 2025).

Eksozomlar, mast hücreleri, dendritik hücreler, tümör hücreleri, retikülositler, epitel hücreleri ve B hücreleri dahil olmak üzere çok çeşitli hücreler tarafından salınabilir. Bu nedenle eksozomlar kan plazması, idrar, anne sütü, amniyon sıvısı, malign asit ve bronkoalveolar lavaj sıvısı dahil olmak üzere farklı insan vücut sıvısında da bulunmuştur ve bu durum onların *in vivo* önemini göstermektedir (Ekström vd., 2012).

Amniyotik sıvı ve plasental eksozomların, gebelik sırasında fetal gelişimle ilgili birçok sürece katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Salomon ve arkadaşları, sağlıklı gebeliklerde farklı aşamalarda eksozomların seviyelerini ve biyolojik etkilerini inceleyen bir çalışma yürütmüştür. Amniyotik sıvı ve plasental eksozomların gebeliğin ilk dönemlerinde önemli bir şekilde arttığı daha sonraki aşamalarda ise azaldığı belirlenmiştir. Ayrıca gebeliğin erken dönemlerinde

eksozomların endotel hücrelerinin göçünü uyardığı keşfedilmiştir (Tandon ve Srivastava, 2025).

Günümüzde çeşitli ilaçların hedef hücrelere ulaştırılması amacıyla farklı nano malzemeler kullanılmaktadır. Lipozomlar, polimerler, mezoporlu silika, grafen oksit ve demir oksit bu malzemelere örnek olarak verilebilir. Fakat eksozomlar düşük immunolojik özellik göstermeleri, benzersiz içerikleri, sitoplazmik zarları ve kan-beyin bariyerini geçme yeteneklerinden dolayı uygun ilaç taşıma sistemleri olarak dikkat çekmektedir (Palakurthi vd., 2024).

Eksozomlar bağışıklık tepkileri, viral patojenite, gebelik, kardiyovasküler hastalıklar, merkezi sinir sistemiyle ilişkili hastalıklar ve kanser ilerlemesi ile de ilişkilendirilmiştir. Eksozomlar tarafından iletilen proteinler, metabolitler ve/veya nükleik asitler alıcı hücrenin biyolojik tepkilerini etkili bir şekilde değiştirebilir.

Bu tür eksozom aracılı tepkiler bazı durumlarda hastalığı teşvik edici olurken, bazı durumlarda ise baskılayıcı etki gösterebilirler. Eksozomların karmaşık hücre içi yolları düzenlemedeki içsel özellikleri, nörodejeneratif durumlar ve kanser dahil olmak üzere birçok hastalığın terapötik kontrolünde potansiyel faydalarını ortaya koymuştur. Eksozomlar, siRNA'lar, antisens oligonükleotidler, kemoterapötik ajanlar ve bağışıklık modülatörleri dahil olmak üzere çeşitli terapötik yükleri iletmek üzere tasarlanabilir ve bu şekilde hedef hücreye iletilmeleri sağlanabilir (Kalluri ve Lebleu, 2020).

Eksozomlar, hücreler arası iletişimlerini yönlendirmeleri, çeşitli hastalıkların tanı (biyobelirteç) ve tedavisinde belki de ilaç taşıma potansiyelleri sayesinde geleceğin umut verici yapılarından biri olarak öne çıkmaktadır. Eksozomların bu alanlardaki gerçek potansiyellerinin ortaya çıkarılabilmesi için çok daha kapsamlı araştırmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Aaronson, S., Behrens, U., Orner, R. & Haines, T. H. (1971), Ultrastructure of intracellular and extracellular vesicles, membranes, and myelin figures produced by *Ochromonas danica*, *Journal of Ultrastructure Research*, 35(5-6), 418-430. [https://doi.org/10.1016/s0022-5320\(71\)80003-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5320(71)80003-5)
- Anderson, H. C. (1969), Vesicles associated with calcification in the matrix of epiphyseal cartilage, *Journal of Cell Biology*, 41(1), 59-72. <https://doi.org/10.1083/jcb.41.1.59>
- Arya, S. B., Collie, S. P. & Parent, C. A. (2024), The ins-and-outs of exosome biogenesis, secretion, and internalization, *Trends in Cell Biology*, 34(2), 90-108.
- Bonucci, E. (1967), Fine structure of early cartilage calcification, *Journal of Ultrastructure Research*, 20(1), 33-50. [https://doi.org/10.1016/s0022-5320\(67\)80034-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5320(67)80034-0)
- Breakefield, X. O., Frederickson, R. M. & Simpson, R. J. (2011), Gesicles: Microvesicle “Cookies” for Transient Information Transfer Between Cells, *Molecular Therapy*, 19(9), 1574-1576. <https://doi.org/10.1038/mt.2011.169>
- Chang, W. H., Cerione, R. A. & Antonyak, M. A. (2021), Extracellular vesicles and their roles in cancer progression, *Methods in molecular biology*, 2174, 143-170.
- Chargaff, E., Bancroft F. W. & Stanley-Brown M. (1936), Studies on the chemistry of blood coagulation: I. the measurement of the inhibition of blood clotting, methods and units, *Journal of Biological Chemistry*, 115(1), 149-154.
- Chargaff, E., & West, R. (1946), The biological significance of the thromboplastic protein of blood, *The Journal of biological chemistry*, 166(1), 189-197.
- Chen, J., Li, P., Zhang, T., Xu, Z., Huang, X., Wang, R. & Du, L. (2022), Review on Strategies and Technologies for Exosome Isolation and Purification, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 1-18. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.811971>
- Cocucci, E., Racchetti, G. & Meldolesi, J. (2009), Shedding microvesicles: artefacts no more, *Trends in Cell Biology*, 19(2), 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2008.11.003>
- Couch, Y., Buzas, E. I., Vizio, D. D., Gho, Y.S., Harrison, P., Hill, A. F., Lötvall, J., Raposo, G., Stahl, P. D., Thery, C., Witwer K. W. & Carter, D. R. F. (2021), A brief history of nearly EV-everything- The rise and rise of extracellular vesicles, *Journal of Extracellular Vesicles*, 10(14), 1-12.

- Crawford N. (1971), The presence of contractile proteins in platelet microparticles isolated from human and animal platelet-free plasma, *British journal of haematology*, 21(1), 53-69. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1971.tb03416.x>
- Dalton, A. J. (1975), Microvesicles and vesicles of multivesicular bodies versus "virus-like" particles, *Journal of the National Cancer Institute*, 54(5), 1137-1148. <https://doi.org/10.1093/jnci/54.5.1137>
- Dilsiz, N. (2024), A comprehensive review on recent advances in exosome isolation and characterization: Toward clinical applications, *Translation Oncology*, 50, 1-19.
- Ekström, K., Valadi, H., Sjöstrand, M., Malmhäll, C., Bossios, A., Eldh, M. & Lötval, J. (2012), Characterization of mRNA and microRNA in human mast cell-derived exosomes and their transfer to other mast cells and blood CD34 progenitor cells, *Journal of extracellular vesicles*, 1(1), 1-12. <https://doi.org/10.1080/20013078.2020.1785161>
- Fox, A. S., Yoon, S. B. & Gelbart, W. M. (1971), DNA-induced transformation in *Drosophila*: genetic analysis of transformed stocks, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(2), 342-346. <https://doi.org/10.1073/pnas.68.2.342>
- Huang, R., Zhu, J., Fan, R., Tang, Y., Hu, L., Lee, H. & Chen, S. (2024), Extracellular vesicle-based drug delivery systems in cancer, *Extracellular Vesicle*, 4, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.vesic.2024.100053>
- Isaac, R., Reis, F. C. G., Ying, W. & Olefsky, J. M. (2021), Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism, *Cell Metabolism*, 33(9), 1744-1762.
- Johnstone, R. M., Adam, M., Hammond, J. R., Orr, L., & Turbide, C. (1987), Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes), *The Journal Of Biological Chemistry*, 262(19), 9412-9420. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)48095-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)48095-7)
- Jørgensen, M., Bæk, R., Pedersen, S., Søndergaard, E. K. L., Kristensen, S. R. & Varming, K. (2013), Extracellular Vesicle (EV) Array: microarray capturing of exosomes and other extracellular vesicles for multiplexed phenotyping, *Journal of Extracellular Vesicles*, 2(1), 1-9. <https://doi.org/10.3402/jev.v2i0.20920>
- Kalluri, R. & Lebleu, V. (2020), The biology, function, and biomedical applications of exosomes, *Science*, 367(6478), 1-40.
- Mathivanan, S., Fahner, C. J., Reid, G. E. & Simpson, R. J. (2012), ExoCarta 2012: database of exosomal proteins, RNA and lipids, *Nucleic Acids Research*, 40, D1241-D1244. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr828>

- Mishra, N. C. & Tatum, E. L. (1973), Non-Mendelian inheritance of DNA-induced inositol independence in *Neurospora*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 70(12), 3875–3879. <https://doi.org/10.1073/pnas.70.12.3875>
- Palakurthi, S. S., Shah, B., Kapre, S., Charbe, N., Immanuel, S., Pasham, S., Thalla, M, Jaina, A. & Palakurthi, S. (2024), A comprehensive review of challenges and advances in exosome-based drug delivery systems, *Nanoscale Advances*, 23(6), 5803-5826.
- Roy, S., Hochberg, F. H., & Jones, P. S. (2018), Extracellular vesicles: the growth as diagnostics and therapeutics; a survey, *Journal of extracellular vesicles*, 7(1), 1-11. <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1438720>
- Safaei, M., Rajabi, S. S., Tirgar, M., Namdar, N., Dalfardi, M., Muhammedifar, F., Goodarzi, A., Farmani, A. R., Ramezani, V., & Abpeikar, Z. (2025), Exosome-based approaches in cancer along with unlocking new insights into regeneration of cancer-prone tissues, *Regenerative Therapy*, 29, 202–216.
- Simons, M. & Raposo, G. (2009), Exosomes – vesicular carriers for intercellular communication, *Current Opinion in Cell Biology*, 21(4), 575-581. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.03.007>
- Somuncu, M. N., Zamani, A. G. & Yıldırım, M. S. (2023), Hücre Dışı Veziküller ve Eksozom, *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(2), 245-257. <https://doi.org/10.51123/jgehes.2023.90>
- Sun C. N. (1966), Lattice structures and osmophilic bodies in the developing respiratory tissue of rats, *Journal of ultrastructure research*, 15(3), 380-388. [https://doi.org/10.1016/s0022-5320\(66\)80114-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5320(66)80114-4)
- Tandon, R., & Srivastava, N. (2025), Unravelling exosome paradigm: Therapeutic, diagnostic and theranostics application and regulatory consideration, *Life Sciences*, 366-367, 1-31. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123472>
- Tanrıverdi, R., Balcı, S., & Tamer, L. (2023), Lipit raftlar ve bir lipit raft proteini olan Raftlin'in yapısı ve klinik kullanım, *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(3), 513-524.
- Théry, C., Ostrowski, M. & Segura, E. (2009), Membrane vesicles as conveyors of immune responses, *Nature Reviews Immunology*, 9(8), 581-593. <https://doi.org/10.1038/nri2567>
- Trams, E. G., Lauter, C. J., Salem, N. Jr. & Heine, U. (1981), Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA- Biomembranes)*, 645(1), 63-70. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(81\)90512-5](https://doi.org/10.1016/0005-2736(81)90512-5)
- Wang, J. S., Schellenberg, S. J., Demeros, A. & Lin A. Y. (2025), Exosomes in review: A new frontier in CAR-T cell therapies, *Neoplasia*, 62(101147), 1-7.

- Wang, Y., Zhang, Y., Cai, G. & Li, Q. (2020), Exosomes as Actively Targeted Nanocarriers for Cancer Therapy, *International Journal of Nanomedicine*, 15, 4257-4273. <https://doi.org/10.2147/IJN.S239548>
- Wolf, P. (1967), The nature and significance of platelet products in human plasma, *British Journal of Haematology*, 13(3), 269-288. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1967.tb08741.x>
- Xie, F., Zhou, X., Fang, M., Li, H., Su, P., Tu, Y., Zhang, L., & Zhou, F. (2019), Extracellular vesicles in cancer immune microenvironment and cancer immunotherapy, *Advanced science*, 6, 1901779.
- Yáñez-Mó, M., Siljander, P. R. M., Anderu, Z., Zavec, A. P., Borrás, F. E., Buzas, E. I., Buzas, K., Casal, E., Cappello, F., Carvalho, J., Colás, E., Silva, A. C., Fais, S., Falcon-Perez, J. M., Ghobrial, I. M., Giebe, B. I., Gimona, M., Graner, M., Gursel, I., Gursel, M., Heegaard, N. H. H., Hendrix, A., Kierulf, P., Kokubun, K., Kosanovic, M., Kralj-Iglic, V., Krämer-Albers, E. M., Laitinen, S., Lässer, C. et al. (2015), Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions, *Journal of Extracellular Vesicles*, 4, 1-60. <http://dx.doi.org/10.3402/jev.v4.27066>
- Yang, D., Zhang, W., Zhang, H., Zhang, F., Chen, L., Ma, L., Larcher, L. M., Chen, S., Liu, N., Zhao, Q., Tran, P. H. L., Chen, C., Veedu, R. N. & Wang, T. (2020), Progress, opportunity, and perspective on exosome isolation- efforts for efficient exosome-based theranostics, *Theranostics*, 10(8), 3684-3707.
- Zaborowski, M. P., Balaj, L., Breakefield, X. O. & Lai, C. P. (2015), Extracellular Vesicles: Composition, Biological, Relevance, and Methods of Study, *BioScience*, 65(8), 783-797. <https://doi.org/10.1093/biosci/biv084>

BÖLÜM 17

Su Ekosistemlerinde Halofitik Vejetasyon

Neslihan Erdoğan Balpınar¹

¹ Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Burdur, Türkiye, 0000-0002-4469-8629

1. GİRİŞ

Küresel iklim değişikliğinin olumsuz yöndeki etkileri en fazla, yaşam destek sistemleri olan doğal ekosistemler ve biyolojik çeşitlilik üzerinde görülmektedir. Hükûmetler arası İklim Değişikliği Paneli (IPCC) 2013 yılında gerçekleştirdiği toplantıda, dünyada ortalama sıcaklığın 2100 yılına gelindiğinde 1,8 ila 4,0°C arasında bir artış göstereceğini ve bunun da dünya çapında ciddi bir kuraklık ve çölleşme sorunu oluşturacağını bildirmektedir. Karasal ekosistemlere nazaran su ekosistemlerinde, iklim değişikliğinin negatif etkilerinin daha hızlı gerçekleşeceği öngörülmektedir (Demir, 2009; Özfıdan-Konakçı vd., 2016). Küresel ısınmanın neden olduğu iklim değişiklikleri ve buna bağlı olarak gerçekleşen deniz seviyelerindeki yükselmeler, kıyı bölgelerindeki toprakların tuzlanması neden olmaktadır. Kuraklığın her geçen yıl artması toprak tuzluluğunu da artırmakta ve bu durumun giderek daha da kötüleşeceği yönünde değerlendirmeler yapılmaktadır (Accogli vd., 2023).

Doğal ekosistemler, flora, fauna ve diğer organizmaların iklim ve çevre ile uyum içinde yaşam sürdürdükleri, biyotik ve abiyotik ortamların birbirleriyle etkileşim halinde oldukları ekosistemlerdir. Bunlar arasında yer alan su ekosistemleri, hem bölgesel hem de ulusal ölçekte çok çeşitli ürün ve hizmetler sunmanın yanı sıra, ekonomik olarak yüksek değere sahip gıda ve hammadde kaynağı da sağlarlar. Bu ekosistemler aynı zamanda, zararlı maddeleri tutma veya uzaklaştırma özellikleri sayesinde ekolojik olarak da önemli işlevlere sahiptir. Sulak alanların bu işlevlerini sürdürebilmesi için toprak-su-bitki sistemlerinin doğru bir şekilde yönetilmesi ve korunması gerekmektedir (Chenchouni vd., 2017).

Tuzluluk veya toprak alkalileşmesi, dünyanın özellikle kurak ve yarı kurak iklim bölgelerinde görülen habitat ve verimlilik kayıplarına neden olan önemli sorunlardan biridir. Dünya çapında 800 milyon hektardan fazla alanın tuzluluktan etkilendiği (tüm karasal alanlarının %6'sından fazla), toprak tuzluluğu sorunuyla karşı karşıya kalan toplam alanın ise yaklaşık olarak 17 milyon km² olduğu rapor edilmiştir (Doğru ve Canavar, 2020; Yıldız, 2024). Ayrıca her yıl yaklaşık olarak 10 milyon hektar arazinin, tuzluluk sorunu nedeniyle kullanılamaz hale geldiği bildirilmiştir (Deliboran, 2015). Tuzlu habitat bitkisi olan halofitler, diğer doğal bitki örtüsü türlerinden farklı olarak tuzlu ortamlarda hayatta kalabilme yeteneklerine sahip, ekolojik, fizyolojik ve biyokimyasal açıdan bu tür ortamlara uyum sağlamış bitkilerdir (Shamsutdinov vd., 2017). Bundan dolayı halofit bitkiler ve tuzlu topraklar ilişkisi, ekosistem yönetim uygulamalarında ve bunların daha verimli hale getirilmesinde önemli bir potansiyel sunmaktadır.

Halofitlerin gıda, tarım, hayvan yemi, ilaç, peyzaj düzenlemesi, kozmetik endüstrisi gibi birçok alandaki kullanımları mümkündür. Bunun yanı sıra, çorak alanları bitkilendirme, ağır metalden arındırma, toprak biyoremediasyonu, bitki çeşitliliği ile yaban hayatını destekleme, kıyı şeridini koruma gibi ekolojik ve

çevresel amaçlar için de kullanılabileceği yapılan araştırmalarla ortaya konmaktadır. Dünyanın kurak ve yarı kurak bölgelerinde, sürdürülebilir tarım için halofitler, önemli bir kaynak ve rezerv potansiyeli oluşturmaktadır. Özellikle günümüzde gıda sorununun fazlaca yaşandığı ülke ve bölgelerde, habitat kayıplarının önlenmesi ve bozulmuş arazilerin geri kazanılmasında halofitlerin önemi ve çok amaçlı kullanımlarına, ekonomik ve ekolojik değerlerine yönelik araştırmalar her geçen gün dikkat çekmektedir (Shamsutdinov vd., 2017).

2. HALOFİTLER ve BOTANİK ÖZELLİKLERİ

Bitkilerin tuzluluğa dayanıklılık dereceleri türlere göre değişiklik göstermektedir. Ancak optimum tuz konsantrasyonunun 150 ila 200 mM arasında değişebildiği bildirilmiştir (Shabala ve Mackay, 2011). Tuz bitkisi olarak bilinen halofitler, 200 mM NaCl tuz konsantrasyonuna eşdeğer veya daha fazlasını içeren tuzlu ortamlarda büyüme ve üreme yeteneğine sahip, yaşam döngülerini bu yüksek tuzlulukta tamamlayabilen, adaptif mekanizmaları çeşitli ve yüksek olan, çok yönlü bitkilerdir (Flowers ve Colmer, 2008). Halofitik bitkiler ayrı bir taksonomik grup olmadığı için sınıflandırılmalarında farklı parametreler söz konusudur. Tuz içeriklerine göre; tuzu regüle edenler ve tuzu biriktirenler, morfolojilerine göre ise; tuzu salgılayanlar ve sukulentler olmak üzere iki gruba ayırmak mümkündür.

Bu bitkileri tuz taleplerine veya toleranslarına göre; zorunlu/gerçek halofitler (örneğin *Suaeda fruticosa* [Forssk.](#) ex [JFGmel.](#), *Cressa cretica* L., *Kochia* sp., *Aeluropus lagopoides* (L.) Thwaites *Caroxylon imbricatum* (Forssk.) Moq., *Prosopis* sp., *Soda stocksii* (Boiss.) Akhani, *Zygophyllum simplex* L., *Arthrocnemum* sp.), fakültatif halofitler (*Trianthema triquetrum* Willd. ex Spreng., *Tamarix dioica* Roxb. ex Roth, *Tripolium pannonicum* (Jacq.) Dobrocz., *Launaea nudicaulis* (L.) Hook.f., *Eragrostis ciliaris* (L.) R.Br., *E. Pilosa* (L.) P.Beauv., *Atriplex* sp., *Salvadora persica* L., *Plantago* sp., *Pulicaria wightiana* (DC.) C.B.Clarke) ve habitat tercihi olmayan (tuzlu ya da tuzlu olmayan habitatlar) halofitler (*Salsola* sp., *Sporobolus marginatus* Hochst. ex A.Rich., *S. Helvolus* (Trin.) T.Durand & Schinz, *Festuca rubra* L., *Haloxylon salicornicum* (Moq.) Bunge ex, *Juncus bufonius* L., *Agrostis stolonifera* L.) şeklinde gruplandırmak mümkündür (Dagar, 2005).

Habitat dağılımları açısından bakıldığında ise hidro-halofitler (mangrovlar ve tuzlu bataklık türleri) ve kserohalofitler (kurak ve yarı kurak iç bölgelerdeki halofitler) şeklinde kategorize etmek mümkündür (Dagar, 2005; Aslam vd., 2011). Hidro-halofitler köklerini, oksijeni yetersiz olan topraklarda, jeotropik köklere veya solunum köklerine dönüştürürler. Tuz konsantrasyonunun 500mM veya daha fazla olduğu yüksek tuzluluk içeren ortamlarda çimlenip çoğalabilen halofitler ise ‘ektremofiller’ olarak değerlendirilir (Gonzalez, 2019).

Halofitlerin tuz stresine karşı geliştirdikleri direnç mekanizmaları çok çeşitli olup fizyolojik ve moleküler olmak üzere temelde iki düzeyde ele almak, tuz

toleransı ve tuzdan kaçınma şeklinde de iki grup altında toplamak mümkündür. Tuz tolerans dereceleri bitkilerde türden türe farklılık göstermektedir. Bununla birlikte halofitlerde tuz toleransı fizyolojik olarak çok yönlü (doku ve yaşa özgü), iyonik ve moleküler düzeyde de çok genli bir özellik olduğu için, bu mekanizmalar hakkındaki bilgilerin de oldukça sınırlı olduğu bildirilmiştir (Shabala ve Mackay, 2011).

Halofitlerde tuz toleransına yol açan biyokimyasal mekanizmalar, onlara diğer bitkilerin yaşayamayacağı ortam ve koşullarda, hayatta kalabilme ve rekabette avantajlı çıkabilme olanağı sağlamaktadır. Tuz toleransı olarak adlandırılan direnç mekanizması çok yönlü olup halofitler bu mekanizmada tuzu vücutlarından atarlar veya biriktirirler. Bitkinin özelleşmiş epidermal tuz bezleri bulunup bulunmamasından bağımsız olarak, tuz toleransını sağlamak için, detoksifikasyon, homeostazis ve regülasyonlar önem arz etmektedir. Tuzdan kaçınma olarak adlandırılan direnç mekanizmasında ise tuzu dışlama/almama, sekresyon, yaprak dökme, sukulentlik ve stoma kontrolü gibi stratejiler mevcuttur (Aslam vd., 2011). Tuzu atan halofitler bu işlemi tuz salgılayan bezler/mesaneler (halofitlerin en az yarısında yoktur), kök tüyleri ve organ kayıpları yoluyla yaparlar. Bu yöntem dokulara zarar verebilecek miktara ulaşan iyonların bitkiden uzaklaştırılmasını ve mineral dengenin korunması prensibine dayanmaktadır (Shamsutdinov vd., 2017). Bu düzenlemelerle birlikte, halofitik bitkiler gövdenin alt kısmında ve köklerde tuzun fazla alımını engelleyen yöntemlere (kaspari şeridi kalınlığı, ikinci endodermis tabakası vb.) sahiptir (Tilbrook ve Roy, 2013, Flowers ve Colmer, 2015).

Sukulentlik, tuz tolerans mekanizmasına sahip olmayan ‘glikofitler’ olarak adlandırılan bitkilerde ve ‘kserofitler’de tuzluluğa tepki olarak geliştirilen ortak bir özelliktir. Ödikutil halofitlerde ise çevredeki iyonların kullanımı ile ilgili olarak gövde ve yapraklarda geliştirdikleri özel bir durumdur. Tuz stresıyla başa çıkma ve hayatta kalma yöntemlerinden biri olan bu durum ozmotik ayarlama ile ilgili olup hücre boyutlarında artışa yol açmaktadır. Sukulent halofitler yüksek konsantrasyonlu tuzlar biriktirebildiğinden, hücrelerinde yüksek ozmotik basınç gerçekleşir. Bu bitkilerin tuz stresine karşı hücresel düzeydeki adaptasyonları arasında yer alan ve osmoregülasyon olarak adlandırılan süreçte, oksidatif hasarın azaltılmasında rol oynayan ‘ozmolit’ adı verilen uyumlu çözünen maddelerin sentezlenmesi söz konusudur. Halofitlerin adaptasyonlarında iyon oranlarının önemli bir yeri vardır. Ozmotik tolerans ve iyonik tolerans sayesinde türlere göre değişebilen tuzluluk tolerans kapasiteleri ve düzenleme mekanizmaları bildirilmiştir (Boscaiu vd., 2013; Tilbrook ve Roy, 2013).

Halofitler genellikle C4 fotosentezi yapan ve hızlı büyüyen bitkilerdir. Bu bitkilerin organları su tüketimini azaltmaya yönelik bazı anatomik ve morfolojik özellikler geliştirmişlerdir (Shamsutdinov vd., 2017). Birçok halofitik türün yaprakları etli, sulu ve kalın kutikula tabakasına sahiptir. Ancak halofitizm

kavramını özel bazı morfolojik veya anatomik özellik geliştirmek yerine, genellikle fizyolojik birçok adaptasyon mekanizmalarının bütünü olarak görmek daha uygun olacaktır.

Halofitlerin neredeyse tamamı Angiosperm (kapalı tohumlular) bitki grubundan olup bu yüksek yapılı bitki familyalarının yaklaşık olarak yarısında mevcuttur. Tropikal bölgelerde yayılış gösteren halofitler genellikle perennial (çok yıllık) büyüme formuna sahipken, nemli ılıman bölgelerde yayılış gösteren halofitler annual (tek yıllık) hayat formu gösterirler. Caryophyllales, Alismatales, Malpighiales ve Poales gibi takımlar çok sayıda halofitik tür içerirken, Zygophyllales gibi bazı takımlar sadece birkaç tür içerirler (Shabala ve Mackay, 2011).

Ödikotil halofitler ve monokotil halofitlerin tuzluluğa gösterdikleri tepki birbirinden farklıdır. Ödikotil kladından olan halofitler tuz ile uyarılırken, Monokotil kladından olanların uyarılmadığı bildirilmiştir (Flowers vd., 1986). Dünya üzerinde yayılış gösteren halofitik takson sayısının yaklaşık 3000 kadar olduğu bildirilmiştir (Güvensen vd., 2006). Bunlardan yaklaşık 1500 takson, Antarktika dışındaki tüm kıtalarda, yaklaşık 700 kadar takson ise Akdeniz iklim kuşağında dağılım göstermektedir (Öztürk vd., 2011). Amaranthaceae familyası, 182 cins ve buna bağlı 2398 tür içermekte olup kurak ve yarı kurak bölgelerden tuzlu ve subtropikal alanlara kadar değişebilen farklı habitatlarda gelişen üyelerle sahiptir. Halofitlerin büyük çoğunluğu bu familyada yer almaktadır. Bunun yanı sıra Poaceae Asteraceae, Plumbaginaceae, Aizoaceae, Cyperaceae, Papilionaceae, Tamaricaceae, Arecaceae ve Zygophyllaceae gibi familyalarda da halofitik taksonlar bulunmaktadır (Shamsutdinov vd., 2017).

3. SU EKOSİSTEMLERİ ve TUZLULUK

Dünyanın en üretken ekosistemleri arasında yer alan su ekosistemleri, doğal karakteristik özelliklerinden dolayı son derece özgün ekosistemlerdir. Tuzlu ve tatlı su olarak kategorize edilen bu ekosistemlerden okyanus/deniz ekosistemleri yeryüzünde %70'lik bir alan kaplamaktadır (Aydar vd., 2019). Tatlı su ekosistemleri ise sadece %6'lık bir yüzeye sahip olup yerelde ve bölgesel olarak değerli hizmetler ve kaynaklar sunan, farklı koşullar ve habitatlar içeren, çok farklı canlı türlerinin yaşamlarını sürdürdükleri dinamik ortamlardır. Bu ekosistemler, zengin bir biyoçeşitlilik barındırmanın yanı sıra taşkınları ve erozyonu önlemek, kıyı şeritlerini stabilize etmek gibi destekleyici, düzenleyici görevler de üstlenen, ekolojik değerleri yüksek alanlardır.

Sulak alanlar bu ekolojik önemlerinin yanı sıra dünyadaki diğer ekosistemlere nazaran, antropojenik etmenler ve küresel iklim değişikliğinden kaynaklanan problemler nedeniyle, küresel ölçekte en fazla tehdit altındaki ortamlar arasında değerlendirilmektedir. Medeniyetlerin ortaya çıkmasıyla birlikte insanoğlu ve tuzluluk arasında bir ilişki her zaman var olmuştur. Tuzluluk, kıyı bölgelerini tehdit eden başlıca sorunlardan biridir. Günümüzde yaklaşık 400 milyon hektarlık

alanın tuzluluktan etkilendiği bildirilmiştir (Stanković vd., 2023). Dünyada doğal tuzlu ekosistemlerin kıyı şeritleri boyunca meydana geldiği bilinen bir olgudur. İç kesimlere ise bu doğru gidildikçe bu alanların kurak bölgelerde konumlandığı görülmektedir. Dünya geneline bakıldığında toplam tuzlu ve alkali alanların, tarım amaçlı kullanılan ekilebilir arazilerin yaklaşık %10'una karşılık geldiği düşünülmektedir (Accogli vd., 2023). Sulak alanlar, bitki aracılığıyla da besin ve karbon rezervuarları olarak işlev görürler. Sulak alanlarda yayılım gösteren bitkiler atık sulardan ve topraktan ağır metallerin uzaklaştırılmasında ve kirlenmiş tuzlu toprakların rehabilite edilmesinde de önemli rol oynarlar. Ancak tatlı su kaynakları son derece azdır ve küresel ölçekte değerlendirildiğinde tüm su kaynaklarının sadece %2,53'ünü oluşturmaktadır (Shamsutdinov vd., 2017).

Durgun su ekosistemleri çeşitli biyotik ve abiyotik faktörlerden etkilenir, özellikle kapalı havzalar tuzlu su birikimlerine yol açabilir. Küresel ısınmanın yol açtığı iklim değişikliği ve artan kuraklık, deniz seviyesinin yükselmesiyle birlikte, özellikle kıyı bölgelerinde hidromorfik toprakların tuzlanmasına katkıda bulunmaktadır. Bu tür ekosistemlerde suyun tuz konsantrasyonu, çevredeki biyoçeşitliliği de farklı yönlerde etkiler. Halofitik bitkiler sucul ekosistemlerde tuz dengesinin korunmasında ve su kalitesinin düzenlenmesinde katkı sağlayabilir. Bu da olumsuz şartların diğer canlılar için daha yaşanılabilir yönde değişmesine yardımcı olabilir. Yine halofitler bu tür ortamlarda hayatta kalabilen diğer canlılara, özellikle sucul hayvanlara, barınak ve besin kaynağı sağlayabilir. Özelleşmiş kök sistemleri ile, toprakları bir arada tutarak kıyıların stabilizasyonunda yardımcı olabilir.

Halofitler dünya üzerinde kıyılardan dağlara, vadilere kadar değişebilen habitat ve iklim koşullarında dağılım gösterirler. Toprak tuzluluğunun diğer bitkiler için öldürücü olabilen alanlarda, deniz kenarlarında, tuzlu su bataklıklarında, durgun sularda, göl çevrelerinde ve hatta tuzlu çöllerde yaşam ortamı bulabilen halofitler, karaların iç kesimlerinde de büyük bitki toplulukları oluşturabilir.

Kıyısız alanlar, güçlü rüzgârlar, sel baskınları, tuz püskürtmeleri ve yüksek tuz konsantrasyonlu topraklar gibi birçok negatif faktörler altında kalabilen özel habitatlardır. Kıyı bölgelerinde endüstriyel kirlilik ve buna benzer etkenlerden kaynaklanan tuzluluk artışı, bozulmuş mineral ve su rejimleri, bu ortamların ekolojik faktörleri arasında yer almakla birlikte onları aynı zamanda savunmasız ekosistemler haline de getirmektedir. Bu bölgelerde fazla tuz miktarına maruz kalarak gelişen bitkiler, olumsuz koşullar altında hayatta kalabilmek için özel uyum mekanizmaları geliştirmiştir (Zhu, 2001).

İklim ve toprak özelliklerine bağlı olarak klorür, sülfat, karbonat, magnezyum ve bor gibi farklı tuzluluk tiplerinin varlığı bilinmektedir. Ancak iyon konsantrasyonundaki fazlalık, iklim özelliklerinden bağımsız olarak halofitik flora ve vejetasyonun benzer bir fizyonomiye sahip olmasına neden olmaktadır

(Breckle, 2002). Halofitik bitkilerin, dünya yüzeyindeki tüm floranın yaklaşık %1'lik kısmını kapladığı ror edilmiştir (Kumari vd., 2015). Avrupa florasının yaklaşık %5'i tuzcul flora sahiptir ve bu floranın çoğu kıyı ekosistemlerinde bulunmaktadır. İç kesimlerdeki flora ise, belirli iklim ve/veya toprak koşullarında gelişmiştir. İran florasında bu oran yaklaşık %7'ye ulaşmaktadır. Türkiye'deki tuzlu-alkali, kurak topraklarda yaklaşık olarak 300 halofitik takson belirlenmiştir (Güvensen vd., 2006).

4. SU EKOSİSTEMLERİ ve HALOFİTİK VEJETASYON

Halofitik bitkiler tuz stresi koşullarına ve fizyolojik kuraklık koşullarına adapte olabilen, uzmanlaşmış bir flora ortaya koyabilen, bitkiler aleminin spesifik bir ekolojik grubunu oluşturmaktadır. Tuzlu ortamlar genellikle suyun buharlaşma oranının yüksek olduğu yerlerdir. Halofitler, bu tür ortamlarda su kaybını en aza indirmek için suyu daha verimli kullanabilme yeteneklerine sahiptir. Tuzlu ortamlarda farklı adaptasyon mekanizmaları geliştirebilen, tuz toleransı tanımına bağlı olarak sayıları 345 ile 5000-6000 arasında değişebilen halofitik bitki taksonu bulunmaktadır. Bu nispeten düşük bir rakamdır. Su ekosistemlerinde halofitik bitki kompozisyonu, substratın tuzluluk oranına göre değişim göstermekte olup hipersalin ortamlara adapte olmuş, uzmanlaşmış bir flora oluştururlar (Shabala ve Mackay, 2011; Accogli vd., 2023).

Deniz kuşkonmazı veya deniz börülcesi olarak bilinen *Salicornia* cinsi, tek ve çok yıllık türler içermekte olup kıyılarda tuzlu bataklıklarda veya iç kesimlerdeki tuzlu su birikintilerinde yayılış göstermektedir. Kıyılarda gel git etkilerinden kaynaklanan farklı su baskını rejimlerine maruz kalmalarından dolayı farklı vejetasyon tiplerinde meydana gelirler. *Salsola* cinsi tek ve çok yıllık türler içermekte olup, dünyada kurak, yarı kurak ve ılıman kuşak bölgelerde yayılış göstermektedir. Bitki habitat olarak organik madde miktarı yüksek toprakları ve tuzlu bataklıkları tercih etmektedir. Genellikle halo-nitrofil ve termofil bitki örtüsünde, *Soda inermis*'in dominant, ancak floranın fakir olduğu bitki toplulukları oluşturmaktadır (Accogli vd., 2023).

Sucul ekosistemlerdeki halofitler, toprak erozyonunu ve çölleşmeyi engelleyerek ekosistem dengesini koruma, biyoçeşitliliği koruma, besin zincirini destekleme, su ve tuz dengesini koruma gibi ekosistem işleyişlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte kentleşme, kirlilik, doğal kaynakların sömürülmesi ve iklim değişikliği gibi faktörler sucul ekosistemleri tehdit eden faktörler arasında yer almaktadır. Bu tür ekosistemlerin korunması, biyolojik çeşitliliğin korunması ve ekosistem hizmetlerinin sürdürülebilirliği açısından kritik önem taşımaktadır.

Tuzlu ve çorak bölgelerde gelişen bitki örtüsü, ekolojik şartların ve çevresel koşulların en tipik göstergesidir. Genel olarak tuzluluk, pH, nem, azot gibi faktörler, halofitik bitki örtüsü desenindeki değişikliklerden sorumlu başlıca toprak faktörleridir (Li vd., 2008). Belirli bir alandaki halofitik vejetasyon, bu

vejetasyonu oluşturan bitki taksonları arasında filogenetik bir benzerlik bulunmasa da aynı ortamlarda yaşayabilme benzerlikleri gösteren ekolojik bir gruptur. Halofitik bitki örtüsüyle ilgili temel sorun, taksonomik belirsizlikler ile türlerin tanımlanabilmesindeki güçlüklerdir.

Halofitik vejetasyon, tuzlu ortamlara özel adaptasyon mekanizmaları geliştirerek hayatta kalmayı başarabilen halofitik bitkilerin oluşturduğu bir vejetasyon tipidir. Vejetatif olarak farklı iklim ve ekolojik koşullarında gelişebilmelerine rağmen, adaptasyon stratejileri, bu dikkat çekici bitkilerin çevresel streslerle başa çıkabilmelerindeki en önemli unsurlardandır. Halofitik bitkiler hidrolojik değişikliklere karşı son derece duyarlıdır. Örneğin yer altı suyunda minimal seviyede bir değişimin bile halofitik vejetasyonun hatta tüm ekosistemin devamlılığını tehdit ettiği rapor edilmiştir (Akhani, 2006). Bu ortamlardaki halofitik vejetasyonun ve bitki birliklerinin şekillenmesinde edafik faktörler dramatik bir rol oynayan en önemli faktörlerdendir. Bu vejetasyonu başlıca üç gruba ayırmak mümkündür (Aydoğdu vd., 2001):

Tuzlu Bataklık Vejetasyonu: Tuzlu bataklıklar, deniz veya göllere kıyısı olan kara parçalarıdır. Kıyılardaki tuzlu bataklıklar, ekolojik faktörlerle (arazi ve iklim vb.) sınırlandırılabilir. İklimsel ve fizyografik özellikler ile vejetasyon karakteristikleri de şekillenmekte olup toprak özellikleri bitki örtüsünün dağılımını ve bölgesel desenini belirleyen başlıca etmen olarak değerlendirilmektedir. Tuzlu bataklık vejetasyonu yapısal sadeliği ve tür bileşenlerinin tekdüzeliği ile dikkat çekmektedir (Asri ve Ghorbanli, 1997). Taban suyu seviyesi her daim yüksek olan bataklıklar olarak tanımlanabilir. Bu vejetasyon tipinde sadece kurak yaz döneminde toprak yüzeyinde kuraklık görülmektedir.

Tuzlu Çorak Vejetasyonu: Tuzlu bataklıklar ile tuzlu step vejetasyonu arasında kalan bir vejetasyon tipidir. Kurak aylarda yüzeyde su bulundurmeyen ancak taban suyu görece daha yüksek olan alanlarda yayılış gösteren vejetasyondur. Bu vejetasyondaki taksonların vejetatif gelişimleri tuzlu step vejetasyonundaki taksonlardan daha iyi gerçekleşmektedir. Vejetasyon dönemi Haziran-Kasım ayları arasında olup vejetasyonun hakim türlerini sukulent halofitler oluşturmaktadır; *Halocnemum strobilaceum* (Pall.) M.Bieb., *Puccinella convoluta* (Hornem.) Fourr., *Halimione verrucifera* (M.Bieb.) Aellen, *Limonium iconicum* (Boiss. and Heldr.) Kuntze, *Frankenia hirsuta* L. ve *Caroxylon stenopterum* (Wagenitz) Akhani & Roalson başlıca türleri arasında sayılabilir.

Tuzlu Step (Bozkır) Vejetasyonu: Tuzlu çorak vejetasyon ve tuzlu bataklık vejetasyonuna nazaran daha yüksek kesimlerde gelişen, tuz oranı düşük seviyelerde olan ve tüm sene boyunca su baskınları yaşamayan bir halofitik formasyon tipidir. *Artemisia santonicum* Siev. ex Besser, *Camphorosma*

monspeliaca L. subsp. *monspeliaca*, *Petrosimonia brachiata* (Pall.) Bunge, *Aeluropus littoralis* Gouan) Parl., *H. verrucifera* ve *F. hirsuta* önemli bitki taksonları arasındadır.

Sucul ekosistemlerdeki halofitik vejetasyon, antropojenik ve diğer faktörler nedeniyle değişiklik gösterebilir. Örneğin, aşırı sulama, su kaynaklarının kirlenmesi veya su seviyelerinin düşmesi, tuzluluk oranını değiştirebilir ve bu da halofitik bitki örtüsünün desenini değiştirebilir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Günümüzde küresel çapta bir sorun oluşturan tuzluluk (yaklaşık 400 milyon hektar), kıyı bölgelerindeki önde gelen sorunlardan biri olup hem bitki örtüsünün dağılımında önemli bir rol oynamaktadır (Stanković vd., 2023). Küresel iklim değişikliği durumu daha da kötüleştirmektedir. Bu sorunla karşı karşıya kalan kıyısız alanların rehabilitasyonunda, su ekosistemlerinin korunmasında ve işlevlerinin devamlılığında halofitik vejetasyonun katkıları oldukça değerlidir. Bu bitki örtüsünü oluşturan türler, tuzlu-alkali toprakların, ağır metaller veya PAH (polisiklik aromatik hidrokarbon) ile kirlenmiş toprakların iyileştirilmesinde kullanılabilir (Accogli vd., 2023).

Örneğin *Suaeda* tuzlu-alkali toprakta gelişebilir ve ağır metaller üzerinde kümülatif bir etkiye sahiptir. Toprak yüzey tuzu miktarını azaltabilme, toprak organik madde içeriğini artırabilme ve topraktaki N, P ve K içeriğini iyileştirebilme özelliklerine sahiptir. Bunun yanı sıra gelgit düzlüklerinin toprak dönüşüm süreçlerini hızlandırabilir (Wang vd., 2022). Tuza en dayanıklı türlerden biri olan *Salicornia*, verimsiz ve kurak toprakların ıslahında iyi bir aday olarak görünmektedir. *Salicornia*, ABD’nde tuzlu drenaj suyunun yeniden kullanımında, *Atriplex* ise kömür yataklarında atık tuzlu suyun emilmesinde ve değerlendirilmesinde yararlanılmaktadır. İlaveten *Atriplex* türlerinin belli tuz konsantrasyonlarında yetiştirildiği takdirde, 12 ve 21 t/ha taze biyokütle üretebildiği rapor edilmiştir (Shabala ve Mackay, 2011).

Amaranthaceae, Plumbaginaceae, Poaceae ve Asteraceae gibi bazı bitki aileleri, gıda, tıbbi bitki, süs bitkisi, hayvan yemi, yakıt, lif kaynağı, yüksek besleyici yağ tohumu, biyokütle vb. olarak kullanılan önemli sayıda tuza dayanıklı halofitik tür içerir (Stanković vd., 2023). Tuzdan etkilenmiş toprak ve alanlarda halofitler, örtücü bitki olarak erozyon ve çölleşme ile mücadelede de ekolojik önem arz eder. Ekolojik önemlerinin yanı sıra birçok uygulama alanlarına da sahip olan halofitler, bitki tuzluluğuna tolerans araştırmalarında da değerli model türlerdir. Bu anlamda 21. yüzyıl tarım sisteminin önemli bir bileşeni haline gelebilir ve gıda üretimindeki sürdürülebilirlik için bitki ıslahı çalışmalarında önemli bir unsur teşkil edebilirler. Geniş bir coğrafi yayılım alanına sahip olan *Salicornia*, kurak alan tarımında, geleneksel ürünlerin yerini alabilecek potansiyel yeni bir ticari ürün olarak öne çıkmaktadır (Patel, 2016).

Halofitlerin tarımda ve birçok endüstriyel alandaki potansiyel kullanımına yönelik araştırma sayıları gün geçtikçe artış göstermektedir. Çalışmalar bu bitkilerin tuzlu tarımsal atık sularının yeniden kullanımı ve tuzlu toprakların rehabilitasyonundaki önemini ve yerini de vurgulamaktadır. Dünya, her geçen gün artan insan nüfusu ve küresel iklim değişikliği nedeniyle su ve doğal kaynaklar açısından sorun yaşamaktadır. Gelecekte hem gıda kıtlığı konusunda ciddi önlemler alınması hem de çevresel sürdürülebilirlik açısından, ihmal edilmiş bitkiler olan halofitlerin ekonomik ve ekolojik değerlerinin ortaya konabilmesi ve bu bitkiler ile ilgili belirsizliklerin açığa kavuşturulabilmesi için daha çok bilimsel araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

- Accogli R, Tomaselli V, Direnzo P, Perrino EV, Albanese G, Urbano M, Laghetti G. (2023). Edible Halophytes and Halo-Tolerant Species in Apulia Region (Southeastern Italy): Biogeography, Traditional Food Use and Potential Sustainable Crops. *Plants*. 12(3):549.
- Akhani, H. (2006). Biodiversity of halophytic and sabkha ecosystems in Iran. In *Sabkha Ecosystems: Volume II: West and Central Asia* (pp. 71-88). Dordrecht: Springer Netherlands.
- Aslam R, Bostan, N., Nabgha-e-Amen, M. M., Safdar, W. (2011). A critical review on halophytes: salt tolerant plants. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(33): 7108-7118.
- Asri, Y. & Ghorbanli, M. (1997). The halophilous vegetation of the Orumieh lake salt marshes, NW. Iran. *Plant Ecology*, 132(2): 155-170.
- Aydar, M. E. Gültekin, O.Ş. & Albay, M. (2019). Ekosistem Esaslı Su Kalitesi Yönetimi. Bölüm 2: Uygulamalı Ekoloji. (Editörler: Selek, Z. & Karaaslan, Y.) T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı.
- Aydoğdu, M., Kurt, L., Hamzoğlu, E. (2001). Türkiye'deki Tuzlu Tavaların Floristik ve Sinekolojik Yönden Araştırılması. DPT.
- Boscaiu Neagu, M.T., & Vicente Meana, Ó. (2013). Halophytic crops for a salinising world. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca: Horticulture*, 70(1): 1-9.
- Breckle, S.W. (2002). Salinity, Halophytes and Salt Affected Natural Ecosystems. In: Läubli, A., Lüttge, U. (eds) *Salinity: Environment - Plants - Molecules*. Springer, Dordrecht.
- Chenchouni, H. (2017). Edaphic factors controlling the distribution of inland halophytes in an ephemeral salt lake "Sabkha ecosystem" at North African semi-arid lands. *Science of the Total Environment*, 575: 660-671.
- Dagar, J.C. (2005). Ecology, management and utilization of halophytes. *Bulletin of the National Institute of Ecology*, 15(1): 81-89.
- Deliboran, A., & Savran, Ş. (2015). Toprak tuzluluğu ve tuzluluğa bitkilerin dayanım mekanizmaları. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 8(1): 57-61.
- Demir, A. (2009). Küresel iklim değişikliğinin biyolojik çeşitlilik ve ekosistem kaynakları üzerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Çevre Bilimleri Dergisi*, 1(2): 37-54.
- Doğru, A., & Canavar, S. (2020). Bitkilerde tuz toleransının fizyolojik ve biyokimyasal bileşenleri. *Academic Platform-Journal of Engineering and Science*, 8(1): 155-174.

- Flowers, T. J., & Colmer, T. D. (2008). Salinity tolerance in halophytes. *New Phytologist*, 179: 945-963.
- Flowers, T.J., Hajibagheri, M.A., & Clipson, N.J.W. (1986). Halophytes. The quarterly review of biology, 61(3): 313-337.
- González, M.B. (2019). Adaptation of halophytes to different habitats. In *Seed dormancy and germination*. IntechOpen.
- Guvensen, A., Gork, G. & Ozturk, M. (2006). An overview of the halophytes in Turkey. In: Sabkha Ecosystems. (Eds.) A. Khan., B. Boer, G.S. Kust and H.J. Barth. Volume II: West and Central Asia. Springer, pp. 9-30.
- Kansiime, F., Saunders, M.J. & Loiselle, S.A. (2007). Functioning and dynamics of wetland vegetation of Lake Victoria: An overview. *Wetlands Ecol Management*, 15: 443-451.
- Kumari, A., Das, P., Parida, A.K., Agarwal, P.K. (2015). Proteomics, metabolomics, and ionomics perspectives of salinity tolerance in halophytes. *Front. Plant Sci.* 6. Matthew A. Jenks, Paul M. Hasegawa, Wiley.
- Özfidan-Konakçı, C., Uzilday, B., Özgür, R., Yıldızıtugay, E., Sekmen, A.H., Turkan, I. (2016). Halophytes as a source of salt tolerance genes and mechanisms: a case study for the Salt Lake area, Turkey. *Functional Plant Biology*, 43(7): 575-589.
- Öztürk, M., Gücel, S., Guvensen, A., Kadis, C. and Kounnamas, C. (2011). Halophyte plant diversity, coastal habitat types and their conservation status in Cyprus. In: Sabkha Ecosystems. (Eds.): M. Ozturk, B. Böer, H.-J. Barth, S.-W. Breckle, M. Clüsener-Godt and M.A. Khan. Volume III: Africa and Southern Europe, *Tasks for Vegetation Science* 46, Springer, pp. 99-111.
- Patel, S. (2016). Salicornia: evaluating the halophytic extremophile as a food and a pharmaceutical candidate. *3 Biotech.* 6(1): 104.
- Shabala, S., & Mackay, A. (2011). Ion Transport in Halophytes. In: *Advances in Botanical Research* (Vol. 57, pp. 151-199). Academic Press.
- Shamsutdinov, N.Z., Shamsutdinova, E.Z., Orlovsky, N.S., & Shamsutdinov, Z.S. (2017). Halophytes: Ecological features, global resources, and outlook for multipurpose use. *Herald of the Russian Academy of Sciences*, 87(1): 1-11.
- Stanković, M., Stojanović-Radić, Z., Jakovljević, D., Zlatić, N., Luković, M., Dajić-Stevanović, Z. (2023). Coastal Halophytes: Potent Source of Bioactive Molecules from Saline Environment. *Plants*, 12(9): 1857.
- Tilbrook, J., & Roy, S. (2013). "Salinity tolerance", 133-178. In: Jenks, M.A. & Hasegawa, P.M. (Eds): *Plant Abiotic Stress*. Blackwell Publishing Ltd., USA. UNFCCC (2004). "To Understand Climate Change; For Beginners IPCC and Kyoto Protocol", Bonn.

- Wang, X., Shao, X., Zhang, W., Sun, T., Ding, Y., Lin, Z., & Li, Y. (2022). Genus Suaeda: Advances in phytology, chemistry, pharmacology and clinical application (1895– 2021). *Pharmacological Research*, 179: 106203.
- Yıldız, N (2024). “Küresel Ölçekte Tuzlu Topraklar ve Sorunun Toprak-Bitki Ekosistemindeki Boyutları”, 3-54. İçinde: (Edlr) Kökten, K., Seydoşoğlu, S. Tuzlu Topraklar ve Halofitler: Ekosistemler, Fizyoloji ve Yem Potansiyeli. İksad Yayınevi, Ankara.

BÖLÜM 18

Plastik Parıldak Dedektörler: Üretim Teknolojileri, Karakterizasyon Süreçleri ve Yerlileştirme Stratejileri

Kadri Özdemir¹

¹ Prof. Dr., İzmir Bakırçay Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Temel Bilimler Bölümü
ORCID: 0000-0002-0103-1488

1. GİRİŞ

Atom-altı parçacıkların algılanması, modern fiziğin en temel uğraşlarından biridir. İnsan gözü veya gelişmiş optik mikroskoplarla dahi görülemeyen bu parçacıkların gözlemlenebilmesi için özel sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemlerin en temel yapı taşlarından biri olan parıldaklar (scintillators), içerisinden yüklü bir parçacık geçtiğinde, parçacığın enerjisi ile doğru orantılı olarak ışıltama yapan katı malzemelerdir. Özellikle plastik parıldaklar, sertleştirilmiş bir polimer matris içerisinde çözülmüş organik floresant bileşiklerden oluşur ve bilimsel araştırmalarda kritik bir rol oynar.

Plastik parıldakların tarihçesi 1950'li yıllara dayanmaktadır. İlk kez bu dönemde üretilen plastik parıldaklar, kolay üretilibilmeleri ve şekillendirilebilmeleri sayesinde hızla yaygınlaşmıştır (Beddar, 1996). Bu malzemeler, hızlı tepki vermeleri ve kullanım kolaylıkları nedeniyle nükleer fizik ve parçacık fiziği araştırmalarının vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Tarihsel süreçte (Clark, 1974) tarafından da belirtildiği üzere, yüklü parçacıkların enerjisiyle orantılı ışıltama yapma yetenekleri, onları algıç teknolojilerinin merkezine yerleştirmiştir.

Günümüzde plastik parıldakların kullanım alanı oldukça geniştir. Nükleer fizik ve parçacık fiziği başta olmak üzere; tıp alanından savunma sanayine, astrofizik çalışmalarından çevre koruma uygulamalarına kadar geniş bir yelpazede kullanılmaktadırlar. Örneğin, yüksek enerjili kanser tedavi makinelerinin kalite güvenlik kontrollerinden, küçük hayvanların beyinlerinde in-vivo parçacık varlamaya kadar (Leotourneau, 1999) birçok hassas ölçümde görev alırlar. Ayrıca CERN'deki deneylerde olduğu gibi, parçacıkların izlerini ve momentumlarını ölçen kalorimetre algıçlarında da kritik işlevler üstlenirler.

Bu malzemelerin sağladığı avantajlar; hızlı ışık yaymaları, kolay biçimlendirilebilmeleri ve inorganik parıldaklara göre daha düşük maliyetli olmalarıdır (Birks, 1964). Ancak, plastik parıldakların radyasyon dayanımı ve ışık verimliliği gibi bazı dezavantajları da bulunmaktadır (Mukhopadhyay, 2017; Junk-Suhk, 2004). Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğu, bu malzemelerin temel fiziksel özelliklerinin iyileştirilmesi üzerine yoğunlaşmış olsa da, üretim maliyetlerinin düşürülmesi ve daha kolay hazırlama teknikleri üzerine yapılan çalışmalar sınırlı kalmıştır (Pain, 2002).

Özellikle ülkemizde, plastik parıldakların yurt dışından temin edilmesi, bilimsel projeler (algıç, hızlandırıcı fiziği vb.) ile tıp ve savunma sanayi teknolojileri üzerinde ciddi bir mali yük oluşturmaktadır. Ülkemizde 2008 yılında çeşitli kurumlar tarafından test amaçlı üretimler gerçekleştirilmiş olsa da (Oktar, 2008), ticari polimerler kullanılarak üretim maliyetlerinin düşürülmesi ve dışa

bağımlılığın azaltılması halen güncel bir ihtiyaçtır. Bu bağlamda, plastik parıldakların yerel olanaklarla ve düşük maliyetli yöntemlerle (örneğin ekstrüzyon) üretilmesi hem ulusal ekonomiye katkı sağlayacak hem de stratejik bir teknolojik yetkinlik kazandıracaktır

2. KURAMSAL ÇERÇEVE VE ÇALIŞMA PRENSİBİ

Plastik parıldak dedektörlerin tasarımı ve optimizasyonu, yüksek enerji fiziği ile polimer kimyasının kesişim noktasında yer alan karmaşık fiziksel süreçlere dayanır. Bu bölümde, parıldakların temel çalışma mekanizması olan lüminesans olayı, dedektör bileşenleri ve enerji transfer süreçleri literatür ışığında ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

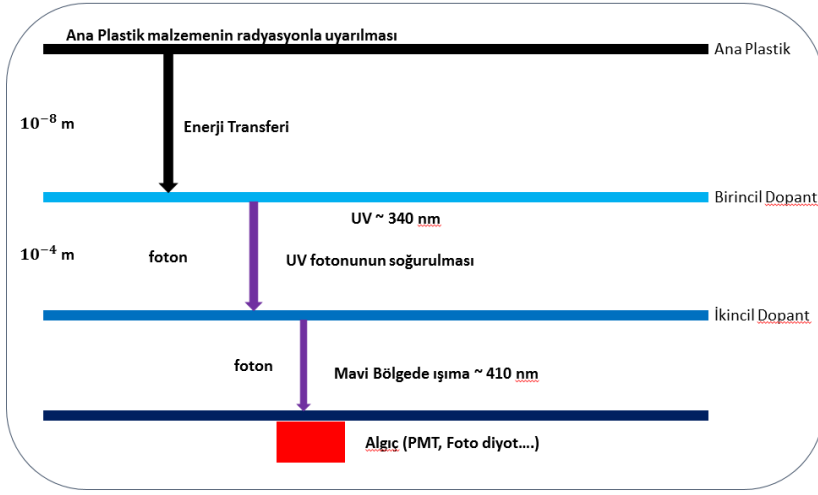
2.1. Lüminesans Mekanizması ve Sınıflandırma

Parıldak algıçların çalışma prensibinin temelinde, yüklü bir parçacığın madde içerisinden geçerken atomları uyarması ve bu uyarılma enerjisinin ışığa dönüşmesi yatar. Bir parçacık parıldak malzemeden geçtiğinde, enerjisinin bir kısmını ortamdaki atomlara aktararak onları uyarır (dE/dx). Uyarılmış atomlar tekrar taban enerji seviyelerine dönerken, soğurdukları bu enerjiyi ışık fotonları (lüminesans) olarak geri verirler. Şekil-1'de plastik parıldakların çalışma prensibinin şematik gösterilmektedir. Şekil-1'den anlaşılabileceği üzere gelen yüklü parçacığın polimer matris üzerindeki atomları uyarması ve foton yayılım sürecinin şematik gösterilmektedir.

Lüminesans olayı, ışık salınımının gerçekleşme süresine göre iki temel kategoriye ayrılır:

- **Flüoresans:** Eğer uyarılma esnasında veya uyarılmadan hemen sonra (10^{-8} saniye içerisinde) ışık salınımı gerçekleşiyorsa bu olay flüoresans olarak adlandırılır.
- **Fosforesans:** Işık salınımı, uyarılma kesildikten sonra daha uzun bir süre devam ediyorsa bu olay fosforesans olarak tanımlanır.

Plastik parıldaklarda aranan temel özellik, gelen parçacığın zaman bilgisini hassas bir şekilde belirleyebilmektir. Bu nedenle plastik parıldaklarda ışık salınımının, çok hızlı gerçekleşen flüoresans mekanizması ile meydana gelmesi zorunludur.



Şekil-1 Plastik parıldağın çalışma prensibinin şematik gösterimi. Gelen yüklü parçacığın polimer matris üzerindeki atomları uyarması ve foton yayılım sürecinin şematik gösterimi. (Yashimura, 2001)

2.2. Plastik Parıldakların Yapısal Özellikleri

Plastik parıldaklar, sertleştirilmiş bir polimer matris içerisinde çözülmüş organik floresant bileşikler içeren katı malzemelerdir. Literatürde belirtildiği üzere (Birks, 1964; Beddar, 1992, 2001), üretimde en yaygın kullanılan ana polimerler şunlardır:

- Polistiren (PS)
- Polivinilbenzen
- Poliviniltoluen (PVT)
- Polimetilstiren

Bu malzemeler, inorganik parıldaklara kıyasla şu stratejik avantajları sunar:

- **Hızlı Işık Yayılımı:** Çok kısa bozunma süreleri sayesinde yüksek sayım hızlarına uygundurlar.
- **İşlenebilirlik:** Kolayca üretilir ve istenilen geometrik şekillerde (çubuk, levha, fiber vb.) biçimlendirilebilirler.
- **Maliyet:** İnorganik kristallere göre hammadde ve üretim maliyetleri çok daha düşüktür.

Ancak, plastik parıldakların düşük ışık verimliliği ve radyasyon dayanımlarının zayıf olması gibi dezavantajları da mevcuttur (Clark, 1974;

Mukhopadhyay, 2017). Bu dezavantajlar, polimer matrisin kimyasal yapısının dopantlar ile güçlendirilmesiyle aşılmaya çalışılmaktadır.

2.3. Enerji Transferi ve Dopantlar (Katki Maddeleri)

Saf polimerlerin (örneğin saf Polistiren) lüminesans verimi düşüktür ve yaydıkları ışık genellikle UV bölgesindedir. Bu durum, ışığın malzeme içinde tekrar soğurulmasına (self-absorption) ve sinyal kaybına neden olur. Ayrıca, aromatik yapıda olmayan polimerler zamanla çatlama ve bulanıklaşma eğilimi gösterir (Senchishin, 1993). Bu problemleri çözmek ve "Stokes Kayması"nı yönetmek için karışıma **Dopant** adı verilen organik bileşikler eklenir. Ana plastik malzemeden parçacıklar arası enerji transferi iki aşamada gerçekleşir:

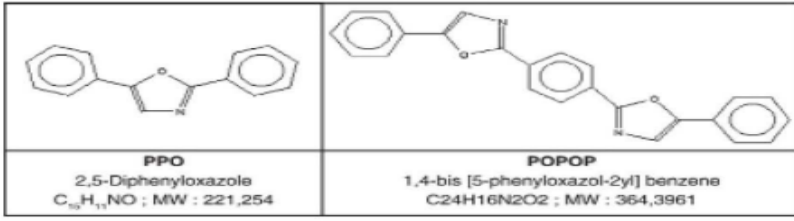
- **Birincil Dopant (Primary):** Ana malzemeye kütlece %1.0 – 1.5 (w/w) oranında eklenir. Görevi, ana plastiğin yaydığı UV fotonlarını soğurarak daha uzun bir dalga boyunda tekrar yaymak ve ana plastiğin bozunma süresini (~16 ns'den aşağıya) kısaltmaktır. **PPO** (2,5-diphenyloxazole) en yaygın kullanılan birincil dopanttır.

- **İkincil Dopant (Secondary):** Karışıma %00.1 – 00.3 (w/w) gibi çok düşük oranlarda eklenir. Birincil dopanttan gelen ışığı soğurarak, dalga boyunu foto çoğaltıcı tüplerin (PMT) en hassas olduğu görünür bölgeye kaydırır. **POPOP** (1,4-bis(5-phenyloxazol-2-yl) benzene) bu amaçla kullanılır.

Standart kabul edilen ve piyasada kullanılan birincil ve ikincil dopantların bazı fiziksel özellikleri Tablo-1'de sunulmuştur. Ayrıca plastik parıldak üretiminde piyasada genelde kullanılan birincil (PPO) ve ikincil (POPOP) dopantların açık kimyasal moleküler yapıları Şekil-2'de gösterilmektedir.

Tablo-1 Standart kabul edilen ve piyasada kullanılan birincil ve ikincil dopantın bazı fiziksel özellikleri

Özellik	PPO	POPOP
Kaynama Noktası	360 °C	Veri yok
Erime Noktası	72-73 °C	244-246 °C
Safılık	%99	%99
Görünüş	Beyaz toz	Sıvı kristalin fiber



Şekil-2 Plastik parıldak üretiminde piyasada genelde kullanılan birincil (PPO) ve ikincil (POPOP) dopantların açık kimyasal moleküler yapılarının gösterimi (Okan 2008.)

2.4. Dalga Boyu Kaydırıcılar (WLS) ve Optik İyileştirme

Özellikle ekstrüzyon yöntemiyle üretilen parıldaklarda, PS pelletlerin eritilmesi sırasında oluşan parçacık yoğunluğu, döküm yöntemine göre optik kalitede hafif bir düşüşe neden olabilir. Bu durumda ışık toplama verimini artırmak için **Dalga Boyu Kaydırıcılar (WLS - Wavelength Shifting Fibers)** kullanılır.

WLS fiberler, parıldak gövdesinden yayılan UV fotonlarını soğurur, kendi içinde daha uzun dalga boyunda tekrar yayar ve bu ışığı fiberin uçlarına taşıyarak sensörlere (foto çoğaltıcı tüp, Silikon Piksel Foto çoğaltıcı tüp gibi) iletir. Bu yöntem, düşük maliyetli üretim tekniklerinin yüksek performanslı dedektörlere dönüşmesini sağlayan kritik bir teknolojidir (Pain, 2000, 2002).

2.5. Algıç Sisteminin Bileşenleri

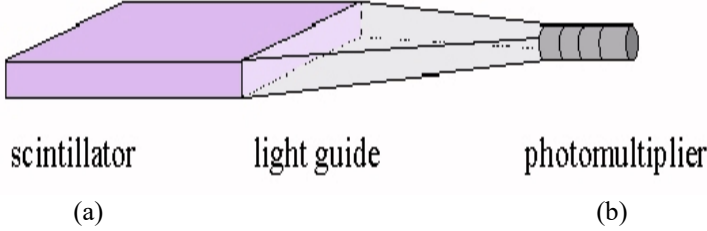
Tek başına bir parıldak malzemesi, radyasyonu tespit etmek için yeterli değildir. Tam bir algılama sistemi (Parıldak Algıcı), birbirini tamamlayan üç ana bileşenden oluşur (Flühs, 1996):

- **Parıldak:** İyonlaştırıcı radyasyonu görünür ışığa dönüştüren aktif malzeme.
- **Işık Kılavuzu:** Parıldakta üretilen ışığı, geometrik kayıpları en aza indirerek foto çoğaltıcıya ileten optik eleman.
- **Foto Çoğaltıcı Tüp (PMT):** Gelen zayıf ışık sinyalini foto-elektrik etki ile elektronlara dönüştüren ve bu elektronları çoğaltarak işlenebilir bir elektrik sinyali üreten sensör

Şekil-3(a)'da ham parıldak malzemesi gösterilirken, Şekil-3(b)'de Entegre parıldak algıcı sistemi: gösterilmektedir. Şekil-3(b)'deki eflatun kısım plastik parıldak, hemen arkasındaki açık gri kısım ışık kılavuzunu ve en sondaki silindirik gri kısım foto çoğaltıcı tüpü (PMT) göstermektedir ve bu sistem parıldak algıcı olarak adlandırılmaktadır.



The structure of the plastic scintillators:



(a)

(b)

Şekil-3(a) Ham plastik parıldak malzemesinin görünümü. (b) Entegre parıldak algıci sistemi: Eflatun kısım plastik parıldak, hemen arkasındaki açık gri kısım ışık kılavuzunu ve en sondaki silindirik gri kısım foto çoğaltıcı tüpü (PMT) temsil etmektedir. (Okan,2008)

3. ÜRETİM TEKNOLOJİLERİ VE YÖNTEMLER

Plastik parıldak dedektörlerin üretim süreçleri, nihai ürünün optik kalitesini, radyasyon algılama hassasiyetini ve maliyet verimliliğini belirleyen en kritik faktördür. Bu bölümde, literatürde tarihsel olarak kullanılan geleneksel yöntemler ile günümüzde maliyet etkinliği nedeniyle tercih edilen ekstrüzyon teknolojisi karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Ayrıca, proje kapsamında kurulan üretim hattı, malzeme spesifikasyonları ve süreç optimizasyon parametreleri ayrıntılı olarak sunulmuştur.

3.1. Geleneksel Yöntemler: Yığın Polimerizasyonu ve Kısıtlılıkları

Plastik parıldakların ticari üretimi 1950'li yıllara dayanmaktadır. Bu dönemde ve takip eden yıllarda endüstri standardı olarak kabul edilen yöntem, "yığın polimerizasyonu" (bulk polymerization) veya klasik basınçlı kalıplama tekniğidir. Bu yöntem, monomerin cam veya alüminyum kalıplar içerisinde polimerleşmesi esasına dayanır. Yığın polimerizasyonu süreci iki kritik aşamadan oluşur:

- **Monomer Saflaştırma:** Polimerizasyon öncesinde, kullanılan tüm bileşenlerin ve monomerlerin (örneğin Stiren) çok yüksek derecede saflaştırılması gerekmektedir

- **Polimerizasyon ve Soğutma:** Monomerin tamamen polimere dönüşümü, yaklaşık 4-5 gün süren uzun bir ısı işlem gerektirir. Dönüşümün tamamlanmasının ardından, malzemede iç gerilmelerin (stres) oluşmaması için oda sıcaklığına kadar çok yavaş ve kontrollü bir soğutma rejimi uygulanmalıdır .

Teknik Dezavantajlar: Bu yöntemin en büyük dezavantaj, oksijen ve neme karşı olan hassasiyetidir. Ana gövdeye oksijen veya nem nüfuz etmesi durumunda, polimer matrisinde çatlaklar oluşmakta ve "sararma/bulanıklaşma" olarak tabir edilen optik bozulmalar meydana gelmektedir. Bu bozulmalar, parılдаğın ışık üretim verimini (scintillation yield) ve ışık geçirgenliğini düşürerek dedektör performansını olumsuz etkiler. Ayrıca, saflaştırma ve uzun işlem süreleri maliyetleri ciddi oranda artırmaktadır.

3.2. Ekstrüzyon Teknolojisine Geçiş ve Avantajları

1970'lerin sonlarından itibaren maliyetleri düşürmek amacıyla yapılan AR-GE çalışmaları, 1980'lerin sonunda "Dalga Boyu Kaydırıcı Fiberlerin" (WLS) ticarileşmesiyle yeni bir boyut kazanmıştır. Bu gelişme, **Ekstrüzyon (Extrusion)** yönteminin parılдаk üretiminde kullanılmasının önünü açmıştır.

Günümüzde tercih edilen ekstrüzyon yönteminin, geleneksel döküm yöntemine göre sağladığı stratejik avantajlar şunlardır:

- **Hammadde Kolaylığı:** Monomer saflaştırma işlemine gerek yoktur. Ticari olarak kolayca temin edilebilen Polistiren (PS) pelletler (topaklar) doğrudan kullanılabilir.

- **Maliyet Etkinliği:** Hammadde ve işçilik avantajları sayesinde, kilogram başına üretim maliyeti döküm yöntemine göre yaklaşık **%75 oranında daha düşüktür.**

- **Üretim Hızı:** Döküm yönteminin aksine, sürekli bir profil üretimi sağladığı için çok daha kısa sürede ve daha az iş gücü ile üretim gerçekleştirilebilir.

- **Geometrik Esneklik:** İstenilen kesit ve uzunlukta parılдаk üretimine olanak tanır, bu da dedektör tasarım seçeneklerini artırır.

3.3. Malzeme Seçimi ve Karakterizasyonu

Ekstrüzyon sürecinde kullanılacak polimer matrisin reolojik ve optik özellikleri, ürün kalitesini doğrudan etkiler. Ülkemizde ve dünyada eriyik akış hızı ekstrüzyon prosesine uygun olan ve yüksek optik şeffaflık sunan **Dow Styron 634** genel amaçlı Polistiren (PS) pelletleri tercih edilmektedir. Ülkemizde ve dünyada yaygın olarak kullanılan polimerin teknik özellikleri Tablo 2'de detaylandırılmıştır. Bu polimer matris içerisine genellikle birincil dopant olarak

%1.0-1.5 (w/w) PPO ve ikincil dopant olarak **%0.01-0.03 (w/w) POPOP** eklenmektedir.

Tablo-2 Ülkemizde ve dünyada yaygın olarak kullanılan polimerin teknik özellikleri

Teknik Özellikler	Değer
Fiziksel	
Erime Akış Hızı (200 °C/5 kg)	3.5
Özgül Ağırlık (@ 23 °C) kg/m ³	1050
Yığın Youğunluğu, kg/m ³	600
Mekanik	
Nihai Çekme Dayınımı, 5 mm/min, MPa	54
Nihai Çekme Uzaması, 5 mm/min, %	1-3
Esneklik Modülü (3-points bending),MPa	3500
Esneklik Dayınımı (3-points bending),MPa	85
Termal	
Vicat yumuşama noktası (120 °C/h, 1kg), °C	102
(50 °C/h, 1kg), °C	95
DTUL, tavlanmış (120 °C/h, 1,82 MPa), °C	94
(120 °C/h, 0.46 MPa), °C	96

3.4. Deneysel Üretim Hattı ve Akış Şeması

Üretim süreci, literatürde "Renklendirme" (Coloring) olarak bilinen yöntemle Şekil-4'teki gibi şu adımları izlemektedir.:

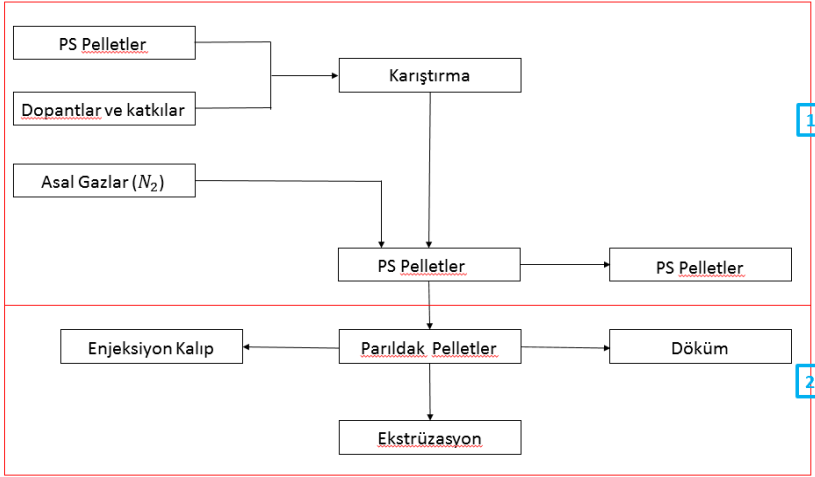
1. **Karışım Hazırlama:** PS pelletler, PPO ve POPOP dopantları ile mekanik olarak karıştırılır. Karışımın homojenliğini artırmak ve dopantların yüzeye tutunmasını sağlamak için karışıma eser miktarda silikon yağı eklenir.

2. **Ekstrüzyon:** Hazırlanan karışım, **çift vidalı ekstrüder** cihazına beslenir. Vida hareketi ve ısıtıcılar yardımıyla polimer ve dopantlar eriyik hale gelir.

3. **Kalıplama (Şekillendirme):** Eriyik karışım, önceden tasarlanmış kalıplara enjekte edilir. Yaygın üretimden farklı olarak, ısıtmalı/soğutmalı pres yerine **Kompozit Otoklav** cihazı kullanılmaktadır. Otoklav, basınç ve sıcaklığın eş zamanlı kontrolünü sağlayarak malzemenin daha homojen kürlenmesine olanak tanımaktadır.

4. Boyutlandırma:

- **Aşama 1 (Prototip):** Enjeksiyon kalıp kullanılarak $5 \times 10 \times 0.5$ cm boyutlarında test numuneleri üretilmektedir.
- **Aşama 2 (Nihai Ürün):** Süreç parametreleri doğrulandıktan sonra çeşitli boyutlarda am ölçekli parıldak levhalar üretilmektedir.



Şekil-4 Plastik parıldakın ekstrüzyon yöntemi ile üretimi

3.5. Süreç Optimizasyonu ve Risk Yönetimi

Üretim sürecinde karşılaşılabilecek en büyük kalite sorunu, PS matrisinin oksidasyona uğraması veya nem tutması sonucu oluşan yüzey bozulmalarıdır. Bu riskleri minimize etmek ve en yüksek optik kaliteyi yakalamak için aşağıdaki optimizasyon stratejileri uygulanmaktadır:

- **Azot Atmosferi:** Oksijen ve nemin polimer zincirleri üzerindeki bozucu etkisini engellemek için, PS topaklar işlem boyunca **azot atmosferi** altında tutularak korunmaktadır.

- **Sıcaklık Profillemesi:** Polimerin yanmadan erimesini ve dopantların bozulmadan karışmasını sağlamak için ekstrüderin farklı bölgelerindeki sıcaklık değerleri deneysel olarak taranmalı ve optimum profil saptanmalıdır..

- **Soğutma Rejimi:** Prototipin kalıptan çıkarıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutulma hızı (cooling rate), malzemenin iç gerilimlerini ve optik berraklığını belirlemektedir. Bu nedenle farklı soğutma hızları test edilerek en uygun rejim belirlenmelidir.

- **Otoklav Parametreleri:** İlk üretim denemelerinde otoklavın çalışma basıncı ve presleme hızı değiştirilerek, hava kabarcığı içermeyen en yoğun ve şeffaf yapıyı sağlayan parametre seti oluşturulmalıdır..

Elde edilen numuneler, bir sonraki bölümde detaylandırılacak olan karakterizasyon testlerine (MFI, UV Spektroskopi vb.) tabi tutularak üretim başarısı doğrulanmalıdır.

4. KARAKTERİZASYON VE PERFORMANS TESTLERİ

Üretim sürecinin başarısı, elde edilen plastik parıldakların mekanik dayanıklılık, optik geçirgenlik ve radyasyon algılama hassasiyeti açısından uluslararası standartlara ve piyasadaki ticari muadillerine ne ölçüde yaklaştığı ile ölçülmektedir. Bu bölümde, üretilen prototiplerin ve nihai ürünlerin tabi tutulacağı test prosedürleri detaylandırılmıştır.

4.1. Mekanik ve Reolojik Testler

Ekstrüzyon ile üretilen parıldakların fiziksel bütünlüğünü doğrulamak amacıyla mekanik testler gerçekleştirilmesi gereklidir.

- **Üç Nokta Bükülme Testi (3-Point Bending):** Malzemenin esneklik modülünü ve kırılma dayanımını belirlemek için uygulanmaktadır. Bu amaçla ilgili cihazlarda üretilen parıldakların bu testlerden elde edilen sonuçları üretilen parıldığın kalitesi hakkında bilgi vermektedir.

- **Eriyik Akış İndisi (MFI):** Polimerin işlenebilirliğini ve moleküler yapısının üretim sırasında bozulup bozulmadığını kontrol etmek amacıyla **ilgili** cihaz kullanılarak MFI testleri uygulanmalıdır.

Elde edilen verilerin, hammadde üreticisinin sağladığı teknik verilerle (Bkz. Tablo-1) ve ticari rakiplerin değerleriyle uyumlu olması beklenmektedir.

4.2. Optik ve Spektroskopik Analizler

Parıldakların temel işlevi ışık üretmek olduğundan, optik karakterizasyon kritik öneme sahiptir. Bu testler ile üretilen parıldakların optik özellikleri test edilmektedir ve piyasada varolan optik değerlerle karşılaştırılmalıdır.

Uygulanacak test protokolü şöyledir:

1 **Floresans Ölçümleri:** Floresans Spektrometresi kullanılarak, malzemenin 310 nm uyarılma dalga boyundaki emisyon spektrumu çıkarılarak, ticari üretilen değerler ile karşılaştırılmalıdır.

2 **UV-VIS Spektrofotometresi:** UV-VIS cihazı ile malzemenin ışık geçirgenliği ve soğurma katsayıları analiz edilmelidir.

Test sonuçlarının, ticari parıldakların spektrumları ile örtüşmesi beklenmektedir. Uyumsuzluk durumunda dopant konsantrasyonları revize edilerek süreç yenilenmelidir.

4.3. Radyasyon Algılama Performansı ve Veri Analizi

Nihai doğrulama aşaması, üretilen malzemenin gerçek radyoaktif kaynaklara vereceği tepki ölçülmelidir. Üretilen parıldak, uygun ışık kılavuzları ve foto çoğaltıcı tüpler (PMT) ile entegre edilecek ve okuma elektronikleri (CAMAC/VME modülleri) ile donatılarak deneysel ölçüm için hazırlanmalıdır. Sistemin tepkisi aşağıdaki beta, pozitron ve gama kaynakları ile test edilmelidir. Radyoaktif kaynak olarak genelde Sodyum-22 ,Kobalt-60, Stronsiyum-90 ve Sezyum-137 kullanılmaktadır. Elde edilen veriler okuma elektroniklerinden alınıp, veri analizi yapılmalıdır. Dedektörden alınan ham veriler, CERN tarafından geliştirilen açık kaynaklı **ROOT** analiz yazılımı ve kütüphaneleri kullanılarak işlenebilmektedir. Elde edilen sinyal şekilleri ve enerji çözünürlükleri, piyasadaki yabancı menşeli parıldakların verileriyle karşılaştırmalı olarak analiz edilerek üretilen parıldığın özeliikleri piyasadakilerle karşılaştırmabilmektedir.

5. EKONOMİK ANALİZ VE YERLİLEŞTİRMENİN ÖNEMİ

Plastik parıldaklar, nükleer fizikten tıp teknolojilerine kadar geniş bir yelpazede stratejik öneme sahip olmasına rağmen, ülkemiz bu alanda tamamen dışa bağımlı durumdadır. Bu bölüm, yerli üretimin ekonomik ve stratejik katkılarını ele almaktadır.

5.1. Maliyet Avantajı

Mevcut durumda plastik parıldaklar yurt dışından yüksek maliyetlerle ithal edilmektedir. Ekstrüzyon yöntemi, ticari polimerlerin (PS pellet) doğrudan kullanılmasına olanak tanıdığı için monomer saflaştırma maliyetlerini ortadan kaldırmaktadır. Yapılan analizler, ekstrüzyon yöntemiyle üretilen parıldakların,

kalıp yöntemiyle üretilenlere kıyasla **%75 oranında daha düşük maliyetle** mal edilebileceğini göstermektedir. Bu maliyet düşüşü, ülkemizde yürütülen algıç, hızlandırıcı ve nükleer fizik projelerinin bütçe yükünü hafifleterek, kısıtlı kaynaklarla daha büyük ölçekli deneylerin yapılmasına olanak sağlayacaktır.

5.2. Stratejik Bağımsızlık ve Ticarileşme

Üretim teknolojisine sahip olunması, sadece akademik bir kazanım değil, aynı zamanda stratejik bir yetkinliktir.

- **Savunma ve Tıp:** Savunma sanayi ve tıbbi görüntüleme cihazlarında kullanılan dedektörlerin yerli imkanlarla üretilmesi, tedarik güvenliğini garanti altına alacaktır.

- **Spin-off Potansiyeli:** Yerel olarak üretilen parıldakların çıktılarının ticarileştirilerek ulusal ekonomiye ve Ar-Ge ekosistemine doğrudan katkı sağlaması kaçınılmazdır.

6. SONUÇ VE GELECEK ÖNGÖRÜLERİ

Bu çalışmada, plastik parıldakların "yığın polimerizasyonu" yerine çok daha hızlı ve ekonomik olan "ekstrüzyon" yöntemiyle yerli imkanlarla üretilebilirliği ortaya konulmuştur.

Elde edilen sonuçlar ışığında:

- 1 **Üretim Başarısı:** Ticari Polistiren ve PPO/POPOP dopantları kullanılarak, optik ve mekanik özellikleri uluslararası standartlarla yarışabilir nitelikte prototipler geliştirilmesi mümkündür.

- 2 **Eğitim ve Yaygınlaştırma:** Üretim süreci, teknik liselerde dahi uygulanabilecek sadelikte bir "Üretim Kılavuzu" haline getirebilecek kolaylıktadır. Bu sayede teknik lise ve üniversite öğrencilerinin kendi dedektörlerini üretmesi mümkün olabilecektir.

- 3 **Gelecek Projeler:** Ucuz ve kolay plastik parıldak üretimi ülkemizdeki parçacık ve detektör fiziği alanında diğer projelerin ve çalışmaların önünü açabilecek niteliktedir.

Sonuç olarak, plastik parıldakların yerileştirilmesi; ülkemizin parçacık fiziği ve ilgili teknolojilerde dışa bağımlılığını azaltacak, bilimsel araştırmaların maliyetini düşürecek ve teknolojik yetkinliğini artıracak stratejik bir adım olarak görülmektedir.

KAYNAKÇA

- Beddar, A. S., Mackie, T. R., & Attix, F. H. (1992). Water-equivalent plastic scintillation detectors for high-energy beam dosimetry: I. Physical characteristics and theoretical considerations. *Physics in Medicine and Biology*, 37(10), 1883-1900.
- Beddar, A. S. (1996). Plastic Scintillators: Production and Application in High-Energy Physics. *Radiation Physics and Chemistry*, 48(1), 101-108.
- Birks, J. B. (1964). *The Theory and Practice of Scintillation Counting*. International Series of Monographs on Electronics and Instrumentation (Vol. 27). Oxford: Pergamon Press.
- Clark, D. (1974). *Radiation Detection with Plastic Scintillators*. Lawrence Livermore National Laboratory Reports.
- Flühs, D. et al. (1996). Plexipop: A new plastic scintillator for high energy physics. *Journal of Instrumentation*, 11(2), 15-22.
- Knoll, G. F. (2010). *Radiation Detection and Measurement* (4th ed.). New York: John Wiley & Sons.
- Junk-Suhk, S. et al. (2004). Radiation hardness properties of plastic scintillators under high dose rates. *Journal of Korean Physical Society*, 45, 1120-1124.
- Leotourneau, M. (1999). In-vivo beta particle detection in small animal brain studies using plastic scintillators. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 46(4), 1023-1028.
- Mukhopadhyay, P. K. et al. (2017). Characterization and performance evaluation of epoxy-based plastic scintillators for gamma ray detection. *Radiation Measurements*, 106, 33-38.
- Oktar, T. (2008). *Plastik Parıldak Üretimi ve Karakterizasyonu*. Teknik Rapor. Ankara: Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK).
- Pla-Dalmau, A., Bross, A. D., & Mellott, K. L. (2001). Low-cost extruded plastic scintillator. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 466(3), 482-491.
- Pain, R. (2002). Methods for the continuous production of plastic scintillator materials. *Nuclear Science Symposium Conference Record*, IEEE, 1, 301-305. (Ayrıcı Bkz: US Patent 5,968,425, 1999).
- Senchishin, V., Koba, V., & Korneeva, O. (1993). Radiation damage in plastic scintillators and optical fibers. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B*, 82(3), 332-338.
- Yashimura, K. (2001). Principles of Plastic Scintillators and Energy Transfer Mechanisms. *Proceedings of the International Workshop on Scintillating Crystals*.

BÖLÜM 19

Bitki Patojenlerinin Kontrolü için Çevre Dostu Enzimatik Yaklaşımlar: Mekanizmalar, Uygulamalar ve Gelecek Perspektifleri

Nurcan Dedeoğlu¹ & Pırıl Tekin²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Adana Alparslan Türkeş Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği, 0000-0002-4008-2587

² Dr. Öğr. Üyesi, Adana Alparslan Türkeş Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Endüstri Mühendisliği, 0000-0002-2326-7571

1. Giriş

Bitki patojenleri —özellikle mantarlar, bakteriler ve virüsler— tarımsal üretimde ciddi kayıplara yol açmakta ve küresel gıda güvenliğini tehdit etmektedir. Güncel tahminlere göre bitki hastalıkları, dünya genelinde yıllık tarımsal üretimin yaklaşık %20–40'ının kaybına neden olmaktadır (OECD-FAO, 2022; Savary vd., 2019). Bu kayıpları azaltmak amacıyla uzun yıllardır kimyasal pestisitler ve fungusitler kullanılmaktadır; ancak bu uygulamalar dirençli patojen türlerinin gelişmesine, toprak ve su ekosistemlerinde kirliliğe ve yararlı mikroorganizmaların dengesinin bozulmasına yol açmaktadır (Guarnaccia et al., 2021). Bu nedenlerle, sürdürülebilir tarım ilkeleri ve döngüsel ekonomi vizyonu ile uyumlu biyolojik temelli bitki koruma stratejilerine yönelim hızla artmaktadır (Chopra vd., 2025)

Bu biyolojik temelli stratejiler arasında, enzim temelli biyokontrol sistemleri, sahip oldukları seçici etki, çevre dostu yapı ve biyolojik olarak parçalanabilirlik özellikleriyle dikkat çekmektedir. Mikroorganizmalardan, bitkilerden veya biyoteknolojik olarak üretilmiş sistemlerden elde edilen enzimler, patojenlerin kontrolünü hücre duvarı bileşenlerinin hidrolizi, mikrobiyal haberleşmenin engellenmesi veya virülans faktörlerinin oksidatif yıkımı yoluyla sağlayabilmektedir (Lorito ve Woo, 2019). Bu enzimatik mekanizmalar, *Trichoderma*, *Bacillus* ve *Streptomyces* gibi biyokontrol mikroorganizmalarının antagonistik etkisini güçlendirerek rizosferdeki dayanıklılıklarını artırmaktadır (Ajuna vd., 2023; Vinale vd., 2008). Enzimlerin biyokontrol ajanı olarak kullanımı, dünya çapında sürdürülebilir haşere kontrolünün geleceği olabilecek yeşil bir teknolojidir (Soares vd., 2023).

Enzimlerin biyolojik kontrol yetenekleri, onları biyolojik kontrol araçları olarak iyi bir seçenek haline getirse de üretim maliyeti, formülasyon tasarımı, kalite, raf ömrü ve saha koşullarında stabilite gibi bazı kısıtlamaları mevcuttur. Ancak son yıllarda protein mühendisliği ve rekombinant DNA teknolojisindeki ilerlemeler, kitinaz, glukanaz ve lakkaz gibi yüksek stabiliteye ve aktiviteye sahip biyokontrol enzimlerinin büyük ölçekli üretimini mümkün kılmıştır (Kontro vd., 2021; Lorito & Woo, 2015). Bu enzimlerin biyopestisit formülasyonları, tohum kaplama ve yaprak uygulamalarında kullanımı, kimyasal pestisitlere çevre dostu bir alternatif olarak öne çıkmaktadır; enzim/BCAs temelli ürünler organik tarımla uyumlu ve genelde düşük kalıcılık/ekotoksisite profiline sahiptir (Haq vd., 2024; Paravar, vd., 2023).

Bu bölümde, enzimlerin bitki patojenlerine karşı biyokontrolde oynadığı roller, moleküler etki mekanizmaları, enzim sınıfları, kaynak organizmalar ve sürdürülebilir bitki koruma sistemlerindeki uygulamaları çerçevesinde ele alınmaktadır.

2. Enzimatik Biyokontrolün kaynakları ve Temel Mekanizmaları

2.1. Bitki ve Mikrobiyal Kaynaklı Enzimler

Bitkiler, patojen saldırılarına karşı gelişmiş ve çok katmanlı bir savunma sistemine sahiptir. Özellikle oksidatif, hidrolitik ve detoksifikasyon enzimleri, hem doğal (konstitütif) hem de indüklenmiş (uyarılmış) savunma yanıtlarının temel bileşenleridir (Miedes, vd., 2014). Bitki kökenli enzimlerin yanı sıra, bazı yararlı mikroorganizmalar tarafından salgılanan enzimler de bitki patojenlerine karşı önemli biyokontrol mekanizmaları oluşturur (Mukherjee vd., 2012).

2.1.1 Bitki Kökenli Savunma Enzimleri

Bitkilerde patojen saldırısı sonrası hızlı bir şekilde aktive olan enzimler, genellikle “pathogenesis-related (PR)” protein sınıfına aittir. Bu enzimler, patojenlerin hücre duvarlarını parçalayarak, toksik metabolitleri okside ederek veya sinyal bileşikleri oluşturarak hastalığın ilerlemesini sınırlar (Shobade, Nilsen-Hamilton, & Zabortina, 2025). Bitkilerde savunma yanıtlarının bir bölümü çeşitli fonksiyonel gruplara ayrılmaktadır (Baron & Zambryski, 1995). İlk olarak fenilpropanoid metabolizması; fenilalanin amonyum liyaz (PAL), şalkon sentaz (CHS) ve şalkon izomeraz gibi enzimler tarafından yürütülür. Bu metabolizmanın ürünleri arasında yer alan fitoaleksinler ve lignin gibi bileşikler, bitkilerde hem hücre duvarı güçlendirmesi hem de antimikrobiyal savunma sağlar. Dolayısıyla fenilpropanoid türevleri, bitkilerin biyotik (canlı etmenler) ve abiyotik (çevresel stres) uyarımlara karşı savunmasında önemli rol oynar (Kumar, Debnath, Singh, & Kumar, 2023).

Hidroksiprolin-zengin glikoproteinler (HRGPs)’in sentezi ve peroksidazlar ise ikinci savunma tepkisini oluşturmaktadır. Bu savunma ürünleri, patojenin yayılmasını engelleyen yapısal bariyerlerin sentezlenmesinde görev almaktadırlar (Shobade vd., 2025) .

Üçüncü savunma tepkisi ise, kitinaz, glukanaz ve pektinaz gibi enzimlerin sentezlenmesiyle gerçekleşir. Bu enzimler, bitki hücre duvarından endojen elisitörlerin serbest kalmasını sağlayarak savunma mekanizmalarını aktive eder ve aynı zamanda fungal hücre duvarını parçalar. Ayrıca birçok bitki-patojen sisteminde lipoksigenaz (LOX) aktivitesinin artışı gözlenir; LOX ürünleri, jasmonik asit gibi bileşikler aracılığıyla patojen saldırılarına ve yaralanmalara karşı genel savunma yanıtlarını oluşturur. Bunun yanında, bitki dokularının UV ışığı, yaralanma veya don gibi streslere maruz kalması da fitoaleksin sentezini tetikler (Koç & Üstün, 2008; Kodama, dv., 1992).

Bu doğal savunma mekanizmaları, mikrobiyal biyokontrol ajanlarının bitki savunmasını indüklemesinde temel teşkil eder.

2.1.2 Mikrobiyal Kaynaklar

Trichoderma, *Bacillus*, *Streptomyces* ve *Pseudomonas* gibi biyokontrol ajanları, patojenlere karşı zengin bir enzim repertuarına (kitinaz, glukanaaz, lakkaz, proteaz) sahiptir. Özellikle *Trichoderma* türlerinin kitinaz ve glukanaaz üretimi, mikoparazitizm (doğrudan parazitleme) mekanizmasının merkezindedir. *Bacillus* türleri ise hem hidrolitik enzimler hem de dolaylı etkilere neden olan savunma uyarıcı enzimler üretir (Harman, 2006; Vinale vd., 2008).

a) *Trichoderma* türleri

Trichoderma cinsi mantarlar, kitinaz, glukanaaz, selüloz ve proteaz gibi enzimleri salgılayarak patojen mantarların hücre duvarlarını parçalar (Lorito ve ark., 2018). Ayrıca bu enzimler, mikoparazitizm sürecinde patojenin yüzeyinde tutunmayı ve penetrasyonu kolaylaştırır. *T. harzianum* ve *T. viride* gibi türlerin kitinaz ve β -glukanaaz aktiviteleri, *Fusarium oxysporum* ve *Sclerotinia sclerotiorum*'a karşı yüksek düzeyde antifungal etki göstermiştir (Benítez ve ark., 2018).

b) *Bacillus* türleri

Bacillus subtilis ve *B. amyloliquefaciens* gibi türler, lipaz, proteaz, selüloz, glukoz oksidaz ve lakkaz gibi enzimleri üretir. Bu enzimler, hem patojen hücre yapısında hasar oluşturarak doğrudan etki eder hem de bitkide indüklenmiş sistemik direnç (ISR) mekanizmasını tetikler (Chowdhury ve ark., 2015). Örneğin *B. subtilis*'in salgıladığı lakkaz enzimi, *Aspergillus* toksinlerini okside ederek virülansın azalmasını sağlamıştır (Singh ve ark., 2021).

c) *Streptomyces* ve *Pseudomonas* türleri

Streptomyces bakterilerinin bitki patojenleriyle, özellikle de mantarlarla (fungal patojenler) mücadelesindeki en etkili silahlarından biri litik (parçalayıcı) enzim üretimidir. Bu enzimler, patojenlerin yapısal bütünlüğünü bozarak onları etkisiz hale getirir. Ayrıca ürettikleri hidrolazlar, patojenlerin hücre duvarı bileşenlerini zayıflatır. (Khan, vd., 2023). *Pseudomonas* türleri bitki korumasına katkıda bulunmanın yanı sıra aynı zamanda yüksek tuzluluk ve kuraklık da dahil olmak üzere çeşitli çevresel koşullar altında bitki büyümesini de teşvik eder. *Pseudomonas protegens* de dahil olmak üzere *Pseudomonas* cinsi bakteriler, kitinazların yanı sıra proteazlar, selülozlar ve beta-1,3-glukanaazlar gibi diğer hidrolitik enzimleri de üretmeleriyle bilinir ve bu enzimler sinerjik olarak etkili biyolojik kontrole katkıda bulunur (Dobrzyński & Jakubowska, 2025). Yapılan çalışmalar belirli *Pseudomonas* suşlarının hem bitki paraziti nematodları hem de böcek zararlılarının popülasyonlarını kontrol etme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (Alattas, vd., 2024)

Sonuç olarak hem bitkiler hem de faydalı mikroorganizmalar tarafından üretilen enzimler, patojen saldırısına karşı kompleks, sinerjik ve çevre dostu bir

savunma hattı oluşturur. Bu enzimlerin kombinasyonu, günümüzde biyopestisit formülasyonlarının ve mikrobiyal biyokontrol ürünlerinin geliştirilmesinde temel biyoteknolojik araçlar haline gelmiştir (Riseh, vd., 2024).

2.2 Enzimatik Biyokontrolün Ana Mekanizmaları

Enzim temelli biyokontrolün etkinliği dört ana mekanizmaya dayanır.

2.2.1 Hücre Duvarının Enzimatik Yıkımı

Enzimatik biyokontrolün doğrudan etkisi, patojen hücre duvarının hidrolitik olarak parçalanması yoluyla gerçekleşir. Hidrolitik enzimler, liyazlar, esterazlar, glikozil-hidrolazlar ve oksidoredüktazlar dahil olmak üzere oldukça heterojen bir enzim grubudur. Fitopatojen saldırılarına yanıt olarak, mantar hücre duvarını oluşturan kitin, β -1,3/ β -1,6-glukan ve protein gibi yapıları hedefleyen kitinaz, selüloz, proteazlar, lipazlar ve amilazlar dahil olmak üzere hücre duvarını parçalayan enzimlerin etkili olduğu bilinmektedir (Riseh, vd., 2024).

Kitinazlar, kitin polimerlerindeki β -1,4 bağlarını keserek hücre duvarının zayıflamasına ve miselyum uzamasının durmasına neden olur. Kitinaz enzimi, patojenlerin kitin içeren hücre duvarını parçalama potansiyeline sahiptir. Ayrıca böcek zararlılarının dış iskeleti de kitinazlardan etkilenir. Bu nedenle, böcek ve mantar patojenlerinin kontrolünde kitinazlar güçlü biyolojik araçlardır. Enzimler kalıcı olmadığından, patojenler onlara karşı direnç geliştiremezler (Nair & Jayachandran, 2017). *Chromobacterium violaceum* tarafından üretilen kitinolitik enzimin *R. solani*'nin biyolojik kontrolünde rol oynadığı gösterilmiştir. *Trichoderma* türleri tarafından salgılanan farklı kitinaz izoenzimleri, β -1,3-glukanazlarla sinerjik şekilde çalışarak *Rhizoctonia solani*, *Botrytis cinerea* ve *Fusarium oxysporum* gibi önemli patojenleri baskılayabilmektedir (Vinale vd., 2008). Ayrıca *Stachybotrys elegans* tarafından üretilen kitinaz ve β -1,3-glukanazın bitki hastalıklarının baskılanmasında önemli bir rol oynadığını gösterilmiştir (Jung vd., 2003). Kitinolitik enzimlerin biyolojik kontrol ajanı olarak rolleri, kitinazın kitle kültürü için farklı mekanizmalar, formülasyonlar ve enzimin uzun vadeli stabil hale getirilmesi geniş bir araştırma alanıdır. Kitin parçalanması ve farklı mikrobiyal kaynaklardan çeşitli özgülöklere sahip kitinazın tanımlanması, onları yakın gelecekte ticari süreçlerde daha kullanışlı hale getirebilir (Nair & Jayachandran, 2017).

Selüloz, glikozit hidrolizleyici enzimlerdir ve glikozitleri parçalarlar. β -1,4-D glukan bağı, bazı mantarların, bakterilerin ve tüm bitkilerin önemli bir hücre duvarı bileşeni olan selüloz yapısında bulunur. Selüloz, hücre duvarının parçalanmasına neden olur ve selobiyoz, glikoz ve selo-oligosakkarit üretir. Selülozun bazı mantarların, bakterilerin ve aktinomisetlerin potansiyel bir biyolojik kontrol mekanizması olduğu bildirilmiştir (Riseh, vd., 2024c). B. subtilis tarafından salgılanan selülozun sıvı kültürde *C. gloeosporioides* misellerini etkili bir şekilde azalttığını gözlemlemiştir. B. velezensis'in iki

suşunun selüloz, *B. cinerea*'nın neden olduğu gri küf hastalığının biyolojik kontrolünde etkili olmuştur (Jiang vd., 2018).

Proteazlar, proteinleri parçalayan ve biyolojik kontrol süreçlerinde ve bitkileri hastalık yapıcı mikroorganizmalardan korumada hayati öneme sahip enzimler olarak bitki patojenlerinin biyolojik kontrolünde öneme sahip olan enzimlerdendir. Proteazlar, hücre duvarında yer alan yapısal proteinleri peptitlere ve amino asitlere ayrıştırarak duvarın protein iskeletinin bütünlüğünü zayıflatır. Buna karşılık β -glukanazlar, hücre duvarının temel polisakkarit bileşenlerinden biri olan β -1,3/1,6-glukanları hidrolize ederek polisakkarit ağı parçalanmasına katkı sağlar. Kitinazlar ise kitinin N-asetilglukozamin birimleri arasındaki bağları hedef alarak kitin yapısını çözer. Bu enzimlerin eşzamanlı etkisi, hücre duvarının protein ve polisakkaritlerden oluşan çok bileşenli matrisini kapsamlı şekilde zayıflatarak patojen hücre bütünlüğünün bozulmasına ve biyolojik kontrol etkinliğinin artmasına olanak tanır (Saber Rish vd., 2024; Solanki, vd., 2021).

Lipazlar, prokaryotlardan ökaryotlara geniş bir yelpazedeki mikroorganizmalar tarafından sentezlenen temel lipolitik enzimlerdir. Alkoliz, transesterifikasyon, dekarboksilasyon ve aminoliz gibi çeşitli katalitik reaksiyonları gerçekleştirebilme kapasitesine sahiptir. Lipazların etki mekanizması, farklı lipid substratlarının hidrolizini katalize ederek serbest yağ asitleri ve diğer lipid türevlerinin açığa çıkmasına dayanır (Ugo, Vivian Amara, CN, & Kenechuwku, 2017).

Lipaz üreten çeşitli bakteri suşlarının biyolojik kontrol ajanı olarak değerlendirilebileceği bildirilmektedir. Bu bakteriler tarafından salgılanan lipazlar, fitopatogenlerin lipid yapılarının bozulmasına yol açarak onları doğrudan inhibe ederken; aynı zamanda serbestleşen lipid molekülleri aracılığıyla bitkide savunma yanıtlarını tetikleyerek konukçu bitkinin bağışıklık mekanizmalarının güçlendirilmesine katkı sağlamaktadır (Ken Ugo vd., 2017; Saber Rish vd., 2024b).

Amilazlar, yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre üç ana gruba ayrılmaktadır. β -amilazlar, bir ekzohidrolaz sınıfı olup nişastadaki α -1,4-glikozidik bağları uçlardan hidrolize ederek temel olarak maltoz birimleri oluşturur. α -amilazlar, nişasta ve benzeri polisakkaritlerdeki α -1,4-glikozidik bağları hidroliz ederek maltoz ve glikoz gibi daha küçük şekerler üretir ve endohidrolaz niteliği taşır. γ -amilazlar ise hem α -1,4 hem de α -1,6 glikozidik bağlarını parçalayabilme kapasitesine sahip olup hidroliz sonucu serbest glikoz üretir (Anbu, vd., 2013). Bu enzimler, genellikle asidik koşullara karşı dayanıklılık gösterir ve yapısal konformasyonlarının stabilizasyonu için kalsiyuma ihtiyaç duyar. Amilazlar; bakteriler, mantarlar ve oomisetler de dahil olmak üzere çok çeşitli mikroorganizmalar tarafından sentezlenmektedir. Yapılan birçok çalışma, biyolojik kontrol amacıyla kullanılan çeşitli bakteri türleri tarafından üretilen amilazların antimikrobiyal kapasiteye sahip olduğunu

ve patojen mikroorganizmaların inhibisyonuna katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur (Saberı Riseh vd., 2024b).

2.2.2 Quorum Sensing'in (Hücreseı Haberleşmenin) Bozulması (Quorum Quenching - QQ)

Korum algılama (quorum-sensing, QS) kaskadı, patojen mikroorganizmaların kolonizasyon yeteneğini ve fenotipik davranışlarını, çeşitli sinyal moleküllerinin düzenlenmesi yoluyla kontrol eder. QS sisteminin bozulması, patojenlerde antibiyotik direnci gelişme olasılığını azaltmada etkili bir strateji olarak görülmektedir. Moleküler yapıları açısından, QS sinyal molekülleri kısaca üç gruba ayrılabilir: (1) Gram-negatif bakterilerdeki QS sinyal molekülleri çoğunlukla N- açilhomoserin laktonlar (AHL'ler) ve cis -11-metil-2-dodekenoik asit (DSF) gibi yağ asitlerinin türevleridir; (2) Gram-pozitif bakterilerdeki sinyal molekülleri çoğunlukla otoindükleyici peptitler (AIP'ler) gibi oligopeptitlerdir; ve (3) otoindükleyici-2 (AI-2), *Pseudomonas* kinolon sinyali (PQS), entegre quorum algılama sinyali (IQS), 3-hidroksimetil palmitat (3-OH-PAME), dialkil rezorsinoller (DAR'lar), α -piron, p-kumaroyl-HSL (aril-HSL) ve benzerleri dahil olmak üzere diğer sinyal molekülleri (Zhu vd., 2023). Quorum quenching (QQ) doğrudan mikroorganizmaları öldürmez; bunun yerine, virülansla ilişkili özelliklerin ifade edilmesini engelleyerek patojenitenin zayıflatılmasını sağlar (Dobrzyński & Jakubowska, 2025). Korum söndürücüler iki kategoriye ayrılabilir: QS sinyallerini etkisiz hale getiren QQ enzimleri ve QS yollarını kimyasal olarak bozan QS inhibitörleri (QSI'ler) (örneğin, sinyal reseptörlerinin rekabetçi inhibisyonu) (Dobrzyński & Jakubowska, 2025; Zhu vd., 2023). Örneğin, *Rhodospiridium toruloides*'ten saflaştırılmış bir AHL bozunma enzimi, kısa zincirli ila uzun zincirli N-acyl homoserine lactones'ların (AHL) geniş bir yelpazesini etkisiz hale getirebilir (Vargas, de Almeida, de Freitas, Pinto, & Vanetti, 2021). Asil homoserin laktonlar (AHL'ler), otoindükleyici-1 (AI-1) olarak da bilinir ve en yaygın olarak bulunan ve yoğun olarak incelenen QS sinyal molekülleridir (Zhu vd., 2023). Etki mekanizmalarına göre, AHL'yi etkisiz hale getiren enzimler, AHL'leri üç farklı şekilde parçalayan veya değiştiren laktonazlar, amidazlar ve oksidoredüktazlar olmak üzere üç kategoriye ayrılabilir (Fan vd., 2020).

AHL'yi parçalayan enzimlerin çoğu laktonazlardır ve bunları dört grupta inceleyebiliriz; (1) Metallo- β -laktamazlar, (2) Paraoksonazlar, (3) α/β hidrolaz laktonazlar, (4) Fosfotriesteraz benzeri laktonazlar (PLL'ler)(Zhu vd., 2023). AHL laktonazları, quorum söndürme enzimlerinin temel türlerinden biri olarak, AHL moleküllerinin HSL (homoserin lakton) halkası içindeki ester bağıını kırarak görev yapar. Laktonazlar aracılığıyla gerçekleşen bu hidroliz, AHL'lerin sinyal molekülü olarak işlevlerini kaybetmelerine yol açar. Bu da onları güçlü quorum sensing (QS) inhibitörleri haline getirir (Bravo vd., 2025).

Hem AHL'ler hem de beta-laktam antibiyotikler bir asil yan zincir içerdiklerinden, yapısal benzerlikler nedeniyle birkaç bifonksiyonel AHL-asilaz tanımlanmıştır. AHL açılazları, $\alpha\beta\beta\alpha$ -katlanma ailesine ait olan ve penisilin açılazlarına homolog olan N-terminal hidrolazlardır (Sompiyachoke & Elias, 2024). AHL asilazlar, açıl zinciri ile homoserin lakton (HSL) halkası arasındaki amit bağımlı parçalayarak (keserek) AHL'leri etkisiz hale getirir. Bu hidroliz süreci, AHL'lerin sinyal molekülü olarak aktivitelerini kaybetmelerine neden olur, bu da onları güçlü QS inhibitörleri yapar (Bravo vd., 2025).

Oksidoredüktazlar, AHL'leri diğer enzimlerden farklı bir şekilde parçalayarak veya modifiye ederek inaktive eder. AHL oksidoredüktazları, nadiren rapor edilmiş olsalar da, AHL moleküllerini oksidasyon veya redüksiyon yoluyla inaktive ederek QS (Quorum Sensing) sinyalizasyonunu engeller. Bu enzimlerin işlev mekanizması, diğer QQ enzimlerinin aksine, enzime göre değişiklik gösterir ve hatta QS sinyalleri dışındaki moleküller üzerinde de işlev görebilir (Zhu vd., 2023).

2.2.3. Antimikrobiyal ve Oksidatif Bileşik Üretimi

Bazı enzimler doğrudan patojen hücrelerini parçalamaktan ziyade, antimikrobiyal etkili oksidatif bileşikler üretir. Lakkazlar, bitki hücre duvarlarında lignin sentezi ve parçalanmasıyla ilgili temel endo- aktiviteye sahip ve patogenezele ilgili fonksiyonlara sahip bakır bağımlı oksidoredüktaz proteinleridir (Zhang vd., 2023). Lakkazlar, çeşitli poliaromatik hidrokarbonların detoksifikasyonunda çok önemlidir ve bu da çeşitli biyoteknolojik ve tarımsal uygulamaların önünü açmıştır. Lakkaz aşırı ekspresyonu, mantar enfeksiyonuna karşı etkili bir bitki savunma mekanizmasını temsil eder (El-Gendi, El-Maradny, El-Sayed, Saleh, & El-Fakharany, 2025). Dahası, peroksidaz (POX), fenilalanin amonyak liyaz (PAL) ve polifenol oksidaz (PPO) dahil olmak üzere patogenezele ilgili enzimler, patojen saldırısı sırasında bitki oksidatif stresini ve temel hücrel işlevleri düzenlemede önemli bir rol oynar ve etkili bitki hastalığı yönetimi için umut vadeden bir yol sunar (El-Gendi vd., 2025).

3.4. Sinerjik ve Dolaylı Etkiler

Birçok enzimatik biyokontrol mekanizması, mikrobiyal antagonizma veya bitki savunma indüksiyonu ile sinerjistik etki gösterir. Hidrolitik enzimlerin parçalanma ürünleri olan kitin veya β -glukan türevli oligomerler, bitkilerde savunma genlerini aktive ederek kalıcı direnç oluşturur (Tiwari ve ark., 2021). Böylece enzimler yalnızca patojeni baskılamakla kalmaz, aynı zamanda bitkinin doğal bağışıklık sistemini “ön uyararak” uzun süreli koruma sağlar (Lorito & Woo, 2015b)

4. Enzimlerin Uygulama Stratejileri

Enzimlerin bitki patojenlerine karşı biyokontrol ajanı olarak kullanılabilmesi, yalnızca onların biyokimyasal etkinliğine değil, aynı zamanda saha koşullarında kararlılık, bitki dokularına nüfuz etme yeteneği ve uzun süreli biyolojik aktivite gibi faktörlere de bağlıdır (Lorito & Woo, 2015b).

4.1 Mikrobiyal Formülasyonlar

Biyokontrol enzimlerinin doğrudan sahada etkinliğini sağlamak için, enzim üreten mikroorganizmaların canlı formülasyonları yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu mikroorganizmalar —özellikle *Trichoderma*, *Bacillus*, *Pseudomonas* ve *Streptomyces* türleri— rizosferde kolonize olarak sürekli enzim üretimi sağlayabilir (Harman, 2006; Vinale vd., 2008).

- **Sıvı Formülasyonlar:** Kullanım kolaylığı ve maliyet etkinliği nedeniyle tercih edilir (Palmieri vd., 2022). Su en yaygın taşıyıcıdır ancak stabilite için katkı maddeleri gerektirir (Bashan vd., 2014). Alternatif olarak, toksisite riski taşımayan yağ bazlı formülasyonlar da geliştirilebilir (Palmieri vd., 2022).

- **Katı Formülasyonlar ve Kurutma Teknikleri:** Depolama ve nakliye avantajları sunar. Dondurarak Kurutma (Liyofilizasyon): Isıya ve neme duyarlı materyaller için idealdir (Prakash, Nimonkar, & Shouche, 2013).

Sprey Kurutma (Püskürterek Kurutma): Sıvı süspansiyonların sıcak hava (150°C–250°C) ile hızla toza dönüştürüldüğü, ölçeklenebilir bir yöntemdir (Teixidó, Usall, & Torres, 2022).

Akışkan Yataklı Kurutma: Parçacıkların sıcak hava akımında asılı kalarak kurutulduğu, genellikle kaplama ve granülasyon için kullanılan yöntemdir (Teixidó vd., 2022). Homojeniteyi artırmak için spreyci kurutma ile kombine edilebilir (Torres vd., 2014)(Torres vd., 2014).

- **Gelişmiş Taşıyıcı Sistemler:** *Trichoderma* türleri için granül, pelet ve ıslatılabilir tozlar geliştirilmiştir (Locatelli, dos Santos, Botelho, Finkler, & Bueno, 2018). Ancak bazı formülasyonların yarattığı sağlık ve uygulama risklerini (Ubando, Felix, & Chen, 2020) minimize etmek adına yeni teknolojiler denenmektedir. Örneğin, *B. subtilis* ve *T. harzianum* için suda dağılabilir granüller (Jaroszuk-Ścisiel vd., 2019) veya *B. megatherium* salınımını artırmak için aljinat mikrokapsüller geliştirilmiştir (Wiwattanapatapee, Chumthong, Pengnoo, & Kanjanamaneesathian, 2013). Ayrıca, yarı kurak bölgelerde toprak kalitesini artırmak için BCA'lar organik düzenleyicilerle kombine edilebilir (Villavicencio-Vásquez, Espinoza-Lozano, Espinoza-Lozano, & Coronel-León, 2025).

4.2 Saf ve Kısmen Saflaştırılmış Enzim Uygulamaları

Saf enzimlerin fitopatolojideki kullanımı, ham ekstraktlara göre enzim-substrat ilişkisinin ve patojen üzerindeki spesifik moleküler etkileşimlerin net bir şekilde anlaşılmasını sağlar. Ancak, saf enzimlerin serbest formda (free enzyme) endüstriyel veya tarımsal ölçekte uygulanması bazı temel zorluklar barındırır:

- Serbest enzimler; pH değişimleri, yüksek sıcaklık ve UV radyasyonu gibi çevresel faktörlere karşı son derece hassastır. Tersiyer yapılarının bozulması (denatürasyon), hızlı aktivite kaybına yol açar (Iyer & Ananthanarayan, 2008).
- Maliyet açısından ise enzimin saflaştırma prosesi (downstream processing), toplam üretim maliyetinin %50-80'ini oluşturabilir. Bu durum, saf enzimlerin geniş tarım arazilerinde tek kullanımlık olarak uygulanmasını ekonomik açıdan sınırlar (Chapman, Ismail, & Dinu, 2018).
- Serbest enzimler suda çözünür oldukları için reaksiyon ortamından (veya topraktan) geri kazanılamazlar, bu da sürekli uygulama gerektirir (Sheldon & van Pelt, 2013).

Çözünür enzim stabilitesini artırmak ve bu sınırlamaların aşılması için, biyopolimer tabanlı taşıyıcılar, nanoteknolojik stabilizasyon sistemleri ve genetik olarak geliştirilmiş enzim varyantları üzerine araştırmalar hızla artmaktadır. Bu zorlukları aşmak için literatürdeki en güncel ve etkili yaklaşım Enzim İmmobilizasyonu (Enzyme Immobilization) teknolojisidir.

4.3 Uygulama Yöntemi Olarak "Enzim İmmobilizasyonu"

İmmobilizasyon, saf enzimin katalitik aktivitesini koruyarak fiziksel veya kimyasal yöntemlerle, çözünmeyen bir taşıyıcıya (matriks) bağlanması veya hapsedilmesi işlemidir. Bu yöntem, enzimin rijiditesini artırarak konformasyonel değişimlere karşı direnç sağlar, raf ömrünü uzatır ve kontrollü salınım (controlled release) imkânı sunar (Datta, Christena, & Rajaram, 2013; Silva, Ulhoa, Batista, Yamashita, & Fernandes, 2011).

Yaygın İmmobilizasyon Teknikleri:

- **Adsorpsiyon (Adsorption):** Enzimin taşıyıcı yüzeyine (silika, biyokömür vb.) Van der Waals kuvvetleri, hidrojen bağları veya hidrofobik etkileşimler gibi zayıf fiziksel bağlarla tutunmasıdır. En basit ve ucuz yöntemdir, ancak çevresel koşullarda enzim sızıntısı (leaching) riski taşır (Jesionowski, Zdarta, & Krajewska, 2014).
- **Kovalent Bağlanma (Covalent Binding):** Enzimin yüzeyindeki amino asit yan zincirlerinin (amino, karboksil, tiyol grupları), taşıyıcı üzerindeki aktif gruplarla güçlü ve geri dönüşümsüz kimyasal bağlar kurmasıdır. Enzimatik sızıntıyı önlediği için en kararlı yöntem kabul edilir (Garcia-Galan, Berenguer-Murcia, Fernandez-Lafuente, & Rodrigues, 2011)

- *Hapsetme (Entrapment)*: Enzimin, gözenekli bir polimer ağının (örneğin Aljinat, Kitosan veya Poliakrilamid jelleri) içine fiziksel olarak hapsedilmesidir. Enzim matrikse bağlı değildir, sadece dışarı çıkması engellenmiştir; bu da enzimin doğal yapısını korumasını sağlar

- *Çapraz Bağlama (Cross-linking)*: Enzim moleküllerinin, taşıyıcı bir matriks olmaksızın, bifonksiyonel reaktifler (en yaygın olarak Glutaraldehit) kullanılarak birbirine bağlanması ve çözünmez agregatlar (CLEAs - Cross-Linked Enzyme Aggregates) oluşturmalarıdır (Garcia-Galan vd., 2011)

ZnO nanopartiküllerine immobilize edilmiş kitinaz enziminin *Sitophilus zeamais* üzerinde incelendiği çalışmada, artan uygulama dozlarıyla birlikte böceğin bağırsak enzim aktivitelerinde anlamlı bir azalma meydana geldiği ve bu biyokimyasal bozulmanın doğrudan mortalite ile sonuçlandığı belirlenmiştir. Bu bulgular, nanopartikül destekli enzim immobilizasyonunun hedef zararlılar üzerinde etkili ve kontrollü bir biyolojik mücadele stratejisi sunabileceğini ortaya koymaktadır. *Streptomyces griseus*'tan elde edilen saf kitinazın, tarla koşullarına dayanıklılığını artırmak amacıyla Saf kitinaz enzimi, biyoyoumlu bir polimer olan Kitosan (Chitosan) kullanılarak iyonik jelasyon yöntemiyle mikropartiküllerin içine hapsedildiği bir çalışmada önemli sonuçlar elde edilmiştir. Enkapsüle edilmiş enzim, serbest enzime kıyasla pH dalgalanmalarına karşı daha dirençli bulunmuştur (Neeraja vd., 2010). *Alternaria alternata* üzerindeki testlerde, kitosan partikülleri enzimin yavaş salınımını (slow release) sağlamış, bu da antifungal etkinin daha uzun süre (7-10 gün) devam etmesine olanak tanımıştır. *Trichoderma asperellum* tarafından üretilen hücre duvarı parçalayıcı enzimler (N-asetilglukozaminidaz, β -1,3-glukanaz, kitinaz ve proteaz), serbest formda veya manyok nişastası-PBAT bazlı biyolojik olarak parçalanabilir bir film üzerine adsorpsiyon ve kovalent bağlanma yoluyla immobilize edilerek, *Aspergillus niger*, *Penicillium sp.* ve *Sclerotinia sclerotiorum*'a karşı antifungal etkinlikleri açısından değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, özellikle immobilize enzimlerin *S. sclerotiorum* üzerinde daha güçlü olmak üzere mantar büyümesini etkili biçimde baskıladığını ve bu enzimlerin sürdürülebilir, çevre dostu aktif gıda ambalaj sistemleri için umut vadeden bir biyokontrol alternatifi sunduğunu ortaya koymuştur (Silva vd., 2011).

Enzim immobilizasyonu, endüstriyel süreçlerde enzim uygulamalarıyla ilgili zorlukların üstesinden gelmek için çok yönlü ve umut vaadedici bir çözüm sunmaktadır. Yapılan çalışmalar enzim stabilitesinin artması, geri kazanım ve yeniden kullanımın kolaylaşması ve sonraki işlem ve işletme maliyetlerinde önemli azalmalar da dahil olmak üzere, immobilizasyon tekniklerinin sunduğu sayısız avantajı vurgulamaktadır. Bu faydalar, immobilizasyonu sürdürülebilir ve verimli biyokatalitik süreçlerin geliştirilmesi için temel bir unsur haline getirmektedir.

5. Biyoteknolojik Gelişmeler ve Genetik Yaklaşımlar

Enzim temelli biyokontrol stratejileri, geleneksel mikrobiyal uygulamalardan modern moleküler biyoteknolojiye doğru evrilmiştir. Günümüzde genetik mühendisliği, rekombinant DNA teknolojisi, metagenomik taramalar ve CRISPR temelli yaklaşımlar hem enzim üretimini artırmak hem de yeni biyokontrol genlerini keşfetmek açısından büyük olanaklar sağlamaktadır (Lorito & Woo, 2015)

5.1. Genetik Mühendisliği ile Enzim Üretiminin Artırılması

Doğal mikroorganizmalar çoğu zaman sınırlı miktarda enzim üretir veya ürettikleri enzimler düşük stabiliteye sahiptir. Bu nedenle rekombinant DNA teknolojisi, hedef enzim genlerinin yüksek verimli konak organizmalara (ör. *Escherichia coli*, *Pichia pastoris*, *Bacillus subtilis*) aktarılması için kullanılmaktadır. Örneğin, *Trichoderma harzianum*'dan izole edilen chitinase 42 (chit42) geni, *Pichia pastoris* sistemine aktarılmış ve 15 kat daha yüksek enzim aktivitesi elde edilmiştir (Deng vd., 2019). Benzer şekilde *Bacillus pumilus* kaynaklı β -1,3-glukanaz geni, *E. coli*'de aşırı ekspresyona uğratarak *Fusarium oxysporum*'a karşı daha güçlü antifungal etki göstermiştir (R. Wang vd., 2021)

Bu yaklaşımlar yalnızca üretim verimliliğini artırmakla kalmaz, aynı zamanda enzimlerin ısıya, pH değişimine veya proteolitik yıkıma karşı dayanıklılığını artırmak için protein mühendisliğiyle de birleştirilebilir (Dutta, Deb, & Pandey, 2022).

5.2. Transgenik Bitkilerde Enzim Ekspresyonu

Bitkilerin doğrudan antifungal enzimleri sentezlemesi, kalıcı ve türlere özgü koruma sağlayabilir. Bu kapsamda geliştirilen transgenik bitkiler, patojen saldırılarına karşı kendi savunma enzimlerini yüksek düzeyde üretebilmektedir. Mesela *Nicotiana tabacum* (tütün) bitkisinde, chitinase geninin aşırı ekspresyonu, *Rhizoctonia solani* enfeksiyonuna karşı dayanıklılığı artırmıştır (Vaghela, Vashi, Rajput, & Joshi, 2022). *Oryza sativa* (pirinç) bitkisinde, *T. viride*'den aktarılan endoglukanaz geni sayesinde *Magnaporthe oryzae* enfeksiyonlarına karşı yüksek koruma sağlanmıştır (Kasprzewska, 2003). Bu çalışmalar, enzim temelli biyokontrolün sadece dış uygulamalara değil, bitkinin kendi genetik savunma repertuarına entegre edilebileceğini göstermektedir.

Bitkilerin fitoremediasyon yeteneğini artırmanın en umut vadeden yaklaşımlarından bir diğeri de ksenobiyotiklerin rizoremediasyonu için enzim salgılayan transgenik bitkilerin. Bu bitkilerde, ksenobiyotikleri parçalayan genler kök sistemlerine yerleştirilmiştir ve bu nedenle bitkiler, parçalayıcı enzimleri rizosfere salgılama yeteneği kazanmıştır. Bu yöntemin tartışılmaz avantajı, kirleticilerin bitkiler tarafından parçalanmak üzere alınmamasıdır; bunun yerine, salgılanan enzimler kirleticileri rizosfer bölgesinde parçalayabilir (Rao, Scelza, Scotti, & Gianfreda, 2010).

5.3. Metagenomik ve CRISPR Tabanlı Gen Keşifleri

Kültürülenemeyen mikroorganizmaların genetik potansiyeli, metagenomik yaklaşımlar sayesinde açığa çıkarılmıştır. Tarım topraklarından, kompostlardan veya rizosfer örneklerinden elde edilen DNA kütüphaneleri, yeni kitinaz, glukana ve peroksidad genlerinin keşfi için güçlü bir araçtır (Chen, Gao, Chen, Yu, & Li, 2013)

Yüksek miktarda lignoselülozik enzim üretme kapasitesi nedeniyle en çok araştırılan selüloolitik organizmalardan biri filamentli mantar *Trichoderma reesei*'den selüla üretiminde baskın bir türdür. Ancak *T. reesei*'nin hücre dışı proteazlarının oluşumu, fermentasyon sürecinde selüla üretimi için bir sınırlama oluşturmaktadır. Bu proteazları tanımlamak için, selüla üretimi sırasında eş zamanlı proteazları analiz etmek amacıyla karşılaştırmalı sekretomik yapılmıştır. Aday proteaz genleri ardışık olarak silinmiş ve hedef proteaz genlerinin tek adımlı genetik manipölasyonla devre dışı bırakılmasıyla düşük proteaz seviyeli *T. reesei* suşu oluşturulmuştur. Çoklu proteaz silinmelerine sahip bu suş, endojen selüla ların kararlı ifade seviyelerine sahipti ve bu nedenle selüla üretimi için uygun, daha verimli bir *T. reesei* suşu olarak elde edilmiş (Qian vd., 2019). *Bacillus licheniformis*'te pWH1520 temelli tek plazmitli CRISPR/Cas9 sistemi kullanılarak genom düzenlemesi gerçekleştirilmiş; Cas9 ekspresyonu pS promotörü, sgRNA transkripsiyonu ise pLY-2 promotörü ile kontrol edilmiştir. Bu yaklaşımla amilaz (amyL) ve kitinaz (chiA) genleri silinmiş, söz konusu silmeler yaklaşık %90 verimlilikle elde edilmiş ve bu iki yüksek salgılanan enzim geninin uzaklaştırılması sonucunda alkalın proteaz aktivitesi/üretimi %24,8 oranında artırılmıştır.

6. Sınırlamalar ve Zorluklar

Enzim tabanlı biyokontrol sistemleri, sürdürülebilir tarımın en umut verici araçlarından biri olarak görölse de laboratuvar ölçeğinde elde edilen başarıların sahada her zaman aynı düzeyde tekrarlanamaması, bu teknolojilerin yaygın uygulamasının önünde bazı kısıtlamalar oluşturmaktadır (Lorito & Woo, 2015c). Bu sınırlamalar, temel olarak çevresel kararlılık, formölasyon ve taşıyıcı seçimi, tarla koşullarında etkinlik varyasyonu ve ekonomik üretim zorlukları olarak sınıflandırılabilir.

6.1. Enzimlerin Çevresel Kararlılığı

Doğal koşullarda, enzimlerin yapısal bütünlüğü çeşitli stres faktörlerinden olumsuz etkilenebilir:

- Yüksek sıcaklıklar, protein denatürasyonuna neden olur.
- UV radyasyonu, aromatik amino asitlerde fotooksidasyon oluşturarak aktif merkez yapısını bozar.

- pH dalgalanmaları, iyonlaşma durumlarını değiştirerek katalitik aktiviteyi azaltır

Bu kararsızlık, enzimlerin saha uygulamalarında kısa süreli etki göstermesine yol açar. Bu nedenle son yıllarda enzim immobilizasyonu, nanoenkapsülasyon ve koruyucu formülasyonlar üzerine yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

Örneğin, *Trichoderma harzianum* kitinazlarının optimum pH aralığı 5,0–6,5 iken, alkali topraklarda aktivite %60'a kadar düşmektedir (Benítez ve ark., 2018). Benzer şekilde *Bacillus subtilis* glukanaşı 40 °C'nin üzerinde hızlı aktivite kaybına uğrar (Benítez, Rincón, Limón, & Codón, 2004). Bu kararsızlık, enzimlerin saha uygulamalarında kısa süreli etki göstermesine yol açar. Bu nedenle son yıllarda enzim immobilizasyonu, nanoenkapsülasyon ve koruyucu formülasyonlar üzerine yoğun araştırmalar yapılmaktadır (D. Wang, Cui, Ren, Li, & Li, 2023)

6.2. Tarla Koşullarında Etkinlik Varyasyonu

Laboratuvar ortamında yüksek antifungal etki gösteren bazı enzimler, tarla koşullarında farklı toprak tipi, nem, mikrobiyal rekabet veya güneş ışığına maruz kalma gibi etmenlerden dolayı beklenen düzeyde performans sergileyemeyebilir (Vinale ve ark., 2020).

Nohutta önemli verim kayıplarına neden olan *Fusarium solgunluğu* hastalığının kontrolünde *Trichoderma viride* temelli etkili ve uygulanabilir bir biyolojik mücadele programı geliştirilmiştir. Bu kapsamda, biyolojik mücadele ajanı olarak seçilen *T. viride*'nin farklı formülasyon tipleri (tohum işleme tozu – TvP ve doğrudan uygulama için tablet – TvT) ve farklı dozlarının (önerilen doz, iki katı ve yarım doz) tarla koşullarında hastalık kontrol etkinliği karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Yapılan antagonizm testleri sonucunda, değerlendirilen beş *T. viride* suşu arasında ITCC 7764 suşunun *Fusarium* etmenine karşı en yüksek biyolojik mücadele potansiyeline sahip olduğu belirlenmiş ve bu suş formülasyon geliştirme çalışmalarında kullanılmıştır. Çalışma sonucunda laboratuvar da en yüksek etkinliği gösteren *T. viride* suşu seçilmiş olsa da tarla koşullarında nihai performans, formülasyon tipine ve uygulama şekline (tohum muamelesi mi yoksa doğrudan uygulama mı) bağlı olarak değişmiştir. İn vitro çalışmalar formülasyonların potansiyelini belirlerken, tarla koşulları, TvP (tohum muamelesi için toz) formülasyonunun, TvT'ye (doğrudan uygulama için tablet) göre nohut solgunluğu yönetimi için daha etkili ve çevresel açıdan sürdürülebilir bir seçenek olduğunu doğrulamıştır (Pradhan vd., 2022).

Bu farkın başlıca nedenleri arasında:

- Toprak mikrobiyotasının enzimi hızla parçalaması,
- Su tutma kapasitesi düşük topraklarda difüzyonun sınırlı olması,

- UV ve sıcaklık dalgalanmalarının enzimin yapısal kararlılığını bozması yer almaktadır.

Dolayısıyla, formülasyonun hedef ortama özgü olarak optimize edilmesi gereklidir.

6.3. Formülasyon ve Taşıyıcı Seçimi Zorlukları

Enzim temelli biyokontrol ürünlerinde, taşıyıcı materyalin seçimi, enzim aktivitesi kadar kritik bir parametredir. Taşıyıcılar, enzimleri çevresel faktörlerden korurken aynı zamanda kontrollü salım sağlamalıdır. Ancak her enzim için uygun taşıyıcı farklılık gösterir:

- Kitinazlar hidrofilik ortamlarda stabil iken, lakkazlar lipofilik yüzeylerde daha dayanıklıdır.
- Kitosan, aljinat, lignoselülozik lifler yaygın kullanılan taşıyıcılardır; ancak bunların pH duyarlılığı formülasyon kararlılığını sınırlandırabilir (Villalobos, vd., 2025).

Ayrıca, taşıyıcı–enzim etkileşimi bazen enzim aktif bölgesine sterik engel oluşturarak katalitik etkinliği azaltabilir. Bu nedenle formülasyon geliştirme süreci, kapsamlı enzim–matris uyumluluk testleri gerektirir (Garcia-Galan vd., 2011; Sheldon & van Pelt, 2013).

6.4. Ekonomik Üretim ve Raf Ömrü Kısıtları

Biyolojik kontrol ajanlarının (BCA) tarladaki olumlu etkileri, çevresel koşullar, diğer mikroorganizmalarla rekabet ve patojenlerin genetik değişkenliği nedeniyle önemli ölçüde değişebilir. Örneğin, yüksek UV radyasyonu, aşırı sıcaklıklar veya yüksek nem, uygulamadan sonra BCA performansını engelleyebilir ve belirli bölgelerde veya belirli ürünler için etkinliklerini sınırlayabilir. Bu nedenle, ilgili biyolojik kontrol sonuçlarına ulaşmak için BCA'ların toplanması ve taranması gerekir. Çevresel sınırlamalara ek olarak, BCA üretiminin ölçeklendirilmesi başka bir zorluk teşkil etmektedir. Bu, öncelikle optimum koşullar altında mikroorganizma çoğaltma ile ilgili maliyetlerden ve etkinliklerini sağlamak için uygun formülasyon teknolojilerine duyulan ihtiyaçtan kaynaklanmaktadır. Kontrollü salım veya kapsüllenmiş sistemler gibi formülasyonlar, tarlada uzun süreli stabiliteyi korumak için gereklidir (Locatelli vd., 2018; Villavicencio-Vásquez vd., 2025).

Endüstriyel ölçekte enzim üretimi, genellikle yüksek maliyetli fermentasyon ortamları, saflaştırma basamakları ve stabilizasyon süreçleri gerektirir. Bu durum, biyokontrol ürünlerinin kimyasal pestisitlerle fiyat rekabetini zorlaştırmaktadır (Harman, 2006). Buna ek olarak, çoğu enzim formülasyonunun raf ömrü sınırlıdır. Oda sıcaklığında saklanan sıvı formülasyonlar 2–3 ay içinde aktivite kaybeder. Kuru toz formülasyonlarda bile nem ve oksidasyon nedeniyle 6–8 ay sonra aktivite azalması gözlenir ((Amerio vd., 2025). Bu nedenle,

dondurarak kurutma (lyofilizasyon), şeker veya polimer bazlı stabilizatörlerin eklenmesi (ör. trehaloz, gliserol) ve vakum ambalajlama gibi teknolojiler, enzim biyopestisitlerin endüstriyel ölçekli üretiminde kritik önem taşımaktadır (Teixidó vd., 2022; Ubando vd., 2020).

7. Sürdürülebilir Döngüsel Biyoteknoloji Yaklaşımı: Atık Kaynaklardan Enzim Üretimi

Yirmi birinci yüzyılda karşılaşılan en kritik toplumsal ve teknolojik sorunlar arasında, kimyasal üretim süreçlerinin çevresel açıdan daha sürdürülebilir hâle getirilmesi ve yenilenebilir biyokütleyi hammadde olarak kullanan, karbon nötr ve sürdürülebilir bir biyolojik tabanlı ekonomiye geçiş yer almaktadır. Bu dönüşüm, çevresel bozulmanın azaltılması ve iklim değişikliğinin etkilerinin sınırlandırılması gerekliliğinden doğmaktadır. Biyolojik tabanlı ekonomi yaklaşımında, tarım ve ormancılık artıkları ile gıda tedarik zincirinden kaynaklanan atıklar başta olmak üzere atık biyokütlenin, temiz ve katalitik süreçler aracılığıyla sıvı yakıtlar, temel kimyasallar ve biyopolimerler gibi katma değeri yüksek ürünlere dönüştürülmesi hedeflenmektedir.

Bu bağlamda enzimler, sahip olduğu çevresel ve teknik avantajlar nedeniyle kilit bir rol üstlenmektedir. Enzimler biyouyumlu, biyolojik olarak parçalanabilir ve genellikle toksik olmayan katalizörlerdir; ayrıca maliyeti düşük, yenilenebilir kaynaklardan elde edilmeleri ve değerli metal katalizörlerde görülen fiyat dalgalanmalarına maruz kalmamaları, endüstriyel uygulamalar açısından önemli bir üstünlük sağlamaktadır. Son yirmi yılda moleküler biyoloji alanında kaydedilen hızlı gelişmeler, biyokataliz çalışmalarını köklü biçimde dönüştürmüştür. Özellikle (meta)genomik yaklaşımların büyük veri analizleriyle bütünleşmesi yeni enzimlerin keşfini hızlandırmış, yönlendirilmiş evrim ve protein mühendisliği teknikleri ise enzim performanslarının önemli ölçüde iyileştirilmesine olanak tanımıştır. Tüm bu ilerlemeler, biyokatalizin biyolojik tabanlı döngüsel ekonomi çerçevesinde stratejik bir teknoloji olarak konumlanmasını sağlamaktadır (Mitra et al., 2025; Sheldon, 2020).

Bu bağlamda gıda atıkları ile ilgili yapılan çalışmalar gıda atıklarının enzim üretimi için uygulanmasının önemini ortaya koymaktadır. *Bacillus amyloliquefaciens*, ayçiçeği küspesinde üretilen kitinaz ile *Fusarium* türlerini inhibe etmiştir (Benítez vd., 2004). *Aspergillus niger*, meyve kabukları atıklarından lakkaz sentezleyerek *Penicillium expansum*'a karşı etkili olmuştur. *Trametes hirsuta* kullanılarak, elma, portakal ve patates gibi çeşitli gıda atıkları lakkaz üretimi açısından incelenmiştir. Bu atıklar arasından patates kabuklarının en yüksek aktiviteyi gösterdiği bulunmuştur. Bu yaklaşım, atık yönetimi ile biyokontrol teknolojilerini birleştirerek döngüsel ekonomi modeline önemli bir katkı sunmaktadır.

Ayrıca enzim bazlı biyokontrol, sadece patojen kontrolü değil, aynı zamanda ekolojik dengeyi koruyan, pestisit bağımlılığını azaltan ve toprak mikrobiyal çeşitliliğini sürdüren bir yaklaşım sunar. Gelecekte bu sistemlerin:

- Entegre Zararlı Yönetimi (IPM) programlarına dahil edilmesi,
- Organik tarım sertifikasyonlarıyla uyumlu biyopestisit olarak değerlendirilmesi,
- Karbonsuz üretim hedefleri doğrultusunda fosil yakıt temelli kimyasalların yerini alması beklenmektedir (Ahmad & Rasool, 2021)

Ayrıca, biyosensör teknolojileriyle birleştirilen enzim sistemleri sayesinde, toprakta veya bitki yüzeyinde patojen aktivitesi gerçek zamanlı olarak izlenebilecek ve dinamik dozajlı biyokontrol sistemleri geliştirilebilecektir (Bucur, Munteanu, Marty, & Vasilescu, 2018; Zhu vd., 2023).

8. Genel Değerlendirme

Enzimler, kimyasallara ve mikroorganizmalara karşı çevresel avantajlar sunar. Bunlar şunlardır: biyotransformasyon, kimyasal ve bazı mikrobiyolojik süreçlerde sıklıkla olduğu gibi toksik yan ürünler üretmez; enzimler, işlem sona eren yerel mikroorganizmalar tarafından yerinde sindirilir; organik yardımcı çözücüler veya yüzey aktif maddeler kullanılarak biyoyararlanımın artırılması gerekliliği, enzimatik açıdan tüm hücrelerin kullanılmasına kıyasla çok daha uygulanabilir; rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak daha yüksek ölçekte, daha yüksek stabilite ve/veya aktiviteye sahip ve daha düşük maliyetli enzim üretimi mümkündür (Rao vd., 2010).

Mikroorganizmalar ve mikrobiyal kökenli enzimler, yüksek substrat özgüllüğü, düşük aktivasyon enerjisi gereksinimi ve çevresel koşullara uyulanabilir kinetik davranışları sayesinde biyoremediasyon uygulamalarında sürdürülebilir çözümler sunmaktadır. Lakkazlar, dehalojenazlar, sitokrom P450 enzimleri, dehidrojenazlar, proteazlar ve lipazlar; tehlikeli kirleticilerin oksidatif, redüktif ve hidrolitik dönüşümünde yüksek katalitik verim sergilemektedir.

Çevresel sürdürülebilirlik ve döngüsel ekonomi perspektifinden bakıldığında, mikrobiyal enzimlere dayalı biyoremediasyon stratejileri; enerji ve kimyasal tüketiminin azaltılması, ikincil atık oluşumunun sınırlandırılması ve kirleticilerin daha az toksik veya katma değeri olan ara ürünlere dönüştürülmesi açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Enzim immobilizasyonu, çoklu enzim sistemleri ve atık bazlı fermentasyon substratlarının kullanımı gibi yaklaşımlar hem proses ekonomisini iyileştirmekte hem de kaynak verimliliğini artırmaktadır.

Sonuç olarak, enzim kinetiği temelli rasyonel proses tasarımı ile desteklenen mikrobiyal biyoremediasyon uygulamaları, bitki patojenlerine karşı biyolojik bir savunma yöntemi değil, aynı zamanda döngüsel ekonomi odaklı, uzun vadeli ve

entegre bir sürdürülebilirlik stratejisi olarak öne çıkmaktadır (Agarwal vd., 2022; Yadav vd., 2025).

Geleceğe yönelik vizyon, enzim teknolojisini biyoinformatik, nanoteknoloji ve sistem biyolojisiyle bütünleştirerek çok fonksiyonlu biyokontrol platformlarının geliştirilmesini hedeflemektedir.

Bu kapsamda öncelikli araştırma yönelimleri şunlardır:

- Termostabil ve proteaz dirençli enzimlerin tasarımı,
- CRISPR ve yapay zeka destekli yeni biyokontrol genlerinin keşfi,
- Enzim–bitki–mikroorganizma etkileşim ağlarının sistem biyolojisiyle modellenmesi,
- Endüstriyel atıklardan düşük maliyetli enzim üretimi.

Bu yönelimler, gelecekte enzim tabanlı biyokontrolün yalnızca bir “alternatif” değil, sürdürülebilir tarımın merkezinde yer alan bir biyoteknolojik standart haline geleceğini göstermektedir (Harman, 2006; Lorito & Woo, 2015c).

Referanslar

- Agarwal, N., Solanki, V. S., Gacem, A., Hasan, M. A., Pare, B., Srivastava, A., ... Jeon, B.-H. (2022). Bacterial Laccases as Biocatalysts for the Remediation of Environmental Toxic Pollutants: A Green and Eco-Friendly Approach—A Review. *Water*, 14(24), 4068. <https://doi.org/10.3390/w14244068>
- Ahmad, T., & Rasool, A. (2021). Hydrolytic Enzymes and Integrated Pest Management (ss. 59-74). https://doi.org/10.1007/978-3-030-67231-7_3
- Ajuna, H. B., Lim, H. I., Moon, J. H., Won, S. J., Choub, V., Choi, S. I., ... Ahn, Y. S. (2023, Aralık 1). The Prospect of Hydrolytic Enzymes from *Bacillus* Species in the Biological Control of Pests and Diseases in Forest and Fruit Tree Production. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms242316889>
- Alattas, H., Glick, B. R., Murphy, D. V., & Scott, C. (2024). Harnessing *Pseudomonas* spp. for sustainable plant crop protection. *Frontiers in Microbiology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1485197>
- Amerio, N. S., Barengo, M. P., Bich, G. A., Zapata, P. D., Villalba, L. L., & Castrillo, M. L. (2025). Enzymatic Strategies for Biocontrolling Phytopathogenic Fungi Using *Trichoderma Koningiopsis* <scp>LBM116</scp>. *Environmental Microbiology Reports*, 17(3). <https://doi.org/10.1111/1758-2229.70122>
- Anbu, P., Gopinath, S. C. B., Cihan, A. C., & Chaulagain, B. P. (2013). Microbial Enzymes and Their Applications in Industries and Medicine. *BioMed Research International*, 2013, 1-2. <https://doi.org/10.1155/2013/204014>
- Baron, C., & Zambryski, P. C. (1995). The Plant Response In Pathogenesis, Symbiosis, And Wounding: Variations on a Common Theme? *Annual Review of Genetics*, 29(1), 107-129. <https://doi.org/10.1146/annurev.ge.29.120195.000543>
- Benítez, T., Rincón, A. M., Limón, M. C., & Codón, A. C. (2004). Biocontrol mechanisms of *Trichoderma* strains. *International microbiology : the official journal of the Spanish Society for Microbiology*, 7(4), 249-60.
- Bravo, M., Conchillo-Solé, Ò., Coves, X., García-Navarro, A., Gómez, A.-C., Márquez-Martínez, M., ... Yero, D. (2025). An acyl-homoserine lactone acylase found in *Stenotrophomonas maltophilia* exhibits both quorum quenching activity and the ability to degrade penicillin antibiotics. *Scientific Reports*, 15(1), 8557. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92749-4>
- Bucur, B., Munteanu, F.-D., Marty, J.-L., & Vasilescu, A. (2018). Advances in Enzyme-Based Biosensors for Pesticide Detection. *Biosensors*, 8(2), 27. <https://doi.org/10.3390/bios8020027>

- Chapman, J., Ismail, A. E., & Dinu, C. Z. (2018). Industrial Applications of Enzymes: Recent Advances, Techniques, and Outlooks. *Catalysts*, 8(6), 238. <https://doi.org/10.3390/catal8060238>
- Chen, F., Gao, Y., Chen, X., Yu, Z., & Li, X. (2013). Quorum quenching enzymes and their application in degrading signal molecules to block quorum sensing-dependent infection. *International journal of molecular sciences*, 14(9), 17477-500. <https://doi.org/10.3390/ijms140917477>
- Chopra, M., Choudhary, M., Singh, M., Jat, H. S., Tureevna, Z. L., Sadykova, N., & Kumar, V. (2025, Ekim 1). Biocontrol strategies in agricultural green development and soil health management to achieve sustainable growth in agriculture. *Discover Applied Sciences*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/s42452-025-07371-w>
- Datta, S., Christena, L. R., & Rajaram, Y. R. S. (2013). Enzyme immobilization: an overview on techniques and support materials. *3 Biotech*, 3(1), 1-9. <https://doi.org/10.1007/s13205-012-0071-7>
- Deng, J.-J., Shi, D., Mao, H., Li, Z., Liang, S., Ke, Y., & Luo, X. (2019). Heterologous expression and characterization of an antifungal chitinase (Chit46) from *Trichoderma harzianum* GIM 3.442 and its application in colloidal chitin conversion. *International Journal of Biological Macromolecules*, 134, 113-121. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.177>
- Dobrzyński, J., & Jakubowska, Z. (2025). *Pseudomonas protegens* as a biocontrol agent against phytopathogenic fungi - mini review. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 41(11), 428. <https://doi.org/10.1007/s11274-025-04643-w>
- Dutta, P., Deb, L., & Pandey, A. K. (2022). *Trichoderma*- from lab bench to field application: Looking back over 50 years. *Frontiers in Agronomy*, 4. <https://doi.org/10.3389/fagro.2022.932839>
- El-Gendi, H., El-Maradny, Y. A., El-Sayed, M. H., Saleh, A. K., & El-Fakharany, E. M. (2025). Exploring biocontrol strategies for Phytopathogens using plant growth-promoting rhizobacteria-derived enzymes: A review of current advances and future directions. *International Journal of Biological Macromolecules*, 327, 147434. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.147434>
- Fan, X., Ye, T., Li, Q., Bhatt, P., Zhang, L., & Chen, S. (2020). Potential of a Quorum Quenching Bacteria Isolate *Ochrobactrum intermedium* D-2 Against Soft Rot Pathogen *Pectobacterium carotovorum* subsp. *carotovorum*. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00898>
- Freitas Soares, F. E. de, Ferreira, J. M., Genier, H. L. A., Al-Ani, L. K. T., & Aguilar-Marcelino, L. (2023). Biological control 2.0: Use of nematophagous fungi

- enzymes for nematode control. *Journal of Natural Pesticide Research*, 4. <https://doi.org/10.1016/j.napere.2023.100025>
- Garcia-Galan, C., Berenguer-Murcia, Á., Fernandez-Lafuente, R., & Rodrigues, R. C. (2011). Potential of Different Enzyme Immobilization Strategies to Improve Enzyme Performance. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 353(16), 2885-2904. <https://doi.org/10.1002/adsc.201100534>
- Guarnaccia, V., Hand, F. P., Garibaldi, A., & Gullino, M. L. (2021). Bedding Plant Production and the Challenge of Fungal Diseases. *Plant Disease*, 105(5), 1241-1258. <https://doi.org/10.1094/PDIS-09-20-1955-FE>
- Haq, I. U., Rahim, K., Yahya, G., Ijaz, B., Maryam, S., & Paker, N. P. (2024). Eco-smart biocontrol strategies utilizing potent microbes for sustainable management of phytopathogenic diseases. *Biotechnology Reports*, 44, e00859. <https://doi.org/10.1016/J.BTRE.2024.E00859>
- Harman, G. E. (2006). Overview of Mechanisms and Uses of *Trichoderma* spp. *Phytopathology*®, 96(2), 190-194. <https://doi.org/10.1094/PHYTO-96-0190>
- Iyer, P. V., & Ananthanarayan, L. (2008). Enzyme stability and stabilization—Aqueous and non-aqueous environment. *Process Biochemistry*, 43(10), 1019-1032. <https://doi.org/10.1016/J.PROCBIO.2008.06.004>
- Jaroszuk-Ściśeł, J., Tyśkiewicz, R., Nowak, A., Ozimek, E., Majewska, M., Hanaka, A., ... Janusz, G. (2019). Phytohormones (Auxin, Gibberellin) and ACC Deaminase In Vitro Synthesized by the Mycoparasitic *Trichoderma* DEMTkZ3A0 Strain and Changes in the Level of Auxin and Plant Resistance Markers in Wheat Seedlings Inoculated with this Strain Conidia. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), 4923. <https://doi.org/10.3390/ijms20194923>
- Jesionowski, T., Zdarta, J., & Krajewska, B. (2014). Enzyme immobilization by adsorption: a review. *Adsorption*, 20(5-6), 801-821. <https://doi.org/10.1007/s10450-014-9623-y>
- Jiang, C. H., Liao, M. J., Wang, H. K., Zheng, M. Z., Xu, J. J., & Guo, J. H. (2018). *Bacillus velezensis*, a potential and efficient biocontrol agent in control of pepper gray mold caused by *Botrytis cinerea*. *Biological Control*, 126, 147-157. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCONTROL.2018.07.017>
- Jung, W. J., An, K. N., Jin, Y. L., Park, R. D., Lim, K. T., Kim, K. Y., & Kim, T. H. (2003). Biological control of damping-off caused by *Rhizoctonia solani* using chitinase-producing *Paenibacillus illinoisensis* KJA-424. *Soil Biology and Biochemistry*, 35(9), 1261-1264. [https://doi.org/10.1016/S0038-0717\(03\)00187-1](https://doi.org/10.1016/S0038-0717(03)00187-1)
- Kasprzewska, A. (2003). Plant chitinases--regulation and function. *Cellular & molecular biology letters*, 8(3), 809-24.

- Ken Ugo, A., Vivian Amara, A., CN, I., & Kenechuwku, U. (2017). Microbial Lipases: A Prospect for Biotechnological Industrial Catalysis for Green Products: A Review. *Fermentation Technology*, 06(02). <https://doi.org/10.4172/2167-7972.1000144>
- Khan, S., Srivastava, S., Karnwal, A., & Malik, T. (2023). *Streptomyces* as a promising biological control agents for plant pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1285543>
- Koç, E., & Üstün, A. S. (2008). Defence Against Pathogens in Plants and Antioxidants. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 24(1-2), 82-100. Geliş tarihi gönderen chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/236328>
- Kodama, O., Xin Li, W., Tamogami, S., & Akatsuka, T. (1992). Oryzaalexin S, a Novel Stermarane-type Diterpene Rice Phytoalexin. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 56(6), 1002-1003. <https://doi.org/10.1271/bbb.56.1002>
- Kontro, J., Lyra, C., Koponen, M., Kuuskeri, J., Kähkönen, M. A., Wallenius, J., ... Hildén, K. (2021). Production of Recombinant Laccase From *Coprinopsis cinerea* and Its Effect in Mediator Promoted Lignin Oxidation at Neutral pH. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.767139>
- Kumar, K., Debnath, P., Singh, S., & Kumar, N. (2023, Eylül 1). An Overview of Plant Phenolics and Their Involvement in Abiotic Stress Tolerance. *Stresses. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. <https://doi.org/10.3390/stresses3030040>
- Locatelli, G. O., dos Santos, G. F., Botelho, P. S., Finkler, C. L. L., & Bueno, L. A. (2018). Development of *Trichoderma* sp. formulations in encapsulated granules (CG) and evaluation of conidia shelf-life. *Biological Control*, 117, 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2017.08.020>
- Lorito, M., & Woo, S. L. (2015a). *Trichoderma: A Multi-Purpose Tool for Integrated Pest Management. İçinde Principles of Plant-Microbe Interactions* (ss. 345-353). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-08575-3_36
- Lorito, M., & Woo, S. L. (2015b). *Trichoderma: A Multi-Purpose Tool for Integrated Pest Management. İçinde Principles of Plant-Microbe Interactions* (ss. 345-353). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-08575-3_36
- Lorito, M., & Woo, S. L. (2015c). *Trichoderma: A Multi-Purpose Tool for Integrated Pest Management. İçinde Principles of Plant-Microbe Interactions* (ss. 345-353). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-08575-3_36

- Miedes, E., Vanholme, R., Boerjan, W., & Molina, A. (2014). The role of the secondary cell wall in plant resistance to pathogens. *Frontiers in Plant Science*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpls.2014.00358>
- Mitra, D., de los Santos Villalobos, S., Rani, A., Elena Guerra Sierra, B., & Andjelković, S. (Ed.). (2025). *Bio-control Agents for Sustainable Agriculture*. Singapore: Springer Nature Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-96-3232-9>
- Mukherjee, M., Mukherjee, P. K., Horwitz, B. A., Zachow, C., Berg, G., & Zeilinger, S. (2012). *Trichoderma–Plant–Pathogen Interactions: Advances in Genetics of Biological Control*. *Indian Journal of Microbiology*, 52(4), 522-529. <https://doi.org/10.1007/s12088-012-0308-5>
- Nair, I. C., & Jayachandran, K. (2017). *Enzymes for Bioremediation and Biocontrol. İçinde Bioresources and Bioprocess in Biotechnology (ss. 75-97)*. Singapore: Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4284-3_3
- Neeraja, C., Anil, K., Purushotham, P., Suma, K., Sarma, P., Moerschbacher, B. M., & Podile, A. R. (2010). Biotechnological approaches to develop bacterial chitinases as a bioshield against fungal diseases of plants. *Critical Reviews in Biotechnology*, 30(3), 231-241. <https://doi.org/10.3109/07388551.2010.487258>
- OECD-FAO. (2022). *OECD-FAO Agricultural Outlook 2022-2031*. OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/flb0b29c-en>
- Palmieri, D., Ianiri, G., Del Grosso, C., Barone, G., De Curtis, F., Castoria, R., & Lima, G. (2022). Advances and Perspectives in the Use of Biocontrol Agents against Fungal Plant Diseases. *Horticulturae*, 8(7), 577. <https://doi.org/10.3390/horticulturae8070577>
- Paravar, A., Piri, R., Balouchi, H., & Ma, Y. (2023). Microbial seed coating: An attractive tool for sustainable agriculture. *Biotechnology Reports*, 37, e00781. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2023.e00781>
- Pradhan, P. C., Mukhopadhyay, A., Kumar, R., Kundu, A., Patanjali, N., Dutta, A., ... Singh, A. (2022). Performance appraisal of *Trichoderma viride* based novel tablet and powder formulations for management of *Fusarium* wilt disease in chickpea. *Frontiers in Plant Science*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.990392>
- Prakash, O., Nimonkar, Y., & Shouche, Y. S. (2013). Practice and prospects of microbial preservation. *FEMS Microbiology Letters*, 339(1), 1-9. <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12034>
- Qian, Y., Zhong, L., Sun, Y., Sun, N., Zhang, L., Liu, W., ... Zhong, Y. (2019). Enhancement of Cellulase Production in *Trichoderma reesei* via Disruption of Multiple Protease Genes Identified by Comparative Secretomics. *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02784>

- Rao, M. A., Scelza, R., Scotti, R., & Gianfreda, L. (2010). ROLE OF ENZYMES IN THE REMEDIATION OF POLLUTED ENVIRONMENTS. *Journal of soil science and plant nutrition*, 10(3). <https://doi.org/10.4067/S0718-95162010000100008>
- Saberi Riseh, R., Vatankhah, M., Hassanisaadi, M., & Barka, E. A. (2024a). Unveiling the Role of Hydrolytic Enzymes from Soil Biocontrol Bacteria in Sustainable Phytopathogen Management. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 29(3). <https://doi.org/10.31083/j.fbl2903105>
- Saberi Riseh, R., Vatankhah, M., Hassanisaadi, M., & Barka, E. A. (2024b). Unveiling the Role of Hydrolytic Enzymes from Soil Biocontrol Bacteria in Sustainable Phytopathogen Management. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 29(3). <https://doi.org/10.31083/j.fbl2903105>
- Saberi Riseh, R., Vatankhah, M., Hassanisaadi, M., & Barka, E. A. (2024c, Mart 15). Unveiling the Role of Hydrolytic Enzymes from Soil Biocontrol Bacteria in Sustainable Phytopathogen Management. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2903105>
- Savary, S., Willocquet, L., Pethybridge, S. J., Esker, P., McRoberts, N., & Nelson, A. (2019). The global burden of pathogens and pests on major food crops. *Nature Ecology & Evolution*, 3(3), 430-439. <https://doi.org/10.1038/s41559-018-0793-y>
- Sheldon, R. A. (2020). Biocatalysis and biomass conversion: enabling a circular economy. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 378(2176), 20190274. <https://doi.org/10.1098/rsta.2019.0274>
- Sheldon, R. A., & van Pelt, S. (2013). Enzyme immobilisation in biocatalysis: why, what and how. *Chem. Soc. Rev.*, 42(15), 6223-6235. <https://doi.org/10.1039/C3CS60075K>
- Shobade, S. O., Nilsen-Hamilton, M., & Zabolina, O. A. (2025, Temmuz 1). Plant Defense Proteins: Recent Discoveries and Applications. *Plants. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. <https://doi.org/10.3390/plants14132069>
- Silva, B. D. S., Ulhoa, C. J., Batista, K. A., Yamashita, F., & Fernandes, K. F. (2011). Potential Fungal Inhibition by Immobilized Hydrolytic Enzymes from *Trichoderma asperellum*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(15), 8148-8154. <https://doi.org/10.1021/jf2009815>
- Solanki, P., Putatunda, C., Kumar, A., Bhatia, R., & Walia, A. (2021). Microbial proteases: ubiquitous enzymes with innumerable uses. *3 Biotech*, 11(10), 428. <https://doi.org/10.1007/s13205-021-02928-z>

- Sompiyachoke, K., & Elias, M. H. (2024). Engineering quorum quenching acylases with improved kinetic and biochemical properties. *Protein Science*, 33(4). <https://doi.org/10.1002/pro.4954>
- Teixidó, N., Usall, J., & Torres, R. (2022). Insight into a Successful Development of Biocontrol Agents: Production, Formulation, Packaging, and Shelf Life as Key Aspects. *Horticulturae*, 8(4), 305. <https://doi.org/10.3390/horticulturae8040305>
- Torres, R., Solsona, C., Viñas, I., Usall, J., Plaza, P., & Teixidó, N. (2014). Optimization of packaging and storage conditions of a freeze-dried *Pantoea agglomerans* formulation for controlling postharvest diseases in fruit. *Journal of Applied Microbiology*, 117(1), 173-184. <https://doi.org/10.1111/jam.12511>
- Ubando, A. T., Felix, C. B., & Chen, W.-H. (2020). Biorefineries in circular bioeconomy: A comprehensive review. *Bioresource Technology*, 299, 122585. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122585>
- Vaghela, B., Vashi, R., Rajput, K., & Joshi, R. (2022). Plant chitinases and their role in plant defense: A comprehensive review. *Enzyme and Microbial Technology*, 159, 110055. <https://doi.org/10.1016/J.ENZMICTEC.2022.110055>
- Vargas, E. L. G., de Almeida, F. A., de Freitas, L. L., Pinto, U. M., & Vanetti, M. C. D. (2021). Plant compounds and nonsteroidal anti-inflammatory drugs interfere with quorum sensing in *Chromobacterium violaceum*. *Archives of Microbiology*, 203(9), 5491-5507. <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02518-w>
- Villavicencio-Vásquez, M., Espinoza-Lozano, F., Espinoza-Lozano, L., & Coronel-León, J. (2025). Biological control agents: mechanisms of action, selection, formulation and challenges in agriculture. *Frontiers in Agronomy*, 7. <https://doi.org/10.3389/fagro.2025.1578915>
- Vinale, F., Sivasithamparam, K., Ghisalberti, E. L., Marra, R., Woo, S. L., & Lorito, M. (2008). Trichoderma–plant–pathogen interactions. *Soil Biology and Biochemistry*, 40(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/J.SOILBIO.2007.07.002>
- Wang, D., Cui, F., Ren, L., Li, J., & Li, T. (2023). Quorum-quenching enzymes: Promising bioresources and their opportunities and challenges as alternative bacteriostatic agents in food industry. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 22(2), 1104-1127. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.13104>
- Wang, R., Long, Z., Liang, X., Guo, S., Ning, N., Yang, L., ... Gao, J. (2021). The role of a β -1,3-1,4-glucanase derived from *Bacillus amyloliquefaciens* FS6 in the protection of ginseng against *Botrytis cinerea* and *Alternaria panax*.

- Wiwattanapatapee, R., Chumthong, A., Pengnoo, A., & Kanjanamaneesathian, M. (2013). Preparation and evaluation of *Bacillus megaterium*-alginate microcapsules for control of rice sheath blight disease. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 29(8), 1487-1497. <https://doi.org/10.1007/s11274-013-1314-4>
- Yadav, S., Kundu, N., Bhattacharya, A., Aseri, G. K., & Jain, N. (2025). Biocatalysts for Change: Microbial Enzymes as a Sustainable Solution to Industrial Pollution. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 19(3), 1627-1647. <https://doi.org/10.22207/JPAM.19.3.34>
- Zhang, Z., Long, Y., Yin, X., Wang, W., Li, W., Jiang, L., ... Ma, J. (2023). Genome-wide identification and expression patterns of the laccase gene family in response to kiwifruit bacterial canker infection. *BMC Plant Biology*, 23(1), 591. <https://doi.org/10.1186/s12870-023-04606-z>
- Zhu, X., Chen, W.-J., Bhatt, K., Zhou, Z., Huang, Y., Zhang, L.-H., ... Wang, J. (2023). Innovative microbial disease biocontrol strategies mediated by quorum quenching and their multifaceted applications: A review. *Frontiers in Plant Science*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.1063393>

BÖLÜM 20

İlaç Yeniden Konumlandırmada Enzim Hedefleme: Literatürde Göz Ardı Edilen Tuzaklar

Can Yılmaz¹

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Biyoenformatik ABD., ORCID: 0000-0002-0028-6614

1. Giriş: Enzim Hedeflemenin “Doğal Avantaj” Varsayımı

Son yıllarda hesaplamalı yaklaşımlar, özellikle ilaç keşfinin erken aşamalarında giderek daha merkezi bir rol üstlenmiştir. Moleküler kenetlenme (molecular docking) gibi *in silico* yöntemler, geniş bileşik kütüphanelerinin hızlı biçimde taranmasına ve küçük moleküller ile biyolojik hedefler arasındaki olası bağlanma afinitelerinin öngörülmesine olanak tanımaktadır. Bu yöntemler, zaman ve maliyet açısından sundukları avantajlar nedeniyle erken aşama aday seçiminde yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hesaplamalı modeller biyolojik sistemlerin karmaşıklığını olduğu gibi yansıtamamakta yani “zorunlu” olarak basitleştirmekte; protein konformasyonel esnekliği, allosterik düzenleme, hücresel lokasyon ve farmakodinamik/farmakokinetik özellikler gibi kritik unsurları tam anlamıyla yansıtmakta yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca, gerçek zamanlı biyolojik etkileşimlerin ve hedef-dışı etkilerin öngörülmesindeki sınırlılıklar, *in silico* bulguların translasyonel değerini kısıtlayabilmektedir (Aqeel, Majid, Albanyan, & Wasfi, 2025).

Geleneksel ilaç keşfi süreci; aday bileşiklerin keşfi, pre-klinik testler, güvenlik değerlendirmeleri, çok aşamalı klinik çalışmalar, ruhsatlandırma ve pazarlama sonrası izleme gibi uzun ve maliyetli basamaklardan oluşmaktadır. Buna karşılık ilaç yeniden konumlandırma (drug repurposing), hâlihazırda onaylanmış veya klinik olarak karakterize edilmiş ilaçların yeni endikasyonlar için değerlendirilmesini amaçlayarak bu sürecin önemli ölçüde kısaltılmasını sağlar. Bu yaklaşımın temel avantajı, aday ilaçların güvenlik profillerinin büyük ölçüde bilinmesidir; dolayısıyla erken aşamada toksisite kaynaklı başarısızlık riski görece düşüktür. Sildenafil ve minoksidil gibi klasik örnekler, mevcut farmakolojik bilginin farklı bir klinik bağlama uyarlanmasıyla ortaya çıkan başarılı yeniden konumlandırma öykülerini temsil etmektedir (Nossier, Anwar, & El-Zahabi, 2025).

Bu çerçevede enzimler, ilaç yeniden konumlandırma çalışmalarında sıklıkla “doğal olarak avantajlı” hedefler olarak kabul edilmektedir. Enzimlerin katalitik mekanizmalarının ayrıntılı biçimde tanımlanmış olması, sağlam ve tekrarlanabilir biyokimyasal testlerin mevcudiyeti, kinetik parametrelerin nicel olarak ölçülebilmesi ve çoğu zaman yüksek çözünürlüklü yapısal verilerin bulunması, bu algıyı güçlendirmektedir. Bu özellikler, enzim-ligand etkileşimlerinin rasyonel biçimde modellenebileceği ve optimize edilebileceği yönünde bir varsayım yaratmaktadır. Ancak bir biyolojik hedefin yapısal olarak erişilebilir olması, onun farmakolojik açıdan öngörülebilir biçimde modüle edilebileceği anlamına gelmemektedir. “Druggability” kavramı yalnızca bağlanabilirliği değil, hedefin biyolojik sistem içinde terapötik olarak anlamlı ve sürdürülebilir bir etki üretebilme kapasitesini de içermektedir. Bir molekülün aday ilaç olarak değerlendirilebilmesi için, yalnızca hedefe bağlanması değil; uygun doku dağılımı göstermesi, yeterli stabiliteye sahip olması, toksisite

sınırları içinde kalması ve üretilebilir olması gerekmektedir. Hedef seçimine ilişkin varsayımların yetersizliği, birçok ilaç keşfi programında başarısızlığın temel nedenlerinden biri olarak tanımlanmaktadır (Pollastri & Campbell, 2011).

İlaç yeniden konumlandırma stratejileri tarihsel olarak, başlangıçta büyük ölçüde “mutlu tesadüflere” dayalı gözlemlerle şekillenmiştir. Zamanla bu yaklaşımlar, hastalık ağları, ortak moleküler imzalar ve biyokimyasal benzerlikler üzerinden daha sistematik bir yapıya evrilmiştir. Proteomik, transkriptomik, metabolomik ve genomik verilerin entegrasyonu, yeniden konumlandırma çalışmalarının kapsamını genişletmiş; yüksek verimli tarama, hücre temelli fenotipik testler ve enzim kinetiğine dayalı analizler bu sürecin ayrılmaz bileşenleri hâline gelmiştir (Attia, Ewida, & Ahmed, 2020). Bununla birlikte, bu metodolojik çeşitlilik biyolojik karmaşıklığı azaltmaktan ziyade çoğu zaman daha görünür kılmıştır.

Öte yandan modern ilaç keşfi anlayışı, yalnızca bağlanma afinitesine odaklanmanın ötesine geçmiştir. İnhibitör-enzim kompleksinin kinetik ömrü, bağlanma mekanizmasının doğası ve çoklu hedef etkileşimleri (polifarmakoloji) gibi kavramların terapötik etki üzerinde belirleyici olabileceği giderek daha fazla kabul görmektedir. Çoğu ilacın birden fazla hedef üzerinde etkili olduğu ve bu etkinin klinik faydanın bir parçası olabildiği gerçeği, seçicilik ve afinitenin tek başına yeterli ölçütler olmadığını ortaya koymaktadır (Whitty & Gelb, 2010).

Yukarıda özetlenen gelişmelere karşın, özellikle enzim hedefli ilaç yeniden konumlandırma çalışmalarında erken aşama karar verme süreçlerinin büyük ölçüde moleküler kenetlenme temelli analizlere dayanması önemli metodolojik sınırlılıklar içermektedir. Kenetlenme yaklaşımları enzimi çoğunlukla statik bir yapı olarak ele almakta; katalitik çevrenin dinamik doğasını, bağlanma sonrası konformasyonel değişimleri, su moleküllerinin rolünü ve allosterik etkileri yeterince hesaba katmamaktadır (Aqeel et al., 2025). Enzimlerin “doğal olarak avantajlı hedefler” olduğu yönündeki yaygın varsayım, bu sınırlılıkların göz ardı edilmesine yol açabilmekte ve docking skorlarının biyolojik etkinlik ile doğrudan ilişkilendirilmesine neden olabilmektedir. Bu durum, potansiyel olarak etkili adayların erken aşamada elenmesi veya biyolojik açıdan sınırlı anlam taşıyan etkileşimlerin aşırı vurgulanması gibi sonuçlar doğurabilir. Bir sonraki bölümde, moleküler kenetlenmenin enzim hedefli çalışmalarda neden özellikle yanıltıcı olabildiği, bu bağlamda ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

2. Enzim İnhibisyonu: Kavramsal Çerçeve ve Sıklıkla Göz Ardı Edilen Varsayımlar

2.1. Etki Mekanizması ve Yapı-Aktivite İlişkilerinin Sınırları

Onaylanmış birçok ilacın terapötik etkisi, hastalık süreçlerinde rol oynayan enzimlerin inhibisyonuna dayanmaktadır. Bu nedenle, enzim hedefli ilaç keşfi çalışmalarında etki mekanizmasının anlaşılması, erken keşif ve ilaç kullanımının

optimizasyonu aşamalarının temel hedeflerinden biridir. Bu anlayış çoğunlukla, kimyasal yapıdaki değişikliklerin inhibitör etkinlik ve seçicilik üzerindeki etkilerini ilişkilendirmeyi amaçlayan kapsamlı yapı-aktivite ilişkisi (structure-activity relationship, SAR) çalışmaları aracılığıyla geliştirilir.

Bununla birlikte, bir bileşiğin bir enzimi inhibe etmesi, onun ilaç adayı olarak ilerleyebilmesi için çoğu zaman yeterli değildir. Hedefe bağlanmanın ötesinde, bir bileşiğin kabul edilebilir çözünürlük, geçirgenlik, protein bağlanma profili, metabolik kararlılık, toksisite ve seçicilik özelliklerine sahip olması gerekir. Bu nitelikler genellikle SAR temelli kimyasal optimizasyon süreci ilerledikçe ortaya çıkar ve güçlü biyokimyasal inhibisyonun her zaman “ilaç benzeri” davranışa karşılık gelmediğini gösterir. Dolayısıyla, erken aşamada yapılan mekanistik yorumların daha geniş bir farmakolojik bağlam içinde değerlendirilmesi zorunludur.

2.2. Steady-State Enzim Kinetiği ve Varsayımlarının Kırılabilirliği

Klasik steady-state enzim kinetiği, farklı inhibitör konsantrasyonlarında ölçülen görünür V_{max} ve K_m değerlerine dayanarak inhibisyon tipi (yarışmalı, bağımlı, karışık ve yarışmasız) ve K_i , K_i' gibi parametreler hakkında çıkarım yapılmasına olanak tanır. Bu yaklaşım, birtakım temel varsayımlar üzerine kuruludur: substrat konsantrasyonunun enzim konsantrasyonundan çok daha yüksek olması, inhibitörün enzime göre fazla bulunması, ara komplekslerin reaksiyon ortamında birikmemesi ve başlangıç hızları ölçülürken ürün oluşumunun ihmal edilebilir düzeyde kalması. Ancak pratikte bu varsayımlar sıklıkla geçerliliğini yitirir. Tersinmez (tight-binding) inhibitörlerde, inhibitörün görünür afinitesi deneyde kullanılan enzim konsantrasyonuna yaklaştığında, serbest inhibitör havuzu anlamlı ölçüde tükenir. Benzer şekilde, yüksek potansiyele ancak düşük çözünürlüğe sahip bileşikler, etkin inhibitör konsantrasyonunu sınırlayarak görünür inhibisyon sabitlerini bozabilir. Zaman-bağımlı inhibitörler ise çoğu zaman doğrusal olmayan ilerleme eğrileri sergiler; başlangıçta kısa süreli bir aktivite patlamasını, daha yavaş bir steady-state hız izler. Tersinmez (klasik) inhibitörler, ister kovalent modifikasyon yoluyla ister son derece yavaş ayrışma hızları nedeniyle olsun, zaman içinde aktif enzim miktarını değiştirerek steady-state varsayımlarını doğrudan ihlal eder.

Bunlara ek olarak, özgül olmayan (non-specific) inhibisyon önemli bir artefakt kaynağıdır. Bazı bileşikler kolloidal topaklar (agregatlar) oluşturarak enzimi özgül olmayan biçimde tecrit (sekestre) eder ve zaman-bağımlı, enzim konsantrasyonuna duyarlı ve düşük seçicilik gösteren inhibisyon profilleri sergiler. Bu tür bileşikler steady-state denklemlerini hesaplama açısından ihlal etmese bile, enzim-inhibitör etkileşiminin doğasına ilişkin yanıltıcı kinetik sonuçlar üretebilir (Strelow et al., 2012).

2.3. Affinite Aktivite Demek Değildir: Termodinamik ve Kinetik Ayrımı

Farmasötik araştırmalarda IC_{50} gibi termodinamik parametreler ve denge bağlanma sabitleri, uzun yıllar boyunca ilaç adaylarının geliştirilmesinde temel ölçütler olarak kullanılmıştır. Bu değerler, bir bileşiğin hedef enzime ne kadar güçlü bağlandığına dair dolaylı bilgi verir ve çoğu zaman bu bağlanma gücünün doğrudan biyolojik etkinliği temsil ettiği varsayılır. Ancak bir molekülün enzime güçlü bağlanması, onun enzimin katalitik işlevini hücresel veya fizyolojik koşullarda etkili biçimde baskıladığı anlamına her zaman gelmez. Bağlanma gücünü tek başına belirleyici kabul etmek, enzimlerin zaman, bağlanma süresi ve dinamik davranışlarını göz ardı eden aşırı basitleştirici bir yaklaşımdır.

Bir bağlanma olayının Gibbs serbest enerji değişimi ile bu süreci yöneten kinetik bariyerlerin yüksekliği arasında doğrudan bir ilişki bulunmamaktadır. Bu nedenle yalnızca bağlanma afinitesinin bilinmesi, enzim inhibisyonunun zamansal davranışını öngörmek için yeterli değildir. Literatürde sıkça karşılaşılan bir başka sorun, “bağlanma kinetiği” ile “enzim kinetiği” terimlerinin birbirinin yerine kullanılmasıdır. Oysa bağlanma kinetiği çoğunlukla katalitik olarak etkin olmayan enzim formlarına ilişkin birleşme ve ayrışma hızlarını tanımlarken; enzim kinetiği, substrat dönüşümü, katalitik yeterlilik ve inhibitörün aktif enzim formlarıyla etkileşimini kapsar. Bu ayrımın göz ardı edilmesi, inhibitör performansının yanlış yorumlanmasına yol açabilir (Srinivasan, 2023).

2.4. İnhibisyon Tipi Mekanizma Değildir: Operasyonel Sınıflandırmaların Yeniden Değerlendirilmesi

Tersinir enzim inhibisyonu, klasik olarak inhibitörün k_{cat} ve k_{cat}/K_m üzerindeki etkilerine göre yarışmalı, yarışmasız veya karışık (mixed) olarak sınıflandırılır; bu etkiler çoğu zaman çift ters (double-reciprocal - Lineweaver-Burk gibi) grafiklerdeki eğim ve kesişim değişimleri üzerinden yorumlanır. Bu sınıflandırmalar operasyonel açıdan yararlı olmakla birlikte, moleküler mekanizmayı bire bir tanımlamaz.

Steady-state başlangıç hızlarına dayalı kinetik analizler, inhibitör-enzim etkileşiminin moleküler ayrıntılarını kesin biçimde ortaya koyamaz. Yarışmalı inhibisyon genellikle aktif bölge bağlanmasıyla ilişkilendirilse de, allosterik etkileşimler yoluyla da ortaya çıkabilir. Buna karşılık, bağımlı (uncompetitive) inhibisyonun gerçek anlamda enzim-substrat kompleksine bağlanmayı yansıttığı durumlar oldukça nadirdir; bu tür davranışlar çoğunlukla zorunlu sıralı mekanizmalara sahip çok substratlı reaksiyonlarda (ardışık, Ping-Pong Bi-Bi) gözlenir. Karışık ve yarışmasız inhibisyon durumları ise daha da karmaşık yorum sorunları barındırır; sıklıkla varsayılan iki bölgeyi bağlanma modeli, birçok durumda mekanistik açıdan ikna edici değildir.

Buna rağmen, özellikle ilaç tasarımı çalışmalarında inhibisyon tipleri sıklıkla belirli bağlanma mekanizmalarının doğrudan kanıtı olarak kabul edilmektedir.

Bu yaklaşım büyük ölçüde, gerçek mekanizmanın ortaya konulmasını gerektiren ayrıntılı biyokimyasal veya biyofiziksel çalışmaların erken keşif projelerinin kapsamı dışında kalmasından kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak, temel bir soru hâlâ geçerliliğini korumaktadır: karışık veya yarışmasız inhibisyon olarak raporlanan vakalarda, basitleştirilmiş iki-bölgeli mekanizmalar gerçekte ne ölçüde açıklayıcıdır (Pesaresi, 2023)?

3. Moleküler Kenetlenme Analizlerinin Yapısal Varsayımları ve Sistematik Sınırlılıkları

3.1. Kenetlenme Analizlerinin Vaat Ettikleri ve Gerçek Kullanım Alanı

Ligand-protein moleküler kenetlenme analizi, küçük moleküllerin bir protein hedefe hangi konformasyonda ve hangi bağlanma cebinde yer alabileceğini öngörmeyi amaçlayan, yapı temelli ilaç keşfinin en yaygın kullanılan hesaplamalı yöntemlerinden biridir. Aday belirleme, öncü bileşik seçimi ve yapı-aktivite ilişkisi analizlerinde, olası bağlanma modlarının hızlı biçimde değerlendirilmesine olanak tanınması nedeniyle yaygın biçimde tercih edilmektedir (Poli, Martinelli, & Tuccinardi, 2016).

Bununla birlikte, analiz sonuçlarının çoğu zaman yalnızca bir başlangıç hipotezi sunduğu ve bağlanma skorlarının doğrudan biyolojik etkinlik ya da inhibitör potansiyeli ile eşdeğer kabul edilmemesi gerektiği literatürde açık biçimde vurgulanmaktadır. Ligandın bir protein hedefe gerçekten nasıl bağlandığını doğru biçimde tahmin etmek, hâlen hesaplamalı yapısal biyolojinin en zor problemlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Poli et al., 2016).

3.2. Konformasyonel Esneklik Problemi: Statik Protein Varsayımı

Moleküler kenetlenme yaklaşımlarının temel sınırlılıklarından biri, ligand ve proteinin doğası gereği konformasyonel olarak esnek sistemler olmasına karşın, bu esnekliğin çoğu uygulamada sınırlı ölçüde temsil edilebilmesidir. Ligandın torsiyonel serbestliği ve protein yan zincirlerinin alternatif konformasyonları, bağlanma modunu ve bağlanma enerjisini belirleyici biçimde etkileyebilir.

Pratikte kenetlenme analizi çoğu zaman tek bir protein konformasyonu üzerinden yürütülmektedir. Bu yaklaşım, özellikle indüklenmiş uyum (induced fit) mekanizmalarının rol oynadığı sistemlerde, gerçekçi bağlanma modlarının gözden kaçmasına neden olabilmektedir (R. S. Ferreira et al., 2010).

3.3. Skorlama Fonksiyonlarının Doğası: Hız-Doğruluk Dengesi

Kütüphane taramalarında kullanılan skorlama fonksiyonları, çok sayıda bileşiğin kısa sürede değerlendirilmesini mümkün kılacak şekilde tasarlanmıştır. Bu zorunluluk, bağlanma serbest enerjisini tanımlayan tam termodinamik döngünün birçok bileşeninin (çözücü etkileri, entropik katkılar, uzun menzilli elektrostatik etkileşimler gibi) ihmal edilmesiyle sonuçlanır. Bu nedenle, kenetlenme skorlarından yüksek nicel doğruluk beklemek gerçekçi değildir.

Skorlama fonksiyonları çoğu zaman bağlanma afinitesinin yalnızca yaklaşık bir sıralamasını sunar ve deneysel bağlanma sabitleriyle doğrudan bir örtüşme sergilemeyebilir (Stahl & Rarey, 2001).

3.4. Yanlış Pozitifler ve Yanlış Negatifler: Sistematik Hatalar

Moleküler kenetlenme çalışmalarında yanlış pozitifler ve yanlış negatifler kaçınılmazdır. Yanlış pozitiflerin önemli bir bölümü, fiziksel olarak erişilmesi zor olan yüksek enerjili ligand konformasyonlarının, skorlama fonksiyonları tarafından yeterince “cezalandırılmamasından” kaynaklanır. Daha kritik olan yanlış negatifler ise, protein bağlanması sırasında meydana gelen küçük fakat belirleyici konformasyonel değişimlerin veya su moleküllerinin yeniden düzenlenmesinin hesaba katılmaması sonucu ortaya çıkabilir. Kristal yapı analizleri, bu tür küçük yapısal farkların kenetlenme analizindeki başarısızlıklarının önemli bir kaynağı olduğunu göstermektedir (L. G. Ferreira, Dos Santos, Oliva, & Andricopulo, 2015).

3.5. Polifarmakoloji ve Çoklu Hedefleme Bağlamında Moleküler Kenetlenme Analizi

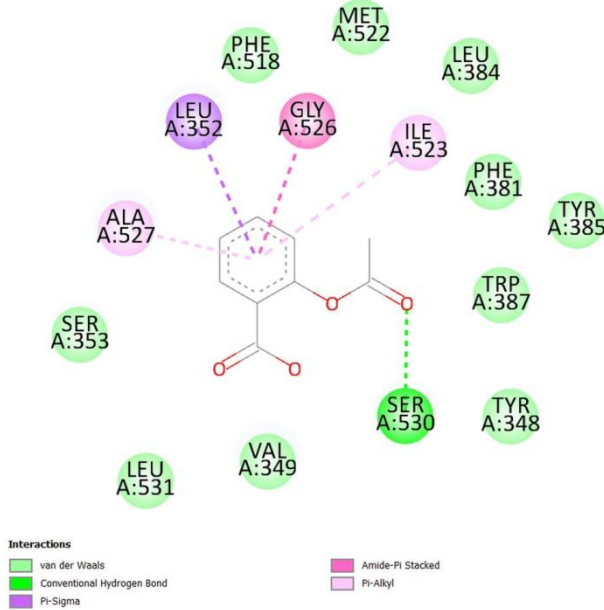
Yapı temelli polifarmakoloji yaklaşımlarında moleküler kenetlenme analizi, tek hedefli taramalara kıyasla ek zorluklar içerir. Bir molekülün birden fazla hedef proteine uyumlu olması beklenirken, tek bir hedef için optimize edilmiş ligandların diğer protein ceplerine yeterince iyi uyum sağlaması çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Buna ek olarak, hastalıkla ilişkili birçok hedef için deneysel yapı bulunmadığından homoloji modellerine başvurulması gerekmektedir. Bu modellerdeki küçük yapısal belirsizlikler dahi kenetlenme analizinin sonuçlarını anlamlı biçimde etkileyebilir. Tek hedefli taramalarda tolere edilebilen yanlış negatifler, hedef-dışı proteinlerden kaçınmanın amaçlandığı polifarmakolojik tasarımlarda ciddi bir sorun hâline gelmektedir (Weiss et al., 2018).

Buraya kadar özetlenen yapısal ve hesaplamalı sınırlılıklar tüm protein sınıfları için geçerli olmakla birlikte, enzimler söz konusu olduğunda çok daha belirgin ve yanıltıcı sonuçlar doğurabilmektedir. Bunun temel nedeni, enzimlerin yalnızca ligand bağlayan yapılar değil; aynı zamanda çok basamaklı katalitik döngüler boyunca zamanla işleyen dinamik sistemler olmasıdır.

Bu bağlamda kritik soru şudur: *Statik bir bağlanma pozunun tahmini, katalitik olarak işlev gören bir enzimin gerçek inhibisyon davranışını ne ölçüde temsil edebilir?* Bir sonraki bölümde, moleküler docking’in enzim sistemlerinde neden özellikle yanıltıcı olabildiği bu soru ekseninde ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Örnek Analiz 1: COX1 - Aspirin Örneği

Bu bölümde, ligand-protein moleküler kenetlenme sonuçlarının enzim inhibisyonu bağlamında nasıl yorumlanması gerektiğini somut bir örnek üzerinden tartışmak amacıyla, iyi tanımlanmış bir enzim-ilac çifti olan COX-1-aspirin etkileşimi ele alınmaktadır. Analiz, bilinçli olarak klasik bir moleküler kenetlenme analizi iş akışı izlenerek yürütülmüş; önce aspirinin COX-1 enziminin kovalent olarak modifiye edilmemiş yapısına karşı docking hesaplamaları gerçekleştirilmiş, ardından elde edilen bağlanma skorları ve öngörülen bağlanma cepleri bağımsız olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 1. Aspirinin COX-1 enzimi üzerindeki yerleşimi

Bu yaklaşımın amacı, kenetlenme analizinin kendisini test etmekten ziyade, bu tür sonuçların mekanizma bilgisi devreye sokulmadan nasıl yorumlanabileceğini - ve hangi noktalarda yorumların eksik veya yanıltıcı kalabileceğini - görünür kılmaktır. Dolayısıyla bu örnek, “doğru” ya da “yanlış” sonuçlardan çok, doğru sorunun sorulup sorulmadığı meselesine odaklanan didaktik bir çerçeve sunmaktadır.

COX-1 enzimi üzerinde yapılan non-kovalent kenetlenme analizlerinde aspirin, birden fazla potansiyel bağlanma cebine orta düzey bağlanma skorlarıyla yerleşmiştir ve en iyi Vina skoru -6.5 kcal/mol olarak raporlanmıştır (Bkz. üstteki şekil). Bu skorlar, sanal tarama yaklaşımlarında genellikle güçlü inhibitör adayları için beklenen değerlerin altında kalmaktadır. Buna karşın aspirinin klinik etkinliği, aktif bölgedeki Ser-530 kalıntısının kovalent asetilasyonuna dayanmaktadır. Moleküler kenetlenme analizinde bu kimyasal adım temsil edilmediğinde, aspirin sıradan bir küçük molekül gibi değerlendirilmekte ve

inhibitör potansiyeli olduğundan düşük tahmin edilmektedir. Bu örnek, kenetlenme analizi sonuçlarının mekanizma bilgisiyle birlikte yorumlanmadığında yanıltıcı olabileceğini açıkça göstermektedir.

Örnek Analiz 2: GSTP1-1 Hedeflemesinde Erken Aşama Elemenin Özgül Etkileri

Bu bölümde, enzim hedefli ilaç yeniden konumlandırma çalışmalarında sıkça başvurulmuş erken aşama eleme stratejilerinin, özellikle GSTP1-1 gibi çok bileşenli ve bağlama mekanizması klasik inhibitör paradigmasının ötesine geçen enzimlerde nasıl yanıltıcı sonuçlara yol açabileceği iki farklı ilaç etken maddesiyle olan etkileşimleri baz alınarak irdelenmektedir. Amaç, moleküler kenetlenme analizlerini eleştirmekten ziyade, bu analizlerin hangi varsayımlar altında anlamlı olduğu ve hangi durumlarda biyolojik gerçekliği temsil etmekte yetersiz kaldığı sorularını görünür kılmaktır.

Bu kapsamda, klinikte yaygın olarak kullanılan ancak GSTP1-1 için doğrudan bir inhibitör olarak tasarlanmamış iki molekül, cisplatin ve parasetamol seçilmiştir. Analizler, bilinçli olarak klasik bir sanal tarama iş akışı izlenerek yürütülmüş; her iki bileşik de GSTP1-1'in apo yapısına karşı, kovalent etkileşimler, glutatyon varlığı veya zamana bağlı kinetik süreçler hesaba katılmaksızın, moleküler kenetlenmeye tabi tutulmuştur. Böylece, erken aşama eleme sıklıkla dayandığı “saf kenetlenme skoru” yaklaşımının ne tür çıkarımlara yol açabileceği test edilmiştir.

Elde edilen sonuçlar, cisplatin için tüm potansiyel bağlanma ceplerinde son derece düşük bağlanma skorlarına (yaklaşık -1 kcal/mol) işaret etmektedir (Tablo 1). Bu tür skorlar, erken aşama eleme kriterleri uygulandığında, molekülün hedef enzimle anlamlı bir etkileşimi olmadığı şeklinde yorumlanarak hızla elenmesine yol açacaktır. Ancak cisplatin-GSTP1-1 ilişkisi, geri dönüşümlü aktif bölge bağlanmasına değil; glutatyon aracılı detoksifikasyon süreçlerine, zamana bağlı etkileşimlere ve hücresel düzeyde ilaç direnci mekanizmalarına dayanmaktadır. Dolayısıyla burada moleküler kenetlenme analizi, biyolojik olarak iyi tanımlanmış bir ilişkiyi “yok” saymakta ve erken eleme sürecinde “yanlış negatif” bir sonuç üretmektedir.

Tablo 1. GSTP1-1 üzerinde cisplatin için yapılan moleküler kenetlenme analizlerinin sonuçları.

CurPocket ID	Vina score	Cavity volume (Å ³)	Center (x, y, z)	Docking size (x, y, z)
C1	-1.3	3360	14, 12, 16	22, 35, 35
C5	-1.3	109	17, -5, 33	11, 11, 11
C4	-1.1	172	35, 13, 20	11, 11, 11
C2	-0.9	215	23, 19, 32	17, 11, 11
C3	-0.9	214	29, 6, 4	11, 11, 11

Parasetamol için elde edilen bağlanma skorları ise cisplatine kıyasla daha yüksek olmakla birlikte (yaklaşık -5 kcal/mol), yine erken aşama karar verme açısından yanıltıcı bir tablo sunmaktadır (Tablo 2). Bu skorlar, sanal tarama literatüründe sıklıkla “zayıf ama potansiyel olarak anlamlı” etkileşimler olarak raporlanabilmektedir. Oysa parasetamolün GSTP1-1 ile ilişkisi, doğrudan enzim inhibisyonu üzerinden değil; toksik metaboliti NAPQI’nin glutatyonla konjugasyonu ve hücresel detoksifikasyon kapasitesi üzerinden şekillenmektedir. Moleküler kenetlenme analizinde gözlenen bağlanma pozları, fonksiyonel bir inhibisyon mekanizmasını temsil etmemekte; yalnızca küçük ve polar bir molekülün geniş protein ceplerinde kabul edilebilir geometriler oluşturabildiğini göstermektedir.

Tablo 2. GSTP1-1 üzerinde parasetamol için yapılan moleküler kenetlenme analizlerinin sonuçları.

CurPocket ID	Vina score	Cavity volume (Å ³)	Center (x, y, z)	Docking size (x, y, z)
C1	-5.4	3360	14, 12, 16	17, 35, 35
C4	-4.9	172	35, 13, 20	17, 17, 17
C2	-4.7	215	23, 19, 32	17, 17, 17
C3	-4.7	214	29, 6, 4	17, 17, 17
C5	-4.4	109	17, -5, 33	17, 17, 17

Bu iki örnek birlikte değerlendirildiğinde, GSTP1-1 gibi enzimlerde erken aşama eleme yalnızca bağlanma skorlarına dayandırılmasının, hem biyolojik olarak kritik moleküllerin gözden kaçırılmasına hem de fonksiyonel anlam taşımayan etkileşimlerin gereğinden fazla önemsenmesine yol açabileceği açıkça görülmektedir. COX-aspirin örneğinde olduğu gibi, burada da temel sorun kenetlenme analizinin kendisinden ziyade, bu analizden neyin beklenmesi gerektiği konusundaki varsayımlardır.

Sonuç olarak, GSTP1-1 hedeflemesinde erken aşama eleme, yalnızca “bağlanma var mı?” sorusuna yanıt aradığında yetersiz kalmakta; “bu etkileşim hangi biyokimyasal bağlamda, hangi mekanizma üzerinden ve hangi zaman ölçeğinde anlamlıdır?” soruları sorulmadıkça, yeniden konumlandırma potansiyeli taşıyan ilaçların sistematik olarak elenmesine neden olabilmektedir. Bu durum, erken aşama hesaplamalı yaklaşımların sınırlarının açıkça tanımlanmasının, sonuçların doğru çerçevede yorumlanabilmesi açısından kritik olduğunu göstermektedir.

4. Sonuç

Bu bölüm, enzim hedefli ilaç yeniden konumlandırmada kullanılan yaygın in silico yaklaşımların, doğru bağlamda ele alındığında güçlü araçlar olduğunu;

ancak mutlak eleme kriterleri olarak kullanıldıklarında, değerlendirme alanını daraltabildiğini göstermektedir. Metodolojik varsayımların farkında olunması, hem biyolojik çeşitliliğin korunması hem de yeniden konumlandırma çalışmalarının verimliliği açısından kritik öneme sahiptir.

Bu bölüm boyunca ele alınan kavramsal tartışmalar ve örnek analizler, enzim hedefli ilaç yeniden konumlandırma çalışmalarında moleküler kenetlenme sonuçlarının tek başına karar verici olarak kullanılmasının ciddi metodolojik riskler barındırdığını ortaya koymaktadır. COX-1-aspirin örneği, biyolojik etkinliği kovalent ve zamana bağlı bir mekanizmaya dayanan bir ilacın, statik ve non-kovalent kenetlenme çerçevesinde değerlendirildiğinde “zayıf inhibitör” olarak sınıflandırılabilmesini açık biçimde göstermektedir. Benzer biçimde GSTP1-1 örnekleri, erken aşama elemenin yalnızca bağlanma skorlarına dayandırılması durumunda, biyolojik olarak anlamlı ancak klasik inhibitör paradigmasına uymayan etkileşimlerin sistematik olarak yanlış negatif olarak raporlanabileceğini göstermektedir. Bu durum, kenetlenme skorlarının literatürde sıklıkla bağlamından kopararak “etkinlik”, “potansiyel” veya “inhibitör olma” göstergesi gibi sunulmasının ne ölçüde yanıltıcı olabileceğini görünür kılmaktadır.

Bu çerçevede temel sorun, moleküler kenetlenme analizlerinin kendisinden ziyade, bu analizlere yüklenen beklentilerdir. Statik bağlanma pozlarının ve yaklaşık skorlama fonksiyonlarının, dinamik ve çok basamaklı katalitik döngülere sahip enzim sistemlerinde doğrudan fonksiyonel inhibisyonu temsil ettiği varsayımı, hem erken eleme süreçlerini hem de literatürdeki yorum dilini problemli hâle getirmektedir. Enzim hedefli ilaç yeniden konumlandırma çalışmalarında hesaplamalı yaklaşımlar, “bağlanma var mı?” sorusuna hızlı yanıtlar üretebilir; ancak bu yanıtlar, mekanizma, zaman ölçeği ve biyokimyasal bağlam dikkate alınmadan kullanıldığında yanıltıcı olmaya mahkûmdur. Dolayısıyla moleküler kenetlenme, karar verici bir filtre değil; hangi soruların sorulması gerektiğini işaret eden bir hipotez üretim aracı olarak değerlendirildiğinde, enzim hedefli ilaç yeniden konumlandırma çalışmalarında gerçek değerini bulacaktır.

Kaynakça

- Aqeel, I., Majid, A., Albanyan, A., & Wasfi, H. (2025). Drug repurposing targeting COVID-19 3CL protease using molecular docking and machine learning regression approaches. *Scientific Reports* 2025 15:1, 15(1), 18722-. Retrieved 14 December 2025 from <https://doi.org/10.1038/s41598-025-02773-7>
- Attia, Y. M., Ewida, H., & Ahmed, M. S. (2020). Successful stories of drug repurposing for cancer therapy in hepatocellular carcinoma. *Drug Repurposing in Cancer Therapy: Approaches and Applications*, 213–229. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819668-7.00008-7>
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20(7), 13384–13421. Retrieved 10 November 2024 from <https://doi.org/10.3390/MOLECULES200713384>
- Ferreira, R. S., Simeonov, A., Jadhav, A., Eidam, O., Mott, B. T., Keiser, M. J., ... Shoichet, B. K. (2010). Complementarity between a docking and a high-throughput screen in discovering new cruzain inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(13), 4891–4905. Retrieved 14 December 2025 from https://doi.org/10.1021/JM100488W/SUPPL_FILE/JM100488W_SI_001.PDF
- Nossier, E. S., Anwar, M. M., & El-Zahabi, M. A. (2025). Recent advances in drug repositioning and rediscovery for different therapeutic activities utilizing updated technological approaches. *Molecular Diversity* 2025, 1–28. Retrieved 14 December 2025 from <https://doi.org/10.1007/S11030-025-11248-W>
- Pesaresi, A. (2023). Mixed and non-competitive enzyme inhibition: underlying mechanisms and mechanistic irrelevance of the formal two-site model. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 38(1). Retrieved 14 December 2025 from <https://doi.org/10.1080/14756366.2023.2245168>
- Poli, G., Martinelli, A., & Tuccinardi, T. (2016). Reliability analysis and optimization of the consensus docking approach for the development of virtual screening studies. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31, 167–173. Retrieved 15 December 2025 from <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1193736>
- Pollastri, M. P., & Campbell, R. K. (2011). Target repurposing for neglected diseases. *Future Medicinal Chemistry*, 3(10), 1307–1315. Retrieved from <https://doi.org/10.4155/FMC.11.92>

- Srinivasan, B. (2023). A guide to enzyme kinetics in early drug discovery. *The FEBS Journal*, 290(9), 2292–2305. Retrieved 14 December 2025 from <https://doi.org/10.1111/FEBS.16404>
- Stahl, M., & Rarey, M. (2001). Detailed analysis of scoring functions for virtual screening. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(7), 1035–1042. Retrieved 14 December 2025 from <https://doi.org/10.1021/JM0003992>
- Strelow, J., Dewe, W., Iversen, P. W., Brooks, H. B., Radding, J. A., McGee, J., & Weidner, J. (2012). Mechanism of Action Assays for Enzymes. *Assay Guidance Manual*. Retrieved 14 December 2025 from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92001/>
- Weiss, D. R., Karpiak, J., Huang, X. P., Sassano, M. F., Lyu, J., Roth, B. L., & Shoichet, B. K. (2018). Selectivity Challenges in Docking Screens for GPCR Targets and Antitargets. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(15), 6830–6845. Retrieved 14 December 2025 from https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.8B00718/SUPPL_FILE/JM8B00718_SI_006.PDB
- Whitty, A., & Gelb, M. H. (2010). Critical challenges and emerging paradigms in drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology*, 14(4), 437. Retrieved 14 December 2025 from <https://doi.org/10.1016/J.CBPA.2010.06.178>

BÖLÜM 21

Gıda Kaynaklı İntoksikasyonlar: Botulizm

Nesrin Çakıcı¹ & * Meltem Aşık²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Çanakkale, Türkiye. ORCID: 0000-0001-8662-7215.

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Gıda Güvenliği ve Kalitesi Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye. ORCID: 0009-0000-4727-2781

GİRİŞ

Gıda güvenliği, halk sağlığının korunmasında temel bir rol oynamaktadır. Gıda kaynaklı hastalıkların önlenmesi, gıda güvenliği uygulamalarının başlıca amaçları arasında yer alır. Gıda güvenliğinin yeterli düzeyde sağlanamadığı durumlarda ortaya çıkan hastalıklar, bu alanın halk sağlığı açısından taşıdığı önemi açıkça göstermektedir. Gıda kaynaklı hastalıklar, beslenme biliminin temel ilgi alanlarından biri olup halk sağlığı açısından önemli bir sorundur. Kontamine gıda ürünlerinin tüketimi sonucu ortaya çıkan ve küresel ölçekte önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan patolojilerdir.

Bakteriyel kaynaklı gıda hastalıkları, etki mekanizmalarına göre enfeksiyon ve intoksikasyon şeklinde ayrılrsa da, güncel literatürde toksikoenfeksiyonlar da dahil edilerek üç kategoride incelenir. Gıda kaynaklı enfeksiyonlar, hastalığa neden olan zararlı bakterilerin gıdalar aracılığıyla canlı olarak vücuda alınması sonucu ortaya çıkar. Bakteri, vücutta yerleşip çoğalarak hastalığa yol açar. Gıda kaynaklı toksikoenfeksiyonlarda, canlı bakteriler gıdalarla birlikte vücuda alınır; ancak hastalık, bu bakterilerin bağırsakta toksin üretmesi veya sporlanması sonucunda ortaya çıkar. Gıda intoksikasyonlarında (zehirlenmelerinde) hastalık, bakterinin kendisinden değil, gıda içerisinde önceden üretilmiş toksinlerden kaynaklanır; toksin içeren gıdanın tüketilmesiyle zehirlenme meydana gelir. Gıda intoksikasyonları arasında, *Clostridium botulinum* tarafından üretilen nörotoksinlerin neden olduğu botulizm, yüksek ölüm oranı ve ciddi nöroparalitik sonuçları ile öne çıkmaktadır.

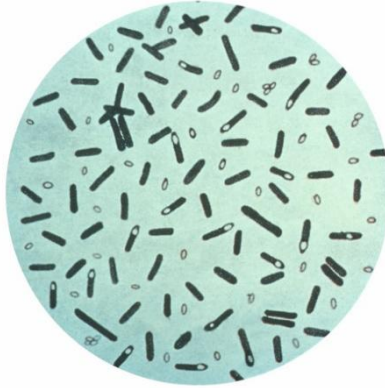
Botulizm özellikle yetersiz ısıtma işlemine maruz kalmış, hermetik olarak kapatılmış ve düşük asitli ($\text{pH} > 4.5$) ev yapımı konservelerin tüketimi ile yakından ilişkilidir. Klinik olarak sendrom, simetrik ve aşağı yönlü ilerleyen flasid paralizi (gevşek felç) ile karakterize olup, solunum kaslarının paralizisi sonucu fatal seyredebilen acil bir tıbbi durumdur.

Clostridium botulinum

Botulizm etkeni olan *C. botulinum*, toprakta yaygın olarak bulunan, Gram-pozitif, spor oluşturan ve zorunlu anaerob bir bakteridir. *C. botulinum* için en yaygın hareketlilik yapısı kamçıdır. Bu yapı *C. botulinum*'un tüm suşlarında bulunmasa da çoğu peritrik kamçı üretir (Paul ve ark., 2017). Etiyolojik açıdan incelendiğinde, *C. botulinum* antijenik özelliklerine göre A'dan G'ye kadar 7 farklı tipte (A, B, C, D, E, F ve G) nörotoksin üretmektedir. Ancak insanlarda botulizme en sık neden olan tipler A, B, E ve nadiren F tipleridir. Botulinum nörotoksinleri (BoNT), bilinen en güçlü biyolojik zehirler arasında yer alır ve sinir-kas kavşağında asetilkolin salınımını bloke ederek flasid paraliziye (gevşek felç) yol açar. *C. botulinum*, nörotoksini yalnızca anaerobik bir ortamda gerçekleştirebilen spor oluşumu sırasında üretebilir.

C. botulinum bir toprak bakterisidir. Sporları çoğu ortamda hayatta kalabilir ve öldürülmesi çok zordur. Deniz seviyesinde kaynar suyun sıcaklığına dayanabilmektedirler, bu nedenle birçok gıda, sporları öldürmek için yeterli olan daha yüksek sıcaklıklara ulaşan basınçlı kaynatma ile konserve edilmektedir. Bu bakteri doğada yaygın olarak bulunmakta ve tüm gıda yüzeylerinde mevcut olduğu varsayılabilir. Optimum büyüme sıcaklığı mezofilik aralıktadır. Spor formunda, düşük asitli gıdalarda hayatta kalabilen ve toksin üretebilen ısıya dayanıklı bir patojendir. Toksin sinir sistemine saldırır ve yaklaşık 75 ng'lık bir dozda bir yetişkini öldürebilmektedir. Botulinum toksini, gıdayı 100 °C'de 10 dakika tutarak yok edilebilir. Ancak, güçlü etkisi nedeniyle, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından tarafından bir kontrol yöntemi olarak önerilmemektedir (CDC, 2025) .

Bakterinin vejetatif formları ısıl işleme karşı duyarlı olsa da, sporları çevresel koşullara ve ısıya son derece dirençlidir. Sporların bu dirençli yapısı, sterilizasyon normlarına tam uyulmayan konserve gıdalarda bakterinin yeniden çoğalması ve ölümcül toksinleri üretmesi riskini doğurarak hastalığın patogenezinde kilit rol oynamaktadır.



Clostridium botulinum

Clostridium botulinum tarafından üretilen Botulinum toksini, bilinen en güçlü biyolojik toksinlerden biri olup, ekzotoksin niteliği taşımaktadır. Isıl dayanıklılık açısından değerlendirildiğinde, botulinum toksininin termolabil bir yapıya sahip olduğu görülmektedir. Buna göre, uygun sıcaklık ve süre kombinasyonları uygulandığında toksin inaktive edilebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2018) tarafından bildirilen verilere göre, toksinin etkisiz hale getirilebilmesi için 79 °C'de en az 20 dakika veya 85 °C'de en az 5 dakika süreyle ısıl işlem uygulanması gerekmektedir. Bu durum, özellikle ev koşullarında yapılan konserveelerde yeterli ısıl işlemin hayati önem taşıdığını göstermektedir. Klinik açıdan botulinum toksini, güçlü bir nörotoksik etkiye sahiptir. Sinir-kas iletimini bloke ederek flasid paraliziye yol açmakta ve tedavi edilmediği takdirde ciddi solunum yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir. Tedavi edilmeyen botulizm

vakalarında mortalite oranı %30 ile %65 arasında değişmektedir. Bu yüksek ölüm oranı, erken tanı ve antitoksin tedavisinin önemini vurgulamaktadır.

Gıda kaynaklı botulizm açısından risk oluşturan gıdalar değerlendirildiğinde, özellikle düşük asitli ev konservelerinin ön planda olduğu görülmektedir. Yetersiz sterilizasyon uygulanmış sebzeler (mısır, taze fasulye, bezelye, bamya, pancar, ıspanak ve kuşkonmaz gibi) anaerobik ortamda *C. botulinum* sporlarının çimlenmesine ve toksin üretimine uygun koşullar sağlamaktadır. Bunun yanı sıra etli konserveler, balık ve balık bazlı ürünler ile koruyucu katkı maddeleri (nitrit, yeterli tuz) eklenmemiş veya yetersiz kürlenmiş işlenmiş et ürünleri de önemli risk grupları arasında yer almaktadır. *Clostridium botulinum* tarafından üretilen botulinum toksininin biyolojik özellikleri, klinik etkileri ve gıda güvenliği açısından oluşturduğu riskler Tablo 1. gösterilmiştir.

Tablo 1. *Clostridium botulinum* Toksininin Özellikleri ve Risk Profili (WHO, 2018)

Botulinum	Risk Profili
Toksisite Potansiyeli	Bilinen en güçlü biyolojik toksindir (Ekzotoksin). Teorik olarak 1 gramı, 10 milyon insanı öldürebilecek letaliteye sahiptir.
Termal Stabilité (Isı Direnci)	Toksin termolabil (ısıya duyarlı) yapıdadır. İnaktivasyonu için gereken ısı işlem normları: • 79°C'de en az 20 dakika • 85°C'de en az 5 dakika
Klinik Etki ve Prognoz	Nörotoksik etkilidir. Tedavi edilmeyen vakalarda ölüm oranı (mortalite) %30 – %65 aralığında değişmektedir.
Risk Oluşturan Gıdalar	1. Düşük Asitli Ev Konserveleri: Mısır, taze fasulye, bezelye, bamya, pancar, ıspanak, kuşkonmaz vb. 2. Hayvansal Ürünler: Etli konserveler, balık ve balık bazlı ürünler. 3. İşlenmiş Etler: Koruyucu katkı maddesi (nitrit/tuz vb.) ilave edilmemiş veya yetersiz kürlenmiş et ve balık ürünleri.

BOTULİZM

Botulizm terimi, ilk kez Alman araştırmacı Justinus Kerner tarafından, sosis (Latince: *botulus*) kaynaklı gıda zehirlenmelerine atıfta bulunularak literatüre kazandırılmıştır. Aynı dönemde Rus hekimler tarafından balık kaynaklı benzer intoksikasyonlar tanımlanmış olsa da, hastalığın mikrobiyolojik karakterizasyonu 1897 yılında Emile van Ermengem tarafından gerçekleştirilmiştir. Van Ermengem, *C. botulinum*'u izole ederek, bakteriyel ekzotoksinin kas güçsüzlüğü ve felç ile karakterize patojenik mekanizmasını bilimsel olarak kanıtlamıştır (Van Ermengem, 1979; Ting ve Freiman, 2004).

Gıda kaynaklı botulizm, dünya genelinde en yaygın görülen botulizm formudur. Vakalar genellikle, *C. botulinum* sporları ile kontamine olmuş, yetersiz ısı işlem görmüş ve toksin üretimi için uygun koşullarda saklanmış gıdaların

tüketilmesiyle ortaya çıkmaktadır. Vakaların büyük çoğunluğu, evde hazırlanan düşük asitli (pH>4.5) sebze, meyve, et ve balık konserveleri ile ilişkilidir. Amerika'da yapılan çalışmalarda, vakaların %72'sinin ev yapımı konservelerden kaynaklandığı bildirilmiştir. Benzer şekilde Türkiye'de de rapor edilen salgınların önemli bir kısmı ev yapımı fasulye, biber, mantar, domates konservesi/salçası ve hatta süzme yoğurt gibi ürünlerle bağlantılıdır. Fırınlanmış patates, sote soğan ve kıyılmış sarımsak gibi alışılmışın dışında gıdalar da botulizm kaynağı olabilmektedir. Ayrıca, balın bir yaşından küçük bebeklerde görülen infant botulizminin bir kaynağı olduğu bilinmektedir.

Özellikle pH değeri 4.6'nın üzerinde olan düşük asitli gıdaların (sebze, et ve balık ürünleri) ev koşullarında, yetersiz sıcaklık ve sürede ısıtılma tabii tutularak hermetik olarak kapatılması, sporların hayatta kalması ve toksin üretimi için kritik bir risk faktörü oluşturmaktadır. Bu durum, beslenme alışkanlıkları ve geleneksel gıda muhafaza yöntemlerinin, gıda güvenliği prensipleriyle entegre edilmediğinde bir halk sağlığı tehdidine dönüşebileceğinin en somut örneklerinden biridir.

Botulizm tiplerinin coğrafi dağılımı, toprakta bulunan spor tiplerini yansıtmaktadır. Örneğin ABD'nin batısında tip A botulizmi daha sık görülürken, doğusunda tip B daha yaygındır. Benzer şekilde, Alaska yerlileri arasında görülen vakalarda, sıklıkla fermente edilen balık ürünleri nedeniyle en çok E tipi toksin saptanmaktadır. Farklı coğrafyalardaki beslenme alışkanlıkları da vaka tiplerini etkilemektedir. Çin'de bildirilen en sık kaynak ev yapımı fermente bezelyedir, Avrupa'da et ve balık konserveleri öne çıkarken, Amerika'da sebze konserveleri daha yaygın bir kaynak olarak görülmektedir. Vaka görülme sıklığı da ülkeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre Gürcistan, dünyada gıda kaynaklı botulizmin en sık görüldüğü ülke olarak rapor edilmiştir. Polonya ve İtalya gibi diğer ülkelerde ise vaka sayıları daha düşüktür (Semenko ve ark., 2021, Krzowska-Firych ve ark., 2020).

PATOGENEZ

Clostridium botulinum tarafından sentezlenen botulinum nörotoksini (BoNT), bilinen en güçlü ekzotoksinlerden biridir. Gıda kaynaklı botulizm, gıdada önceden üretilmiş botulinum nörotoksininin sindirim sistemi yoluyla alınması sonucu oluşmaktadır. İnsanlar için letal dozu yaklaşık 0.1 mg olduğu tahmin edilen bu toksin, sindirim sistemi yoluyla emilerek sinir sistemini hedef alır. Hastalığın ortaya çıkması; bakterinin uygun koşullarda gıda üzerinde çoğalarak toksin üretmesine ve bu toksinli gıdanın tüketilmesine bağlıdır (Poxton, 2006).

Botulizmin temel patogenezi, botulinum nörotoksininin periferik kolinerjik sinapslarda asetilkolin (ACh) salınımını geri döndürülemez bir şekilde engellemesine dayanır. Nörotransmitter olan asetilkolinin salınımının durdurulması, sinir-kas iletimini bloke ederek gevşek felç (flasid paralizi) tablosuna yol açmaktadır. (Rossetto ve ark., 2020).

Botulizm, insandan insana bulaşan doğrudan temaslı bir enfeksiyon değil, genellikle *C. botulinum* sporları ile kontamine gıdalarda üretilen nörotoksinin ağızdan yutularak sindirim sistemine girmesi gelişen bir intoksikasyon tablosudur. İnsan patolojisinde ağırlıklı olarak Tip A, B ve E toksinleri rol oynarken, hayvanlarda Tip C ve D daha yaygındır ve zoonotik geçişler nadirdir (Shapiro ve ark., 1998). Ancak hastalığın klinik seyri konakçının fizyolojik durumuna göre varyasyon gösterebilmektedir. Özellikle bağırsak mikrobiyotasının henüz gelişmemiş olduğu 1 yaş altı bebeklerde, bal veya mısır şurubu kaynaklı sporların yutulması ve bağırsakta kolonize olarak *in vivo* toksin üretmesi sonucu "İnfant Botulizmi" gelişmektedir. Benzer bir patogeneze, uzun süreli antibiyotik kullanımı veya cerrahi müdahaleler sonucu bağırsak florası disbiyozise uğramış yetişkinlerde "Erişkin İntestinal Toksemisi" şeklinde görülebilmektedir (Poxton, 2006).

KLİNİK BULGULAR

Toksin alımından sonra belirtilerin ortaya çıkması genellikle 12 ila 72 saat sürer, ancak bu süre alınan toksin miktarına bağlı olarak 2 saat ile 8 gün arasında değişebilir. Eğer inkübasyon süresi 24 saatten az ise, kişi daha ciddi bir şekilde hastalanır ve ölüm daha muhtemeldir. Bu sebeple kuluçka süresinin kısalığı, genellikle hastalığın şiddetinin daha fazla olacağının bir göstergesidir. Toksinin etkisi ilk olarak baş ve boyun bölgesindeki sinirlerde görülür (Shapiro ve ark., 1998).

Hastalık, başlangıç evresinde bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlarla ortaya çıkmaktadır. Bu tabloyu takiben gelişen nörolojik başlangıç aşamasında, iki taraflı ve simetrik kranial sinir tutulumuna bağlı olarak çift görme (diplopi), bulanık görme, göz kapağı düşüklüğü (pitoz) ve göz bebeklerinde genişleme (midriyazis) gözlenir. Sürecin devamında felç tablosu, baştan başlayarak aşağıya doğru simetrik bir şekilde (desendan paralizi) ilerler; bu aşamada konuşma (dizartri) ve yutma (disfaji) güclüğü gibi bulber kas tutulumu bulguları tabloya eklenir. İleri evrede felcin kollara, gövdeye ve bacaklara yayılmasıyla birlikte, solunum kaslarının paralizisi sonucu gelişen solunum yetmezliği en kritik komplikasyonu oluşturur. Tüm bu süreç boyunca hastanın bilincinin açık olması ve tabloya genellikle ateşin eşlik etmemesi, ayırıcı tanı açısından belirleyici bir özellik taşır. Müdahale edilmeyen vakalarda tablo, solunum kaslarının felci ve solunum yetmezliğine bağlı ölümle sonuçlanabilir (Shapiro ve ark., 1998).

Botulizmin otopsi bulguları arasında tüm organlarda ve özellikle merkezi sinir sisteminde kanamalar, karaciğer ve böbreklerde dejeneratif değişiklikler bulunmaktadır. Genel olarak gıda zehirlenmelerinin tanısında neden bilinmiyorsa aerobik ve anaerobik kültürlerin alınması, yaymaların gram ile boyanması ve rutin toksikolojik incelemeler için şüpheli gıdaların gönderilmesi gerekmektedir. Tedavide seçilecek antibiyotik penisilindir. Ancak önceden oluşmuş toksin, hastalığa neden olduğunda yararı sınırlıdır (Beyaztaş ve ark., 2004).

Gıda kaynaklı hastalıkların çok az bir kısmı kayıtlara geçmekte olup, gerçek vaka sayılarının rapor edilenlerin %10'undan bile az olduğu tahmin edilmektedir. Buna rağmen botulizm, düşük vaka sayısına karşın yüksek ölüm oranı nedeniyle özel bir öneme sahiptir. Yoğun bakım ve solunum desteği olanaklarının gelişmesinden önce botulizm vakalarında ölüm oranı %60'ları aşmaktaydı. Günümüzde bu oran %7-10 seviyelerine düşmüş olsa da, 60 yaş üzerindeki hastalarda iki katına çıkabilmektedir. Tıbbi olanaklardaki gelişmelere rağmen ölüm oranının %50-65'lere ulaşabildiği de belirtilmektedir (Horowitz ve Zane, 2005). *Clostridium* türleri ve bazı karakteristik özellikleri Tablo 2. de verilmiştir.

Tablo 2. *Clostridium* türleri ve karakteristik özellikleri (FDA, 2012, Adams ve Moss, 2008).

Karakteristik özellikleri	<i>C. perfringens</i> (Tip A)	<i>C. botulinum</i> (Proteolitik Tip ABF)	<i>C. botulinum</i> (Non-proteolitik Tip BEF)
İnkübasyon Periyodu	6 - 24 saat	2 saat - günlerce	2 saat - günlerce
Hastalık Süresi	12 - 24 saat	Birkaç gün / ay	Birkaç gün / ay
En Yaygın Semptomlar	İshal, şiddetli karın ağrısı	Bulantı, kusma, görme bozukluğu, çift görme, baş dönmesi, yutma zorluğu	Bulantı, kusma, görme bozukluğu, çift görme, baş dönmesi, yutma zorluğu
Az Yaygın Semptomlar	Bulantı	Karın ağrısı, kramplar, idrar tutamama, kabızlık	Karın ağrısı, kramplar, idrar tutamama, kabızlık
Sorumlu Gıdalar	Et yemekleri	Konserve	Konserve
Toksin Oluşumu (Gıdada)	Yok (-)	Var (+)	Var (+)
Toksin Oluşumu (Bağırsakta)	Var (+)	Sadece çocuklarda	Sadece çocuklarda
Isıl Direnç (100°C'de)			
Etken (Bakteri/Spor)	Dayanıklı (+)	Değişken (+ / -)	Değişken (+ / -)
Toksin	Dayanıksız (-)	Dayanıksız (-)	Dayanıksız (-)
Oksijen Gereksinimi	Anaerob	Anaerob	Anaerob
Gelişim Sıcaklığı	10 - 50 °C	10 - 50 °C	3,3 - 45 °C
Optimum Sıcaklık	45 °C	35 °C	30 - 35 °C
Minimum pH	5,0	4,5	4,5
Minimum Su Aktivitesi	0,93	0,93	0,94

Konserve Gıdalar ve Botulizm Riski

Konserveleme, gıdaların raf ömrünü uzatmak için kullanılan en eski ve en yaygın gıda muhafaza yöntemlerinden biridir. Bu işlem, gıdanın ısıtılarak içindeki mikroorganizmaların öldürülmesini ve ardından hava almayacak şekilde hermetik olarak kapatılarak yeniden kontaminasyonunun önlenmesini hedefler. Ancak bu süreç, *C. botulinum* için ideal bir üreme ortamı da yaratabilir.

Konserveleme işleminin ilk adımı olan ısıtma işlemi, ortamdaki oksijeni uzaklaştırarak *C. botulinum*'un gelişimi için zorunlu olan anaerobik (oksijensiz) koşulları oluşturur. Eğer uygulanan ısıtma işlemi, bakterinin ısıya son derece dayanıklı olan sporlarını yok etmede yetersiz kalırsa, bu sporlar hayatta kalır. Gıda soğuduktan sonra, oksijensiz ve besin açısından zengin bu ortamda sporlar çimlenerek vejetatif forma geçer, çoğalır ve ölümcül nörotoksini üretir. Bu nedenle yetersiz ısıtma işlemi görmüş konserve gıdalar, botulizm için birincil risk kaynağıdır.

C. botulinum'un sporları kaynatmaya (100°C) dirençlidir ve yok etmek için 121°C (otoklav/düdüklü tencere) sıcaklık gerekir. Ancak bakteri bir kez üreyip toksin ürettiyse, oluşan bu toksin ısıya dayanıksızdır ve kaynatılarak (85°C/5 dk) yok edilebilir. Bu nedenle ev konservelerinin tüketilmeden önce en az 10-15 dakika kaynatılması, var olabilecek toksini parçalamak için hayati bir son güvenlik önleimidir (WHO, 2018)



Resim. Farklı içerikli konserve çeşitleri

Ev Tipi ve Endüstriyel Konservecilik Arasındaki Farklar

Botulizm vakalarının çoğunluğu, evde hazırlanan konservelelerden kaynaklanmaktadır. Bunun temel nedeni, endüstriyel ve ev tipi konservecilik arasındaki teknolojik ve kontrol farklılıklarıdır:

- I. **Isıl İşlem Kontrolü:** Endüstriyel üretimde, özellikle düşük asitli gıdalar için sıcaklık ve süre parametreleri bilimsel olarak hesaplanır ve sporların imhası için gerekli olan 121°C gibi sıcaklıklara ulaşabilen basınçlı otoklavlar kullanılır. Ev koşullarında ise genellikle normal kaynatma (100°C) işlemi uygulanır ki bu sıcaklık, sporları öldürmek için yetersizdir. Sporların imhası için evlerde mutlaka basınçlı pişiricilerin (düdüklü tencere) kullanılması gerekmektedir.
- II. **pH Kontrolü:** Ticari işletmelerde, gıdanın pH değeri kritik bir kontrol noktası olarak sürekli ölçülür. Gerekirse sitrik asit gibi asitlik düzenleyiciler eklenerek pH'nın *C. botulinum*'un gelişimini engelleyen 4.6'nın altına düşürülmesi sağlanır. Ev üretiminde ise bu kontrol genellikle yapılmaz.
- III. **Hijyen ve Standartlar:** Endüstriyel üretim, HACCP (Kritik Kontrol Noktalarında Tehlike Analizi) gibi gıda güvenliği yönetim sistemleri çerçevesinde, hijyenik koşullar altında ve standart reçetelerle yapılır. Ev koşullarında ise bu standartları sağlamak daha zordur.

Evde güvenli konserve yapımı için uygulanması gereken ısı işlem, besinin asitlik durumuna göre farklılık göstermektedir. Meyve ve domates gibi asitliği yüksek besinler için yarım kiloluk kavanozların 15, bir kilolukların ise 20 dakika kaynatılması önerilmektedir. Buna karşın, sebze ve et gibi asitliği düşük olan ve *Clostridium botulinum* riski taşıyan besinlerin ise mutlaka 115°C'de 20-25 dakika süreyle ısı işleme tabi tutulması gerekmektedir (Bilici vd., 2008).

Vaka Örnekleri

Gıda kaynaklı botulizm, tarihsel olarak düşük asitli sebzelerin ev koşullarında yetersiz sterilizasyonu ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, son beş yıla ait epidemiyolojik veriler risk profilinin endüstriyel olmayan ticari işletmeleri ve değişen tüketici alışkanlıklarını da kapsayacak şekilde genişlediğini ortaya koymaktadır.

Yakın tarihli literatür incelendiğinde, özellikle Eylül 2023'te Fransa'nın Bordeaux kentinde meydana gelen ve bir kişinin ölümü, 15 kişinin yoğun bakıma alınmasıyla sonuçlanan salgın, gıda güvenliği disiplini açısından çarpıcı bir vaka örneği teşkil etmektedir. Söz konusu vakada, bir restoran işletmesi tarafından "ev yapımı (artisan)" etiketiyle sunulan konserve sardalyaların botulizm (Tip B) salgınına yol açtığı rapor edilmiştir. Yapılan incelemelerde, işletmecinin konserveleleri açtığında bazılarında kötü koku hissettiği ve imha ettiği, ancak

"görünüşü sağlam" olanları servis ettiği belirtilmiştir (Santé Publique France, 2023). Bu vaka, akademik literatürde sıklıkla vurgulanan "Duyusal analiz (koklama/gözlem), *C. botulinum* toksininin tespiti için güvenilir bir yöntem değildir" tezini doğrulamaktadır. Toksin, gıdanın tadını ve rengini her zaman değiştirmeyebilir; bu nedenle duyusal kontrolden ziyade proses kontrolü (ısıtma işlemi) esastır.

Ayrıca, COVID-19 pandemisi ve sonrasındaki ekonomik dalgalanmalar, Türkiye ve dünyada hane halkının gıda güvenliğini sağlama refleksini değiştirmiştir. Evde ekmek yapımı ile başlayan süreç, ev konserveciliğine olan ilgiyi arttırmış; ancak düdüklü tencere kullanımı ve konserveleme konusundaki bilgi eksikliği gözlemlenmiştir. Türkiye epidemiyolojisi incelendiğinde, botulizm vakalarının etiyolojisinde coğrafi ve kültürel beslenme alışkanlıklarının belirleyici olduğu görülmektedir.

Ulusal literatürde yer alan vakalarda, zehirlenmelerin %80'inden fazlasının ev yapımı sebze konservelerinden kaynaklandığını ve taze fasulye konservesinin en sık karşılaşılan vektör olduğunu ortaya koymaktadır (Ergönül ve ark., 2016). Özellikle kırsal bölgelerde fasulye ve menemenlik sos gibi ürünlerin hazırlanmasında, sporların inaktivasyonu için elzem olan 120°C sıcaklığa ulaşamayan geleneksel "kazan kaynatma" (basıncsız ısıtma işlemi) yönteminin kullanımı yaygındır. Düşük asitli (pH > 4.6) gıdalar için yetersiz kalan bu geleneksel ısıtma işlemi, sporların 100°C'de canlılığını korumasına ve saklama sürecinde ölümcül toksin üretmesine zemin hazırlamaktadır (Çetin & Şahin, 2021).

Sivas merkezli bir vakada, ev yapımı fasulye konservesi tüketen bir ailede gelişen ölümcül tablo, konservenin tüketilmeden önce kaynatılmaması (direkt salata/meze olarak tüketimi) hatasıyla ilişkilendirilmiştir. Ancak literatürde ender görülen bir kaynak olarak "Süzme Yoğurt" (Kese Yoğurdu) kaynaklı vakaların da bulunduğu bildirilmiştir (Külah ve ark., 2009). Normal şartlarda asidik olan yoğurdun, uygunsuz koşullarda deri tulumlarda saklanması sonucu pH dengesinin bozulması ve fungal aktiviteyle birlikte *C. botulinum* üremesine olanak tanıdığı hipotezi, Türkiye'ye özgü bir gıda güvenliği riski olarak literatürde yerini almıştır.

Halk Sağlığı Temelli Önleyici Stratejiler

Sürdürülebilir bir halk sağlığı modeli, gıda güvenliği parametrelerinin endüstriyel ve bireysel düzeyde etkin bir şekilde sağlanması esasına dayanır. Özellikle geleneksel ev konserveciliği gibi standardizasyonun düşük olduğu üretim süreçleri, botulizm riskini artıran birincil faktörler arasında yer almakta olup; tüketicilerin sterilizasyon normları, saklama koşulları ve ambalajlardaki "bombaj" gibi bozulma indikatörleri konusunda basın-yayın organları aracılığıyla bilinçlendirilmesi hayati önem taşımaktadır (Beyaztaş ve ark., 2004).

Endüstriyel ölçekte risk yönetimi, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından zorunlu kılınan ve "tarladan çatala" gıda zincirinin her aşamasında mikrobiyolojik tehlikelerin analizini sağlayan HACCP (Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları) protokolleri ile sistematize edilmiştir (FDA, 2012). Bu protokoller çerçevesinde botulizm profilaksisinin teknik temeli; ısıya dirençli sporların eliminasyonu için gıdaların basınç altında 120°C'de en az 30 dakika işlenmesi veya termolabil (ısıya duyarlı) nörotoksinin inaktivasyonu için tüketim öncesi 80°C'de en az 20 dakika ısıtılmasına tabi tutulması prensibine dayanır (WHO, 2018).

C. botulinum sporlarının doğada çok yaygın bulunması nedeniyle, korunma stratejileri sporları tamamen yok etmekten ziyade; 'Engel (Hurdle) Teknolojisi' yaklaşımıyla sporların çimlenmesini ve toksin üretimini engellemeye odaklanmalıdır. Bu bağlamda; pH seviyesinin 4.6'nın altına düşürülmesi (asidifikasyon), su aktivitesinin 0.93'ün altına çekilmesi, işlenmiş etlerde nitrit kullanımı ve soğuk zincir (+4°C altı) uygulamaları temel fizikokimyasal bariyerleri oluşturur. Tüketici düzeyinde ise risk yönetimi; sızıntı yapan veya bombaj yapmış konservelelerin imhası, folyo içinde pişirilip bekletilen patatesler ve yağda saklanan sarımsak gibi anaerobik ortam yaratan riskli uygulamalardan kaçınılması ile sağlanır. En kritik son savunma hattı ise, ev yapımı konservelelerin tüketilmeden önce en az 10-15 dakika kaynatılarak olası toksinin termal inaktivasyonunun sağlanmasıdır.

SONUÇ

Gıda güvenliği disiplini içerisinde, *Clostridium botulinum* kaynaklı botulizm, en tehlikeli gıda intoksikasyonlarından biri olarak bilinmektedir. İncelenen literatür ve vaka analizleri, botulizmin yalnızca tıbbi bir acil durum olmadığını, önlenebilir bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymaktadır. Bulgular neticesinde en büyük riskin endüstriyel üretimden ziyade, standardizasyonun sağlanamadığı ev tipi konservecilik alışkanlığında yer aldığı görülmektedir. Sporların yok edilmesi için gereken 121°C sıcaklığa ancak basınçlı pişiricilerle ulaşılabilmesi, geleneksel yöntemlerin modern gıda güvenliği bilimiyle güncellenmesi gerekliliğini zorunlu kılmaktadır. Botulizmle mücadelede en iyi yöntemin, multidisipliner bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir.

Bu bağlamda *C. botulinum* intoksikasyonunun önlenmesi için; konserve gıdalara yeterli sıcaklık uygulanmalı ve şüpheli konserveleler imha edilmelidir. Anaerobik bölümlere sahip gıdalar *C. botulinum* gelişmesini önleyecek şekilde pH, tuz, kimyasal ve diğer antimikrobiyal uygulamalarla korunmalıdır. Gıdalar düşük sıcaklıklarda saklanmalı ve pH 4.5'in altına düşürülmelidir. İşletme ve personel hijyeni sağlanmalıdır. Halk bilinçlendirilmeli ve konservecilik konusunda eğitimler planlanmalıdır.

KAYNAKÇA

- Adams, M. R., Moss, M. O. (2008). *Food Microbiology* (3rd ed.). Royal Society of Chemistry.
- Beyaztaş, F. Y., Çelik, M., & Elaldı, N. (2004). Ev yapımı konserve fasulye ile gelişen ölümcül botulizm olgusu [Fatal food-borne botulism caused by home-canned bean case report]. *Türkiye Klinikleri Journal of Forensic Medicine*, 1(2), 93–96.
- Bilici, S., Uyar, M. F., Beyhan, Y., & Sağlam, F. (2008). Besin zehirlenmeleri, nedenleri ve korunma yolları (Sağlık Bakanlığı Yayın No: 727). T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "Prevent Botulism". <https://www.cdc.gov/botulism/prevention/index.html>. Erişim Tarihi: 13.12.2025
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021, April 21). Botulism prevention.
- Çetin, O., & Şahin, S. (2021). Evaluation of food safety knowledge and practices regarding home canning in Turkey during the COVID-19 pandemic. *Food Control*, 125, 108036.
- Ekmekçi, D. H., Özerol, D. İ. H., & Yılmaz, D. H. (1998). Botulizm. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 5(1), 87–96.
- Ergönül, Ö., Çelikbaş, A. K., Tezer-Tekçe, Y., & Dokuzoğuz, B. (2016). Analysis of botulism cases in Turkey. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 50(1), 162–168.
- Food and Drug Administration. (FDA). 2012. *Bad Bug Book: Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook* (2nd ed.). U.S. Food and Drug Administration.
- Horowitz, B. Zane. 2005. Botulinum Toxin. *Critical Care Clinics*, Volume 21, Issue 4, 825 – 839.
- Krzowska-Firych, J., Mikłaszewska, A., & Tomasiewicz, K. (2020). Foodborne botulism in eastern Poland: a hospital-based retrospective study and epidemiological data review. *International Journal of Food Properties*, 23(1), 609-615.
- Külah, C., Gündüz, T., & Yılmaz, G. (2009). Foodborne botulism in Turkey: A retrospective analysis of 60 cases. *Journal of Infection in Developing Countries*, 3(10), 782–787.
- Paul CJ, Twine SM, Tam KJ, Mullen JA, Kelly JF, Austin JW, Logan SM. Flagellin diversity in *Clostridium botulinum* groups I and II: a new strategy for strain identification. *Appl Environ Microbiol*. 2017 May;73(9):2963-75.
- Poxton, I. R. (2006). *Clostridia*. S. H. Gillespie & P. M. Hawkey (Ed.), *Principles and practice of clinical bacteriology* (2. bs., ss. 47-58) içinde. John Wiley & Sons.

- Rasetti-Escargueil, C., Lemichez, E., & Popoff, M. R. (2019). Public health risk associated with botulism as foodborne zoonoses. *Toxins*, 12(1), 17.
- Rossetto, O., Pirazzini, M., Fabris, F., & Montecucco, C. (2020). Botulinum neurotoxins: mechanism of action. *Botulinum Toxin Therapy*, 35-47.
- Santé Publique France. (2023, September 14). Cas de botulisme alimentaire à Bordeaux: Point de situation.
- Semenko, N., Mokhort, H., Sokolovska, O., Kolesnikova, I., Kuzin, I., & Saylor, K. (2021). Foodborne botulism in Ukraine from 1955 to 2018. *Foodborne Pathogens and Disease*, 18(4), 260-266.
- Sert, S. (2010). Bakteriyel intoksikasyonlar. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 14(1-2), 107-114.
- Shapiro, R. L., Hatheway, C., & Swerdlow, D. L. (1998). Botulism in the United States: A clinical and epidemiologic review. *Annals of Internal Medicine*, 129(3), 221-228.
- Ting, P. T., & Freiman, A. (2004). The story of *Clostridium botulinum*: From food poisoning to Botox. *Clinical Medicine*, 4(3), 258-261.
- U.S. Food and Drug Administration. (2012). Bad bug book: Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook (2. bs.). U.S. Department of Health and Human Services.
- Van Ermengem, E. (1979). A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. *Reviews of Infectious Diseases*, 1(4), 701-719.
- World Health Organization. (2018). Food Safety: What you should know (No. SEA-NUT-196). World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/160165>. Erişim tarihi:12.12.2025.

BÖLÜM 22

Optik Aberasyonlar

Firdevs Banu Özdemir¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Simav-Kütahya, Türkiye, ORCID: 0000-0002-7935-2062

1. Giriş

Hedeflenen görüntü kalitesinden sapmalara sebep olan optik kusurlar optik aberasyonlar olarak isimlendirilir. Bu çalışmada, optik aberasyonların fiziksel optik ilkeleri ve insanda oluşturdıkları görüntü sapmalarının retinal görüntü kalitesi ve görsel performans üzerindeki belirleyici etkileri ele alınmaktadır. İdeal görüntü oluşumu optik sistemlerde difraksiyon ve aberasyon kaynaklı sınırlılıklar nedeniyle mümkün değildir. İnsan gözünde ortaya çıkan optik aberasyonlar, retinal görüntü kalitesini doğrudan etkileyerek görsel performansı kısıtlar (Ravikumar, 2009).

Optik sistemlerin temel amacı, bir cisimden çıkan ışınları düzgün bir odak düzleminde toplayarak bozulmamış ideal bir görüntü oluşturmaktır fakat gerçekte pratikte hem geometrik sınırlamalar hem de optik ışınların dalga boyuna bağlı özellikleri nedeniyle bu ideal koşul tam olarak sağlanamaz. İnsan gözünde meydana gelen aberasyonlar, retinada oluşan görüntünün netliğini ve kontrastını etkileyerek görsel kalite üzerinde önemli bir rol oynar. Işığın optik sistem içindeki davranışına göre optik aberasyonlar, monokromatik aberasyonlar ve kromatik aberasyonlar olmak üzere iki ana grupta incelenir.

2.1. Monokromatik Aberasyonlar

Monokromatik tek bir dalga boyuna sahip ışıktır dolayısıyla frekansı ve enerjisi de tektir. Monokromatik aberasyonlar, optik sistem içerisinde bu tek bir dalga boyundaki ışığın ideal olmayan kırılma ve yansıma davranışı sonucunda ortaya çıkan görüntü kusurlarıdır. Bu aberasyonlar, dalga boyuna ve frekansa bağlı olmayan kusurlar olmaları sebebiyle kromatik aberasyonlardan farklıdır ve geometrik optik kuramı temelinde değerlendirilir. İnsan gözünde monokromatik aberasyonlar, retinal görüntünün keskinliğini, kontrastını ve genel görsel kaliteyi belirleyen temel faktörler arasında yer almaktadır (Carrasco vd., 2020). İnsan gözünün optik sistemi; kornea, lens ve göz içi sıvıların birleşik etkisiyle, ideal bir mercek sisteminden sapmalar gösterir. Bu sapmalar, ışınların tek bir odak noktasında toplanamamasına neden olarak monokromatik aberasyonları oluşturur. Yapılan çalışmalar, bu aberasyonların bireyler arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterdiğini ve pupil çapı ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Thibos et al., 2002; Porter et al., 2001). Atchison ve ark. tarafından 1995’de yapılan çalışmada akomodasyon sürecinde en baskın monokromatik aberasyonların koma ve koma benzeri üçüncü dereceden aberasyonlar olduğunu göstermiştir. Dördüncü dereceden aberasyonlar (özellikle küresel aberasyon) daha düşük katkı sağlamakla birlikte, bireyler arasında belirgin farklılıklar sergilemiştir. Deneklerin yaklaşık yarısında, literatürde “klasik eğilim” olarak tanımlanan şekilde, akomodasyon arttıkça küresel aberasyonun pozitiften negatife doğru kaydığı gözlenmiştir. Ancak bu değişimin büyüklüğü, daha önce

tüm monokromatik aberasyonların yalnızca küresel aberasyon olarak kabul edildiği çalışmalara kıyasla daha sınırlı bulunmuştur (Atchison vd., 1995)

Sferik Aberasyon

Sferik aberasyon, merceğin merkezinden ve periferinden geçen ışınların farklı odak noktalarında birleşmesi sonucu oluşur. Bu durum, özellikle geniş pupil çaplarında retinal görüntünün bulanıklaşmasına ve kontrastın azalmasına yol açar. İnsan gözünde sferik aberasyonun yaşa bağlı olarak arttığı ve gece görüşü üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğu bildirilmektedir (Campbell & Gubisch, 1966).

Koma

Koma, optik eksene eğik gelen ışınların asimetric şekilde odaklanmasıyla ortaya çıkan bir monokromatik aberasyondur. Noktasal bir ışık kaynağı, kuyruklu yıldız benzeri bir görüntü oluşturur. Koma, özellikle düşük aydınlatma koşullarında ve periferik görüşte görsel rahatsızlık hissine neden olabilir (Atchison, 2023).

Astigmatizma

Astigmatizma, optik sistemin farklı meridyenlerinde farklı kırma gücüne sahip olması durumunda ortaya çıkar. Bu aberasyon sonucunda bir nokta, retinada çizgi veya elips şeklinde görüntülenir. Astigmatizma, monokromatik aberasyonlar arasında klinik olarak en yaygın ve görme keskinliğini en fazla etkileyen kusurlardan biridir (Atchison, 2012).

Alan Eğriliği

Alan eğriliği, düz bir nesnenin görüntüsünün retinada eğri bir yüzey üzerinde odaklanmasıyla karakterizedir. Bu aberasyon, özellikle geniş görüş alanlarında periferik bulanıklığa neden olur. İnsan gözünde alan eğriliği genellikle diğer aberasyonlarla birlikte görülür ve retinal görüntü kalitesini sınırlayan bir faktör olarak değerlendirilir (Frederick vd., 2006).

Distorsiyon

Distorsiyon, görüntünün geometrik olarak bozulması ve büyütmenin görüntü alanı boyunca değişmesiyle ortaya çıkar. Distorsiyon görme keskinliğini doğrudan etkilemese de, nesnelerin şekil algısını bozarak görsel konforu azaltabilir. Optik sistemlerde fiçı ve yastık tipi distorsiyon en sık karşılaşılan formlardır (Artal & Guirao, 1998).

Monokromatik Aberasyonların Görsel Kalite Üzerindeki Etkileri

Monokromatik aberasyonlar, retinal görüntünün bulanıklaşmasına ve kontrast duyarlılığının azalmasına neden olarak görsel performansı sınırlar. Görsel kalite, yalnızca yüksek kontrastlı optotiplerle ölçülen görme keskinliği ile değil; düşük kontrastlı detayların algılanması ve görsel konfor gibi parametrelerle de

ilişkilidir. Bu nedenle monokromatik aberasyonların nicel analizi, görsel performansın bütüncül değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir (Artal, 2014).

Optisyenlik Uygulamaları Açısından Değerlendirme

Optisyenlik pratiğinde, monokromatik aberasyonların etkileri oftalmik lens tasarımı ve hasta özelinde yapılan optik düzeltmeler açısından dikkate alınmalıdır. Modern lens teknolojileri, özellikle sferik aberasyonu azaltmaya yönelik tasarımlar sunarak retinal görüntü kalitesini iyileştirmeyi hedeflemektedir. Bu yaklaşımlar, görsel konforun artırılması ve hasta memnuniyetinin sağlanmasında önemli rol oynamaktadır.

2.2. Kromatik Aberasyonlar

Kromatik aberasyonlar, ışığın dalga boyuna bağlı olarak farklı miktarlarda kırılmasından kaynaklanan optik kusurlardır. Optik ortamların kırılma indisi dalga boyuna bağlı olarak değiştiğinden, farklı renk bileşenleri aynı odak noktasında birleşemez. Bu durum, görüntüde renk saçılmalarına, kontrast kaybına ve görsel kalitenin azalmasına yol açar. İnsan gözünde kromatik aberasyonlar, retinal görüntünün keskinliğini sınırlayan temel faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (Atchison, 2012; Artal, 2014; Özer, 2007).

İnsan gözü, tek tip bir optik ortamdan oluşmadığı için belirgin kromatik aberasyon özellikleri sergiler. Özellikle kornea ve kristalin lensin dispersif özellikleri, kısa dalga boylu ışığın (mavi) uzun dalga boylu ışığa (kırmızı) kıyasla daha fazla kırılmasına neden olur. Bu dalga boyu bağımlı kırılma farkları, görsel sistemin optik sınırlarını belirleyen önemli bir unsurdur (Ravikumar, 2009).

Boyuna (Longitudinal) Kromatik Aberasyon

Boyuna kromatik aberasyon, farklı dalga boylarının optik eksen boyunca farklı odak düzlemlerinde birleşmesi sonucu ortaya çıkar. Kısa dalga boylu ışık retinanın önünde, uzun dalga boylu ışık ise retinanın arkasında odaklanma eğilimindedir. İnsan gözünde boyuna kromatik aberasyonun büyüklüğünün yaklaşık 1.5–2.0 diyoptri mertebesinde olduğu bildirilmektedir (Wald & Griffin, 1947; Charman & Jennings, 1976). Boyuna kromatik aberasyon, özellikle yüksek kontrastlı nesnelerin algılanmasında ve düşük aydınlatma koşullarında görsel performansı olumsuz etkiler. Ancak görsel sistemin nöral adaptasyon mekanizmaları, bu etkinin algısal düzeyde kısmen telafi edilmesini sağlayabilir (Howarth & Bradley, 1986; Artal, 2014).

Enine (Transvers) Kromatik Aberasyon

Enine kromatik aberasyon, dalga boyuna bağlı büyütme farklarından kaynaklanır ve özellikle optik eksenin uzak alanlarda belirgin hale gelir. Bu tür aberasyon, görüntü kenarlarında renkli saçaklanmaların oluşmasına neden olur. Enine kromatik aberasyon, gözün optik eksenine göre bakış açısı arttıkça daha belirgin hâle gelir ve periferik görme kalitesini sınırlar (Thibos et al., 1990)

Kromatik Aberasyonların Görsel Kalite Üzerindeki Etkileri

Kromatik aberasyonlar, retinal görüntünün uzaysal çözünürlüğünü ve kontrast duyarlılığını azaltarak görsel kaliteyi sınırlar. Özellikle kısa dalga boylu ışığın daha fazla saçılması ve kırılması, parlama ve renk saçılması gibi algısal bozulmalara yol açabilir. Bu etkiler, düşük kontrastlı ayrıntıların algılanmasını zorlaştırarak görsel performansı düşürür. Görsel sistem, kromatik aberasyonların etkilerini tamamen ortadan kaldıramasa da, pupilla daralması ve nöral filtreleme gibi mekanizmalarla bu etkileri azaltmaya çalışır. Buna rağmen kromatik aberasyonlar, özellikle yüksek hassasiyet gerektiren görsel görevlerde belirgin sınırlamalar oluşturur (Ravikumar et al., 2008; Artal, 2014).

Optisyenlik Uygulamaları Açısından Değerlendirme

Optisyenlik pratiğinde kromatik aberasyonlar, oftalmik lens materyali seçimi ve tasarımı açısından önemli bir kriterdir. Yüksek Abbe sayısına sahip lens materyalleri, kromatik aberasyonların azaltılmasında avantaj sağlar. Özellikle yüksek indeksli lenslerde kromatik aberasyonların artma eğilimi göstermesi, klinik uygulamalarda dikkatle değerlendirilmesi gereken bir durumdur. Modern oftalmik lens tasarımları ve kaplama teknolojileri, kromatik aberasyonların görsel kalite üzerindeki etkilerini minimize etmeye yönelik olarak geliştirilmektedir. Bu yaklaşımlar, görsel konforun artırılması ve hasta memnuniyetinin sağlanmasında önemli katkılar sunmaktadır.

2.3. Yüksek Dereceli Aberasyonlar

Yüksek dereceli aberasyonlar, klasik monokromatik ve kromatik aberasyonların ötesinde kalan, daha karmaşık ve ince optik kusurları ifade eder. Bu aberasyonlar, genellikle düşük dereceli refraksiyon kusurlarından (miyopi, hipermetropi ve astigmatizma) bağımsızdır ve standart sferik-silindirik optik düzeltmelerle telafi edilemez. İnsan gözünde yüksek dereceli aberasyonlar, retinal görüntünün ince yapısal özelliklerini ve görsel kaliteyi etkileyen önemli faktörler arasında yer almaktadır. Yüksek dereceli aberasyonların tanımlanması ve nicel olarak değerlendirilmesi, dalga cephe (wavefront) analiz tekniklerinin gelişmesiyle mümkün hâle gelmiştir. Bu teknikler, gözün optik sisteminden geçen ışığın dalga cephesindeki sapmaları ölçerek görsel sistemin optik performansına dair ayrıntılı bilgi sunmaktadır (Atchison ve Smith 2004).

Dalga Cephe Aberasyonları ve Zernike Polinomları

Yüksek dereceli aberasyonlar, matematiksel olarak en yaygın biçimde Zernike polinomları kullanılarak ifade edilir. Zernike temsili, aberasyonların hem büyüklüğünü hem de simetrik özelliklerini tanımlamaya olanak tanır. Bu yaklaşım, klinik ve araştırma amaçlı dalga cephe ölçümlerinde uluslararası standart hâline gelmiştir. Zernike polinomlarıyla ifade edilen yüksek dereceli aberasyonlar arasında trefoil, tetrafoil, sferik aberasyonun yüksek dereceli bileşenleri ve koma benzeri karmaşık bozulmalar yer almaktadır. Bu

aberasyonlar, özellikle düşük ışık koşullarında ve geniş pupil çaplarında görsel performansı belirgin şekilde sınırlar (Charman, 2024).

Yüksek Dereceli Aberasyonların Görsel Performans Üzerindeki Etkileri

Yüksek dereceli aberasyonlar, görme keskinliğini sınırlı ölçüde etkilese de, kontrast duyarlılığı, gece görüşü ve görsel konfor üzerinde belirgin olumsuz etkilere sahiptir. Bu aberasyonların artışı, retinal görüntünün bulanıklaşmasına ve düşük kontrastlı detayların algılanmasının zorlaşmasına yol açar. Deneysel çalışmalar, yüksek dereceli aberasyonların düzeltilmesinin görsel performansta anlamlı iyileşmeler sağlayabildiğini göstermektedir. Özellikle dalga cephe yönlendirmeli optik düzeltmeler, bireye özgü aberasyon profilinin optimize edilmesine olanak tanımaktadır (Yoon vd., 2010).

Ölçüm Teknikleri ve Klinik Değerlendirme

Yüksek dereceli aberasyonların ölçümünde Shack–Hartmann dalga cephe sensörleri başta olmak üzere çeşitli optik sistemler kullanılmaktadır. Bu ölçümler, gözün optik performansının nicel olarak değerlendirilmesine ve klinik karar süreçlerinin desteklenmesine katkı sağlar. Yüksek dereceli aberasyonların büyüklüğü, bireyler arasında önemli farklılıklar gösterebilir ve yaş, pupil çapı ve gözün anatomik özellikleriyle ilişkilidir. Bu nedenle klinik değerlendirmelerde bireysel aberasyon profillerinin dikkate alınması gerekmektedir (Artal & Guirao, 1998).

Optisyenlik ve Modern Optik Uygulamalar

Optisyenlik alanında yüksek dereceli aberasyonlar, özellikle özel tasarım kontakt lensler, asferik oftalmik lensler ve kişiye özgü optik çözümler açısından önem taşımaktadır. Dalga cephe verilerine dayalı lens tasarımları, görsel kaliteyi artırmaya yönelik yenilikçi yaklaşımlar sunmaktadır.

3. Optik Aberasyonlar ve Görsel Kalite

Görsel kalite, yalnızca standart görme keskinliği testleriyle ölçülen bir kavram değildir. İnsan görme sistemi; yüksek ve düşük kontrastlı ayrıntıların algılanması, farklı aydınlatma koşullarında performans ve uzun süreli görsel görevlerde konfor gibi çok boyutlu parametrelerin etkileşimiyle değerlendirilir. Optik aberasyonlar, retinal görüntünün fiziksel kalitesini sınırlayarak bu parametrelerin tamamını doğrudan etkiler ve dolayısıyla genel görsel kalite üzerinde belirleyici bir rol oynar.

3.1. Optik Aberasyonlar ve Görme Keskinliği

Görme keskinliği, genellikle yüksek kontrastlı optotipler kullanılarak ölçülür ve retinal görüntünün uzaysal çözünürlüğü hakkında bilgi verir. Optik aberasyonlar, ışığın ideal odak noktasında toplanmasını engelleyerek retinal görüntünün bulanıklaşmasına neden olur ve bu durum görme keskinliğinde

azalmaya yol açabilir. Ancak birçok çalışmada, özellikle yüksek dereceli aberasyonların görme keskinliğini sınırlı düzeyde etkilediği; buna karşın görsel performansın diğer boyutları üzerinde daha belirgin etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (Thibos et al., 2002).

Bu bulgular, görme keskinliğinin tek başına görsel kaliteyi tanımlamak için yeterli olmadığını ve optik aberasyonların etkilerinin daha geniş bir çerçevede değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

3.2. Optik Aberasyonlar ve Kontrast Duyarlılığı

Kontrast duyarlılığı, görsel sistemin düşük kontrastlı ayrıntıları algılama yeteneğini ifade eder ve günlük yaşamda görsel performansın en önemli göstergelerinden biridir. Optik aberasyonlar, retinal görüntünün uzaysal frekans içeriğini bozarak özellikle orta ve yüksek uzaysal frekanslarda kontrast duyarlılığını azaltır. Bu etki, görme keskinliği normal sınırlarda olan bireylerde dahi fonksiyonel görme problemlerine yol açabilir (Campbell & Green, 1965).

Polikromatik ışık koşullarında yapılan çalışmalar, hem monokromatik hem de kromatik aberasyonların birlikte kontrast duyarlılığını düşürdüğünü ve görsel performansı sınırladığını göstermektedir (Ravikumar et al., 2008).

3.3. Optik Aberasyonlar ve Görsel Konfor

Görsel konfor, uzun süreli görsel görevler sırasında ortaya çıkan yorgunluk, parlama ve rahatsızlık hissiyle yakından ilişkilidir. Optik aberasyonlar, retinal görüntüde düzensizliklere ve ışık saçılmalarına neden olarak görsel sistemin sürekli adaptasyon yapmasını gerektirir. Bu durum, özellikle düşük aydınlatma koşullarında ve geniş pupil çaplarında görsel konforun azalmasına yol açar (Plainis et al., 2005).

Yüksek dereceli aberasyonların azaltılmasının, gece görüşü ve parlama şikâyetleri üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu deneysel olarak gösterilmiştir (Yoon vd., 2010).

3.4. Genel Görsel Kalitenin Çok Boyutlu Değerlendirilmesi

Görsel kalite; görme keskinliği, kontrast duyarlılığı ve görsel konforun birlikte değerlendirilmesini gerektiren çok boyutlu bir kavramdır. Optik aberasyonlar, bu parametrelerin her birini farklı düzeylerde etkileyerek genel görsel kaliteyi belirler. Bu nedenle modern görme bilimi ve optisyenlik uygulamalarında, yalnızca refraksiyon ölçümlerine dayalı değerlendirmelerin ötesine geçilmekte; dalga cephe analizi ve fonksiyonel görme testleri birlikte kullanılmaktadır (Thibos et al., 2000)

3.5. Optisyenlik Uygulamaları Açısından Klinik Önemi

Optisyenlik pratiğinde optik aberasyonların etkilerinin anlaşılması, uygun oftalmik lens tasarımı ve bireye özgü optik çözümlerin geliştirilmesi açısından

kritik öneme sahiptir. Asferik ve kişiye özel tasarlanmış lensler, optik aberasyonları azaltarak kontrast duyarlılığını ve görsel konforu artırmayı hedefler. Bu yaklaşım, hasta memnuniyetini ve fonksiyonel görme performansını iyileştiren temel unsurlardan biridir.

4. Optisyonluk Uygulamalarında Aberasyon Yönetimi

Aberasyon yönetimi, gözün optik sisteminde oluşan monokromatik, kromatik ve yüksek dereceli aberasyonların analiz edilmesi ve bu aberasyonların görsel kalite üzerindeki etkilerinin azaltılmasına yönelik stratejilerin uygulanmasını kapsar. Bu süreçte pupil çapı, yaş, görsel ihtiyaçlar ve bireysel aberasyon profili dikkate alınmalıdır. Çalışmalar, özellikle geniş pupil çaplarında aberasyonların görsel performans üzerindeki etkilerinin belirginleştiğini göstermektedir (Thibos et al., 2000).

4.1. Oftalmik Lens Tasarımında Aberasyon Yönetimi

Oftalmik lens tasarımı, optisyonlukta aberasyon yönetiminin en önemli bileşenlerinden biridir. Asferik lensler, sferik aberasyonu azaltarak periferik görüntü kalitesini iyileştirmeyi hedefler. Bu lenslerin kullanımı, özellikle yüksek diyoptrili reçetelerde kontrast duyarlılığı ve görsel konfor açısından avantaj sağlamaktadır. Progresif oftalmik lensler, çok odaklı yapıları nedeniyle potansiyel olarak daha fazla aberasyon üretme eğilimindedir. Ancak modern tasarım algoritmaları, istenmeyen aberasyonların görüş alanı içinde dengeli biçimde dağıtılmasını sağlayarak fonksiyonel görme alanını genişletmeyi amaçlamaktadır (Suliman ve Rubin, 2019).

4.2. Lens Materyali ve Kromatik Aberasyon Yönetimi

Lens materyalinin dispersif özellikleri, kromatik aberasyonların yönetiminde belirleyici rol oynar. Abbe sayısı yüksek materyaller, dalga boyuna bağlı kırılma farklarını azaltarak renk saçılmalarını ve kontrast kaybını sınırlamaktadır. Yüksek indeksli lenslerde Abbe sayısının genellikle daha düşük olması, kromatik aberasyonların artmasına neden olabileceğinden klinik uygulamalarda dikkatle değerlendirilmelidir (Manion ve Stokkermans, 2023).

4.3 Dalga Cephe Analizi ve Kişiyeye Özgü Optik Çözümler

Dalga cephe ölçüm teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte, bireye özgü aberasyon profillerinin belirlenmesi mümkün hâle gelmiştir. Bu veriler, kişiye özel oftalmik ve kontakt lens tasarımlarının geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Dalga cephe yönlendirmeli optik düzeltmelerin, kontrast duyarlılığı ve gece görüşü gibi fonksiyonel görme parametrelerini iyileştirdiği gösterilmiştir (Yoon vd., 2010).

4.4. Aberasyon Yönetimi ve Görsel Konfor

Görsel konfor, optisyenlik uygulamalarında hasta memnuniyetini belirleyen en önemli unsurlardan biridir. Optik aberasyonların etkin biçimde yönetilmesi, parlama, halo ve görsel yorgunluk gibi şikâyetlerin azaltılmasına katkı sağlar. Özellikle düşük aydınlatma koşullarında ve uzun süreli görsel görevlerde, aberasyon yönetiminin görsel konfor üzerindeki olumlu etkileri klinik olarak rapor edilmiştir (Plainis, Murray ve Charman 2005).

4.5. Klinik Optisyenlikte Uygulama Stratejileri

Klinik optisyenlikte aberasyon yönetimi, yalnızca ileri teknolojilere dayalı ölçümlerle sınırlı değildir. Reçete değerlendirmesi, uygun lens tasarımı ve materyal seçimi, montaj parametreleri ve hasta bilgilendirmesi bu sürecin ayrılmaz parçalarıdır. Optisyen, bireyin görsel ihtiyaçlarını ve yaşam tarzını dikkate alarak en uygun optik çözümü belirlemelidir. Bu yaklaşım, görsel performansın artırılmasının yanı sıra uzun vadeli hasta memnuniyetini de destekler.

5. Sonuç

Optik aberasyonların anlaşılması ve yönetimi, hem temel görme bilimi hem de optisyenlik açısından önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- Artal P. ve Guirao, A. “İnsan gözünün sapmalarına kornea ve merceğin katkısı”, *Opt. Lett.* **23** , 1713–1715 (1998).
- Artal, P. (2014). Gözün optiği ve görme üzerindeki etkisi: bir öğretici. *Optik ve Fotonik Alanındaki Gelişmeler* , 6 (3), 340-367.
- Atchison, D. A., Collins, M. J., Wildsoet, C. F., Christensen, J., & Waterworth, M. D. (1995). Measurement of monochromatic ocular aberrations of human eyes as a function of accommodation by the Howland aberroscope technique. *Vision research*, 35(3), 313-323.
- Atchison, DA ve Smith, G. (2004). IOLMaster ile akomodasyon sırasında eksenel uzunluk değişikliklerinin belirlenmesinde olası hatalar. *Optometri ve Görme Bilimi* , 81 (4), 283-286.
- Atchison, D. (2012). Depth of focus of the human eye. *Presbyopia: Origins, effects, and treatment*, 21-28.
- Campbell, FW ve Green, DG (1965). Görsel çözünürlüğü etkileyen optik ve retinal faktörler. *Fizyoloji Dergisi* , 181 (3), 576.
- Campbell, F. W., & Gubisch, R. W. (1966). Optical quality of the human eye. *The Journal of physiology*, 186(3), 558-578.
- Charman, W. N. (2024). Visual Optics. In *Contact Lens Practice* (pp. 29-44). Elsevier.
- Del Águila-Carrasco, A. J., Kruger, P. B., Lara, F., & López-Gil, N. (2020). Aberrations and accommodation. *Clinical and experimental optometry*, 103(1), 95-103.
- Frederick J.Keller, W.Edward Gettys, et al.: Skove. *Fizik-Dalgalar, Katılar ve Akışkanlar, Termodinamik ve Optik*. Çev: Ömür Akyüz, Erhan Gülmez, Bekir Karaoğlu, Serdar Nergiz, Galip Tepehan. İstanbul Literatür Yayıncılık. 2006.
- Howarth, P. A., & Bradley, A. (1986). The longitudinal chromatic aberration of the human eye, and its correction. *Vision research*, 26(2), 361-366.
- Manion, GN ve Stokkermans, TJ (2023). Renk Sapması. StatPearls'da [İnternet] . StatPearls Yayıncılık.
- Özer, A. (2007). Afak ve Psödo-faklarda Optik Aberasyonlar. *Journal of Glaucoma-Cataract/Glokom-Katarakt*, 2(1).
- Plainis, S., Ginis, HS ve Pallikaris, A. (2005). Göz sapmalarının akomodatif yanıtın kararlı durum hataları üzerindeki etkisi. *Görme Dergisi* , 5 (5), 7-7.
- Plainis, S., Murray, I. J., & Charman, W. N. (2005). The role of retinal adaptation in night driving. *Optometry and vision science*, 82(8), 682-688.

- Porter, J., Guirao, A., Cox, I. G., & Williams, D. R. (2001). Monochromatic aberrations of the human eye in a large population. *Journal of the Optical Society of America A*, 18(8), 1793–1803.
- Ravikumar, S., Thibos, LN ve Bradley, A. (2008). Çok renkli ışık için retina görüntü kalitesinin hesaplanması. *Amerikan Optik Derneği Dergisi A*, 25 (10), 2395-2407.
- Ravikumar, S. (2009). Effect of optical aberrations on image quality and visual performance (Doctoral dissertation, Indiana University).
- Suliman, A., & Rubin, A. (2019). İnsan gözünün yüksek dereceli sapmalarının bir incelemesi. *Afrika Görme ve Göz Sağlığı*, 78 (1), 8.
- Thibos, L. N., Bradley, A., Still, D. L., Zhang, X., & Howarth, P. A. (1990). Theory and measurement of ocular chromatic aberration. *Vision research*, 30(1), 33-49.
- Thibos, L. N., Applegate, R. A., Schwiegerling, J. T., & Webb, R. (2000, February). Standards for reporting the optical aberrations of eyes. In *Vision science and its applications* (p. SuC1). Optica Publishing Group.
- Thibos, LN, Bradley, A., & Hong, X. (2002). Normal, iyi düzeltilmiş gözlerin sapma yapısının istatistiksel bir modeli. *Oftalmolojik ve Fizyolojik Optik*, 22 (5), 427-433.
- Thibos, L. N., Hong, X., Bradley, A., & Cheng, X. (2002). Statistical variation of aberration structure and image quality in a normal population of healthy eyes. *Journal of the Optical Society of America A*, 19(12), 2329-2348.
- Wald, G., & Griffin, DR (1947). İnsan gözünün loş ve parlak ışıkta kırılma gücündeki değişim. *Amerikan Optik Derneği Dergisi*, 37 (5), 321-336.
- Yoon, G., Sabesan, R., Zheleznyak, L., & So, E. (2010). Yüksek dereceli sapmaların düzeltilmesinden sonra binoküler görsel performans. *Görme Dergisi*, 10 (15), 63-63.

BÖLÜM 23

Hücre Ölümleri ve Mekanizmaları

Rabia Sezer¹ & Muhammet Gaffaroğlu²

¹ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

² Prof. Dr., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü,
Orcid: 0000-0001-7436-5828

1. GİRİŞ

Canlı organizmalarda hücre ölümü, yaşam döngüsünün temel bir sürecidir ve organizmanın sağlıklı bir şekilde varlığını sürdürebilmesi için oldukça önemlidir. Hücrelerin kontrollü bir şekilde ölümü, doku homeostazının korunması ve organizmanın genel fonksiyonlarının devamı için kritik bir düzenleme mekanizması olarak önemli bir göreve sahiptir. Günlük hayatımızda milyonlarca hücrelerimiz çeşitli sebeplerle yaşamını kaybetmektedir, bu hücreler artıklar fagositler tarafından uzaklaştırılarak temizlenir ve bu olay hücrenin bütünlüğünü sürdürebilmesi için zorunlu bir süreçtir (Görmez, 2023).

Hücre ölüm mekanizmalarının düzgün bir şekilde düzenlenememesi kanser, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar ve inflamatuvar patolojiler gibi birçok hastalığa sebep olmaktadır. Hücre ölümü, hücrenin aldığı sinyaller, enerji düzeyi ve içerisinde bulunduğu çevresel koşullar gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bu sebepten ötürü hücre ölümleri, programlı (kontrollü) ve programlanmamış (kontrolsüz) hücre ölümleri olmak üzere iki ana sınıfa ayrılmaktadır.

Programlanmış (kontrollü) hücre ölümü, “istenen” bir hücre ölümü biçimidir bu hücre ölümü biyokimyasal tepkimeler sonucu oluşur bu süreçte hücrenin sayısı ve zar bütünlüğü korunur. Programlanmış hücre ölümü, apoptoz, otofaji, ferroptoz, piroptoz ve nekroptoz olmak üzere beş ana alt başlık altında incelenir (Polat, 2021).

Programlanmamış (kontrolsüz) hücre ölümü ise istenmeyen bir hücre ölümü çeşididir ve çoğu zaman fiziksel ya da kimyasal etkenler, bozukluklar veya hastalıklar sonucu oluşmaktadır. Hücrelerin ağır bir etkene maruz kalarak ölmesi gibi durumlarda nekroz şeklinde ortaya çıkmakta ve bu durum ise genellikle inflamatuvar bir yanıtı sebep olmaktadır. Programlanmamış hücre ölümünde artıklar için fagositlere ihtiyaç duyulmaz (Redjep, 2021).

Hücre ölümü çeşitleri, hücre ölümlerinin farklı türlerinin anlaşılması, hastalıkların moleküler düzeydeki oluşum süreçlerinin aydınlatılmasında ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Bu çalışmada, hücre ölümünün temel çeşitleri, bu süreçlerin işleyiş mekanizmaları ve organizmadaki biyolojik önemi, mevcut literatür bilgilerinden yararlanılarak ayrıntılı bir şekilde ele alınmaktadır.

2. PROGRAMLI HÜCRE ÖLÜMÜ

Programlanmış hücre ölümü, yetişkin dokular ve embriyonik gelişim sürecinde önemli bir süreçtir. Bu mekanizmada, dokularda bulunan hücre sayıları dengede tutulur ve virüsle enfekte olarak organizmayı tehdit eden hücrelerin uzaklaştırılmasında görev alan oldukça önemli bir savunma hattıdır. DNA hasarı oluşan durumlarda, hasarlı hücrenin apoptoz süreci ile ortadan kaldırılması hasarlı hücrenin kanserleşme ve yayılma riskini ortadan kaldırmaktadır. Apoptoz

sürecinin bazı dokularda hayatımız boyunca düzenli olarak oluşması dokularda hücre ölümü (apoptoz) ve hücre yenilenmesi (mitoz) ile güçlü bir denge sağlar ve böylece dokularda oluşan homeostaziye sağlar. Apoptoz, bağışıklık sistemimizin bir yanıtı olarak savunma amacı ile ortaya çıkabildiği gibi, hücrelerin hastalık veya ajanlar tarafından zarar gördüğü durumlarda da ortaya çıkmaktadır (Norbury ve Hickson, 2001). Bu dengede bozulma meydana geldiği zaman birçok hastalık ortaya çıkabiliyor, apoptozun ihtiyaç halinde gerçekleşmemesi veya gerek olmayan durumlarda ortaya çıkması ise başta kanser olmak üzere birçok organizma için oldukça ciddi tehlike oluşturmaktadır.

Apoptoz, inflamasyona sebep olmadan hücrelerin kontrollü bir şekilde kendilerini ortadan kaldırdığı bir süreçtir. Genetik olarak düzenlenen, RNA ve protein sentezi ile enerji ihtiyacını gideren ve hücrenin homeostazisini sürdüren önemli bir süreçtir. Apoptoz terimi, Yunanca “apo” yani ayrılma ve “ptosis” düşme anlamına gelen kelimelerin birleşiminden türetilmiştir (Tomatır, 2003).

Otofaji, hücre içerisinde bulunan makromoleküllerin ve organellerin bir kese içine alınarak lizozomlara taşınması ve burada lizozomal enzimler tarafından parçalanması sürecidir. Kısa ömürlü proteinler ubiquitin proteozom yolu ile yıkılır, uzun ömürlü proteinler ve hücre içindeki organellerin parçalanması otofajinin temel mekanizmasıdır. Otofaji sürecinde açığa çıkan aminoasit yapı taşları yeniden kullanılmak üzere kazandırılır, hücre için enerji dengesi ve homeostazis devam ettirilir (Arslan, 2011).

Ferroptoz, redoks aktif demire bağlı gerçekleşen ve apoptozdan farklı bir mekanizmadır. Hücre içinde bulunan serbest demirin veya demir içeren enzimlerin, oksijen ve çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) içeren membran lipidleri etkileşimiyle yüksek lipid peroksitlerinin oluşumu temeline dayanır (Akbal, 2024).

Piroptoz, GSDM bölümüne ait bir por oluşturuucu proteinlerin aracılık etmesi ile inflamasyon ilişkili programlanmış bir hücre ölüm şeklidir. Aktive kaspazlar veya granzim proteazların GSDM proteinlerini kesmesi ile ortaya çıkmakta olan N- terminal parçaların hücre zarı içerisinde oligomerleşerek porlar oluşturmaları ile meydana gelir (Yağcı, 2022).

Nekroptoz, nekroz benzeri özellikleri barındıran ve inflamasyonla ilişkili hücre ölümü çeşididir. Nekroptozda, hücrelerde ciddi hasar oluşur ya da patojenlerin hücreye girmesiyle meydana gelen kontrolsüz bir hücre ölümü değildir, bu olay düzenlenmiş bir mekanizma ile hücrede gerçekleşir (Derinler, 2022).

2.1. Apoptoz

Apoptoz, çok hücrelilerde yaşlanmış, hasar görmüş ya da hücrede artık ihtiyaç duyulmayan hücrenin, otonom mekanizmasıyla enerji harcanarak kontrollü bir şekilde ortadan kaldırıldığı programlanmış hücre ölümü çeşididir. Organizmanın

gelişimi sürecinde ve doku homeostazının sağlanması için oldukça önemlidir çünkü hücre bölündükçe çoğalan ve sayısı artan hücreler bu ölüm mekanizması ile dengede tutulur. Hücreye gereksinim kalmadığı zaman hücre içi ölüm süreçleri aktive edilir ve hücrenin programlanmış intihar süreci başlar. Apoptozis, Yunanca “ağaç yaprak dökümü” veya “petalin çiçekten ayrılması” anlamında olan apo (ayrı) ve ptosis (düşme) kelimelerinin türetilmiş halidir. Apoptoz kavramı ilk olarak biyomedikal literatürde 1972 yılında Avustralyalı patoloğ J.F.R. Kerr tarafından “mitozun karşısı kontrollü hücre ölümü” anlamında kullanılmıştır (Kaya, 2012).

Apoptozis, hücrenin yaşamını sürdürmesi için komşu hücrelerden aldığı yaşatma sinyallerine bağımlıdır ve bu durum dört temel görüşü oluşturmuştur bunlar:

1. Hücrenin çevresinden almış olduğu yaşatma sinyallerinin kesilmesi ile apoptozla ölmesidir. Bu durum hücre sayısını düzenler ve doku homeostazına katkıda bulunur.
2. Hücrenin etrafında bulunan komşu hücreleri ile bağımlılığı, hücre göçünün yani metastazın önlenmesinde önemli bir görevi vardır.
3. Büyüme faktörlerinin tedavi amaçla uygulanması ise bazı hastalık çeşitlerinde apoptozisi baskılayabilmektedir.
4. Aynı zamanda hücresel büyüme ve gelişim dönemlerinde apoptozis mekanizmasının baskılanması gerekebilmektedir.

Apoptoz, belirli bir moleküler basamakların art arda işlendiği düzenli bir süreçtir aynı zamanda da organizmanın yaşam döngüsü için oldukça önemli bir mekanizmadır. Apoptozu etkileyen hücre içi sinyaller bulunmaktadır, bu sinyaller 3 grupta incelenir:

- Büyüme faktörleri
- Onkogenler
- Tümör süpresör genler

Apoptozun başlamasını sağlayan bazı uyaranlar vardır bunlar; büyüme faktörlerinin işlevsizleşmesi, sitokinler, hücre içi kalsiyum düzeyinde meydana gelen artış, TNF ve TGF- β gibi sitokinlerin gösterdiği etkiler, Fas/FasL sistem aktivasyonu, DNA hasarı ile birlikte p53 tümör süpresör geninin aktive olması, viral enfeksiyonlar ve glikokortikoidler apoptozun başlamasını uyaran bazı başlıca uyaranlardandır.

Programlı hücre ölümleri üzerine yapılan birçok çalışmada kullanılan model organizma *Caenorhabditis elegans* nematodudur. Bu nematodda bulunan ced-3, ced-4 ve ced-9 genlerinin apoptozu kontrol ettiği anlaşılmıştır. Mutasyon sonucunda inaktif halde olan ced-3 ve ced-4 genleri bulunan nematodlarda, normal şartlar altında ölmesi gereken hücrelerin devam ettiği belirlenmiştir.

Böylelikle ced-3 ve ced-4 genleri ölüm geni, ced-9 geni ise apoptozu engelleyen yaşam geni olarak adlandırılmıştır. Bu genlerin ise insan genomunda bulunan karşılıkları ise kaspaz ailesi, Apaf-1 ve Bcl-2 proteinleridir (Tomatır, 2003).

2.1.1. Apoptoz Basamakları

Apoptoz süreci dört temel ana basamaktan oluşur bunlar; başlama fazı, sinyal fazı, infaz fazı ve son olaraksa gömme/defin fazıdır.

2.1.1.1. Başlama Fazı

Bu basamak apoptoz sürecinin ilk evresidir, bu evrede hücre ölüm sürecini başlatan dışsal ve içsel uyaranları devreye girer. Fas ligandı (FasL) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), apoptoz sürecini başlatan en temel sinyallerdendir. Bu temel sinyaller, apoptozla ilgili ölüm reseptörlerine (Fas, TNFR1, TNFR2) bağlanarak ölüm ile ilgili sinyal iletimini başlatır. Fas/FasL sistemi, apoptoz yolları içinde en detaylı biçimde incelenmiş olanıdır. Fas (Apo-1/CD95), tümör nekroz faktörü reseptör (TNFR) ailesine ait tip I transmembran proteini, hücre dış bölgesinde sistinece zengin motifler taşımaktadır.

2.1.1.2. Sinyal Fazı

Bu fazda apoptozun başlaması ile hücre içindeki sinyal iletim kaskatları etkinleşir. Sinyal iletiminde görevli birçok enzim, (özellikle serin/treonin protein kinazları) apoptoz sürecinin düzenlenmesinde önemli rol almaktadır. MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) ailesinden p42/44 ERK, p38MAPK ve JNK, ayrıca PKA, PKB/Akt ve PKC bu evrede görevli kinazlardandır. Bu kinazlar, hücrenin ölüm sinyaline vermiş olduğu yanıtı güçlendirir veya modüle eder.

2.1.1.3. İnfaz Fazı

İnfaz fazında geri dönüşü olmayan ölüm kararı alınır ve ölüm programı aktif bir şekilde yürütülür. Bu fazın merkezinde kaspazlar yer alır. Kaspazlar, başlangıçta inaktif bir zimojen olarak sentezlenir ve aktif formuna proteolitik kesilmelerle dönüşür. İnfaz fazı basamağı, hücre iskeletinin yıkımı, DNA fragmentasyonu ve hücrenin apoptotik cisimciklere ayrılması ile sonuçlanır.

2.1.1.4. Gömme (Defin) Fazı

Bu apoptozun son aşamasında parçalanmış apoptotik cisimcikler organizmada bulunan fagositik hücreler veya komşu parankimal hücreler tarafından tanınarak fagosite edilir. Bu süreçte, hücre kalıntıları inflamasyon oluşturmada ortadan kaldırır ve dokusal bütünlüğe katkı sağlar (Eröz, 2012). Kaspaz aktivasyonu memeli hücrelerde iki ana mekanizma ile gerçekleşir. Bu mekanizmalar:

1. Dışsal Yol (Reseptör Aracılı Yol)

TNF ailesine ait olan sitokin reseptörlerinin uyarılması ile kaspaz-8 aktifleşir. Aktif hale gelen kaspaz-8 ise doğrudan veya dolaylı bir şekilde kaspaz-3, -6 ve -7 gibi infaz kaspazlarını aktive eder.

2. İçsel Yol (Mitokondriyal Yol)

Hücrel stres altında mitokondri dış membranından sitokrom-c sitozole salınır. Bu olay gerçekleşirken BID proteinin kaspaz-8 ile kesilerek aktif hale gelmesi ve Bax ile mitokondri membranından oligomerleşmesi kritiktir. Sitozolda serbest olarak kalan sitokrom-c, Apaf-1'e bağlanarak apoptozom kompleksinin oluşumunu sağlar. Bu komplekse prokaspaz-9'un aktivasyonunu başlatır ve sonrasında aktif Kaspaz-9, infaz kaspazı olan Kaspaz-3'ü tetikler.

2.1.2. CED-3, CED-4, CED-9; Ras, Raf ve Bcl-2'nin Apoptozdaki Roller

Bu genler *C.elegans* nematodunda tanımlanmıştır ve apoptotik sürecin evrimsel olarak korunmuş temel bileşenlerini temsil etmektedir. Bu genler memeli hücrelerindeki karşılıklarının moleküler düzeyde ve nasıl işlediğine dair ipuçları bulunmaktadır.

2.1.2.1. CED-3

CED-3, nematodda programlanmış hücre ölümünü gerçekleştiren temel genlerden birisidir aynı zamanda memeli hücrelerinde bulunan kaspaz ailesinin prototipi olarak kabul görmüştür. Aspartik asit spesifikliği olan bir sistein proteazı kodlar ve başlangıçta inaktif bir zimojen şeklinde bulunur. Uygun sinyaller aldığı zaman proteolitik işlenme ile aktif hale dönüşür. Bu sebepten ötürü CED-3, apoptotik sürecin infaz fazında görevli olan kaspaz-3, -6 ve -7 gibi memeli kaspazların işlevsel homologudur. Bu durum ise bize CED-3'ün kaspaz aktivasyonu evrimsel sürecinde yüksek oranda korunduğunu göstermektedir.

2.1.2.2. CED-4

CED-4, CED-3'ün aktive olabilmesi için zorunlu bir adaptör proteindir. CED-3 ile doğrudan etkileşime girerek CED-3'ün aktive edilmesini sağlar. Memeli hücrelerinde bulunan Apaf-1 (Apoptotic protease activating factor-1) proteini, CED-4'ün evrimsel karşılığıdır. Kaspaz-9'un aktivasyonunu tetikleyen apoptosom kompleksi denen büyük çoklu bir protein kompleksi, mitokondriden salınan sitokrom-c ile Apaf-1'in birleşimi ile oluşur. Apaf-1, CED-4 ile hem fiziksel hem de yapısal benzerlik gösterir bu durum apoptotik mekanizmanın adaptör protein düzeyinde korunmuş olduğunu ispatlamaktadır. Bu sebeple CED-4 hem nematodlarda hem de memelilerde kaspaz aktivasyonunun merkezinde bulunan önemli bir düzenleyicidir.

2.1.2.3. CED-9

CED-9, *C.elegans*'ta anti-apoptotik bir gen olarak görevlidir. Fonksiyonel ve yapısal olarak memelilerde bulunan Bcl-2 ailesi ile benzerdir. Hücre ölümünü engelleyen etkisini, CED-4'e direkt bağlanarak CED-3'ü aktive etmesini önleyerek gerçekleştirmektedir. Bu baskılayıcı etki memelilerde Bcl-2 aracılığı ile yürütülen non-apoptotik mekanizma ile paralellik ve apoptoz regülasyonunun korunmuş olduğunu gösterir.

2.1.2.4. Ras

Ras, küçük GTP bağlayan bir onkogen ürünüdür. Hücre büyümesi ve hayatta kalma sinyalleri bakımından son derece önemlidir. Ras genlerinin Bcl-2 ile etkileşimi, onun hücrel sağkalım yollarının apoptotik mekanizmalarla entegrasyonunu gösterir.

2.1.2.5. Raf-1

Ras'ın downstream hedefi olan serin/treonin kinazıdır. MAPK/ERK sinyal yolunu aktive etmesiyle proliferatif yanıt oluşturur. Bcl-2 ile etkileşime girerek sağkalım sinyalleri ile apoptoz baskılanması bütünlüğüne bir moleküler bağlantı sunar (Vaux, 1997).

2.1.2.6. p-53

Hipoksi ve serbest radikallerin oluşumu tümör baskılayıcı bir gen olan p53'ün aktive olmasıyla, DNA onarım süreçlerinin başlamasına sebep olur. DNA'da hasar olduğu zaman hücre, S fazına geçişi durdurur böylelikle onarım mekanizmalarının devreye girebilmesi için zaman kazanır. Oluşan hasar geri döndürülemez bir seviyede olduğu zaman, p-53 apoptotik programı tetikleyerek bozulmuş hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlar. Apoptozun baskılanmasıysa, p-53'ün pro-apoptotik bir protein olan Bax'ın ekspresyonunu azaltmasıyla ve dolayısıyla Bcl-2/Bax dengesinin değişmesini sağlar, bu denge değişikliği ile apoptoz baskılanır. İnsan papilloma virüsü (HPV) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) gibi virüsler p-53'ü inaktive ederek ya da Bax proteinine bağlanması ile apoptotik süreci engelleyebilmektedir. Bu süreç, enfekte edilen hücrelerin programlı hücre ölümü mekanizmalarından kaçarak kontrolsüz çoğalmasına sonrasında ise virüs aracılı karsinogenez sürecine katkıda bulunmalarını sağlar. Mdm2 (murine double minute 2) bir transkripsiyon düzenleyicisidir ve p-53'ün transkripsiyonunu baskılar veya doğrudan p-53'e bağlanır böylece onun aktivitesini sınırlar. Fakat DNA hasarı olduğu zaman p-53, fosforilasyonla Mdm2'den ayrılır ve transkripsiyonel ve apoptotik aktivitesi artar.

2.1.3. Apoptozis Başlatılması

Programlı bir hücre ölüm türü olan apoptoz, hücre tipine ve onu uyaran uyarıcı etkenlere bağlı olarak çeşitli yollarla üzerinden aktive olmaktadır. Temelde iki

ana sinyal yoluna sahiptir; ekstrinsik (dışsal) yol ve intrinsik (mitokondriyal) yol (Ferri ve Kroemer, 2001).

2.1.3.1. İntrinsik Mitokondriyal Yol

İntrinsik apoptoz, hücrenin kendi içindeki dinamikleri sonucunda ortaya çıkan bir stres yanıtıdır ve hücresel homeostazın bozulması ile tetiklenir. Bu sürecin başlamasında etkili olan içsel faktörler bulunur bu faktörlere ise pH düşüşü, iyonizan maddelere bağlı gerçekleşen DNA hasarı, endoplazmik retikulum stresi ya da hücre döngüsü içerisindeki çeşitli bozukluklar, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, onkojen aktivasyonu ve büyüme faktörlerinin yokluğu bu faktörlerdendir.

Mitokondri hücrenin enerji üretiminde ve ölüm sinyalleri düzenlenmesinde temel bir merkezdir. Apoptozun erken göstergelerinden birisi ise mitokondriyal membran potansiyelinin azalmasıdır. Mitokondriyal membran bütünlüğü bozulması ile geçiş poru açılır ve zarla arasında bulunan pro-apoptotik sitokrom c sitozole salınır.

Sitokrom c, sitozolde Apaf-1 ve prokaspaz-9'la birleşerek apoptozom denilen bir kompleks oluşturur. Bu kompleks kaspaz-9'un aktive olmasını sağlar.

Kompleksle aktive olan kaspaz-9, yürütücü kaspazlardan kaspaz-3'ü etkin hale getirir. Kaspaz-3 ise CAD'i baskılayan inhibitör proteinleri parçalayarak CAD'in serbestleşmesini ve çekirdeğe taşınarak DNA'yı nükleozomal parçalara ayırmasını sağlar.

Bu yolun düzenlenmesinde belirleyicisi, Bcl-2 protein ailesinin pro-apoptotik ve anti-apoptotik üyeleri arasındaki dengedir. Bcl-2 gibi bazı anti-apoptotik proteinler sitokrom c salınımını engeller ve hücreyi ölüm sinyallerine karşı korur. Bax, Bad ve Bid gibi pro-apoptotik üyeler ise bu salınımı artırır ve sürecin ilerlemesini sağlar (Dağdeviren, 2021), (Orhan ve ark., 2025).

2.1.3.2. Ekstrinsik Yol

Ekstrinsik apoptoz, hücre yüzeyinde bulunan ölüm reseptörlerinin belli ligandlarla etkileşmesiyle oluşur. TNF reseptör ailesinden olan TNFR1 ve Fas, bu yolakta en önemli reseptörlerdendir.

Ekstrinsik yol üç temel aşamadan oluşur bunlar:

1. Ligand ile reseptör etkileşime girer.
2. Bu etkileşim sonucunda reseptör aktivasyonu oluşur ve bunun sonucunda FADD gibi adaptör proteinler toplanır ardından prokaspaz-8/10'u içeren sinyal kompleksleri oluşur.
3. Bu kompleks bileşimine bağlı olarak kaspazlar aktive edilir ve ölüm sinyali iletilir. Aynı reseptörler sadece ölüm sinyali iletmekle kalmaz aynı

zamanda NF- κ B ve MAPK gibi yolaklarıda aktifleştirerek hücresele yanıtları düzenleyen non-sitotoksik süreçleri de başlatabilir.

Fas reseptörüne Fas ligandının bağlanması, reseptörün hücre içindeki ölüm domeinin FADD ile etkileşimini sağlar. FADD'ın ölüm efektör bölgesi, prokaspaz-8'i DISC denen kompleks içine çeker. DISC oluşumu sonrasında kaspaz-8 aktifleşir ve kaspaz kaskadı başlatılarak apoptoz devam eder (Orhan ve ark., 2025).

2.2. Otofaji

Otofaji, hücre içerisinde bulunan makromoleküllerin ve organellerin bir zar yapısıyla çevrelenerek lizozomlara yönlendirilmesi ve yine burada parçalara ayrılması ile gerçekleşen bir yıkım sürecidir. Kısa ömürlü olan proteinler ubiquitin-proteozom tarafından yok edilirken, uzun ömürlü proteinlerin ve hücre içi organellerin parçalanması otofaji ile sağlanmaktadır. Otofaji mekanizması sayesinde yıkım ürünleri, özellikle aminoasitler yeniden kullanıma kazandırılarak hücresele metabolizmaya geri dönmektedir.

“Autophagy” terimi, kelime anlamı kendini yemek olarak açıklanabilir ve başlangıçta hücrenin açlık gibi besin kıtlığı durumlarında iç yapılarının parçalanarak enerji elde edilmesi amacıyla kullanılmıştır. Yapılan ilk çalışmalar, otofajinin özellikle besin eksikliği koşullarında hücre içi bileşenlerinin geri dönüşümünü sağlayarak hücrenin içinde bulunduğu stres koşullarına uyum göstermesine katkı sağlar ve böylece hücresele homeostazın sürdürülmesi sağlanır.

Son yıllardaki araştırmalarda ise otofajinin sadece enerji dengesiyle sınırlı kalmadığı, metabolik düzenleme, morfogenez, hücre farklılaşması, yaşlanma, programlı hücre ölümü ve bağışıklık yanıtının bir parçası olarak hücre içinde bulunan patojenlerin yok edilmesi gibi birçok biyolojik olayda görev almaktadır.

Otofajik hücre ölümü, literatürde TipII hücre ölümü olarak adlandırılır. Bu ölüm türünün morfolojik özelliği ise; mitokondri, endoplazmik retikulum gibi organellerin veya sitoplazmanın belli kısımlarının çok katmanlı membranlarla çevrili veziküllerce içine alınmasıdır. Sonrasında oluşan otofajik veziküller sonra lizozomlarla birleşir ve yine burada aynı hücrenin lizozomal enzimleriyle parçalanır (Karadağ, 2016).

Otofaji süreci, içeriğinin özgüllüğüne bağlı olarak seçici olmayan ve seçici olarak iki kategoriye ayrılmaktadır. Makro otofaji ve mikro otofaji aracılı lizozomal/vakuoler degradasyon mekanizmaları, hücresele koşullara bağlı olarak hem seçici olmayan hem de seçici bir şekilde işleyebilir. Buna karşılık ise şaperon aracılı otofaji tamamen seçici bir mekanizmaya sahip olup belli proteinlerin tanınarak lizozoma yönlendirilmesini sağlayan bir süreçtir.

Seçici olmayan makro otofaji, sitoplazmik materyalin otofagozomal membranlar tarafından geniş bir şekilde çevrelenmesi karakteristiktir. Mikro otofaji ise çözünür sitozolik bileşenlerinin lizozomal/vakuoler membranda gerçekleşen boru şeklinde invajinasyonlar aracılığı ile interior bölgeye alınıp gerçekleşir ve memelilerde fizyolojik koşullarda düzenli olarak düzenlenmektedir.

Bununla birlikte seçici makro ve mikro otofaji mekanizmaları, hücrede homeostazın korunumu açısından önemli bir role sahiptir ve hasarlanmış ya da sayıca artmış organellerin invaziv patojenlerin hedeflenmiş olan degradasyonunu sağlamaktadır. Taşınan bileşenlerin özelliklerine bağlı olarak bu süreç spesifik otofaji alt türlerine ayrılmıştır. Bu alt türler:

- **Retikulofaji / ERfaji:** Endoplazmik retikulumun (ER) seçici eliminasyonu
- **Pekzofaji:** Peroksizomların hedeflenmiş yıkımı
- **Mitofaji:** Mitokondriyal hedeflenmiş yıkımı
- **Lipofaji:** Lipid damlacıklarının otofaji aracılı degradasyonu
- **Zimofaji:** Zimogen granüllerinin seçici olarak temizlenmesi
- **Nükleofaji:** Belirli çekirdek bileşenlerinin temizlenmesi
- **Ribofaji:** Ribozomların kontrollü bir şekilde degradasyonu
- **Agrefaji:** Protein agregatlarının otofaji ile eliminasyonu
- **Ksenofaji:** Patojen mikroorganizmaların otofaji ile ortadan kaldırılması

Bu mekanizmalar hücrelerin stres koşullarına adaptasyonu, kalitesinin kontrolü, hücresel bütünlüğünün korunması ve diğer düzenleyici işlevleri üstlenmektedirler (Liman ve Suna, 2017).

2.2.1. Otofajinin Aşamaları

Otofaji; çekirdeklenme, uzama, olgunlaşma, birleşme ve parçalanma olmak üzere beş basamaktan oluşmaktadır. Memeli hücrelerinde açlık gibi stres koşullarının ortaya çıkması ile otofagozom oluşumu, endoplazmik retikulum üzerinde omegazom denen yapının gelişmesiyle başlar. Fagofor büyümesi, hücredeki organellerin katkısını gerektirir (Şahin ve Akcora Yıldız, 2017).

2.2.1.1. Çekirdeklenme

ULK1 kompleksi, (bu kompleks FI200, ATG13, ATG101 ve ULK1'den oluşmaktadır) aktive olur ve sınıfIII PI3K kompleksi I'i (VPS34, VPS15, ATG14 ve Beclin-1) uyararak fagofor başlangıç yapısını oluşturur. Bu bölgeye PAS (fagofor oluşum bölgesi) denir ve ER'nin yakın bölgesine lokalize olur (Şahin, Akcora Yıldız, 2017).

2.2.1.2. Uzama

Fagofor genişlemesi, ATG5,-ATG12 ve LC3 konjugasyon sistemlerinin koordineli çalışması ile olur. Fagoforun zar kaynağı farklı organellerden sağlanır

ve COPII kaplı veziküller uzama sürecinde kritiktir. Besin varlığında COPII kaplı vezikülleri ER-golgi taşınmasında görevliyen, besin yetersizliği durumunda otofagozom oluşumuna katkı sağlar. Sec24'ün fosforilasyonu, Sec24-mATG9 etkileşimini artırır ve otofagozom miktarını düzenler (Şahin, Akcora Yıldız, 2017).

2.2.1.3. Olgunlaşma

Fagofor kapandıktan sonra ATG proteinleri yapıdan uzaklaştırılır ve ardından olgun otofagozom oluşur (Şahin, Akcora Yıldız 2017).

2.2.1.4. Birleşme

Otofagozomlar, geç endozomlarla birleşir ve amfizom ya da lizozomlarla kaynaşır ve otolizozom oluştururlar. Birleşmenin etkili olması için hem otofagozom hem de lizozomların perinükleer bölgeye kümелendiği, otofagozomlarınsa mikrotübüller aracılığıyla periferik hareket ettiği görülmüştür (Şahin, Akcora Yıldız, 2017).

2.2.1.5. Parçalanma

Birleşme ile birlikte lizozomal hidrolazlar iç membranı ve otofajik kargoyu parçalar. Bu süreçte ise spesifik lizozomal enzimler (proteinaz A, B ve L vb.) görev alır. Parçalanmış ürünler sitoplazmaya taşınır ve yeni protein sentezi veya enerji üretiminde kullanılır.

Otolizozomlar birer kalıcı yapılar değildir. Otofaji süreci tamamlandıktan sonra otofajik lizozom yenilenmesi (ALR) denen bir süreçle yeniden yapılır ve bu döngü sona erer (Sahin ve Akcora Yıldız, 2017).

2.3. Ferroptoz

2012 yılında Dixon ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan ferroptoz, demire bağımlı bir şekilde ilerleyen ve hücrede lipid türevi reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı birikimiyle karakterize olan yeni bir hücre ölümü biçimidir (Dixon, 2012). Daha sonrasında ise ferroptoz, fosfolipid peroksidlerinin ölümcül düzeyde birikimi sonucu ile ortaya çıkan, demir içeren moleküller ve lipofilik antioksidanlar tarafından baskılanan kontrol altındaki bir hücre ölümü şekli olarak tanımlanmıştır.

Ferroptozda morfolojik süreçte, hücrelerde mitokondriyal hacminde azalma, çift katmanlı membranın yoğunlaşması, krista yapısının kaybı veya büyük oranda azalması görülür. Bununla birlikte hücre zarı bütünlüğünü korur, çekirdeğin şekil ve boyutu normaldir ve kromatin yoğunlaşması görülmez.

Biyokimyasal olarak ferroptozda ise hücre içi glutatyon (GSH) düzeyinin azalması ve glutatyon peroksidaz 4 (GPX4) aktivitesinin baskılanması karakterizedir. GPX4'ün yetersiz oluşu sonucunda lipid peroksidler detoksifiye edilmez, Fe²⁺ iyonlarıysa lipidleri Fenton benzeri reaksiyonlarla okside eder ve

yüksek miktarda ROS oluşumu sağlar. Bu süreçse hücreyi ferroptotik yıkıma sürükleyen temel mekanizmalarından biridir. Ferroptoz aynı zamanda çok sayıda gen tarafından düzenlenen karmaşık bir olaydır. (Yang ve Stockwell, 2016). Apoptozdan kaçma yeteneği bulunan birçok kanser hücresinin aksine bazı tümör hücreleri hayatta kalmak için ferroptoz baskılanmasına bağımlı hale gelmektedir ve bu ferroptozun bu hücreler için öldürücü olmasını sağlamaktadır (Gezer, Karadağ Sarı, 2022).

2.3.1. Ferroptozisin Moleküler Mekanizması

2.3.1.1. Sistem Xc- İnhibisyonu ve Ferroptosis

Ferroptozisin temel tetikleyicilerinden biri hücre zarında bulunan ve disülfid bağlı heterodimer yapıda olan sistem Xc-‘nin (Xct/SLC7A11 ve CD98hc/SLC3A2) inhibisyonudur. Bu taşıyıcı, hücre dışından sistein alırken eş zamanlı olarak hücre içi glutamatı dış ortama verir. Hücreye alınan sistein, sonrasında GSH sentezi için gereken sisteine dönüştürülür. GSH ise oksidatif stresin sebep olduğu hasara karşılık hücrel savunmada önemli bir antioksidandır.

Sistem Xc-‘nin inhibisyonu, sistein girişini dolayısıyla GSH üretimini azaltarak ferroptozisi indükler. Erastin ve SAS benzeri sistem Xc- inhibitörlerinin HT-1080 hücrelerinde SLC7A11 ekspresyonunu artırdığı belirgin bir şekilde GSH düşüşüne yol açtığı görülmüştür (Lu ve ark., 2018). Bu durumsa hücreleri ferroptotik ölüme duyarlı kılar. Ayrıca erastin, SAS veya glutamat uygulaması sistein alınımını ciddi oranda azaltarak ferroptozisi tetikler bu uygulama ise b-ME ile engellenebilir (Çelenk, 2021).

2.3.1.2. GPx4 İnhibisyonunun Ferroptozisteki Rolü

Hücre dışı sisteinin hücreye girişinin engellenmesi ve GSH düzeyinin düşürülmesi, sistem Xc- baskılanması ile sağlanır böylece erastin aracılı lipid ROS birikimi sonucunda demir bağımlı hücre ölümü olan ferroptozis meydana gelir. GPx4, lipid peroksidasyonunu önleyen bir enzimdir. GPx4‘ün lipid peroksitlerini önleyen bir enzim olmasının sebebi, enzimin H₂O₂ ve organik peroksitleri suya veya ilgili alkollere dönüştüren yapıya sahip olmasıdır ve GSH bağımlı çalışan bir kofaktördür.

Bu sebeple GSH tükenmesi, erastin ve BOS gibi ferroptozis indükleyicilerinin GPx4 aktivitesini azaltmasına ve hücrede lipid ROS birikimine yol açmaktadır. RSL3, GPx4‘e doğrudan bağlanır aktivitesini inhibe eder ve lipid peroksitlerin hücrede birikmesine neden olan bir peroksit indükleyicisidir (Yang ve Stockwell, 2008), (Çelenk, 2021).

2.3.1.3. Demirin Ferroptozis Üzerindeki Etkisi

Hücredeki demir fazlalığı, ROS ile etkileşime girerek fenton reaksiyonunu artırır ve ferroptozise neden olur. (Xie et al., 2016) Dolaşımda bulunan demir,

transferrine bağılı Fe^{3+} formunda taşınır ve transferrin reseptörü 1 (TFR1) aracılığı ile hücreye alınır. Hücreye girdikten sonra endozomlara taşınan Fe^{3+} , STEAP3'ün ferrireduktaz aktivitesi ile Fe^{2+} 'ye indirgenir. Sonrasında DMT1 (SLC11A2), Fe^{2+} 'nin endozomdan sitoplazmaya geçişini sağlar ve labil demir havuzu oluşumuna neden olur.

Hücrede bulunan fazla demir, ferritin kompleksinde (FTL ve FTH1) depolanırken, ferroportin (SLC11A3) Fe^{2+} 'yi hücre dışına taşımasını sağlar. Ferroptozise duyarlı Ras mutant hücrelerde TFR1 düzeylerinde artış, ferritin (FTL ve FTH1) ekspresyonununsa azalmış olması demir alımındaki artış ve düşük depolama kapasitesinin ferroptozise yatkınlığı arttırdığı görülmüştür (Yang ve Stockwell, 2008).

2.3.1.4. ROS'un Ferroptozisteki Etkisi

Ferroptozis, demir aracılı ROS üretimi, NADPH bağımlı lipid peroksidasyonu ve GSH azalması ile etkilendir (Dixon ve ark., 2012). GSH'nin düşmesi GPX4'ü işlevsiz hale getirir ve artan lipid peroksidasyonu ile hücreyi ferroptozis sürükler (Yang ve ark., 2014). Mitokondriyal yağ asidi metabolizması, ferroptozis için gerekli olan önemli lipid öncüllerini sağlar. ACSF2 ve CS'nin baskılanması erastinle indüklenen ferroptozis azaltır. ROS, PUFA içeren membran lipidlerini oksitler ve peroksidasyonu artırır (Friedmann Angeli ve ark., 2014). GPX4 aktivite kaybı ile AA ve diğer PUFA'ların azalması ferroptozis için önemlidir. ACSL4 ve LPCAT3, bu yağ asitlerinin fosfolipidlere eklenmesini sağlar ve susturulmaları ise lipid oksidasyonunu düşürür (Skouta ve ark., 2014).

GPX4 eksik hücrede AA kaynaklı oksitlenmiş lipidler sadece ferroptozis indükleyiciler ile artar ve apoptoz tetikleyicileri aynı etkiyi göstermez. HPETE uygulaması ise ferroptozisi hızlandırmaktadır. SCP-2'nin inhibisyonu GPX4 negatif hücrelerde geçici koruma sağlar (Çelenk, 2021).

2.3.2. Ferroptozisin Düzenlemesi

2.3.2.1. Erastin

2003 yılında Dolma ve arkadaşları, çeşitli kimyasal bileşiklerin kanser hücrelerine etkisini incelemek için çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmalar sonucunda ise kombinatoriyal kütüphanelerden oluşan bileşiklerden, Small T (ST) onkoproteinini ve onkojenik RAS'ı oldukça fazla ifade eden kanser hücrelerini seçici olarak öldüren yeni küçük bir molekül tanımlamışlardır. RAS ve ST'yi ortadan kaldırma etkisi olduğundan dolayı bu bileşiğe erastin adını vermişlerdir.

Daha sonrasında ise erastinin, sistem Xc-'nin güçlü bir inhibitörü olduğu anlaşılmıştır. Erastinin temel moleküler hedeflerinden biri ise mitokondride bulunan voltaj bağımlı anyon kanalı (VDAC) olduğu anlaşılmıştır. VDAC2 ve VDAC3'ün susturulduğu fakat VDAC1'in baskılanmadığı hücrelerde ise erastine karşı bir direnç geliştiği görülmüştür (Çelenk, 2021).

2.3.2.2. RSL3

RSL3, GPX4'ün aktif bölgesindeki selenosisteine kovalent bağlanarak enzimi doğrudan inhibe eder ve lipid peroksit birikimi yolu ile ferroptozisi başlatır (Yang ve ark., 2014/2016). CIL56 ve FIN56 ise apoptotik olmayan hücre ölümünü inceleyen çalışmalarla tanımlanmış başka ferroptozis uyarıcı molekülleridir (Shimada ve ark., 2016). Bu bileşiklerde görülen hücre ölümünün lipid ROS artışıyla ilişkili olduğu ve E vitaminin demir şelatörleri tarafından baskılandığı bildirilmiştir.

2.3.2.3. VDAC

Voltaja bağlı anyon kanalları (VDAC), ökaryotik hücrelerde iyon ve farklı metabolitlerin taşınmasında görevli olan membran porin proteinleridir. Bu kanallar mitokondrinin dış zarında yoğun olarak bulunur. Erastin, mitokondriyal dış zardaki VDAC2 ve VDAC3'e bağlanıp membran geçirgenliğini değiştirir ve NADH oksidasyon hızını düşürür. Nitekim erastin, kanalların iyon seçiciliğini değiştirir ve mitokondriyal fonksiyonların bozulmasına, oksidan üretiminin artmasına sonuç olarak oksidatif strese bağlı apoptotik olmayan hücre ölümü çeşidi olan ferroptozisin oluşumuna sebep olur (Özatık ve Özatık, 2022).

2.4. Piroptoz

Piroptoz, Yunanca “pyro” (ateş) ve “ptosis” (düşmek) kelimelerinden türetilmiştir. Konakçı hücrelerden proinflamatuvar sinyallerin salgılanmasını ifade eder ve günümüzde ise inflamatuvar programlı hücre ölümü olarak tanımlanan bir mekanizmadır (Bergsbaken ve ark., 2009). 2001'de Boise ve Cookson, bakteriyel enfeksiyon sonucunda makrofajlarda görülen hücre ölümünün apoptozdan farklı bir mekanizma olduğunu ve bunun kaspaz-1 bağımlı programlanmış nekroz olduğunu tanımlamışlardır (Boise ve Collins, 2001).

Gasdermin-D proteini , uzun süre pasif olduğu düşünülüyordu fakat sonra işlevi keşfedildi ve kaspaz aktivasyonu sonrasında etkinleşerek zar perforasyonunu sağlayarak piroptozisde öncü bir rol oynadığı belirlenmiştir (Fujii ve ark., 2008). Feng Shao ve arkadaşları piroptozisi, gasdermin ailesi aracılı programlanmış nekroz olarak tanımlamışlardır (Shi ve ark., 2017). 2018'de Hücre Ölümleri isimlendirme komitesi (NCCD), piroptozisi inflamatuvar kaspaz aktivasyonu ile Gasdermin protein ailesinin etkinliği ve plazma zarı gözeneklerine bağlı düzenlemiş bir hücre ölümü olarak kabul etmişlerdir (Kartlaşmış ve Dikmen, 2020).

2.4.1. Piroptoz Mekanizmaları

Piroptoz mekanizması iki temel yol üzerinden izlenir bunlar; klasik ve klasik olmayan inflamatuvar yollarıdır.

Klasik piroptozisde hasara bağlı olarak moleküler örüntüler veya patojen kökenli moleküler yapılara yanıt olarak kaspaz-1 aktivasyonu ile başlar. Klasik

olmayan yolaksa insanlarda kaspaz-4/5, farelerde ise kaspaz-11 ile yürütülür ve direkt hücre içi lipopolisakkaritler tarafından başlatılır (Lamkanfi ve Dixit, 2014). Her iki piroptoz türünde de benzer morfolojik değişimler görülür. Hücre zarı bütünlüğünü kaybeder, kromatin yoğunlaşması olur ve DNA parçalanması meydana gelir. Hücre zarı şişerek yırtılır ve çekirdek çevresinde balon gibi veziküller ortaya çıkar. Membran bütünlüğü bozulmasıyla birlikte proinflamatuvar sitokinler, endojen tehlike sinyalleri ve diğer sitoplazmik bileşenler hücre dışına salınır ve inflamatuvar yanıtı güçlendirir (Fink ve Cookson, 2005).

2.4.1.1. Klasik Yolak

Kaspaz-1, hücrede başta aktif olmayan bir proenzim şeklinde bulunur ve belli PAMP ve DAMP sinyallerinin algılanması üzerine ASC aracılığıyla çeşitli PRR'ler tarafından oluşturulur. Klasik inflamazomlar; pyrin, AIM2, NAIP-NLRC4, NLRP3 ve NLRP1 gibi sitozolik patern tanıma reseptörleri tarafından gelen uyarılarla aktive edilir. Bu reseptörler, patojen kaynaklı molekülleri, hücre içi hasar sinyallerini ya da enfeksiyon ve yaralanma sebebi ile hücrel dengeyi bozması ile oluşan değişiklikleri algılar. İnflamazom, NLR sensör proteinleri ve ASC adaptörleri içerdiğinden bunların aracılığı ile PYD-CARD etkileşimi kurar böylece prokaspaz-1 kompleksiyle birleşir ve kendine yarılarak aktif kaspaz-1 formuna dönüşür. Aktif formuna dönüşen kaspaz-1, sadece IL-1 β ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin olgunlaşmasını ve salınmasını sağlar ve buna ek olarak da piroptoz sürecini başlatır. Salınan IL-1, antijen tanınmasını güçlendirir ve inflamasyon ilerlemesine katkı sağlar. IL-18 ise Th1 hücreleri, NK hücreleri ve sitotoksik T hücrelerinde interferon üretimini artırır ve Th2 yanıtlarının güçlenmesine ve lokal inflamasyonun yükselmesine yardım eder (Man ve ark., 2017).

Kaspaz-1 aktivasyonu, hücre zarında fazla sayıda por oluşmasına sebep olur. Bu porlar membranın iki tarafı arasındaki iyon dengesini hızla bozar ve hücreye aşırı su girmesine sebep olur. Hücre şişip bütünlüğünü kaybettiğinde de sitoplazmik içeriğini dış ortama salar ve böylelikle hücre ölümü kaçınılmaz hale gelir. Bu sebeple kaspaz-1 aracılı hücre ölümü, klasik ya da kanonik piroptoz yolu olarak isimlendirilir (Fink ve Cookson, 2006).

2.4.1.2. Klasik Olmayan Yolak

Klasik olmayan yolağın kaspaz-4/-5/-11 işleyişinde, sitoplazmada bulunan polisakkaritler bu süreci başlatmak için kaspaz-4/-5/-11'i doğrudan aktive eder (Shi ve ark., 2014). Kaspaz-4/-5/-11, proteaz işlevlerini yerine getirebilmek için hücre içinde bulunan gram negatif bakterilere ait olan lipopolisakkaritlerle doğrudan etkileşimine bağlıdır. Aktif hale geçen kaspaz-4/-5/-11, GSDM üzerinde etkili olarak kaspaz-1 ile benzer bölünme gerçekleştirir ve hücre zarında gözenek oluşumunu tetikler. Ayrıca aktive olmuş kaspaz-4/-5/-11, NLRP3 ve ASC'nin bulunduğu ortamlarda kaspaz-1'in etkileşimini kolaylaştırabilmek için onunla fiziksel bir bağ kurabilir (Kang ve ark., 2000). Kaspaz-1, GSDMD-cNT

tarafından oluşturulan porlar yolu ile dışarı salınan IL-1 β ve IL-18'in aktif hale gelmesi için öncül formlarını parçalar. Dikkat çekici olarak, klasik olmayan piroptozda IL-1 β ve IL-18 öncüllerinin ayrıştırılması yalnızca kaspaz-1'e bağlıdır. GSDMD'nin kesilmesi için kaspaz-1'in varlığı gerekli değildir (Wang ve ark., 1998), (Kartlaşmış, 2020).

2.5. Nekroptoz

Degterev ve arkadaşları, 2005'te yapmış oldukları çalışmalarla Fas/TNF reseptör ailesinin uyarılması ile, apoptotik yolağa dahil edilmeyen yeni bir programlı hücre ölüm mekanizması keşfetmişlerdir ve buna nekroptozis adını vermişlerdir

Nekroptoz; TNF, fas ligandları, interferon, TRAIL, TWEAK ve T hücre reseptör sinyalleri gibi çeşitli uyarılarla tetiklenebilir (Vanden Berghe ve ark., 2014), (Holler ve ark., 2000). Bunlarda en çok araştırılan TNF kaynaklı nekroptozistir. TNF, sıklıkla NF-K β ve MAPK aktivasyonu üzerinden hücreyi hayatta tutan ve inflamasyonu artıran yanıtlar oluştururken, bazı olası durumlarda ise apoptoz veya nekroptozu başlatabilir (Conrad ve ark., 2016).

TNF- α 'nın TNFR1'e bağlanması ile TRADD, TRAF2/5, RIPK1, C1ap1/2 ve LUBAC'ın bir araya geldiği kompleks I oluşur (Walczak, 2011). Bu kompleks ise ubiquitinasyon süreçleri ile hücre yaşamı ve ölüm sinyalleri arasındaki dengeyi düzenler. cIAP'lar RIPK1'i ubiquitinleyerek kompleks I'i stabilize eder ve kompleks IIa oluşumunu engeller ve aynı zamanda TAK1 ve TAB2'nin bağlanmasını destekler. LUBAC aracılığı ile yapılan lineer ubiquitinasyon, IKK kompleksini ve NF-k β yolunu aktive ederek hücrenin hayatta kalmasını sağlayan genlerin artışına neden olur (Takaesu ve ark., 2003).

Kompleks I'in bozulması, apoptoz veya nekroptozu başlatan kompleks II yapılarını oluşturur. CYLD'nin RIPK1'i deubiquitinlemesi ile DISC oluşur (Moquin ve ark., 2013). Kompleks IIa RIPK1'den bağımsız, IIb RIPK1'e bağımlı apoptozu, IIc ise nekroptozu gerçekleştirir. Kaspaz-8'in aktivitesi, RIPK1 ve RIPK3'ü inhibe ederek nekroptozu durdurabilmektedir. Kaspaz-8 aktivitesinin azaldığı veya RIPK3-MLKL'nin baskın olduğu durumlarda nekrozom (kompleks IIc) gelişir (Oberst ve ark., 2011). Nekrozomun etkinleşmesi ile hücre membran bütünlüğü bozulur, ROS artar ve ATP azalır (Cai ve ark., 2014). Hücre içeriğinin açığa çıkması ile DAMP'lar inflamasyonu güçlendirir ve bağışıklık yanıtlarını aktive eder. (Chan ve ark., 2015), (Yılmaz, 2023).

3. PROGRAMSIZ HÜCRE ÖLÜMÜ

Hücrelerin beklenmedik ve ani bir şekilde ciddi bir hasara maruz kaldığı durumlarda programsız hücre ölümü ortaya çıkar. Bu tür ölümler, hücrenin kendi biyokimyasal düzenleyici mekanizmalarının devreye girmesine fırsat vermeden çoğunlukla dış çevreden gelen yoğun fiziksel, kimyasal veya mekanik etkilerin sonucunda gelişir. Böyle bir durumda plazma zarı bütünlüğü hızla bozulur, hücre

içeriği kontrolsüz bir şekilde dış ortama yayılır ve süreç geri döndürülemez bir hücresel yıkım ile sonuçlanır. Programlanmış hücre ölüm biçimlerinin aksine bu ölüm şeklinde düzenlenmiş bir molekül sinyal ağına bağlı değildir, aksine hücrenin aniden, plansız ve kontrol edilemeyen bir biçimde ölmesine yol açar. Bu nedenle Programsız hücre ölümü, doku hasarı, inflamasyon ve patolojik süreçlerin ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (Görmez 2023).

3.1. Nekroz

Nekroz, dokularda ve bu dokuları oluşturan hücrelerde ortaya çıkan organizma tarafından kontrol edilmeyen ve istenmeyen bir hücre ölümü biçimidir. Apoptozdan farklı olarak genetik olarak düzenlenen bir süreç olmamasıdır. Hücre içsel bir program sonucunda değil çoğunlukla dış etkenlerin yol açmasıyla oluşan akut hasar nedeni ile ölür. Yanıklar, travmatik yaralanmalar, toksik kimyasallar, enfeksiyonlar, tümörler, kan akımının kesilmesi ile oluşan enfarktüsler ve çeşitli hastalık süreçleri nekrozun nedenleri arasındadır. Bir organizmanın ağır bir travma ciddi bir hastalık ya da zehirlenme geçirmesi sonucunda yaşamını yitirmesine benzer şekilde, nekrozda hücreler aşırı stres altında kalarak kontrolsüz bir şekilde ölür.

Nekrotik hücrelerde, ilk olarak hücrenin genetik materyalini taşıyan kromatin yapıları bozulur ve zamanla bu yapılar erir. Hücre hacmi artarak şişer, plazma zarı bütünlüğü kaybolur ve sitoplazmik içerik çevre dokulara yayılır. Bu durum yalnızca hasarlı hücre için değil, çevresindeki sağlıklı hücreleri de olumsuz etkiler ve bölgesel inflamasyonu tetikler. Canlı bir organizmanın ölümünün çoğu zaman, bu şekilde hücrelerin peş peşe işlevlerini yitirerek dokusal bütünlüğünün bozulmasından kaynaklanan bir süreç olduğu düşünülmektedir.

Düzenli bir şekilde ilerleyen apoptoz ya da yaşlanmaya bağlı hücre ölüm süreçlerinin aksine, nekrozda hücre kalıntılarının kontrollü bir şekilde parçalanması ve ortadan kaldırılması gerçekleşmez. Ancak hücre içi bileşenlerinin çevreye dökülmesi, immün sistem tarafından bölgeye fagositik hücrelerin gönderilmesine yol açar.

Nekroz sırasında hücre çekirdeğinde geri dönüşü olmayan üç temel değişiklik gözlenir. Bunlar:

1. **Karyolizis:** Hasar sonucunda DNA'nın yıkılması ve kromatin yapısının tamamen kaybolması.
2. **Piknoz:** Çekirdeğin büzülmesi ve kromatin yoğunluğunun belirgin şekilde artması.
3. **Karyoreksi:** Çekirdeğin bütünlüğünü kaybederek küçük parçalara ayrılması ve tamamen dağılması, olarak açıklanmaktadır (Redjep, 2021).

3.1.1. Nekroz Mekanizması

Nekrotik hücre ölümünün oluşmasında RIP kinazlar, PARP1, NADPH oksidazlar ve kalpainler sinyal bileşenleri olarak tanımlanmaktadır. (Baines 2010) Programlanmış nekrozun en iyi bilinen tipi, RIP1 ve RIP3'ün oluşturduğu ve hücre stresine yanıt olarak aktive olan RIP kinaz bağımlı nekrozdur (Degterev ve ark., 2005). Bu iki kinaz, protein-protein etkileşimi ile nekroptotik kompleks oluşturur ve sürecin başlamasını sağlar.

TNF-R1'in aktive olmasıyla FADD aracılığı ile çok basamaklı sinyal iletimi başlar ve RIP proteinlerinin aktive olmasıyla NADPH oksidaz kaynaklı ROS üretimini artırarak nekrozun ilerlemesine katkı sağlar. Artan ROS'a mitokondriyal ROS üretimindeki ani yükseliş eşlik eder. Aynı zamanda PARP1'in aşırı aktivasyonu, kalpainlerin ve RIP kinazların uyarılması ile nekrozu destekler. PARP1 ve kalpain sinyalleme, AIF salınımını tetikler ve hücreyi nekroza götürür (Bostancı, 2023).

Kalpainer Ca^{2+} ile aktive olan sistein proteazlarıdır ve lizozomal enzimlerin salınımına yol açan katepsin aktivasyonunda rol oynar. Ayrıca BNIP proteini mitokondriyal por oluşumunu, Nix ise endoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınımını artırır ve mitokondriyal geçirgenlik geçişini kolaylaştırır. Gerek aşırı ROS gerekse Ca^{2+} artışı mitokondriyal porların uzun süre açık kalmasına ve ATP üretiminin çökmesine neden olur ve bu durumsa nekrozu kaçınılmaz hale getirir.

Aktive olan RIP kinazlar MLKL'yi fosforile eder ve fosforile MLKL, plazma zarının bozulmasına neden olarak hücre ölümünü tamamlar. Bununla beraber, PARP1'in aşağı akışında bazı durumlarda FADD/kaspaz8 aracılı yolak da tetiklenebilir. TLR3/4 sinyallemesiye FADD'den bağımsız nekroza sebep olur.

DNA hasarı sonrasında PARP1'in aşırı uyarılması NAD^+ tüketimine ve ATP seviyelerinde ciddi düşüşlere neden olup nekrozu başlatabilir (Baines, 2010). Benzer olarak da, PARP1'in aşırı aktivitesi ile ilişkili nekrozda kalpain aktivasyonunun kritik olduğu öne sürülmüştür. Bazı çalışmalarda ise PAR polimerlerinin doğrudan hücre ölümüne yardımcı olduğu öne sürülmektedir. PARP2'nin de bu süreçte tamamlayıcı bir rolü olduğu belirtilmiştir (Baines, 2010).

NADPH oksidaz aktivasyonu TNF- α aracılı nekrozda önemlidir, Nox1 ve NOXO1 alt birimlerinin RIP1'e bağımlı olarak reseptör kompleksine alındığı gösterilmiştir. Nox1'in baskılanması TNF- α kaynaklı nekrozu önemli ölçüde azaltmıştır. Kalpainlerin inhibisyonunun anti-nekrotik etki gösterdiği belirtilmiştir.

TNF- α 'nın bazı hücre hatlarında nekrozu indüklediği, pan-kaspaz inhibitörlerinin nekrotik ölüm duyarlılığını ise arttırdığı gösterilmiştir. Kaspaz aktivitesinin baskılanması halinde TNF-R1, Fas ve TRAIL-R tetiklenmesinin nekroza kaydıgıda birçok modelle belirtilmiştir. Bu durum ise nekrozun, kaspaz

aracılı yolları devre dışı bırakıldığında alternatif bir hücre ölüm mekanizması olarak işlev gördüğü düşünülmüştür.

Normalde RIP1'in NF-kB aktivasyonunda görev aldığı fakat RIP1 veya RIP3 eksikliğinde nekroz yolunun bloke olduğu bilinmektedir (Baines, 2010). TNF sinyallenmesinde kompleks I'in oluşumu NF-kB ve MAPK aktivasyonunu başlatırken, kaspaz -8'in aktive edilmediği ya da inhibitörlerle baskılandığı durumlarda hücre ölümünün nekroza kaydığı görülmüştür (Bostancı, 2023).

3.1.2. Nekrotik Hücre Morfolojisi

Nekrotik hücrelerin sitoplazması genelde eozinofilik bir görünüme sahiptir. Bu durumsa sitoplazmada normalde gözlenen bazofilinin kaybolması ve aozin boyasının denatüre olmuş intrasitoplazmik proteinlere daha da güçlü bağlanmasıyla açıklanır. Nekrotik hücreler, glikojen kaybına bağlı daha homojen ve camsı bir yapı kazanır, zamanla organellerin enzimler tarafından parçalanması sonucunda sitoplazmada vakuoller oluşur. Ölü hücreler yerine ise myelin figürleri denen iri, girdapsı fosfolipid kitleleri yerleşir ve bölgede kalsifikasyon gelişebilir. Doku yapısı korunmuş olan koagülasyon nekrozu beyin dışındaki tüm dokularda iskemik nekroz alanlarında karakteristik hücre ölümü biçimidir.

Likefaksiyon (erime) nekrozu veya gangrenöz nekroz, bakteriyel ve bazen de fungal enfeksiyonlar sonucunda çok sayıda inflamatuvar hücrenin aktive olması ve lökosit enzimlerinin dokuyu parçalayarak sindirmesi ile ortaya çıkar. Santral sinir sisteminde hipoksi nedeni ile meydana gelen nekroz da yine benzer şekilde hücrelerin hepsinin sindirilmesiyle oluşur ve yerini viskoz sıvı kitlesi alır. Süreç akut inflamasyon ile tetiklenmişse de viskoz sıvı kitlesi genellikle püy denen krem-sarı renkli bir görünüm alır.

Kan akımının kesildiği ekstremitelerde görülen koagülasyon nekrozu, özel bir nekroz tipi olmamakta ve bakteriyel enfeksiyon eklenirse lökositlerin bakterilerin etkisi ile dokuda likefaksiyon gelişir ve buna ise yaş gangren denir.

Kazeifikasyon nekrozuysa genelde mikro bakteriyel enfeksiyonlar ile ilişkilidir. Nekrotik hücrelerin nükleusunda DNA parçalanmasına bağlı meydana gelir. Kromatin bazofili kaybolabilir (karyolizis), nükleus küçülür ve yoğun bazofili kazanarak büzülebilir (piknozis) ya da piknotik nükleus parçalanabilir (karyoreksis).

Genel olarak doku nekrozlar altta yatan sebepleri hakkında fikir veren beş ana tipe ayrılır bunlar; koagülasyon nekrozu, likefaksiyon nekrozu, kazeöz nekroz, yağ nekrozu ve fibrinoid nekrozdur.

3.1.3. Nekroz Türleri

3.1.3.1. Koagülasyon (Pıhtılaşma) Nekrozu

Nekroz türleri arasında en sık rastlanan çeşididir. Bu nekroz çeşidinde ölü dokularda jelatin benzeri bir madde birikir. Bu nekroz tipinde sitoplazmadaki proteinler pıhtılaşır ve hücre çekirdeği kaybolur.

Koagülasyon nekrozu çoğunlukla iskemiye bağımlı gelişir. İskemi, damar tıkanıklığı, tromboz (kan pıhtılaşması), emboli (kan pıhtısı ya da diğer materyallerin kan dolaşımı ile taşınması) ya da damar hasarı gibi nedenlerden ortaya çıkabilir. Bu durumlar, dokulara ulaşan kan akışını bozar ve sonunda ise koagülasyon nekrozuna sebep olur.

Genelde dokular tipik olarak soluk, sarı ya da gri benzeri bir renge sahip olur. Mikroskobik olarak ise hücre çekirdeklerinde piknoz, karyoksis ve karyoliz gözlenir, sitoplazma yoğunlaşır ve bazen de parçalanır. Hücre sınırları belirgin bir şekilde korunur ve son aşamada ise hücre zarları çözünür. Ayrıca pıhtılaşmış kan damarları görülebilmektedir (Kumar ve ark., 2019).

3.1.3.2. Likefaksiyon Nekrozu

Likefaksiyon nekrozu, hızlı şekilde gerçekleşir ve enzimlerin etkisiyle hücreler tamamen parçalanır. Bu tipteki nekrozun en temel özelliği, dokunun yoğun enzimatik yıkım nedeniyle sıvı hale geçmesidir. Bazı durumlarda koagülasyon nekrozun daha sonrasında da erimesi ile ortaya çıkabilir.

Bu nekroz genelde bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkilidir, özellikle apselerin olduğu durumlarda da oldukça sık görülür. Merkezi sinir sistemi dokuda da enzimatik yıkıma oldukça duyarlıdır. Beyin ve omurilik dokusu, lipid yönünden zengin fakat pıhtılaşabilen proteinler açısından fakir olduğu için, erime süreci nispeten daha hızlı gerçekleşir ve malazi denen yumuşama alanları gelişir.

Bakteriyel enfeksiyonlarda, ölü doku etrafında toplanan inflamatuvar hücreler özellikle de makrofajlar salgıladıkları proteolitik enzimler ve reaktif oksijen türleri (ROS) aracılığı ile nekrotik alanı parçalar. Bu yoğun enzimatik aktivite dokunun çözünerek sıvı bir kitleye dönüşmesine olanak sağlar. Bu sebeple nekrotik bölgede zamanla boşluk şeklinde alan oluşur.

Mikroskobik incelenmesinde ise nekrozlu bölge sınırları belirgin olmayan düzensiz boşluklar halinde görülür. Bu boşlukların içinde pembe renkli protein çökeltileri bulunur. Apse dokularında ise erimiş dokulardan oluşan irinler izlenebilir. Likefaksiyon nekrozunda dokunun yerini tamamen hücresiz, sıvıyla dolu boşluklar almaktadır. Çevre dokuda ise belirgin bir şekilde inflamatuvar hücre birikimi gözlenir (Kumar ve ark., 2019).

3.1.3.3. Kazeöz Nekroz

Özellikle tüberküloz gibi bazı enfeksiyon hastalıklarında gözlenen bir nekroz türüdür. Bu tip nekroz çoğunlukla *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonlarının oluşturduğu lezyonlarda ortaya çıkmaktadır. Kazeöz nekrozda hücrelerin ölmesi, parçalanması ve kazeifikasyon denen bir dönüşüm sürecine girmesi önemli bir özelliğidir. Kazeöz nekrozun süreci genellikle koagülasyon nekrozu ile başlayıp sonrasında zamanla kazeöz nekroza ilerlemesi şeklinde olur.

Makroskopik incelemesinde kazeöz nekroz, grimsi beyaz ve sarımsı bir renkte görünür. Kuru, sert ve kolay ufalanabilen bir yapı oluşturur. Kazeifikasyon sürecinde hücre içerikleri, ölü hücrelerin içinde yoğun olarak birikir ve bu durum granülasyon doku gelişimine sebep olur.

Kazeöz materyal uzun süre dokuda kaldığı zaman, tüberkülozda görüldüğü gibi kalsifiye olabilir ve çevresi fibröz bir kapsülle sınırlıdır. Bazı durumlardaysa nekrotik alan zamanla erir ve yerini bağ dokusu alır veya tamamen rezorbe edilerek ortadan kaldırılabilir (Kumar ve ark., 2019).

3.1.3.4. Steato (Yağ) Nekrozu

Bu nekroz türü yağ dokusunun hasara uğraması sonucu oluşur. Bu durum genellikle travmalar, pankreatit, meme dokusunda oluşan yaralanmalar ya da meme kanseri gibi durumlarla ilişkilendirilir. Patogenezinin bakıldığında ise başlıca pankreastan salınan lipaz enziminin etkisi ve yağ dokusunun yoğun bulunduğu bölgelerde mekanik faktörlerin rol aldığı görülür. Lipaz, çevredeki dokulara ve damarlara sızarak uzak yağ alanlarında bile nekroza sebep olabilir.

Yağ nekrozu sırasında yağ hücreleri parçalanır ve parçalanma ile açığa çıkan gliseroller ve serbest yağ asitleri çevredeki dokulara yayılır. Serbest yağ asitlerinin ortama karışması inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir. Bunun yanı sıra, dokuda bulunan Na, K ve Ca alkali iyonlarla reaksiyona giren yağ asitleri saponifikasyon denen sabun benzeri kalsiyum sabunlarının oluşmasına sebep olur.

Makroskopik incelemesinde yağ nekrozu genelde sert, sarımsı lezyonlar şeklinde görünür. Normalde yağ dokusu hücrelere parlak sarı veya yarı saydam bir görünüm sağlarken, nekroze olmuş alanlar mat, beyazımsı kitleler ya da tebeşir tozu görünümlü granüler çökeltiler halinde görünür (Kumar ve ark., 2019).

3.1.3.5. Gangrenöz Nekroz

Gangrenöz nekroz, ciddi doku yaralanması ve bölgeye ulaşan kan akımının tamamen ya da büyük ölçüde azalması sonucu, dokuda bulunan bakterilerin etkisiyle ortaya çıkar. Bu nekroz tipi genellikle ağır enfeksiyonlar veya önemli dolaşım sistemi bozukluklarının bir sonucudur.

Gangrenöz nekrozun en belirgin özelliği etkilenen dokunun görünümünde oluşan değişikliklerdir. İlk olarak bölgede solukluk ve renk açılması görünür sonrasında ise doku koyulaşır ve en sonunda siyaha döner. Bu renk değişimi, dokunun kanlanmasıyla durmasıyla hücre ölümünün gerçekleşmesi ve dokuda toksik maddelerin birikmesi sonucu ortaya çıkar.

Mikroskopik incelemesinde ise gangrenöz nekroz alanlarında hücre ölümü, doku enzimlerinin serbest kalması ve belirgin bir şekilde inflamatuvar hücre göçü görülebilir (Kumar ve ark., 2019).

3.1.3.6. Fibrinoid Nekroz

Fibrinoid nekroz, özellikle damar duvarları ve bağ dokusunda görülen bir nekroz tipidir. Genellikle otoimmün hastalıklarda, immün sistemin aşırı yanıt verdiği durumlarda veya hipertansiyon gibi damar yapısının zorlandığı süreçlerde ortaya çıkar. Bu nekrozun temel özelliği, hasarlı damar duvarlarında fibrin ve antijen-antikor komplekslerinin birikmesidir.

İmmün komplekslerin damar çeperine yerleşmesi inflamatuvar yanıtı tetikler ve damar duvarı bileşenleriyle birleşerek fibrinoid yapıda bir materyal oluşturur. Mikroskopik incelemede fibrin çöktürmeleri, immün kompleksler, doku hasarı ve bazen küçük kanama odakları izlenir. Makroskopik olarak ise lezyonlar genellikle küçük, sınırlı ve homojen pembe odaklar şeklindedir (Kumar ve ark., 2019), (Bostancı, 2023).

4. SONUÇ

Hücre ölümü, çok hücreli organizmaların yaşam döngüsünün ayrılmaz bir bileşeni olup, homeostazın sürdürülmesi, hasarlı hücrelerin elimine edilmesi ve immün sistemin doğru şekilde yönlendirilmesi açısından temel bir biyolojik süreçtir. Hücrelerin yaşam ve ölüm arasında kurduğu bu hassas denge hem fizyolojik gelişim hem de patolojik durumların ortaya çıkışında belirleyici rol oynar. Bu çalışmada incelenen apoptoz, otofaji, ferroptoz, piroptoz ve nekroptoz gibi programlı hücre ölüm türleri, birbirinden farklı moleküller ve sinyal yollarıyla düzenleniyor olsalar da ortak amaçları; işlevini kaybetmiş, tehlikeli hale gelmiş ya da artık gereksinim duyulmayan hücrelerin kontrollü ve düzenli bir şekilde ortadan kaldırılmasıdır. Bu mekanizmaların bozulması, kanserden enfeksiyonlara, otoimmün hastalıklardan nörodejeneratif bozukluklara kadar birçok hastalığın temelinde yer almaktadır.

Apoptozun kaspaz aracılı düzenli sürecine karşılık otofaji, hücrenin içeriğini geri dönüştürerek hem hücre yenilenmeyi sağlar hem de stres koşullarına adaptasyona katkıda bulunur. Ferroptoz, demir bağımlı lipid peroksidasyonu temelli özel bir ölüm biçimi olarak özellikle tümör biyolojisinde önem kazanmışken; piroptoz, inflamatuvar yanıtla bağlantılı hızlı bir hücre ölüm modeli olarak enfeksiyon ve immünite açısından kritik bir rol üstlenir. Nekroptoz ise nekroz benzeri morfolojik özellikler gösterse de düzenlenmiş bir mekanizma

üzerinden ilerlemesi ile hücrel savunma ve inflamasyon süreçlerinde önemli bir köprü görevi görmektedir. Bu programlı mekanizmaların her biri, hücrenin kaderini belirleyen karmaşık sinyal ağlarının birbirleriyle ilişkili bileşenlerini temsil etmektedir.

Buna karşın nekroz gibi programlanmamış hücre ölümü türleri, kontrolsüz bir şekilde gelişerek doku hasarına, inflamasyona ve patolojik süreçlerin ilerlemesine yol açmaktadır. Dış etkenlerin ağır ve ani etkisiyle plazma zarının bütünlüğünün bozulması ve hücrel içeriğin çevreye yayılması, organizmanın savunma sistemini tetikleyen geniş çaplı bir inflamatuvar yanıtı neden olur. Bu yönüyle kontrolsüz hücre ölümleri, organizmanın düzenleyici sistemlerinin devre dışı kaldığı, geri dönüşü olmayan bir yıkım sürecini temsil eder.

Tüm bu bilgiler bir arada değerlendirildiğinde, hücre ölüm mekanizmalarının doğru bir şekilde anlaşılması; hastalıkların moleküler temellerinin açıklığa kavuşturulması, yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesi ve hücre ölümü süreçlerini modüle eden terapötik stratejilerin geliştirilmesi için büyük önem taşımaktadır. Hücrel yaşam ve ölüm arasındaki dengeyi düzenleyen bu karmaşık yapılar üzerine yapılacak çalışmalar hem temel biyoloji alanına hem de klinik uygulamalara ışık tutacak niteliktedir. Bu nedenle programlı ve programsız tüm hücre ölüm mekanizmalarının kapsamlı bir şekilde incelenmesi, biyomedikal bilimler açısından vazgeçilmez bir gereklilik olmaya devam etmektedir.

KAYNAKÇA

- Akbal, N., Kırkık, D., & Kalkanlı Taş, S. (2024). Ferroptoz: Mekanizmaları ve kanser metabolizmasındaki rolü. *DEU Tıp Dergisi*, 38(3), 293–302.
- Baines, C. P. (2010). Role of the mitochondrion in programmed necrosis. *Frontiers in Physiology*, 1, 156.
- Bergsbaken, T., Fink, S. L., & Cookson, B. T. (2009). Pyroptosis: Host cell death and inflammation. *Nature Reviews Microbiology*, 7(2), 99–109.
- Boise, L. H., Collins, C. M., et al. (2001). Salmonella-induced cell death: Apoptosis, necrosis or programmed cell death? *Trends in Microbiology*, 9(2), 64–67.
- Bostancı, H. E. (2023). Nekroz. In G. G. Çiftçi (Ed.), *Sağlık bilimlerinde ileri ve çağdaş çalışmalar 2* (ss. 138–150). Duvar Yayınları.
- Cai, Z., Jitkaew, S., Zhao, J., Chiang, H. C., Choksi, S., Liu, J., & Yuan, J. (2014). Plasma membrane translocation of trimerized MLKL protein is required for TNF-induced necroptosis. *Nature Cell Biology*, 16(1), 55–65.
- Chan, F. K. M., Luz, N. F., & Moriwaki, K. (2015). Programmed necrosis in the crosstalk of cell death and inflammation. *Annual Review of Immunology*, 33, 79–106.
- Chen, X., Li, W., Ren, J., Huang, D., He, W. T., Song, Y., & Wang, Y. (2014). Translocation of mixed lineage kinase domain-like protein to plasma membrane leads to necrotic cell death. *Cell Research*, 24(1), 105–121.
- Chen, X., Wu, J. X., You, X. J., Zhu, H. W., Wei, J. L., & Xu, M. Y. (2015). Cold ischemia-induced autophagy in rat lung tissue. *Molecular Medicine Reports*, 11(4), 2513–2519.
- Conrad, M., Angeli, J. P. F., Vandenabeele, P., & Stockwell, B. R. (2016). Regulated necrosis: Disease relevance and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(5), 348–366.
- Çelenk, A. (2021). Yeni bir hücre ölüm şekli olarak ferroptozis. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*.
- Dağdeviren, T. (2021). Programlı hücre ölümü: Apoptoz. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 13(3), 120–135.
- Degterev, A., Huang, Z., Boyce, M., Li, Y., Jagtap, P., Mizushima, N., & Yuan, J. (2005). Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nature Chemical Biology*, 1(2), 112–119.
- Derinler, N. (2022). Nekroptozis ve apoptoz arasındaki fark nedir? *Evrin Ağacı*.
- Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., Skouta, R., Zaitsev, E. M., Gleason, C. E., & Stockwell, B. R. (2012). Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 149, 1060–1072.

- Eröz, R., Karataş, A., Alkoç, O. A., & Baltacı, D. (2012). Apoptozis hakkında bilinenler (literatür taraması). *Düzce Tıp Dergisi*, 14(2), 87–101.
- Ferri, K. F., & Kroemer, G. (2001). Organelle-specific initiation of cell death pathways. *Nature Cell Biology*, 3(11), E255–E263.
- Fink, S. L., & Cookson, B. T. (2005). Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: Mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infection and Immunity*, 73(3), 1907–1916.
- Fink, S. L., & Cookson, B. T. (2006). Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cellular Microbiology*, 8(11), 1812–1825.
- Friedmann Angeli, J. P., Schneider, M., Proneth, B., Tyurina, Y. Y., Tyurin, V. A., Hammond, V. J., & Conrad, M. (2014). Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nature Cell Biology*, 16, 1180–1191.
- Fujii, T., Tamura, M., Tanaka, S., Kato, Y., et al. (2008). Gasdermin D (Gsdmd) is dispensable for mouse intestinal epithelium development. *Genesis*, 46(8), 418–423.
- Gezer, A., & Karadağ Sarı, E. (2022). Ferroptosis with outlines. *Turkish Veterinary Journal*, 4(1), 24–27.
- Görmez, G. (2023). Bölüm 11: Hücre ölüm şekilleri. In *Biyoloji alanında teorik ve uygulamalı akademik çalışmalar* (ss. 178–191). İKSAD Publishing House.
- Holler, N., Zaru, R., Micheau, O., et al. (2000). Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule. *Nature Immunology*, 1(6), 489–495.
- Kang, S. J., Yang, M., Orsulic, S., & Dixit, V. M. (2000). Dual role of caspase-11 in mediating activation of caspase-1 and caspase-3 under pathological conditions. *Journal of Cell Biology*, 149(3), 613–622.
- Karadağ, A. (2016). Otofaji: Programlı hücre ölümü. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 15(2).
- Kartlaşmış, K., & Dikmen, N. (2020). Piroptozise biyokimyasal yaklaşım ve kanserdeki rolü. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 29(3), 181–189.
- Kaya, C., Çalışkan, Y., & Yönden, Z. (2015). Apoptozis. *MKÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 3(11), 26–37.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2019). Robbins temel patoloji (E. Arpacioğlu, F. Bardakçı, & S. Yazıcı, Çev. Ed.). İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi.
- Lamkanfi, M., & Dixit, V. M. (2014). Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, 157(5), 1013–1022.

- Latonen, L., & Laiho, M. (2005). Cellular UV damage responses: Functions of tumor suppressor p53. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1755, 71–89.
- Liman, N., & Suna, D. C. (2017). Hücre koruyucu bir mekanizma: Otofaji. *Sağlık Bilimleri Dergisi*.
- Lu, B., Chen, X. B., Ying, M. D., et al. (2018). The role of ferroptosis in cancer development and treatment response. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 992.
- Majno, G., & Joris, I. (1995). Apoptosis, oncosis, and necrosis: An overview of cell death. *American Journal of Pathology*, 146, 3–15.
- Man, S. M., Karki, R., & Kanneganti, T. D. (2017). Molecular mechanisms and functions of pyroptosis. *Immunological Reviews*, 277(1), 61–75.
- Moquin, D. M., McQuade, T., & Chan, F. K. M. (2013). CYLD deubiquitinates RIP1 in the TNF α -induced necrosome. *PLoS ONE*, 8(10), e76841.
- Norbury, C. J., & Hickson, I. D. (2001). Cellular responses to DNA damage. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 41(1), 367–401.
- Oberst, A., Dillon, C. P., Weinlich, R., et al. (2011). Catalytic activity of the caspase-8–FLIP(L) complex inhibits RIPK3-dependent necrosis. *Nature*, 471(7338), 363–367.
- Orhan, B., Gözegir, B., Bolat, İ., & Çomaklı, S. (2025). Apoptozis: Sistemik bir inceleme. In F. Hatipoğlu (Ed.), *Sağlık bilimlerinde modern araştırmalar*. All Sciences Academy.
- Öz-Arslan, D., Korkmaz, G., & Gözüaçık, D. (2011). Autophagy: A cellular stress and a cell death mechanism. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(4), 184–194.
- Özatık, F. Y., & Özatık, O. (Eds.). (2022). *Farklı bilim alanlarında güncel farmakoterapik çalışmalar*. İKSAD Publishing House.
- Özeç, A. V., Erdoğan, H., Toker, M. İ., Özer, H., & Arıcı, M. K. (2008). Pterijum etiopatogeneğinde p53 ve apoptozisin rolü. *CÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 30, 23.
- Polat, G. K., Bakırcı, Ç. M., & Tekin, S. (2021). Programlı hücre ölümü: Apoptosis (apoptoz) nedir? *Evrım Ağacı*.
- Redjep, A., & Bakırcı, Ç. M. (2021). Non-apoptotik hücre ölümü mekanizmaları: Nekroz nedir? *Evrım Ağacı*.
- Saelens, X., Festjens, N., Vande Walle, L., et al. (2004). Toxic proteins released from mitochondria in cell death. *Oncogene*, 23(16), 2861–2874.
- Sahin, Y., & Akcora Yıldız, D. (2017). Memeli hücrelerinde otofajinin moleküler mekanizması. *MAKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(2), 205–218.

- Shi, J., Zhao, Y., Wang, Y., et al. (2014). Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature*, 514(7521), 187–192.
- Shimada, K., Skouta, R., Kaplan, A., et al. (2016). Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis. *Nature Chemical Biology*, 12(7), 497–503.
- Skouta, R., Dixon, S. J., Wang, J., et al. (2014). Ferrostatins inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models. *Journal of the American Chemical Society*, 136(12), 4551–4556.
- Takaesu, G., Surabhi, R. M., Park, K. J., et al. (2003). TAK1 is critical for I κ B kinase-mediated activation of the NF- κ B pathway. *Journal of Molecular Biology*, 326(1), 105–115.
- Tomatır, A. G. (2003). Apoptosis: Programmed cell death. *T Klin Journal of Medical Sciences*, 23, 499–508.
- Van den Berghe, T., Linkermann, A., Jouan-Lanhouet, S., et al. (2014). Regulated necrosis: The expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(2), 135–147.
- Vaux, D. L. (1997). CED-4—Apoptosis’ın üçüncü atlısı. *Cell*, 90(3), 389–390.
- Walczak, H. (2011). TNF and ubiquitin at the crossroads of gene activation. *Immunological Reviews*, 244(1), 9–28.
- Wang, S., Miura, M., Jung, Y. K., et al. (1998). Murine caspase-11, an ICE-interacting protease, is essential for the activation of ICE. *Cell*, 92(4), 501–509.
- Xie, Y., Hou, W., Song, X., et al. (2016). Ferroptosis: Process and function. *Cell Death & Differentiation*, 23, 369–379.
- Yağcı, E., Krasniqi, Y., Ozbayer, C., & Kurt, H. (2022). Piroptozun moleküler mekanizması ve kanser.
- Yang, W. S., & Stockwell, B. R. (2008). Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death. *Chemistry & Biology*, 15, 234–245.
- Yang, W. S., & Stockwell, B. R. (2016). Ferroptosis: Death by lipid peroxidation. *Trends in Cell Biology*, 26(3), 165–176.
- Yang, W. S., Kim, K. J., Gaschler, M. M., et al. (2016). Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *PNAS*, 113(34), E4966–E4975.
- Yang, W. S., SriRamaratnam, R., Welsch, M. E., et al. (2014). Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 156(1–2), 317–331.
- Yılmaz, Z. (2023). Necroptosis: A therapeutic target for cerebral and myocardial ischaemia/reperfusion injury? *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*.

- Yu, L., Chen, Y., & Tooze, S. A. (2017). Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms.
- Yu, L., McPhee, C. K., Zheng, L., et al. (2010). Termination of autophagy and reformation of lysosomes regulated by mTOR. *Nature*, 465, 942–946.
- Yunes, C. P. (2010). Role of the mitochondrion in programmed necrosis. *Frontiers in Physiology*, 1, 156.

BÖLÜM 24

Akciğer Kanserinin Moleküler Mekanizması

Berfin Güler¹ & Muhammet Gaffaroğlu²

¹ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

² Prof. Dr., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü,
Orcid: 0000-0001-7436-5828

1. GİRİŞ

Kanser, dünya genelinde milyonlarca insanın yaşamını kaybetmesine yol açan başlıca sağlık sorunlarından biridir. Çoğu kanser türü, ortaya çıktığı dokuya veya organa göre sınıflandırılır. Bu hastalığın gelişimi; apoptozun bozulması, hücrelerin kontrolsüz çoğalması, metastaz oluşumu ve anjiyogenez gibi süreçlerle ilişkili genetik ve epigenetik değişikliklerin karmaşık etkileşimi sonucunda meydana gelmektedir (Kaçka, 2024).

Neoplazmalar, benign ve malign olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Bu iki sınıf arasındaki en önemli fark, malign neoplazmaların metastaz geliştirebilmesidir. Tümörün bulunduğu organda sınırlı kalmayıp başka organlara yayılmasına “metastaz” denir ve bu özellik benign neoplazmalarda görülmez (Hançer, 2006).

Kanserin invazyon ve metastaz gerçekleştirebilmesi için ekstraselüler matriksin (ECM) yıkılması gereklidir. Matriks metalloproteinazlar (MMP’ler), yaklaşık 28 enzimden oluşan ve hem fizyolojik hem de patolojik doku yıkımında önemli rol oynayan ekstraselüler proteazlardır. MMP’ler; lökositler, keratinositler ve düz kas hücreleri gibi epitel ve mezenkimal kökenli çeşitli hücreler tarafından sentezlenir (Oguz Soydinç ve ark., 2006).

Akciğer kanseri oldukça invaziv, hızla metastaz yapan ve yaygın bir kanser türünü oluşturmaktadır. Başlıca biyobelirteçler EGFR, ALK, MET, ROS1 ve KRAS genlerine ait mutasyonlardır.

Hem erkekler hem de kadınlar arasında kanserden kaynaklanan ölümler arasında birinci sırayı almaktadır. Geri kalan vakalarda ise radon, asbest, silika, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, ağır metaller ve hava kirliliği gibi çevresel veya mesleki ajanlara maruz kalma önemli nedenler arasında yer almaktadır.

Akciğer kanserine bağlı ölümlerin çoğunluğu tütün kullanımına bağlıdır (%85). Geri kalan vakalarda ise radon, asbest, silika, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, ağır metaller ve hava kirliliği gibi çevresel veya mesleki ajanlara maruz kalma önemli nedenler arasında yer almaktadır (Topu ve ark., 2004).

2. Kanser Hücrelerinin Özellikleri

Kanser hücreleri, normal hücrelerden farklı olarak invaziv özelliklerini destekleyen çeşitli biyolojik yeteneklere sahiptir. Kanserin temel özellikleri (hallmarks of cancer) olarak tanımlanan bu özellikler; sürekli anjiyogenez, apoptozdan kaçış, sınırsız çoğalma kapasitesi, doku invazyonu ve metastaz, büyüme sinyallerinde otonomi ve büyüme baskılayıcı sinyallere karşı duyarsızlık olmak üzere altı ana başlık altında toplanmıştır. Daha sonra bu sınıflamaya, enerji metabolizmasının yeniden programlanması ve bağışıklık sisteminin tahribatından kaçma olmak üzere iki yeni temel özellik eklenmiştir. Ayrıca genomik kararsızlık ve mutasyon eğiliminin artması ile tümör gelişimini destekleyen inflamatuvar

süreçler de kanser hücrelerinde etkinleştirici özellikler olarak tanımlanmıştır (Kartaloğlu, 2021).

Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyüme, çoğalma ve metastaz yeteneğini kazandığı biyolojik bir durumdur.

3. Kansere Neden Olan Ajanlar

Kansere sebebiyet veren ajanlar “karsinojenik maddeler” olarak adlandırılmaktadır ve bu maddeler kimyasal, biyolojik, fiziksel ve genetik karsinojenler olmak üzere dört ana başlık altında sınıflandırılır.

3.1. Kimyasal Karsinojenler

Kimyasal karsinojenler kendi içinde organik ve inorganik bileşikler olarak ikiye ayrılır.

Organik kimyasallar: Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), nitrozaminler, dialkilnitrozaminler, nitrit gibi bileşiklerdir. Bu maddeler metabolik aktivasyon sonucunda DNA adduct oluşumuna sebep olarak mutasyonları artırır ve tümörogeneze katkıda bulunur. Özellikle tütün dumanındaki PAH’ların CYP450 enzimleri tarafından çok reaktif ara ürünlere dönüştürülerek kanser riskini artırdığını bildirmiştir (Nebert ve Dalton 2006).

İnorganik kimyasallar: Arsenik, kadmiyum, kurşun, nikel ve berilyum gibi metaller hücresel stres, DNA hasarı ve epigenetik değişikliklere neden olarak karsinojenik etki gösterir (Costa ve Zhu 2020). Arsenik ve kadmiyumun oksidatif stres, DNA metilasyonu ve sinyal yollarının bozulması üzerinden kanser gelişimini desteklediğini göstermiştir.

Diğer kimyasal karsinojenler: Sigara, alkol, egzoz partikülleri, hormonlar ve bazı diyet bileşenleri de önemli kimyasal karsinojenler arasındadır.

3.2. Fiziksel Karsinojenler

Güneş ışığı ve özellikle ultraviyole (UV) radyasyon, DNA’da timin dimerleri oluşturarak mutasyonlara neden olur. IARC raporlarına göre UV radyasyon, insanlarda kanıtlanmış Grup 1 karsinojendir.

3.3. Biyolojik Karsinojenler

Bazı virüsler (HPV, HBV, EBV gibi) kronik enflamasyon, onkogen aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu yoluyla tümör gelişimine katkı sağlar (Guyton ve ark., 2020).

3.4. Genetik Karsinojenler

Genomik instabiliteye yol açan DNA dizi polimorfizmleri veya onkogenlerin aktivasyonu karsinojenik süreçlere neden olabilir. Bazı bireylerde CYP1A1, GST

gibi metabolizma enzimlerinin genetik varyantlarının kimyasal maruziyetlere karşı duyarlılığı artırdığı bilinmektedir (Nebert ve Dalton, 2006).

3.5. Sigara Kullanımı

Akciğer kanserinde sigara, en önemli etiyolojik faktör olup sigara kullanımı ile kanser gelişimi arasındaki ilişki çok açık biçimde ortaya konmuştur. Sigara dumanı; özellikle polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH'lar), nitrozaminler ve aldehitler gibi güçlü kimyasal karsinojenler içermektedir. Bu karsinojenlerin, DNA eklentilerini arttırdığı, tümör baskılayıcı genleri inhibe ettiği ve çeşitli mutasyonlara yol açarak agresif tümör oluşumunu tetiklediği bilinmektedir (Kunak, 2022).

AHH (Aromatik hidrokarbon hidroksilaz), akciğer kanseri gelişiminde etkili olan bir diğer önemli genetik faktördür. Bu enzimler, sigara dumanındaki polisiklik hidrokarbonları yüksek derecede karsinojenik olan epoksit türevlerine dönüştürür. AHH enzim düzeylerini kalıtsal olarak yüksek taşıyan bireylerde akciğer kanseri gelişme riskinin belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (Topu ve ark., 2004).

Akciğer kanseri histolojik tipleri arasında, sigara kullanım süresi ile birlikte artan bir risk gözlemlenmiştir. Risk artışının özellikle skuamöz hücreli karsinom (SCC) için, adenokarsinomdan daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Kaçka, 2024).

Moleküler epidemiyoloji çalışmaları, hiç sigara içmeyenlerde görülen akciğer kanserlerinin genetik profilinin sigara içenlerden farklı olduğunu göstermektedir. Özellikle **TP53**, **KRAS** ve **EGFR** genlerindeki mutasyon modelleri ve mutasyon sıklıkları arasında anlamlı farklılıklar bulunduğu ortaya konmuştur (Kaçka, 2024).

3.6. Yaş

Literatür taramaları, akciğer kanserinin genellikle 45–80 yaş aralığında tespit edildiğini göstermektedir. 45 yaş altındaki bireylerde ise hastalık oldukça seyrek. Genç erişkinlerde ortaya çıkan akciğer kanserinin, 45 yaş ve üzerindeki olgularla kıyaslandığında daha ileri evrede tanı aldığı ve prognozunun daha kötü olduğu bildirilmiştir (Kaçka, 2024).

Bunu, yaşam boyunca kanserojen maddelere maruz kalınması ve bunların vücutta birikmesi şeklinde açıklanabilir.

3.7. Mesleki Maruziyet

Mesleki maruziyetin en belirgin kanserojenik etkisi akciğerlerde ortaya çıkar. Bu durum, inhalasyon yoluyla alınan maddelere bağlıdır ve sigara kullanımı ile birlikte sinerjistik bir etki oluşturarak akciğer kanseri riskini daha da

artırmaktadır. Mesleki akciğer kanseri gelişiminde en büyük etkiye asbest sahip olmakla birlikte; uranyum, radon, solventler, kömür kaynaklı karbon monoksit zehirlenmesi, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, krom, nikel ve arsenik gibi birçok kanserojen madde de önemli rol oynamaktadır (Kačka, 2024).

3.8. Epigenetik Faktörler

Epigenetik mekanizmalar, normal biyolojik süreçlerde memelilerde gen ekspresyonunu kontrol eden temel düzenleyici mekanizmalardır. Vücuttaki tüm hücreler aynı genoma sahip olmasına rağmen, her hücrenin kendine özgü özellikleri ve işlevleri epigenetik modifikasyonlar tarafından belirlenir. Tümör oluşumu ve ilerlemesiyle ilişkilendirilen başlıca epigenetik modifikasyonlar aşağıdaki gibidir:

1. **DNA metilasyonu**
2. **Histon modifikasyonları**
3. **Nükleozomal değişiklikler**

Karsinojenlerin biyolojik etkileri, tümör biyolojisinin temel kavramlarıyla doğrudan ilişkilidir (Senga ve ark., 2024). Karsinojenlerin “temel özellikleri” ile kanserin “hallmarks” olarak bilinen karakteristik biyolojik davranışları arasındaki bağlantıyı göstermiş, kimyasal ve fiziksel ajanların genotoksisite, epigenetik değişiklikler, oksidatif stres ve immün modülasyon gibi mekanizmalar üzerinden kanser gelişimini tetiklediğini bildirmiştir.

4. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, her yıl dünya genelinde 2,2 milyondan fazla yeni vaka ve 1,79 milyondan fazla ölüm ile kanser türleri arasında hem en sık görülen hem de en yüksek mortaliteye sahip hastalıklardan biridir (Hamma, 2024). Yaşa göre standardize edilmiş yeni vaka oranlarına bakıldığında Türkiye, dünya sıralamasında 5. sırada, akciğer kanserine bağlı ölüm oranlarında ise 35,9 ile 4. sırada yer almaktadır (Akgün, 2023).

Akciğer kanseri, klinik olarak çeşitli histolojik alt tiplere sahip karmaşık bir hastalıktır. Moleküler düzeyde hem çevresel faktörlere (sigara, hava kirliliği, mesleki maruziyetler vb.) hem de kalıtsal genetik değişikliklere bağlı olarak gelişir (Kartaloğlu, 2021).

Akciğer kanserine yatkınlıkta birçok genetik faktör rol oynamaktadır.

Akciğer kanserinin belirgin heterojen yapısı, tümör oluşum sürecinin temelini oluşturan moleküler değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu süreç, hücre çekirdeğinde genetik ve epigenetik değişikliklerin kademeli olarak **birikmesi** ile karakterizedir. Söz konusu birikim, DNA yapısını zayıflatarak yeni mutasyonların gelişmesine zemin hazırlar (Akgün, 2023).

Bronş epitelinde görülen ilk moleküler değişikliklerden biri mikrosatellit değişiklikleridir. Mikrosatellit instabilitesi (MSI) veya allel kaybı (LOH) şeklinde ortaya çıkan bu değişiklikler, küçük tekrarlayan DNA dizilerinin eklenmesi veya silinmesiyle karakterizedir. Erken evrede bir hücrenin kansere dönüşmesi için genellikle en az üç veya daha fazla genetik değişikliğin birikmesi gerekmektedir. Hastalığın ilerleyen aşamalarında ise ek DNA modifikasyonları tümör agresifliğini arttırarak invazyon ve metastaz gelişimine katkıda bulunur (Akgün, 2023).

Akciğer kanserinin yüksek mortalitesi, çoğunlukla karmaşık histolojiden ziyade, DNA’da küçük ama sürekli ilerleyen genetik değişikliklerin bir eşik değeri aşarak tümörü agresif hâle getirmesiyle ilişkili moleküler heterojenliğinden kaynaklanmaktadır. Bu genetik ilerleme modeli, hastalığın tanı, prognoz ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir bilimsel temel oluşturmaktadır (Akgün, 2023).

4.1. Akciğer Kanseri Belirtileri

Akciğer, yoğun kanlanma özelliği nedeniyle akciğer kanserinde hematojen yayılımın en sık görüldüğü organlardan biridir. Bu nedenle tümörün lokal invazyon göstermesi ya da uzak organlara metastaz yapması, ortaya çıkan klinik semptomların çeşitliliğini belirleyen önemli faktörlerdir (Soslu, 2021, s.254).

Tanı süreci genellikle hastanın şüpheli semptomları fark etmesiyle başlar. Lezyonun lokalizasyonunun görüntüleme yöntemleri ile belirlenmesini takiben, doğru patolojik tanıya ulaşmak için uygun biyopsi tekniğinin seçilmesi önem taşır. Akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %75’inde öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi (kanlı balgam), dispne ve kilo kaybı gibi klinik bulgular bildirilmektedir (Kaçka, 2024).

Akciğer kanserinde gözlenen başlıca klinik semptomlar şunlardır:

- **Öksürük:** Hastalarda en sık karşılaşılan semptomdur.
- **Hemoptizi:** Tümörün lokal etkileri veya direkt infiltrasyonu sonucu gelişebilir.
- **Dispne:** Hava yolu obstrüksiyonu, atelektazi, plevral tutulum, göğüs duvarı invazyonu veya malign plevral efüzyona bağlı olarak ortaya çıkabilir.
- **Kaşeksi:** Kanser ilişkili metabolik değişiklikler ve anabolik süreçlerin bozulması sonucu gelişen belirgin kilo kaybıdır.
- **Vena Kava Süperior Sendromu:** Vena kava süperiorun tümör tarafından invazyonu veya basıya uğraması sonucu gelişir; göğüs ön duvarında venöz dolgunluk, baş ağrısı ve supraklaviküler dolgunluk gibi bulgulara yol açar.

- **Kemik ağrısı:** Kemik metastazı akciğer kanserinin sık görülen metastaz biçimlerinden biridir ve şiddetli ağrılara neden olabilir.
- **Paraneoplastik sendromlar:** Bazı akciğer tümörlerinde tümör hücreleri hormon veya hormon benzeri maddeler salgılar. Bu durum jinekomasti, kemik metastazı olmaksızın hiperkalsemi veya ektopik ACTH üretimi ile gelişen Cushing sendromu gibi klinik tablolarla sonuçlanabilir.
- **Çomak parmak:** Literatürde akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %29–37’sinde görüldüğü bildirilmektedir.
- **Ses kısıklığı:** Daha çok sol akciğer yerleşimli tümörlerde rekürren laringeal sinirin etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkar (Soslu, 2021, s.254).

Tüm bu bulgular göstermektedir ki akciğer kanseri yalnızca solunum sistemini etkileyen lokal bir hastalık değildir. Yoğun vasküler yapısı nedeniyle sistemik yayılım gösteren ve iskelet, endokrin ve dolaşım sistemi gibi farklı organ ve sistemlerde çeşitli klinik tablolarla seyreden kompleks bir malignitedir.

4.1.1. Akciğer Kanseri Tipleri

Histolojik olarak akciğer kanseri ikiye ayrılır bunlar;

1. **Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)**
2. **Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)**

4.1.1.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)

Küçük hücreli akciğer kanseri, tüm akciğer kanserlerinin %20’sinden daha azını oluşturan ve genellikle ileri evrede tanı alan bir histolojik alt tiptir. Kökeni bronş mukozasında bulunan, nöroendokrin orijinli K tipi granüler hücrelere dayanmaktadır. Tümör hücrelerinde biriken DNA, hücrelere bazofilik bir görünüm kazandırır (Soslu, 2021, s.253). KHAK hızlı bir büyüme hızına sahiptir ve erken dönemde uzak organlara metastaz yapma eğilimi gösterir. Çoğunlukla bronşlarda ortaya çıkar ve gelişiminde en önemli etiyolojik faktör sigara kullanımıdır.

KHAK, agresif seyri ile karakterizedir; hızla büyür, geniş infiltrasyon gösterir ve erken metastaz yapar (Kunak, 2022). Histopatolojik olarak çoğunlukla homojen bir yapı sergilemesine rağmen, %7’nin altında seyreden beş yıllık sağkalım oranı ile maligniteler arasında en ölümcül tümörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Yüksek proliferasyon gösteren alanlarda tümör hücreleri yuvarlak ya da iğsi morfolojiye sahiptir (Akgün, 2023).

Bu kanser tipi sıklıkla ileri evrelerde teşhis edilir. Kemoterapiye başlangıçta yanıt alınabilmesine rağmen, nüksler genellikle daha agresif bir klinik seyir göstermektedir. Hücrelerin uzun süre hayatta kalabilmesi, genetik mutasyon

birikimine olanak sağlamak ve bu durum tümörleşme sürecinin hızlanmasına yol açmaktadır. KHAK, nadir görülmesine karşın hızlı progresyon gösteren bir tümör tipidir. KHAK’de sağkalımı etkileyen başlıca prognostik faktörler; tümör evresi, hastanın cinsiyeti ve yaşı, kilo kaybı varlığı ile birlikte tedavi öncesi serum LDH ve ALP düzeylerindeki yüksekliktir (Altınbaş ve ark., 2020).

Küçük hücreli akciğer kanseri; nöroendokrin kökeni, hızlı proliferasyon ve erken metastaz eğilimi, düşük sağkalım oranları ve tedaviye karşı gelişen direnç nedeniyle klinik yönetimi zor, yüksek mortalite ile seyreden agresif bir malignite olarak değerlendirilmektedir.

4.1.1.3. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80’ini oluşturmaktadır. KHAK ile karşılaştırıldığında, gelişim hızı ve metastaz potansiyeli daha yavaştır (Hançer, 2006). Bu nedenle sağkalım oranları KHAK’a kıyasla daha stabil seyretmektedir.

KHDAK’nin başlıca üç ana histolojik alt tipi bulunmaktadır: skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom. Hastalığın gelişimi sigara kullanımı ve çevresel kimyasallarla yakından ilişkilidir. Sigara en önemli risk faktörü olmakla birlikte, bazı alt tiplerin sigara kullanmayan bireylerde de görülebildiği bildirilmektedir (Kaçka, 2024).

Akciğer kanserlerinin büyük bir kısmını oluşturan KHDAK’de, tümör dokusunda EGFR, ALK, ROS1 ve HER2 gibi reseptör tirozin kinaz genlerinde; RAS, RAF ve MEK1 gibi MAPK sinyal yolağı bileşenlerinde ve PIK3CA ile AKT1 gibi PI3K/AKT sinyal yolağı genlerinde çeşitli mutasyonlar saptanmaktadır. Bu moleküler değişiklikler, kanserleşme süreci ile doğrudan ilişkilendirilmektedir (Çalışkan ve ark., 2018).

KHDAK, yalnızca yüksek görülme sıklığı ve görece yavaş ilerlemesi ile değil; aynı zamanda histolojik alt tiplere göre değişen biyolojik özellikleri ve sigara dışı faktörlere olan duyarlılığı nedeniyle de klinik açıdan önem taşımaktadır. Hastalığın yönetiminde doğru TNM evrelemesi kritik öneme sahipken, spesifik genetik mutasyonların (EGFR, ALK, RAS vb.) varlığı, moleküler düzeyde hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

4.1.2. KHDAK’ nin Histolojik Alt Dalları

4.1.2.1. Adenokarsinom

Adenokarsinom, akciğer kanserlerinin yaklaşık %30–40’ını oluşturan ve en sık görülen histolojik alt tiplerden biridir (Kaçka, 2024). Sigara kullanımı ile ilişkisi diğer akciğer kanseri türlerine kıyasla daha zayıf olup, bazı olgularda skar

zemininden gelişebilmektedir. Tümörün kökeni çoğunlukla terminal bronşiyollerdeki epitel hücrelerine dayanmaktadır (Soslu, 2021, s.253). Hastalık, salgı bezi (glandüler) özellikleri taşıyan hücrelerde başlamaktadır ve akciğer dokusunda mukus benzeri maddelerin algılanmasından sorumlu tip II alveolar hücrelerden kaynaklanabilmektedir. Bu özellikleriyle adenokarsinom, glandüler yapılar içeren malign epitelyal tümörler arasında yer almaktadır (Kartaloğlu, 2021).

Adenokarsinom için lepidik, asiner, papiller, mikropapiller, solid (katı) ve mikst paternler olmak üzere çeşitli histolojik alt tipler tanımlanmıştır (Akgün, 2023).

Sonuç olarak adenokarsinom; sigara ile görece sınırlı bir ilişkiye sahip olmasına rağmen akciğerde sık görülmesi, tip II alveolar hücreler gibi özgül hücresel kökenlere dayanması ve invaziv olmayan formlarının (AIS ve MIA) erken tanısında sağlanan yüksek tedavi başarısı ile klinik açıdan büyük önem taşıyan bir akciğer kanseri alt tipidir.

4.1.2.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli akciğer kanseri, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturan yaygın bir histolojik alt tiptir. Tümör, bronş epitelinde gelişen skuamöz metaplazi ve displazinin progresyonu sonucunda ortaya çıkmakta olup, sigara kullanımı ile güçlü bir ilişkiye sahiptir ve çoğunlukla santral yerleşim göstermektedir (Soslu, 2021, s.253).

Bu kanser türü sıklıkla uzun süreli sigara içimi ve/veya akciğer parankiminde gelişen skar dokusu ile ilişkilidir. Histopatolojik açıdan tümör gelişim süreci; kronik inflamasyon, epitel hasarı ve bunu takiben gelişen skuamöz metaplazi ile karakterizedir.

Radyolojik değerlendirmelerde skuamöz hücreli akciğer kanserlerinde kavitasyon oranının yaklaşık %82 olduğu bildirilmektedir. Kavite oluşumu, tümör dokusu içerisinde sıvı veya nekrotik materyal içeren boşlukların varlığını ifade etmekte olup, tanı ve ayırıcı tanı süreçlerinde önemli bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (Kaçka, 2024).

Morfolojik olarak skuamöz hücreli karsinomun; şeffaf hücreli, küçük hücreli, papiller ve bazaloid olmak üzere dört temel varyantı tanımlanmıştır (Soslu, 2021, s.253).

Genel olarak skuamöz hücreli akciğer kanseri; sigara ile güçlü ilişkisi bulunan, çoğunlukla santral yerleşimli, büyük çaplara ulaşabilen ve kavitasyon sıklığı yüksek olan agresif tümörler arasında yer almaktadır.

4.1.2.3. Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli akciğer kanseri, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturan nadir bir histolojik alt tiptir. Belirgin glandüler ya da skuamöz özellikler göstermemesi nedeniyle diğer akciğer kanseri sınıflamalarının dışında değerlendirilmekte; mikroskopik incelemede diğer alt tiplere kıyasla daha büyük tümör hücrelerine sahip olmasıyla tanımlanmaktadır (Soslu, 2021, s.253).

Histopatolojik açıdan bu tümörler çoğunlukla düşük diferansiyasyon derecesi göstermektedir. Büyük hücreli akciğer kanserleri hızlı proliferasyon özellikleri sergiler ve erken dönemde uzak metastaz yapma eğilimindedir. Tipik olarak akciğerin periferik bölgelerinde lokalize olmaları, tümörlerin bronşial yapılardan uzak alanlarda gelişmesine yol açmaktadır. Bu periferik yerleşim, klinik bulguların geç ortaya çıkmasına ve tanı gecikmesi ile birlikte metastatik yayılım riskinin artmasına neden olabilmektedir (Kaçka, 2024).

Büyük hücreli akciğer kanserinin; büyük hücreli nöroendokrin karsinom, lenfoepitelyoma benzeri karsinom, şeffaf hücreli karsinom, bazaloid karsinom, rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom ve farklılaşmamış büyük hücreli karsinom olmak üzere çeşitli histolojik alt tipleri tanımlanmıştır (Soslu, 2021, s.253).

5. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde EGFR Mutasyonları ve Moleküler Mekanizmalar

5.1. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) Mutasyonu

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olgularında onkogen mutasyonlarının görülme sıklığı, etnik köken ve toplumsal faktörlere bağlı olarak belirgin farklılıklar göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Paez J.G. ve arkadaşlarının 2004 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada EGFR gen mutasyon sıklığı %2 olarak bildirilirken, Pao W ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %5 olarak rapor edilmiştir. Shigematsu H ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan araştırmalarda ise EGFR mutasyonlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde %14, Avustralya'da %7 ve diğer Batı toplumlarında yaklaşık %8 oranında saptandığı ifade edilmiştir. Daha güncel bir çalışma olan Barlesi F ve arkadaşlarının 2016 yılında Fransa'da yürüttükleri araştırmada, EGFR mutasyon sıklığı %11 olarak belirlenmiştir.

Doğu Asya toplumlarında ise EGFR mutasyon oranlarının Batı toplumlarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Paez J.G. ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada Japon bireylerde bu oranın %26 olduğu bildirilmiş; Shigematsu H ve arkadaşlarının 2005 tarihli çalışmalarında Japonlarda %27, Tayvanlılarda %34 ve diğer Doğu Asya toplumlarında yaklaşık

%30 düzeylerinde olduğu gösterilmiştir. Suudi Arabistan kökenli KHDAK olgularını inceleyen Al-Kuraya ve arkadaşları, EGFR gen mutasyon oranını %2,9 olarak raporlamışlardır. Arap toplumlarında gerçekleştirilen sınırlı sayıda çalışma, EGFR mutasyon sıklığının %2–5 arasında değiştiğini ortaya koymaktadır (Çalışkan ve ark., 2018).

5.1.1. EGFR'nin Yapısı ve Sinyal İletim Mekanizmaları

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), hücre proliferasyonu ve apoptoz gibi temel biyolojik süreçleri düzenleyen sinyal iletim yollarını kontrol eden, HER/erbB ailesine ait hücre yüzey reseptörü tirozin kinazlardan biridir. Bu transmembran yapıdaki reseptörler hücre membranında inaktif monomerler hâlinde bulunmakta olup, hücre dışı ligandların bağlanmasıyla aktive olmaktadır (Pauwels, 2012).

EGFR geni, kromozom 7'nin kısa kolunda yer almakta ve yaklaşık 170 kDa ağırlığında tip I transmembran bir büyüme faktörü reseptörünü kodlamaktadır. Ligand bağlanmasını takiben reseptörün homo- veya heterodimerizasyonu gerçekleşir. Bu dimerleşme süreci, reseptörün sitoplazmik tirozin kinaz domeninde otofosforilasyona yol açarak adaptör proteinlerle etkileşimi başlatmakta ve hücre içi sinyal iletim yollarının aktive edilmesini sağlamaktadır. EGFR'ye bağlı başlıca downstream sinyal yolları arasında RAS-RAF-MEK-MAPK yolu, PI3K-PTEN-AKT yolu ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü STAT yolu yer almaktadır.

EGFR aracılığıyla aktive edilen bu sinyal mekanizmaları; hücre proliferasyonunun artmasına, anjiyogenезin uyarılmasına, metastatik potansiyelin yükselmesine ve apoptozun baskılanmasına katkıda bulunmaktadır. EGFR'nin aşırı ekspresyonu veya mutasyona uğramış formları, çeşitli onkogenik mekanizmalar aracılığıyla bu süreçleri daha da hızlandırmaktadır. Ayrıca reseptörün integrin sinyal yollarıyla etkileşimi, hücresel adezyonu değiştirerek hücre hareketliliğini ve invazyon kapasitesini artırmakta, böylece metastaz gelişimini teşvik etmektedir (Kaçka, 2024).

5.1.2. EGFR Mutasyonları ve Tirozin Kinaz İnhibitörleri

EGFR'de oluşan mutasyonların fonksiyonel etkilerini baskılamaya yönelik temel yaklaşımlardan biri, reseptörün ATP bağlanma bölgesine kompetitif olarak bağlanabilen küçük molekül inhibitörlerinin kullanılmasıdır (Kaçka, 2024).

Reseptör tirozin kinaz özellikte olan EGFR genine ait mutasyonlar, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularından elde edilen tümör dokularının yaklaşık %15'inde saptanmaktadır (Koç, 2023). Akciğer kanserlerinde EGFR mutasyonu taşıyan tümörler, çoğu zaman EGFR gen amplifikasyonu ile birlikte

görülmektedir. En sık rastlanan genetik değişiklikler, ekson 19 delesyonları ile ekson 21’de yer alan L858R nokta mutasyonudur. Bunun yanı sıra EGFR geninin 18–25. eksonları arasında; nokta mutasyonları, küçük insersiyon/delesyonlar (indel) ve gen duplikasyonları gibi daha nadir moleküler sapmalar da rapor edilmiştir (Akgün, 2023).

Bu bağlamda EGFR mutasyonları, KHDAK tedavisinde hedeflenebilir bir anahtar biyolojik mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Bu mutasyonlara özgü geliştirilen tirozin kinaz inhibitörleri, EGFR aracılı onkogenik sinyal iletim yollarını bloke ederek tümör hücre proliferasyonunu baskılamakta ve hedefe yönelik tedavilerin temelini oluşturmaktadır.

5.2. KHDAK Adenokarsinomlarında KRAS Mutasyonlarının Biyolojik Önemi

KRAS

KHDAK adenokarsinoma olgularında en sık karşılaşılan genetik değişiklikler, KRAS geninde meydana gelen fonksiyon kazanımı mutasyonlarıdır. Klinik öncesi çalışmalar, özellikle KRAS G12C mutasyonu ile diğer KRAS alt tipleri arasında belirgin sinyal iletim farklılıkları ve ilaç duyarlılığı değişimleri bulunduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca KRAS mutasyonlarına sıklıkla eşlik eden TP53 genindeki mutasyonların, genin tüm kodlama bölgelerine yayılmış şekilde görülmesi, immün kontrol noktası inhibitörlerine verilen tedavi yanıtını önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Akgün, 2023).

KRAS geni, insanlarda iki ek izoformu bulunan ve *sıçan sarkomu viral onkogen ailesi* (RAS) üyelerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Fonksiyonel açıdan değerlendirildiğinde RAS proteinleri, guaninin nükleotidlerine bağlanan, membrana bağlı küçük GTPaz proteinleri olarak görev yapmaktadır. RAS, aktive edilmiş membran reseptörlerinden hücre içi hedef moleküllere kadar uzanan sinyal iletim süreçlerini düzenleyen bir GDP/GTP moleküler anahtar sistemi şeklinde çalışır. Bu ikili anahtar mekanizmasında, başta SOS (guanine nucleotide exchange factor) ve nörofibromin 1 (NF1) olmak üzere GTPaz aktive edici proteinler (GAP’lar) kritik rol oynamaktadır (Akgün, 2023).

RAS protein ailesi; hücre proliferasyonu, farklılaşması ve hücre hayatta kalma süreçlerinin düzenlenmesinde temel rol oynayan sinyal yollarının merkezinde yer almaktadır. Bu yollar, özellikle epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gibi büyüme faktörü reseptörleri tarafından aktive edilmekte olup, RAS genleri bu süreçlerde görev alan G-proteinlerini kodlamaktadır (Kaçka, 2024).

Normal ve proliferatif olarak inaktif durumdaki hücrelerde RAS proteini guanozin difosfata (GDP) bağlı halde bulunur ve inaktif konumdadır. Ancak

büyüme faktörlerinin fizyolojik koşullarda reseptörleri aracılığıyla hücreye sinyal iletilmesiyle birlikte, RAS proteini GDP'yi guanozin trifosfat (GTP) ile değiştirerek aktif formuna geçer. Bu aktivasyon sonucunda başta RAS/RAF/MEK/MAPK olmak üzere, PI3K/AKT/mTOR yollarını da içeren çeşitli hücre içi sinyal iletim yolları uyarılmaktadır (Kaçka, 2024).

KRAS mutasyonları, özellikle akciğer kanserinde en sık rastlanan genetik değişiklikler arasında yer almaktadır. RAS/RAF/MEK/MAPK sinyal iletim yolağı akciğer kanserlerinin patogenezinde kritik bir role sahiptir. Yapılan bir çalışmada incelenen 188 tümör örneğinin 132'sinde, bu sinyal iletim yolağında yer alan bileşenlerin en az birinde mutasyon saptandığı bildirilmiştir (Kaçka, 2024).

KRAS mutasyonları ağırlıklı olarak, KHDAK'ın en yaygın histolojik alt tipi olan akciğer adenokarsinomlarında görülmektedir. Akciğer skuamöz hücreli karsinomlarda daha düşük bir sıklıkta saptanırken, küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) ise oldukça nadir olarak izlenmektedir. Bu mutasyonlar çoğunlukla KRAS geninin 12. kodonunda, daha az sıklıkla 13. kodonunda ve nadiren 61. kodonunda meydana gelmektedir (Akgün, 2023).

KRAS mutasyonları, hücresel büyüme ve hayatta kalma sinyal yollarının merkezinde yer alan GDP/GTP moleküler anahtar mekanizmasının bozulmasına neden olarak, akciğer adenokarsinomlarının gelişiminde temel bir rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra, KRAS mutasyon alt tipleri ve sıklıkla eşlik eden genetik değişiklikler (özellikle TP53 mutasyonları), hastaların tedaviye verdikleri yanıtı doğrudan etkilemektedir. Bu özellikleriyle KRAS, akciğer kanserinde hem önemli bir terapötik hedef hem de tedavi direnciyle ilişkili bir moleküler faktör olarak değerlendirilmektedir.

5.3. BRAF Mutasyonlarının Onkogenik Etkileri

BRAF

BRAF geni, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolunun bir bileşeni olan RAF protein ailesine aittir. Bu gen, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli rol oynayan serin/treonin kinaz aktivitesine sahiptir. BRAF, RAS/RAF/MAPK sinyal iletim yolunda görev alarak hücre büyümesini ve hücresel bölünmeyi düzenlemektedir. BRAF geninde meydana gelen mutasyonlar, RAS/RAF/MAPK sinyal yolunun aşırı derecede aktive olmasına yol açabilmekte ve bu durum birçok kanser türünde gözlenen anormal hücre proliferasyonuna katkıda bulunmaktadır (Kaçka, 2024).

BRAF geninde en sık saptanan mutasyon V600E mutasyonudur. BRAF mutasyonları genel olarak V600 kodonunu içeren mutasyonlar ve V600 dışı kodon mutasyonları olmak üzere iki ana gruba ayrılmakta ve fonksiyonel

özelliklerine göre üç sınıfta değerlendirilmektedir. Sınıf 1 mutasyonlar, V600 kodonunu içeren, RAS'tan bağımsız şekilde aktif olan monomerik BRAF proteinlerini kapsamakta olup, BRAF kinaz aktivitesinin güçlü biçimde artmasına neden olmaktadır. Sınıf 2 mutasyonlar, V600 kodonu dışında yer alan ve konstitutif olarak aktif, RAS bağımsız dimerler oluşturan mutasyonları içermektedir. Bu mutasyonlar sıklıkla P-döngüsü (phosphate-binding loop) bölgesinde lokalizedir. Sınıf 3 mutasyonlar ise, kinaz aktivitesi bozulmuş ancak RAS bağımlı dimerleşme özelliği gösteren mutasyonlardır. Bu durumda MAPK sinyal yolunun aktivasyonu, çoğunlukla RAF-1 protoonkogeni (CRAF) aracılığıyla gerçekleşmektedir.

BRAF geni, normal hücresel proliferasyonun ve sinyal dengesinin sağlanmasında merkezi bir role sahipken; farklı moleküler mekanizmalara sahip sınıf 1, 2 ve 3 mutasyonlar, sinyal yollarının kontrolsüz şekilde aktive olmasına neden olarak patolojik hücre büyümesi ve tümör gelişimini tetiklemektedir.

5.4. MAPK Sinyal Yolunun Tümör Gelişimindeki Rolü MAPK

Mitogen-aktif protein kinazlar (MAPK'ler), serin/treonin protein kinazlarından oluşan geniş bir enzim ailesini temsil etmektedir. Bu kinazlar, hücre sitoplazmasından çekirdeğe uzanan sinyal iletim süreçlerinde görev alarak hücresel proliferasyonun düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. MAPK ailesi aynı zamanda hücre sağkalımı, farklılaşma ve çeşitli temel hücresel süreçlerin kontrolünde de etkili olmaktadır (Kačka, 2024).

RAS/RAF1/MEK/ERK sinyal iletim yolunun terminal bileşeni olan ERK (extracellular signal-regulated kinase), akciğer hücrelerinde apoptozun düzenlenmesi, tümör patogenezi, hastalık progresyonu ve onkogenik hücre davranışlarının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Kačka, 2024).

RAS geninde meydana gelen mutasyonlar, gen ekspresyonunun anormal şekilde artmasına yol açarak MAPK sinyal yolunun sürekli aktive olmasına neden olmaktadır. Bu durum, hücrelerde kontrolsüz proliferasyon ve farklılaşma gibi hücresel anormalliklerin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (Kačka, 2024).

MAPK sinyal yolunun aşırı aktivasyonu, akciğer kanserlerinde, özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) malign hücrelerin agresif fenotip kazanmasına ve tümör gelişimine katkıda bulunmaktadır. MAPK yolunun bu şekilde kontrolsüz aktivasyonunun; EGFR'nin ligand-bağımlı ya da bağımsız aktivasyonu, ayrıca RAS ve BRAF genlerinde meydana gelen mutasyonlar ile birlikte ortaya çıktığı ve bu süreçlerin genetik heterojeniteyle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu moleküler olayların bir araya gelmesi, KHDAK gelişimini destekleyen karmaşık bir sinyal ağı oluşturmaktadır (Kačka, 2024).

5.5. ALK Füzyonlarının Tanısal ve Prediktif Önemi

ALK

Anaplastik lenfoma kinaz (ALK), bir reseptör tirozin kinaz olarak tanımlanmaktadır. İnsanlarda ALK reseptörünün fizyolojik ligandı kesin olarak bilinmemektedir. ALK enzimi ilk kez, anaplastik büyük hücreli lenfomada saptanan ve t(2;5)(p23;q35) kromozomal translokasyonu sonucunda oluşan kimerik bir protein şeklinde tanımlanmıştır (Pauwels, 2012).

Bu translokasyon sonucunda, ALK geninin tirozin kinaz kodlayan bölgesi, EML4 geninin dimerizasyon domenini kodlayan kısmı ile birleşmektedir. Böylece, hem tirozin kinaz domeni hem de dimerizasyon domeni içeren yeni bir füzyon protein (EML4-ALK) oluşmaktadır. Bu füzyon geninin transkripsiyonunun gerçekleşmesini takiben, dimerizasyon spontan olarak meydana gelmekte ve oluşan protein ligand bağımsız şekilde aktive olmaktadır. Buna karşılık, normal ALK reseptörü hücre membranında lokalize olup, aktivasyon için ligand bağlanmasına ihtiyaç duymaktadır (Pauwels, 2012).

Normal ALK reseptöründen farklı olarak, EML4-ALK füzyon proteini, herhangi bir dış hücresel sinyale (liganda) gerek duymaksızın konstitütif olarak aktif kalmakta ve bu durum hücre içi sinyal iletim yollarının sürekli uyarılmasına yol açmaktadır. Sonuç olarak, kontrolsüz hücresel proliferasyon ve hayatta kalma mekanizmaları aktive edilerek onkogenik süreçler başlatılmaktadır.

5.6. ROS1 Genindeki Moleküler Değişiklikler

ROS1

ROS1 geni, ilk kez 1982 yılında UR2 adlı bir RNA virüsünün ürünü olarak tanımlanmış ve onkogen olarak sınıflandırılmıştır. İnsan genomunda kromozom 6q22 bölgesinde lokalize olan bu gen, bir reseptör tirozin kinaz (RTK) olan ROS1 proteinini kodlamaktadır. ROS1 proteini; N-terminal ekstrasellüler bölge, hidrofobik tek geçişli transmembran bölge ve C-terminal hücre içi tirozin kinaz domeni olmak üzere üç ana yapısal bölümden oluşmaktadır (Kaçka, 2024).

ROS1 geninde meydana gelen yeniden düzenlenmelerin, en sık küçük hücreli dış akciğer kanseri (KHDAK) tanısı alan hastalarda, yaklaşık %0,9–2,6 oranında görüldüğü bildirilmektedir. ROS1-pozitif KHDAK olgularının yaklaşık %36'sında, diğer onkogenik değişikliklerin de eşlik ettiği gösterilmiştir. Bu ko-alterasyonlar arasında en sık EGFR ve KRAS mutasyonları, bunun yanı sıra MET gen amplifikasyonları ve ALK translokasyonları yer almaktadır (Kaçka, 2024).

Bir reseptör tirozin kinaz olan **c-ROS onkogen 1 (ROS1)**'in KHDAK tümör örneklerinde ve deneysel hücre kültürlerinde varlığı ilk olarak **2007 yılında** gösterilmiştir. ROS1 yeniden düzenlenmeleri, KHDAK'ta çoğunlukla diğer onkogenik “sürücü” mutasyonları dışlayan bir özellik taşımakla birlikte;

literatürde nadir de olsa EGFR, KRAS ve PIK3CA gibi sürücü mutasyonlarla birlikte saptandığı olgular bildirilmiştir. ROS1 füzyonu taşıyan akciğer adenokarsinomlarında sıklıkla solid, taşlı yüzük hücreli, kribriform patern ve müsinöz morfoloji gibi histopatolojik özellikler izlenmektedir.

ROS1 yeniden düzenlenmesi saptanan KHDAK olgularının, başta Crizotinib, Ceritinib ve Entrectinib olmak üzere tirozin kinaz inhibitörlerine yüksek duyarlılık gösterdiği bildirilmektedir. Bu ajanlar, ROS1 tirozin kinaz aktivitesini hedefleyerek hücre içi sinyal iletim yollarını baskılamakta ve tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir (Akyürek ve ark., 2021).

5.7. PIK3CA Mutasyonlarının Diğer Onkogenlerle Etkileşimi

5.7.1. PIK3CA

PIK3CA geni, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) enzim ailesinin katalitik alt birimlerinden biri olan p110 α izoformunu kodlamaktadır. PI3K enzimleri; yapısal özellikleri, düzenlenme mekanizmaları ve lipid substrat spesifitelerine göre üç ana sınıfa (Sınıf I, II ve III) ayrılmaktadır. PIK3CA tarafından kodlanan p110 α izoformu, Sınıf I PI3K'lar içerisinde yer almakta olup, bu sınıfın Sınıf IA alt grubuna dahildir. Sınıf IA PI3K'lar, aktivasyonlarını çoğunlukla reseptör tirozin kinazlar (RTK) aracılığıyla gerçekleştirmektedir.

PI3K/Akt/mTOR sinyal iletim yolu, hücresel proliferasyon, hayatta kalma, farklılaşma, hücre adezyonu, hücre hareketliliği ve invazyon gibi çok sayıda temel biyolojik sürecin düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. Bu yolda PI3K'ların temel işlevi, membrana bağlı fosfolipidlerden fosfatidilinositol 4,5-bifosfatın (PIP2), fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfata (PIP3) fosforilasyonunu katalizlemektir. Oluşan PIP3, hücre içi sinyal iletiminde görev alan proteinlerin membrana toplanmasını sağlayarak Akt başta olmak üzere aşağı akım sinyal moleküllerinin aktivasyonunu başlatmaktadır.

PIK3CA geninde meydana gelen mutasyonlar ve genetik değişiklikler, PI3K enzim aktivitesinin artmasına ve buna bağlı olarak Akt yolunun konstitütif aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu durum, hücrelerin büyüme ve hayatta kalma sinyallerinin artmasına neden olarak onkogenik süreçlerin gelişimine katkıda bulunmaktadır.

5.7.1.2. Kanser Patogeneğinde PIK3CA

PIK3CA, insan kanserlerinin patogeneğinde önemli rol oynayan Sınıf IA fosfatidilinositol 3-kinazların (PI3K) temel bileşenlerinden biridir. Kanserle ilişkili moleküler çalışmalarda, gen mutasyonları ve gen amplifikasyonlarının en sık Sınıf IA PI3K'ları, özellikle de p110 α izoformunu hedef aldığı ve bu genetik değişikliklerin çoğunlukla PIK3CA geninde meydana geldiği gösterilmiştir.

PIK3CA geninde oluşan mutasyonlar, büyük oranda PI3K/Akt/mTOR sinyal yolunun aşırı ve konstitütif aktivasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Bu kontrolsüz

aktivasyon, hücresel proliferasyonun artmasına, apoptozun baskılanmasına ve hücre sağkalımının desteklenmesine yol açarak tümör oluşumu ve progresyonuna katkıda bulunmaktadır.

Akciğer adenokarsinomlarında (ADK), PIK3CA mutasyonlarının, EGFR, KRAS ve ALK gibi diğer onkogenik sürücü mutasyonlarla birlikte görülebildiği bildirilmiştir. Bu genetik değişikliklerin eş zamanlı varlığı, PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun aşırı aktivasyonunu daha da güçlendirmekte ve tümör hücrelerinin büyümesi, hayatta kalması ve invazyon yeteneğinin artmasına katkı sağlamaktadır.

Bununla birlikte, PIK3CA mutasyonları ve amplifikasyonlarının kanser prognozu ve tedavi yanıtları üzerindeki etkilerinin tam olarak aydınlatılabilmesi için daha geniş hasta popülasyonlarını içeren prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Kaçka, 2024).

PIK3CA, hücre sağkalımı ve proliferasyonunu düzenleyen temel sinyal yollarının merkezinde yer alması nedeniyle, kanser tedavisinde potansiyel bir moleküler hedef olarak değerlendirilmektedir.

5.8. AKT1 Mutasyonlarının Hücresel Etkileri

AKT1

AKT1, hücre içi sinyal iletiminde merkezi role sahip PI3K/Akt/mTOR sinyal yolunun kritik bir bileşeni olan AKT proteininin üç izoformundan biridir. AKT proteinleri, hücresel proliferasyon, hayatta kalma, büyüme, farklılaşma, hücre hareketliliği ve invazyon gibi çok sayıda temel biyolojik sürecin düzenlenmesinde görev yapmaktadır. AKT, yapısal olarak serin/treonin kinaz aktivitesine sahip bir protein olup, PI3K/Akt/mTOR yolunda tümör baskılayıcı gen PTEN ile birlikte sinyal dengesinin sağlanmasında kilit rol oynamaktadır.

Hücresel düzeyde, membrana yerleşik reseptör tirozin kinazların (RTK) aktivasyonu ile başlayan sinyal iletim sürecinde PI3K, fosfatidilinositol 4,5-bifosfatı (PIP2) fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfatı (PIP3) dönüştürmektedir. Oluşan PIP3 molekülleri, AKT'nin plazma membranına translokasyonunu sağlayarak fosforilasyon yoluyla aktivasyonunu başlatmaktadır. Bu mekanizma, AKT'nin aşağı akım hedeflerini aktive etmesi için gereklidir.

AKT, insan kanserlerinde sık olarak aktifleşen protein kinazlar arasında yer almaktadır. AKT1, AKT2 ve AKT3 genlerinde meydana gelen aktive edici mutasyonlar, PIK3CA genindeki genetik değişiklikler ve PTEN geninin fonksiyon kaybı, AKT aktivitesinin artmasına yol açmaktadır. Bu durum, PI3K/Akt/mTOR yolunun kontrolsüz şekilde aktive olmasına neden olarak kanserleşme sürecini desteklemektedir.

AKT'nin aşırı aktivasyonu, kanser patogenezinde kritik sonuçlar doğurmaktadır. Bu aktivasyon; hücresel büyüme ve proliferasyonun artmasına,

apoptotik mekanizmaların baskılanmasına ve tümör hücrelerinin sağkalım avantajı kazanmasına yol açmaktadır. Sonuç olarak tümör oluşumu desteklenmekte ve hastalığın ileri evrelere ilerlemesi kolaylaşmaktadır.

AKT1'e özgü olarak, literatürde küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) aktive edici mutasyonların varlığı rapor edilmiştir. AKT1 aktive edici mutasyonlarının KHDAK olgularında yaklaşık %1–2 oranında görüldüğü bildirilmektedir. PI3K/Akt/mTOR sinyal yolunda meydana gelen bu genetik değişiklikler, kanser hücrelerinin aşırı büyümesi, hayatta kalması ve invazyon yeteneği kazanmasına doğrudan katkı sağlamaktadır (Kaçka, 2024).

PI3K/Akt/mTOR sinyal yolunu etkileyen AKT mutasyonları, PIK3CA genetik değişiklikleri ve PTEN fonksiyon kaybı, AKT'nin kontrolsüz aktivasyonuna yol açarak kanser hücrelerinin malign fenotip kazanmasını desteklemektedir.

5.9. TP53 ve Sürücü Mutasyonlarla Ko-Alterasyonlar

TP53

TP53, kanser gelişimi ve progresyonunda kritik rol oynayan genetik yollar arasında yer alan, en iyi tanımlanmış tümör baskılayıcı genlerden biridir. TP53 geninde meydana gelen değişiklikler, insan kanserlerinde en yaygın görülen genetik alterasyonlar arasında yer almakta olup, tüm kanserlerin yaklaşık %50'sinde TP53 mutasyonları saptanmaktadır. TP53 geni, kromozom 17p13 bölgesinde lokalize olup yaklaşık 20 kilobaz uzunluğunda bir genomik alanı kapsamakta ve 11 ekson içermektedir. Bu gen, çoğunlukla 53 kDa büyüklüğünde nükleer bir fosfoprotein olan p53'ü kodlamaktadır. TP53 genindeki genetik değişiklikler sıklıkla alellik kayıp (loss of heterozygosity), nokta mutasyonları ve p53 proteininin viral antijenler ya da hücrel proteinler aracılığıyla fonksiyonel inaktivasyonu şeklinde ortaya çıkmaktadır (Kaçka, 2024).

TP53 tarafından kodlanan p53 proteini, 393 amino asitten oluşan ve transkripsiyon faktörü olarak görev yapan bir proteindir. Yabancıl tip p53, çok sayıda hedef genin transkripsiyonunu düzenleyerek hücre döngüsü kontrolü, DNA onarımı ve apoptoz gibi temel biyolojik süreçlerin merkezinde yer almaktadır. Yapısal açıdan p53 proteini; amino-terminal düzenleyici alan, DNA bağlanma alanı ve karboksi-terminal oligomerizasyon alanı olmak üzere üç ana fonksiyonel bölgeden oluşmaktadır. TP53 mutasyonlarının yaklaşık %80'i yanlış anlamlı (missense) mutasyonlar olup, büyük çoğunluğu DNA bağlanma alanını kodlayan ekzon 5–8 bölgelerinde yoğunlaşmaktadır (Akgün, 2023).

p53 proteini, sıklıkla **“hücrenin genomik bütünlüğünü koruyan ana düzenleyicisi”** olarak tanımlanmakta ve çeşitli hücrel stres koşullarında aktive olmaktadır. p53'ün aktivasyonu; **DNA hasarı, hipoksi, metabolik bozukluklar, replikatif stres ve onkogen aktivasyonu** gibi durumlarda gerçekleşmekte ve

hücreyi kanserleşmeye karşı koruyucu yanıtların başlatılmasını sağlamaktadır. Aktivasyonun ardından p53, aşağıdaki temel savunma mekanizmalarını devreye sokmaktadır:

Apoptoz: Onarılamaz düzeyde hasar görmüş hücrelerin programlanmış hücre ölümü yoluyla ortadan kaldırılmasını sağlar.

Hücrel senesens: Hücre döngüsünü kalıcı olarak durdurarak hücrelerin kontrolsüz çoğalmasını engeller.

DNA onarımı: Hücre döngüsünü geçici olarak durdurarak DNA hasarının onarılmasına zaman tanır.

Hücrel homeostaz: Enerji dengesi, metabolik süreçler ve hücre fonksiyonlarının stabilitesinin korunmasında rol oynar. p53, yalnızca stres koşullarında değil, aynı zamanda hücrelerin fizyolojik stabilitesinin sürdürülmesinde de etkilidir.

Akciğer kanserinde TP53'ün önemi özellikle belirgindir. TP53 genindeki mutasyonlar ve fonksiyon kayıpları, hem küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hem de küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) gelişiminde yüksek sıklıkta gözlenmektedir. TP53 değişikliklerinin, KHDAK olgularında daha kötü prognozla ilişkili olduğu ve bu mutasyonları taşıyan tümörlerin kemoterapi ve radyoterapiye karşı daha dirençli olduğu bildirilmektedir.

Benzer şekilde, KHAK olgularında da TP53 inaktivasyonu agresif tümör davranışı ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir (Kaçka, 2024).

Sonuç olarak, TP53 geninin mutasyonu veya fonksiyonel inaktivasyonu, hücrenin genomik bütünlüğünü koruyan savunma mekanizmalarının devre dışı kalmasına yol açmakta; bu durum kanser hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonuna, artmış hayatta kalma yeteneğine ve tedavilere karşı direnç geliştirmesine zemin hazırlamaktadır.

6. Akciğer Kanserinde miRNA'ların Rolü

miRNA'ların, akciğer kanserlerinin gelişimi, progresyonu, invazyonu ve metastazında önemli roller üstlendiği gösterilmiştir. Pek çok miRNA ailesi tümör baskılayıcı özellik gösterirken, bazıları hücre göçü ve invazyonunu artırıcı veya baskılayıcı etkiler sergileyebilmektedir.

6.1. Önemli Tümör Baskılayıcı miRNA Aileleri

6.1.1. Let-7 Ailesi

Let-7 ailesi miRNA'ları genellikle kromozomların fragil bölgelerinde lokalizedir ve akciğer kanserlerinde sıklıkla kaybolur. Normal akciğer dokusunda yüksek düzeyde eksprese edilen Let-7 miRNA'ları, hücre döngüsünü ve

proliferasyonu baskılayarak tümör baskılayıcı işlev görür. Akciğer tümörlerinde Let-7 ekspresyonunun yaklaşık %40, akciğer kanseri hücre dizilerinde ise %60 oranında azaldığı bildirilmiştir. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) olgularında azalmış Let-7 ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Let-7 ailesinin hedef genleri arasında CDC25A, CDK6, Cyclin D2, K-RAS, HMGA2 ve c-MYC gibi hücre döngüsü düzenleyicileri ve onkogenler yer almaktadır (Zamani ve Zamani, 2013).

6.1.2. miR-34 Ailesi

miR-34 ailesi, birçok kanser türünde p53 tarafından indüklenen tümör baskılayıcı miRNA'lar arasında yer almaktadır. p53, miR-34 genlerinin transkripsiyonunu doğrudan aktive eder. Bu genlerin promotör bölgelerinde metilasyonla susturulabilen CpG adaları bulunur. miR-34 ailesinin ektopik ekspresyonunun, özellikle Cyclin E baskılanması yoluyla akciğer kanser hücrelerinde proliferasyonu azalttığı gösterilmiştir (Zamani ve Zamani, 2013).

6.1.3. miR-192

Artmış miR-192 ekspresyonunun, fare modellerinde ve KHDAK hücre dizilerinde tümör baskılayıcı etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu etki, RB1 miRNA'sının hedeflenmesi, hücre proliferasyonunun baskılanması ve apoptozun uyarılması yoluyla gerçekleşmektedir (Zamani ve Zamani, 2013).

6.1.4. miR-451

miR-451'in artmış ekspresyonunun, KHDAK hastalarında tümör hücre farklılaşması, patolojik evre ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. miR-451, RAB14 genini hedefleyerek güçlü bir tümör baskılayıcı etki oluşturur (Zamani ve Zamani, 2013).

6.2. Hücre Göçü ve İnvazyonunda miRNA'ların Rolü

miRNA'lar, akciğer kanseri hücrelerinin migrasyon ve invazyon yeteneklerinin düzenlenmesinde kritik rol oynar.

miR-125a: KHDAK dokularında miR-125a-3p ve miR-125a-5p izoformlarının farklı ekspresyon profilleri sergilediği ve hücre göçü ile invazyon üzerinde zıt düzenleyici etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

miR-126: Proto-onkogen **CRK**'yı baskılayarak hücre adezyonunu, proliferasyonu ve migrasyonu azaltır.

miR-200: Adenokarsinomlarda **FLT1** proteininin baskılanması yoluyla hücre invazyonu sınırlar.

miRNA'lar, hücre büyümesi ve proliferasyonunun hassas dengesini sağlayan temel moleküler düzenleyicilerdir. Akciğer kanserinde özellikle **Let-7 ve miR-34** gibi kritik tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyonunun azalması veya kaybolması, hücresel kontrol mekanizmalarının bozulmasına ve kanser hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonuna yol açmaktadır (Zamani & Zamani, 2013).

7. SONUÇ

Akciğer kanseri, yüksek mortalite oranı ve agresif biyolojik davranışı nedeniyle günümüzde hem klinik hem de moleküler açıdan ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Hastalığın gelişimi; sigara kullanımı başta olmak üzere çevresel karsinojenlere maruziyet, genetik yatkınlık ve epigenetik düzenleyicilerdeki bozulmaların ortak etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Özellikle EGFR, KRAS, ALK gibi onkogenlerdeki aktivasyon ile TP53 gibi tümör baskılayıcı genlerdeki inaktivasyon, tümörün proliferasyon kapasitesini artırarak invazyon ve metastaz yeteneğinin kazanılmasına katkı sağlamaktadır.

Ayrıca epigenetik modifikasyonların, özellikle DNA metilasyonundaki değişikliklerin; gen ekspresyon dengesini bozarak tümör gelişimi, ilerlemesi ve tedaviye yanıt üzerinde belirleyici rol oynadığı görülmektedir. Moleküler heterojenitenin yüksek olması ise hem hastalığın seyrini hem de tedavi stratejilerinin belirlenmesini güçleştirmektedir.

Sosyo-demografik değişkenler (yaş, cinsiyet, mesleki maruziyet), tütün kullanımıyla birleştiğinde akciğer kanseri riskini anlamlı derecede artırmakta, aynı zamanda oluşan tümörün genetik profilini de etkilemektedir. Bu nedenle risk faktörlerinin erken tanımlanması, korunma stratejilerinin yaygınlaştırılması ve kişiye özgü moleküler hedeflerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, akciğer kanseri çok faktörlü bir hastalık olup genetik, epigenetik ve çevresel etmenlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan karmaşık bir patogeneze sergilemektedir. Tüm bu bulgular, hastalığın erken tanısı, etkin tedavi planlaması ve hastaya özgü yaklaşımların geliştirilmesi için moleküler biyolojinin sunduğu verilerin klinik uygulamalara entegre edilmesinin zorunlu olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada akciğer kanserinin gelişiminde genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin ortak rol oynadığı görülmüştür. Bulgular, sigara kullanımının temel risk faktörü olduğunu doğrulamakla birlikte, sigara içmeyenlerde de hastalığın ortaya çıkabilmesi; genetik yatkınlık, cinsiyet farklılıkları ve çevresel maruziyetlerin bağımsız etkilerini ortaya koymaktadır. Özellikle EGFR, KRAS ve TP53 gibi genlerdeki değişikliklerin tümör davranışı, tedavi yanıtı ve prognoz üzerinde belirleyici olduğu anlaşılmaktadır.

Epigenetik mekanizmaların, özellikle DNA metilasyonundaki bozuklukların, gen ekspresyonunu etkileyerek tümör gelişimine katkı sağladığı literatürle uyumludur. Ayrıca mesleki maruziyetlerin sigara ile birlikte riski artırdığı görülmüştür.

Genel olarak, akciğer kanserinin heterojen yapısı ve çok faktörlü etiyolojisi; erken tanı, risk yönetimi ve kişiye özgü tedavi yaklaşımlarının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu durum, moleküler verilerin klinik uygulamalara entegrasyonunun önemini desteklemektedir.

KAYNAKÇA

- Akgün, O. (2023). *Akciğer kanserinde KRAS ve p53 ko-mutasyonuna bağlı gelişen anti-PD-L1 direncinin belirlenmesine yönelik moleküler gen biyobelirteçlerin belirlenmesi* (Doktora tezi). Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- Akyürek, N., Öz, B., Kaya, H., Nart, D., Bozkurtlar, E., Mungan, S., & Gümürdülü, D. (2021). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ROS1 rearanjmanı: Türkiye’de ROS1 testine yaklaşım. *Güncel Patoloji Dergisi*.
- Altınbaş, M., Karaçin, C., Yılmaz, N. P. Ç., & Gülden, B. (2020). Küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) prognostik parametre olarak nötrofil, lenfosit, LDH ve NLO değerleri ile NLO’nun sağkalıma etkisi. *Uluslararası Modern Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(1), 1–4.
- Çalışkan, M., Bozkurt, G., Meydan, N., Meteoglu, İ., & Günel, N. S. (2018). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında onkogen mutasyonlarının araştırılması. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 25(3), 322–328. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.431726>
- Costa, M., & Zhu, J. (2020). Metals and molecular carcinogenesis. *Cancer Biology & Medicine*, 17(4), 563–579. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0144>
- Guyton, K. Z., Rusyn, I., Chiu, W. A., Corpet, D. E., van den Berg, M., Ross, M. K., Smith, M. T., & Zeise, L. (2020). Overview of biological mechanisms of human carcinogens. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 23(4), 161–272. <https://doi.org/10.1080/10937404.2020.1806165>
- Hamma, D. A. (2024). *Akciğer kanserinde circGPRC5A aracılı GPRC5A gen ifadesinin regülasyonunun araştırılması* (Yüksek lisans tezi). Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- Hançer, F. (2006). *Akciğer kanserinde metabolik polimorfizmin (GSTP1 Ala114Val) ilaç rezistansındaki rolü* (Yüksek lisans tezi). Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Kartaloğlu, E. B. (2021). *Akciğer kanseri hücre hatlarında ALX3 geninin ifade ve promotor bölgesinin metilasyon düzeyinin araştırılması* (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi). Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- Kaçka, D. (2024). *Fitohormon absisik asidin akciğer kanseri hücrelerinde moleküler etkileri* (Yüksek lisans tezi). Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa.
- Koç, A. (2023). *Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) yolağıyla ilişkili eksozomal miRNA’ların küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHAK) olgularında araştırılması* (Yüksek lisans tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir.

- Kunak, S. (2022). Küçük hücreli akciğer kanserinde glutatyon S-transferaz polimorfizmlerinin araştırılması. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 4, 513–517. <https://doi.org/10.18663/tjcl.1125416>
- Nebert, D. W., & Dalton, T. P. (2006). The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 6(12), 947–960. <https://doi.org/10.1038/nrc2015>
- Oguz Soydiç, H., Çamlıca, H., Duranyıldız, D., Kaytan Sağlam, E., Taş, F., Yasasever, V., & Dalay, N. (2006). Matriks metalloproteinazlar ve akciğer kanseri. *Türk Onkoloji Dergisi*, 21(2), 53–56.
- Pauwels, P. (2012). *Akciğer kanserinde klinik öneme sahip mutasyonlar*. Türk Toraks Derneği.
- Senga, S. S., Bisson, W. H., & Colacci, A. (2024). Key characteristics of carcinogens meet hallmarks for prevention: Cutting the Gordian knot. *Carcinogenesis*, 45(3), 105–117. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgad123>
- Soslu, R. (Ed.). (2021). *Academic developments on health sciences*. Duvar Kitabevi.
- Topu, Z., Ülger, F., & Numanoglu, N. (2004). Ailesel kanser hikâyesi ve akciğer kanseri. *Tüberküloz ve Toraks*, 52(2), 130–136.
- Zamani, A. G., & Zamani, A. (2013). MicroRNAs and lung cancer. *Tüberküloz ve Toraks*, 61(1).

BÖLÜM 25

Kanatlı Eti Kompozisyonu, Üretim ve Tüketim Verilerinin Değerlendirilmesi

Nesrin Çakıcı¹ & Rabia Eroğlu²

¹ Dr. Öğr. Üye., Tıbbi Hizmetler ve Teknikler bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi. ORCID: 0000-0001-8662-7215

²

Kanatlı Hayvan Eti

Kanatlı hayvan eti, zoolojik sınıflandırmaya göre Aves sınıfında bulunan hayvanların kas dokuları başta olmak üzere bağ ve epitel dokuları ile yenilebilir iç organlarından elde edilen gıdalar olarak tanımlanmaktadır (Gaser, 2024; TKG, 2006).

Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) “Kanatlı Eti” tanımını kapsamında kanatlı hayvanları 5 grupta toplamıştır. Bunlar; kuş, ördek, tavuk, kaz ve hindidir. Türkiye’de kanatlı etinin çok büyük bir kısmını hindi ve tavuk eti oluşturur.

Kanatlı etleri bütün veya parçalanmış, kemikli veya kemiksiz gibi farklı formlarda çiğ ya da pişmiş olarak tüketime hazır şekilde satışa sunulabilmektedir. İnsan beslenmesi için önemli bir yeri olan kanatlı etleri yüksek besin değerine sahiptir (Bordoni ve Danesi, 2017). Besleyici yönleri açısından kanatlı eti kaliteli protein, düşük yağ oranı, düşük sodyum ve kolesterol derecesine sahip doymamış yağ asidi içermektedir (Stangierski ve Lesnierowski, 2015).

Dünyadaki nüfusun hızla artışı, tarım alanlarının azalması, iklim değişiklikleri ile insan, çevre ve hayvan sağlığının olumsuz etkilenmesi gibi sebepler sağlıklı hayvansal protein kaynaklarına ulaşılmasını zorlaştırmaktadır. Kümes hayvanlarının yemden yararlanma oranının yüksek olması ve üretim döngüsünün kısa sürmesi, endüstriyel üretime uygun ve diğer etlere göre nispeten ekonomik olmasını sağlamaktadır. Tüm bu ve benzeri sebeplere kırmızı et talebinin ve fiyatlarının istikrarsızlığı da eklenince ülkemizde de kanatlı eti sektörüne yönelim ve bu sektörde gelişim gerçekleşmektedir (Keskin ve Demirbaş, 2012).

Kanatlı Eti Kompozisyonu

Kanatlı etlerinin kırmızı ete kıyasla su oranının yüksek olması, yakın protein ve vitamin oranları, düşük yağ oranı ve daha fazla doymamış yağ içermesi gibi faktörler kanatlı etlerini sağlıklı ve nispeten düşük fiyatı ile kolay ulaşılabilir protein kaynağı haline getirmektedir. Dana eti (bonfile), hindi göğüs fileto ve tavuk göğüs etinin; su, protein, yağ vb. bazı kimyasal kompozisyonları Tablo-1’de verilmiştir.

Tablo 1. Dana eti ve Kanatlı eti kompozisyonları (TURKOMP, 2024)

Et	Eneji (kcal)	Su (g)	Protein (g)	Yağ (g)	Doymuş yağ asiti (g)	Doymamış yağ asiti (g)	Kolestrol (mg)	B ₆ vit (mg)
Dana (Bonfile)	149	70.5	20.81	7.27	3.779	0.116	48	0.388
Hindi (Göğüs)	116	74.2	21.27	3.46	1.182	0.828	44	0.264
Piliç (Göğüs)	121	73.3	21.70	3.78	1.002	0.395	62	0.560

Kanatlı etlerinin kompozisyonu kuşun türü, ırkı, etin karkasın hangi bölümünden alındığı, hayvanın beslenmesi ve kesim şekli gibi unsurlara göre farklılık gösterebilmektedir. Etin kompozisyonunda ki su içeriği büyük kısmı oluşturur ve hayvanın türüne göre farklılık gösterir. En fazla su oranı %74 ile bıldırcın etindedir. Diğer kanatlı etlerinin su oranları ise %71 broiler, %58 bıldırcın ve %56 tavuk eti olarak belirtilmiştir.

Protein miktarı karkas bölümüne göre kıyaslandığında göğüs etinde daha yüksek oranda bulunmaktadır. Kaslar en az protein içerir ve tüm kümes hayvanlarının kaslarındaki protein oranı %0.4-3.8 aralığındadır. Hayvan türüne göre protein oranları ise; bıldırcın etinde %22.1, hindi etinde %20.6 ve tavuk etinde deri kısmı dahil olmak üzere yaklaşık %20'dir. Yapısal bir protein olan kolajen, etin sindirimini zorlaştırmaktadır. Kanatlı etleri kolajen miktarı düşük ve su oranı yüksek olduğu için kolay sindirilebilir özelliktedirler (Toldra, 2005).

Aşırı yağlı beslenen kişilerde obezite, kalp-damar hastalıkları ile özellikle prostat, meme, yumurtalık, testis kanseri gibi hastalıkların oluşma riski artmaktadır. Kanatlı etleri diğer hayvan etlerine göre daha az yağ içermektedir. Kümes hayvanı türüne göre yağ oranları kıyaslandığında en fazla yağ oranı %22.9 ile hindi eti ve en düşük yağ oranı %3 ile bıldırcın etidir. Etin ait olduğu karkas bölümü de yağ oranında etkilidir. Toplam yağ oranı %6.4 olan tavuk etinin göğüs kısmında bulunan yağ oranı yalnızca %1'dir. En fazla yağ ise deride bulunur ve kanatlılar içerisinde en yüksek yağ oranı %17 ile derili tavuk kanadadır. Bunun yanı sıra kanatlı etlerinin içerdikleri yağın %70'i sağlıklı olan doymamış yağ asitlerinden oluşur ve bu oran da kırmızı ete göre daha fazladır.

Kolestrol kaynağı yalnızca hayvansal organizmalardır, serbest olarak ve görevi kandaki kolesterolü taşımak olan lipoproteinlerin bileşiminde uzun zincirli yağ asitleri ile birleşik şekilde bulunabilir. Doymamış yağ asitleri genel olarak iyi huylu kolesterol olarak bilinen HDL (High Density Lipoprotein) içerir (Gaser, 2024; Ulus, 2019). Yapılan bazı fonksiyonel gıda çalışmaları, n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin içeriğini artırarak ve yüksek eikosapentanoik asit

(EPA) ile dokosaheksaenoik asit (DHA) içeren tavuk etini gen bazlı seçimler ile üreterek tavuk etinin balık etine alternatif olarak sunulabileceğini öngörmektedir. Kanatlı etleri ayrıca glutatyan, ansein, taurin gibi biyoaktif bileşenlere de sahiptir (Givens ve Gibbs, 2008).

Kırmızı et B12 vitamini açısından zengindir fakat kanatlı etleri de B1(tiamin), B2 (riboflavin), B3 (niasin) ve panteik asit gibi B grubu vitaminlerini diğer etlere benzer oranlarda içermektedir. Kanatlı etlerinin kaslarında bulunan E ve K vitaminleri gibi lipofilik vitaminler de esasen bitkisel ürünlerde daha fazladır. Kanatlı etleri ayrıca birçok mineral içermektedir. Göğüs etinde Potasyum (K) ve Fosfor (P), but kısmında Demir (Fe), Çinko (Zn) ve Sodyum (Na) yaygın olarak bulunmaktadır (Marangoni ve ark. 2015).

Etin kimyasal kompozisyonuna etki eden diğer unsurlar da işleme ve pişirme işlemleridir. Pişirme sırasında hem elementlerde hem de B vitaminlerinde kayıplar meydana gelebilmektedir bu nedenle etle birlikte alınan besin maddelerinin miktarları büyük ölçüde değişebilir. Örneğin, ısı işlemlerden sonra hem demirinin, daha az bulunan ve esasen bitkisel kaynaklarda bulunan demir formu olan non-heme demire farklı bir ölçüde dönüştürüldüğü iyi bilinmektedir (Lombardi-Boccia ve ark. 2005). Ayrıca bazı vitaminler ısıya ve ışığa maruz kalmaya karşı daha fazla suyarlı olduklarından pişirme sırasında etkinliklerini kaybedebilirler. Kümes hayvanı ürünlerinin besin içeriği Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Kümes hayvanı ürünlerinin besin içeriği (Connolly ve ark, 2023).

Besin Ögesi	Tavuk Göğsü (Derisiz)	Tavuk But (Derisiz)	Tavuk Kanat (Derisiz)	Hindi Eti (%93 Yağsız)
Enerji (kcal)	165	179	203	213
Protein (g)	31.0	24.8	30.5	27.1
Toplam Yağ (g)	3.6	8.2	8.1	11.6
Doymuş Yağ(g)	1.0	2.3	2.3	3.0
Kolesterol (mg)	85	133	85	104
Sodyum (mg)	74	106	92	90
Potasyum (mg)	256	269	210	304
Demir (mg)	1.0	1.1	1.2	1.6
Vitamin B12 (µg)	0.3	0.4	0.3	1.9

Kanatlı Hayvan Eti Üretim ve Tüketim Verileri

Kümes hayvanı eti tüketiciler için kabul görmüş değerli bir besin kaynağıdır. Genel olarak tüketiciler, beslenme fizyolojisiyle ilgili olarak iyi tada sahip ve sağlıklı yiyeceklerle ilgilenmektedir (Grashorn, 2007). Tüketim ayrıca insanların gelir düzeyleriyle de ilişkilidir ve bu nedenle bir ülkenin genel ekonomik durumuna da duyarlıdır. Bunun yanı sıra uygun fiyatlı protein ihtiyacının karşılanması da yine kanatlı etleri ile mümkün olmaktadır. Örneğin; birçok işyeri, toplu tüketim alanlarında, düğünlerde ve cemiyetlerde uygun fiyatlı protein kaynağı olan tavuk eti öncelikli olarak tüketilmektedir.

Kümes hayvanları ayrıca evrensel bir üretim ve tüketim geleneğinden de faydalanır. Özellikle, dini engellerin olmaması, tüketiminin coğrafi olarak genişlemesini kolaylaştırır. Bu nedenle, kümes hayvanı eti üretim ve tüketim miktarı dünya genelinde her geçen gün artmaktadır. Kanatlı etlerinin çok farklı işleme ve pişirme yöntemleri ile satışa sunulması insanların günlük diyetlerinde aradıkları farklı lezzet arayışını karşılamaktadır. Bunun yanı sıra hazırlama süresindeki tasarruf ile fast-food sektörüne uygunluğu da kanatlı etlerinin tercih edilmesini sağlamaktadır (Valceschini, 2006).

Kanatlı eti en yaygın tüketilen gıdalar arasında yer aldığından, kanatlı eti sektörü dünyanın birçok yerinde hızla büyümektedir. Gıda ve Tarım Örgütüne (FAO) göre; Dünya kümes hayvanı eti üretimi 1961 ile 2020 yılları arasında 9 milyon tondan 133 milyon tona fırladı. 2020 yılında, küresel et üretiminin yaklaşık yüzde 40'ını kümes hayvanı eti oluşturmuyordu (FAO, 2025). OECD tahminlerine göre; dünyada kümes hayvanları eti tüketiminin 2032 yılına kadar %15 oranında artacağı ve kanatlı hayvan etinin 2032 yılında tüm et kaynaklarından tüketilen proteinin %41'ini oluşturacağı tahmin edilmektedir (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2023).

Dünyada kanatlı eti üretimi

Dünya kanatlı eti üretiminde son on yılda görülen artış miktarı özellikle Asya'da artan tüketimden kaynaklanmaktadır. Bunun yanında tüketiciler arasında hayvan refahı, çevreye duyarlılığın artması, sağlık kaygıları ve karbon ayak izi gibi konular nedeniyle tercihin sığır ve domuz etinden kümes hayvanları etine yöneldiği görülmüştür. Bu durumun devam ederek kanatlı eti talebini arttırması beklenmektedir.

Asya'da artan tüketim özellikle Çin, Hindistan, Endonezya, Pakistan ve Filipinler'de tüketimin artmasındandır. Bu artışın devam etmesi öngörülmekte, ayrıca Brezilya, Sahra Altı Afrika ve Güney Amerika'da da tüketimin artması beklenmektedir. Son yıllarda yüksek yem fiyatları ve işçilik maliyetleri dünya çapında et üreticileri için önemli zorluklar oluşturmuştur. Bu artışlardan kanatlı eti sektörü de etkilenmiş, ancak diğer protein kaynaklarına göre ucuz ve ulaşılabilir olması tercih sebebi olmasını sağlamıştır. Sektörü etkileyen diğer bir

neden de 2021 yılında patlak veren ve etkisi hala devam eden Kuş Gribi salgınıdır. Ayrıca ilerleyen dönemlerde piliç üretiminde düşüşe geçilebileceğine dair göstergeler de mevcuttur (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2023).

2020-2021 yılı dünya kanatlı eti üretiminin en fazla olduğu 10 ülkenin üretim miktarı ton cinsinden pazar payı ile beraber Tablo 3’ de verilmiştir.

Tablo 3. Ülkelere göre Dünya tavuk eti üretim miktarı (bin ton) (TB, 2023)

ÜLKE	2020	Pay(%)	2021	Pay(%)
ABD	20.514.869	15.17	20.652.971	15
ÇİN	15.293.943	11.31	15.420.668	11
BREZİLYA	13.787.480	10.20	14.636.478	11
RUSYA	4.576.733	3.38	4.617.338	3
HİNDİSTAN	4.472.690	3.31	3.670.156	3
MEKSİKA	3.578.694	2.65	3.668.552	3
ENDONEZYA	3.642.086	2.69	3.844.346	3
JAPONYA	2.331.650	1.72	2.435.965	3
TÜRKİYE	2.138.451	1.58	2.245.770	1.64
İRAN	2.430.450	1.80	1.983.328	1
DİĞER ÜLKELER	47.844.116	35.38	1.983.328	1
Toplam	135.211.162	100.0	136.953.630	100.0

FAO’nun 2021 yılı verilerine göre kanatlı eti üretiminin en fazla olduğu ilk on ülke dünyadaki toplam üretimin %62.7’sini oluşturmaktadır. Türkiye’nin aynı yıl üretimdeki payı %1.64’tür. Dünya genelinde 2020 yılına göre üretim miktarı %0.7 artarak 138 milyon ton seviyesine yükselmiştir ve bu kanatlı eti üretiminin %88.1 oranında çok büyük bir kısmını tavuk eti üretimi teşkil etmektedir. Daha sonra üretim miktarlarını sırasıyla hindi, ördek, ve kaz eti %4.2. %4.5. %3.2 oluşturmaktadır (FAOSTAT. 2023; Gülaç. 2023; TB. 2023).

Tavuk eti üretiminde küresel ölçekte yıllar itibarıyla artış eğilimi gözlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı raporuna göre, ABD 21,34 milyon ton üretim ile diğer yıllarda olduğu gibi en yüksek üretimin gerçekleştirildiği ülkedir ve ABD’yi takiben Çin ve Brezilya yer almaktadır. Bu üç ülkedeki 2024-2025 yılı üretim miktarları %50 oran ile küresel üretimin yarısını teşkil etmektedir. Türkiye’de aynı yıl üretim miktarı 2.51 milyon tondur ve Dünya tavuk eti üretiminde 8. sırada yer almaktadır. 2024/2025 yılı Dünya tavuk eti üretim miktarları Tablo 4’te verilmiştir

Tablo 4. Dünya Tavuk Eti Üretimi Yapan Ülkeler (2024/2025) (USDA, 2025).

Pazar	Küresel Üretimin %'si	Toplam Üretim (2024/2025, Metrik Ton)
Amerika Birleşik Devletleri	%21	21,34 Milyon
Çin	%15	15,35 Milyon
Brezilya	%14	15,00 Milyon
Avrupa Birliği	%11	11,49 Milyon
Rusya	%5	4,91 Milyon
Meksika	%4	3,99 Milyon
Tayland	%3	3,49 Milyon
Türkiye	%2	2,51 Milyon
Arjantin	%2	2,49 Milyon
Kolombiya	%2	1,91 Milyon

Tablo 5. 2021-2025 dünya tavuk eti üretim ve tüketim miktarları (milyon ton) (USDA, 2025)

ÜLKELE R	ÜRETİM			TÜKETİM		
	2021	2023	2025 (Nisan)	2021	2023	2025 (Nisan)
Çin	14.700	14.800	15.500	15.031	15.002	15.130
Brezilya	14.500	14.900	15.250	10.279	10.135	10.165
Avrupa birliği	10.840	11.040	11.750	9.648	10.110	10.670
Rusya	4.600	4.800	4.985	4.575	4.812	4.960
Meksika	3.665	3.888	4.085	4.632	4.890	5.150
Tayland	3.220	3.450	3.580	2.279	2.332	2.386
Türkiye	2.246	2.329	2.665	1.687	1.870	2.275

Arjantin	2.290	2.436	2.445	2.116	2.298	2.357
İngiltere	1.841	1.858	1.960	2.173	2.569	2.700
Kolombiya	1.773	1.890	1.945			
Diğer ülkeler	21.286	21.210	19.869	26.448	26.628	25.594
ABD	20.391	21.082	21.688	17.170	17.866	18.803
Toplam	101.352	103.683	105.82	98.886	101.358	103.170

USDA verilerine göre; 2021–2025 (Nisan) dönemini kapsayan veriler, küresel tavuk eti üretimi ve tüketiminde istikrarlı ve sürdürülebilir bir artış eğilimi olduğunu göstermektedir. Bu dönemde dünya genelinde tavuk eti üretimi 101,35 milyon tondan 105,82 milyon tona yükselmiş, benzer şekilde toplam tüketim de 98,89 milyon tondan 103,17 milyon tona ulaşmıştır. Üretim ve tüketim arasındaki bu paralel artış, tavuk etinin küresel ölçekte talep gören, ekonomik ve erişilebilir bir hayvansal protein kaynağı olma özelliğini koruduğunu ortaya koymaktadır.

Ülke bazında değerlendirildiğinde, Amerika Birleşik Devletleri 2025 itibarıyla 21,7 milyon tonluk üretim kapasitesi ile dünya tavuk eti üretiminde lider konumunu sürdürmektedir. ABD’yi sırasıyla Çin ve Brezilya izlemekte olup, bu üç ülke küresel üretimin yaklaşık yarısını karşılamaktadır. Özellikle Çin ve Brezilya’da üretim artışının büyük ölçüde iç tüketimi karşılama ve ihracat potansiyelini destekleme amacı taşıdığı görülmektedir.

Avrupa Birliği, Rusya, Meksika ve Tayland gibi ülkelerde üretimde daha ılımlı ancak düzenli bir artış söz konusudur. Bu ülkelerdeki artış, nüfus artışı, kişi başı hayvansal protein tüketimindeki yükselme ve kanatlı sektöründeki teknolojik gelişmelerle ilişkilendirilebilir. Meksika ve İngiltere örneklerinde tüketimin üretimin üzerinde seyretmesi, bu ülkelerin ithalata bağımlı bir yapı sergilediğini düşündürmektedir.

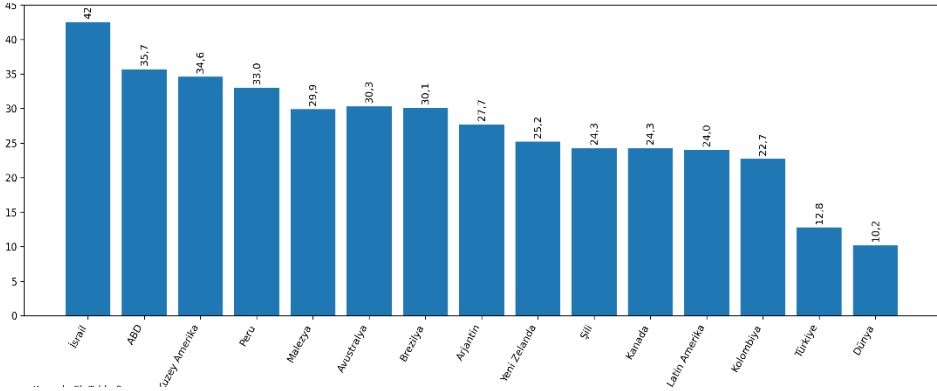
Türkiye açısından bakıldığında, 2021 yılında 2,25 milyon ton olan tavuk eti üretiminin 2025 itibarıyla 2,67 milyon tona yükseldiği görülmektedir. Aynı dönemde tüketimin de 1,69 milyon tondan 2,28 milyon tona çıkması, iç talepte belirgin bir artış olduğunu göstermektedir. Bu durum, tavuk etinin Türkiye’de kırmızı ete kıyasla daha ekonomik olması ve sağlıklı beslenme algısının güçlenmesiyle ilişkilendirilebilir. Türkiye’nin üretim artışı, iç talebi karşılamamanın yanı sıra ihracat potansiyelini de destekler niteliktedir.

Genel olarak tablo, küresel ölçekte tavuk eti sektörünün büyümesini sürdürdüğünü, üretim artışının tüketim artışıyla büyük ölçüde uyumlu olduğunu ve kanatlı etinin dünya genelinde stratejik bir gıda ürünü olmaya devam ettiğini ortaya koymaktadır. Bu eğilim, gıda güvenliği, sürdürülebilir hayvansal üretim ve küresel beslenme politikaları açısından tavuk etinin önemini daha da artırmaktadır.

Dünya kişi başı kanatlı eti tüketimi

OECD tahminlerine göre; dünyada kümes hayvanları eti tüketiminin 2032 yılına kadar %15 oranında artacağı ve kanatlı hayvan etinin 2032 yılında tüm et kaynaklarından tüketilen proteinin %41'ini oluşturacağı tahmin edilmektedir. Et tüketim hacmindeki genel büyümenin ABD, Brezilya ve Çin'in yanı sıra, özellikle Hindistan, Pakistan, Filipinler, Vietnam ve Afrika'nın Sahra Altı bölgesinde olmak üzere düşük gelirli ülkelerde daha büyük olması beklenmektedir. Diğer yandan, 2032 yılına kadar kişi başına düşen küresel et tüketiminin %2 artacağı ve bu artışın kümes hayvanları eti tüketimindeki artıştan kaynaklanacağı öngörülmektedir. Nitekim, tüketicilerin hayvan refahı, çevre ve sağlık endişelerine karşı giderek daha duyarlı olma eğilimi nedeniyle, tüketici tercihlerinin kanatlı eti lehine değişeceği ve kişi başına kırmızı et tüketiminin daralarak sığır eti ve domuz etinin kanatlı eti ile ikame edileceği öngörülmektedir.

Şekil 1. Dünya kişi başı kanatlı eti tüketimi (TB. 2024)



Şekil 1. incelendiğinde, 2023 yılı itibarıyla kişi başı kanatlı eti tüketiminin ülkeler arasında belirgin farklılıklar gösterdiği görülmektedir. En yüksek kişi başı tüketim İsrail'de olup 42,5 kg/yıl düzeyindedir. İsrail'i ABD (35,7 kg/yıl) ve Kuzey Amerika ortalaması (34,6 kg/yıl) izlemektedir. Bu ülkelerdeki yüksek tüketim düzeyi; gelişmiş kanatlı üretim altyapısı, ürün çeşitliliği, fiyat erişilebilirliği ve kanatlı etinin günlük beslenme alışkanlıklarında önemli bir yer tutmasıyla ilişkilendirilebilir.

Orta düzey tüketim grubunda Peru (33,0 kg), Malezya (29,9 kg), Avustralya (30,3 kg), Brezilya (30,1 kg) ve Arjantin (27,7 kg) yer almaktadır. Bu ülkelerde kanatlı eti, hem ekonomik bir protein kaynağı olması hem de kültürel beslenme

alışkanlıkları nedeniyle yaygın olarak tüketilmektedir. Yeni Zelanda, Şili ve Kanada gibi ülkelerde kişi başı tüketimin 24–25 kg/yıl aralığında olduğu görülmektedir.

Buna karşılık, Türkiye’de kişi başı kanatlı eti tüketimi 12,8 kg/yıl ile birçok ülkenin oldukça altında kalmaktadır. Türkiye’nin tüketim düzeyi, Dünya ortalaması olan 10,2 kg/yılın üzerinde olmakla birlikte, gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında düşük seviyededir. Bu durum; beslenme alışkanlıkları, kırmızı et tercihleri, gelir düzeyi ve tüketici davranışları gibi faktörlerle açıklanabilir.

Not: Bu çalışma, “Kanatlı Etlerinde *Salmonella* spp., *Campylobacter* Spp. Varlığının Ve Antibiyotik Direnç Profillerinin Araştırılması” başlıklı tezden üretilmiştir.

Kaynaklar:

- BESD-BİR. (2023). *Beyaz Et Sanayicileri ve Damızlıkçıları Birliği*. Erişim 2 Mayıs 2024, <https://besd-bir.org/tr/>
- Bordoni. A. ve Danesi. F. (2017). “Poultry meat nutritive value and human health”. *Poultry Quality Evaluation: Quality Attributes and Consumer Values*. 279–290. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100763-1.00011-8>
- Connolly, G., & Campbell, W. W. (2023). Poultry Consumption and Human Cardiometabolic Health-Related Outcomes: A Narrative Review. *Nutrients*, 15(16), 3550.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2023). *FAOSTAT statistical database*. <https://www.fao.org/faostat>. Erişim tarihi: 12.6.2024.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). 2025. *Poultry production and products*. <https://www.fao.org/poultry-production-products/production/en/>. Erişim tarihi: 10.12.2025.
- Gaser. B. A. (2024). Kanatlı Etlerinde *Salmonella* Typhimurium ve *Salmonella* Enteritidis Varlığı Antibiyotik Dirençliliğinin Araştırılması. Yayımlanmamış Doktora Tezi. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Aydın.
- Geeks. G. (2024). Top 10 Poultry Producing Countries in the World. Erişim: 21 Nisan 2024. <https://www.geeksforgeeks.org/top-10-poultry-producing-countries-in-the-world/?ref=lbp>.
- Givens. D. I. ve Gibbs. R. A. (2008). “Current intakes of EPA and DHA in European populations and the potential of animal-derived foods to increase them: Symposium on ‘How can the n-3 content of the diet be improved?’” *Proceedings of the Nutrition Society*. 67(3). 273-280.
- Grashorn. M. A. (2007). “Functionality of poultry meat”. *Journal of Applied Poultry Research*. 16(1). 99–106. <https://doi.org/10.1093/japr/16.1.99>.
- Gonzalez-Ortiz. G., Sala. R., Canovas. E., Abed. N. ve Barroeta. A. C. (2013). “Consumption of dietary n-3 fatty acids decreases fat deposition and adipocyte size. but increases oxidative susceptibility in broiler chickens”. *Lipids*. 48(7). 705–717. <https://doi.org/10.1007/S11745-013-3785-3/METRICS>
- Gülaç. N. Z. (2023). *Durum ve Tahmin Kümes Hayvancılığı*. Tarımsal Ekonomi ve Politika Geliştirme Enstitüsü
- Lombardi-Boccia. G., Lanzi. S. ve Aguzzi. A. (2005). Aspects of meat quality: Trace elements and B vitamins in raw and cooked meats. *Journal of Food Composition and Analysis*. 18(1). 39–46. <https://doi.org/10.1016/J.JFCA.2003.10.007>

- Marangoni F., Corsello G., Cricelli C., Ferrara N., Ghiselli A., Lucchin L. ve Poli A. (2015). "Role of poultry meat in a balanced diet aimed at maintaining health and wellbeing: An Italian consensus document". *Food & Nutrition Research*. 59. <https://doi.org/10.3402/fnr.v59.27606>
- Stangierski. J. ve Lesnierowski. G. (2015). "Nutritional and health-promoting aspects of poultry meat and its processed products". *World's Poultry Science Journal*. 71(1). 71–82.
- Ticaret Bakanlığı İhracat Genel Müdürlüğü Tarım Ürünleri Dairesi. (2024). Kanatlı Eti ve Ürünleri Sektör Raporu. <https://arastirma.tarimorman.gov.tr/tepge>. Erişim tarihi: 30.10. 2025.
- Türk Gıda Kodeksi (TGK). (2006). Çiğ Kanatlı Eti ve Hazırlanmış Kanatlı Eti Karışımları Tebliği. T.C. Resmi Gazete. Sayı: 26221 Erişim tarihi: 10 Ekim 2023. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2006/07/20060707-11.htm>
- T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı (TB). 2023. *Kanatlı hayvancılık sektör politika belgesi (2023–2027)*. <https://www.tarimorman.gov.tr/TAGEM/Belgeler/yayin/Kanatli%C4%B1%20Hayvanc%C4%B1%C4%B1k%20Sekt%C3%B6r%20Politika%20Belgesi%202023-2027.pdf>. Erişim tarihi:10.12.2025
- Tarım ve Orman Bakanlığı (TB). KÜMES Hayvancılığı Durum Tahmin Raporu (2024). Erişim tarihi: 10Aralık 2025. <https://arastirma.tarimorman.gov.tr/tepge>
- T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı. (2024). *TURKOMP: Ulusal gıda kompozisyon veri tabanı*. <https://turkomp.tarimorman.gov.tr/main>. Erişim tarihi: 01 Şubat 2024.
- Toldra. F. (2005). "Meat: Chemistry and biochemistry". *Handbook of Food Science. Technology. and Engineering* - 4. 507–524. <https://doi.org/10.1201/b15995-35>.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). 2024. *Kümes hayvancılığı üretimi (Mayıs 2024)*. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Kumes-Hayvanciligi-Uretimi-Mayis-2024-53566>. Erişim tarihi: 03 Haziran 2024.
- Ulus. C. A. (2019). Organik Tavuk Parça Etlerinde *Salmonella* Serotipleri ile İzolatlarda Antibiyotik Direnç Profilinin Belirlenmesi. Yayımlanmamış Doktora Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Samsun.
- Müdürlüğü Tepge Yayını.
- United States Department of Agriculture, Foreign Agricultural Service (USDA). 2024. *Livestock and poultry: World markets and trade*. <https://www.fas.usda.gov/data/livestock-and-poultry-world-markets-and-trade-10112024>. Erişim tarihi: 14.7.2024.

United States Department of Agriculture, Foreign Agricultural Service (USDA). 2025. *Livestock and poultry: World markets and trade*. <https://www.fas.usda.gov/data/livestock-and-poultry-world-markets-and-trade-04102025>. Erişim tarihi: 30.10.2025.

Valceschini. E. (2006). "Poultry meat trends and consumer attitudes". *Proceedings of the XII European Poultry Conference (2006)*. 1-10 Ağustos.

BÖLÜM 26

Büyük Hadron Çarpıştırıcısı'nda Vektör Bozon Saçılma Süreçlerinde Jet Kinematiği ve Çok Değişkenli Analiz

Kadri Özdemir¹

¹ Prof. Dr., İzmir Bakırçay Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Temel Bilimler Bölümü, ORCID: 0000-0002-0103-1488

1. GİRİŞ

Atom-altı parçacıkların algılanması, modern fiziğin en temel uğraşlarından biridir. İnsan gözü veya gelişmiş optik mikroskoplarla dahi görülemeyen bu parçacıkların gözlemlenebilmesi için özel sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemlerin en temel yapı taşlarından biri olan parıldaklar (scintillators), içerisinden yüklü bir parçacık geçtiğinde, parçacığın enerjisi ile doğru orantılı olarak ışıltama yapan katı malzemelerdir. Özellikle plastik parıldaklar, sertleştirilmiş bir polimer matris içerisinde çözülmüş organik floresant bileşiklerden oluşur ve bilimsel araştırmalarda kritik bir rol oynar.

Plastik parıldakların tarihçesi 1950'li yıllara dayanmaktadır. İlk kez bu dönemde üretilen plastik parıldaklar, kolay üretilibilmeleri ve şekillendirilebilmeleri sayesinde hızla yaygınlaşmıştır (Beddar, 1996). Bu malzemeler, hızlı tepki vermeleri ve kullanım kolaylıkları nedeniyle nükleer fizik ve parçacık fiziği araştırmalarının vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Tarihsel süreçte (Clark, 1974) tarafından da belirtildiği üzere, yüklü parçacıkların enerjisiyle orantılı ışıltama yapma yetenekleri, onları algıç teknolojilerinin merkezine yerleştirmiştir.

Günümüzde plastik parıldakların kullanım alanı oldukça geniştir. Nükleer fizik ve parçacık fiziği başta olmak üzere; tıp alanından savunma sanayine, astrofizik çalışmalarından çevre koruma uygulamalarına kadar geniş bir yelpazede kullanılmaktadırlar. Örneğin, yüksek enerjili kanser tedavi makinelerinin kalite güvenlik kontrollerinden, küçük hayvanların beyinlerinde in-vivo parçacık varlamaya kadar (Leotourneau, 1999) birçok hassas ölçümde görev alırlar. Ayrıca CERN'deki deneylerde olduğu gibi, parçacıkların izlerini ve momentumlarını ölçen kalorimetre algıçlarında da kritik işlevler üstlenirler.

Bu malzemelerin sağladığı avantajlar; hızlı ışık yaymaları, kolay biçimlendirilebilmeleri ve inorganik parıldaklara göre daha düşük maliyetli olmalarıdır (Birks, 1964). Ancak, plastik parıldakların radyasyon dayanımı ve ışık verimliliği gibi bazı dezavantajları da bulunmaktadır (Mukhopadhyay, 2017; Junk-Suhk, 2004). Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğu, bu malzemelerin temel fiziksel özelliklerinin iyileştirilmesi üzerine yoğunlaşmış olsa da, üretim maliyetlerinin düşürülmesi ve daha kolay hazırlama teknikleri üzerine yapılan çalışmalar sınırlı kalmıştır (Pain, 2002).

Özellikle ülkemizde, plastik parıldakların yurt dışından temin edilmesi, bilimsel projeler (algıç, hızlandırıcı fiziği vb.) ile tıp ve savunma sanayi teknolojileri üzerinde ciddi bir mali yük oluşturmaktadır. Ülkemizde 2008 yılında çeşitli kurumlar tarafından test amaçlı üretimler gerçekleştirilmiş olsa da (Oktar, 2008), ticari polimerler kullanılarak üretim maliyetlerinin düşürülmesi ve dışa bağımlılığın azaltılması halen güncel bir ihtiyaçtır. Bu bağlamda, plastik parıldakların yerel olanaklarla ve düşük maliyetli yöntemlerle (örneğin

ekstrüzyon) üretilmesi hem ulusal ekonomiye katkı sağlayacak hem de stratejik bir teknolojik yetkinlik kazandıracaktır

2. KURAMSAL ÇERÇEVE VE ÇALIŞMA PRENSİBİ

Plastik parıldak dedektörlerin tasarımı ve optimizasyonu, yüksek enerji fiziği ile polimer kimyasının kesişim noktasında yer alan karmaşık fiziksel süreçlere dayanır. Bu bölümde, parıldakların temel çalışma mekanizması olan lüminesans olayı, dedektör bileşenleri ve enerji transfer süreçleri literatür ışığında ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

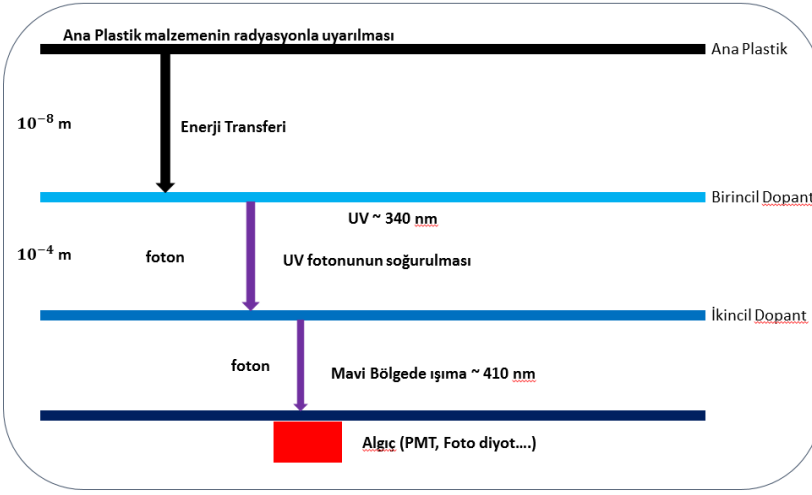
2.1. Lüminesans Mekanizması ve Sınıflandırma

Parıldak algıçların çalışma prensibinin temelinde, yüklü bir parçacığın madde içerisinden geçerken atomları uyarması ve bu uyarılma enerjisinin ışığa dönüşmesi yatar. Bir parçacık parıldak malzemeden geçtiğinde, enerjisinin bir kısmını ortamdaki atomlara aktararak onları uyarır (dE/dx). Uyarılmış atomlar tekrar taban enerji seviyelerine dönerken, soğurdukları bu enerjiyi ışık fotonları (lüminesans) olarak geri verirler. Şekil-1’de plastik parıldakın çalışma prensibinin şematik gösterilmektedir. Şekil-1’den anlaşılabacağı üzere gelen yüklü parçacığın polimer matris üzerindeki atomları uyarması ve foton yayılım sürecinin şematik gösterilmektedir.

Lüminesans olayı, ışık salınımının gerçekleşme süresine göre iki temel kategoriye ayrılır:

- **Flüoresans:** Eğer uyarılma esnasında veya uyarılmadan hemen sonra (10^{-8} saniye içerisinde) ışık salınımı gerçekleşiyorsa bu olay flüoresans olarak adlandırılır.
- **Fosforesans:** Işık salınımı, uyarılma kesildikten sonra daha uzun bir süre devam ediyorsa bu olay fosforesans olarak tanımlanır.

Plastik parıldaklarda aranan temel özellik, gelen parçacığın zaman bilgisini hassas bir şekilde belirleyebilmektir. Bu nedenle plastik parıldaklarda ışık salınımının, çok hızlı gerçekleşen flüoresans mekanizması ile meydana gelmesi zorunludur.



Şekil-1 Plastik parıldağın çalışma prensibinin şematik gösterimi. Gelen yüklü parçacığın polimer matris üzerindeki atomları uyarması ve foton yayılım sürecinin şematik gösterimi. (Yashimura, 2001)

2.2. Plastik Parıldakların Yapısal Özellikleri

Plastik parıldaklar, sertleştirilmiş bir polimer matris içerisinde çözülmüş organik floresant bileşikler içeren katı malzemelerdir. Literatürde belirtildiği üzere (Birks, 1964; Beddar, 1992, 2001), üretimde en yaygın kullanılan ana polimerler şunlardır:

- Polistiren (PS)
- Polivinilbenzen
- Poliviniltoluen (PVT)
- Polimetilstiren

Bu malzemeler, inorganik parıldaklara kıyasla şu stratejik avantajları sunar:

- **Hızlı Işık Yayılımı:** Çok kısa bozunma süreleri sayesinde yüksek sayım hızlarına uygundur.
- **İşlenebilirlik:** Kolayca üretilebilir ve istenilen geometrik şekillerde (çubuk, levha, fiber vb.) biçimlendirilebilirler.
- **Maliyet:** İnorganik kristallere göre hammadde ve üretim maliyetleri çok daha düşüktür.

Ancak, plastik parıldakların düşük ışık verimliliği ve radyasyon dayanımlarının zayıf olması gibi dezavantajları da mevcuttur (Clark, 1974; Mukhopadhyay, 2017). Bu dezavantajlar, polimer matrisin kimyasal yapısının dopantlar ile güçlendirilmesiyle aşılmaya çalışılmaktadır.

2.3. Enerji Transferi ve Dopantlar (Katki Maddeleri)

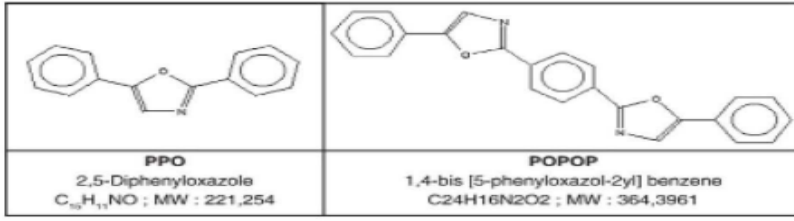
Saf polimerlerin (örneğin saf Polistiren) lüminesans verimi düşüktür ve yaydıkları ışık genellikle UV bölgesindedir. Bu durum, ışığın malzeme içinde tekrar soğurulmasına (self-absorption) ve sinyal kaybına neden olur. Ayrıca, aromatik yapıda olmayan polimerler zamanla çatlama ve bulanıklaşma eğilimi gösterir (Senchishin, 1993). Bu problemleri çözmek ve "Stokes Kayması"nı yönetmek için karışıma **Dopant** adı verilen organik bileşikler eklenir. Ana plastik malzemeden parçacıklar arası enerji transferi iki aşamada gerçekleşir:

- **Birincil Dopant (Primary):** Ana malzemeye kütlece %1.0 – 1.5 (w/w) oranında eklenir. Görevi, ana plastiğin yaydığı UV fotonlarını soğurarak daha uzun bir dalga boyunda tekrar yaymak ve ana plastiğin bozunma süresini (~16 ns'den aşağıya) kısaltmaktır. **PPO** (2,5-diphenyloxazole) en yaygın kullanılan birincil dopanttır.
- **İkincil Dopant (Secondary):** Karışıma %00.1 – 00.3 (w/w) gibi çok düşük oranlarda eklenir. Birincil dopanttan gelen ışığı soğurarak, dalga boyunu foto çoğaltıcı tüplerin (PMT) en hassas olduğu görünür bölgeye kaydırır. **POPOP** (1,4-bis(5-phenyloxazol-2-yl) benzene) bu amaçla kullanılır.

Standart kabul edilen ve piyasada kullanılan birincil ve ikincil dopantların bazı fiziksel özellikleri Tablo-1'de sunulmuştur. Ayrıca plastik parıldak üretiminde piyasada genelde kullanılan birincil (PPO) ve ikincil (POPOP) dopantların açık kimyasal moleküler yapıları Şekil-2'de gösterilmektedir.

Tablo-1 Standart kabul edilen ve piyasada kullanılan birincil ve ikincil dopantın bazı fiziksel özellikleri

Özellik	PPO	POPOP
Kaynama Noktası	360 °C	Veri yok
Erime Noktası	72-73 °C	244-246 °C
Safılık	%99	%99
Görünüş	Beyaz toz	Sıvı kristalin fiber



Şekil-2 Plastik parıldak üretiminde piyasada genelde kullanılan birincil (PPO) ve ikincil (POPOP) dopantların açık kimyasal moleküler yapılarının gösterimi (Okan 2008.)

2.4. Dalga Boyu Kaydırıcılar (WLS) ve Optik İyileştirme

Özellikle ekstrüzyon yöntemiyle üretilen parıldaklarda, PS pelletlerin eritilmesi sırasında oluşan parçacık yoğunluğu, döküm yöntemine göre optik kalitede hafif bir düşüşe neden olabilir. Bu durumda ışık toplama verimini artırmak için **Dalga Boyu Kaydırıcılar (WLS - Wavelength Shifting Fibers)** kullanılır.

WLS fiberler, parıldak gövdesinden yayılan UV fotonlarını soğurur, kendi içinde daha uzun dalga boyunda tekrar yayar ve bu ışığı fiberin uçlarına taşıyarak sensörlere (foto çoğaltıcı tüp, Silikon Piksel Foto çoğaltıcı tüp gibi) iletir. Bu yöntem, düşük maliyetli üretim tekniklerinin yüksek performanslı dedektörlere dönüşmesini sağlayan kritik bir teknolojidir (Pain, 2000, 2002).

2.5. Algıç Sisteminin Bileşenleri

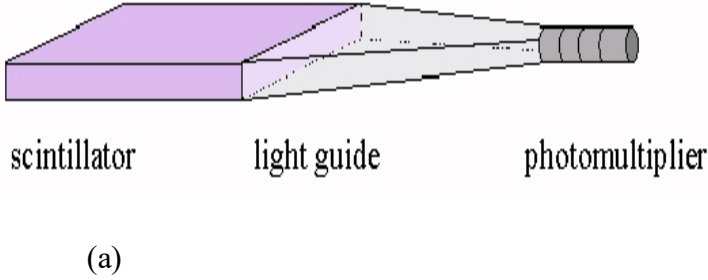
Tek başına bir parıldak malzemesi, radyasyonu tespit etmek için yeterli değildir. Tam bir algılama sistemi (Parıldak Algıcı), birbirini tamamlayan üç ana bileşenden oluşur (Flühs, 1996):

- **Parıldak:** İyonlaştırıcı radyasyonu görünür ışığa dönüştüren aktif malzeme.
- **Işık Kılavuzu:** Parıldakta üretilen ışığı, geometrik kayıpları en aza indirerek foto çoğaltıcıya ileten optik eleman.
- **Foto Çoğaltıcı Tüp (PMT):** Gelen zayıf ışık sinyalini foto-elektrik etki ile elektronlara dönüştüren ve bu elektronları çoğaltarak işlenebilir bir elektrik sinyali üreten sensör

Şekil-3(a)'da ham parıldak malzemesi gösterilirken, Şekil-3(b)'de Entegre parıldak algıcı sistemi: gösterilmektedir. Şekil-3(b)'deki eflatun kısım plastik parıldak, hemen arkasındaki açık gri kısım ışık kılavuzunu ve en sondaki silindirik gri kısım foto çoğaltıcı tüpü (PMT) göstermektedir ve bu sistem parıldak algıcı olarak adlandırılmaktadır.



The structure of the plastic scintillators:



Şekil-3(a) Ham plastik parıldak malzemesinin görünümü. (b) Entegre parıldak algııcı sistemi: Eflatun kısım plastik parıldak, hemen arkasındaki açık gri kısım ışık kılavuzunu ve en sondaki silindirik gri kısım foto çoğaltıcı tüpü (PMT) temsil etmektedir. (Okan,2008)

3. ÜRETİM TEKNOLOJİLERİ VE YÖNTEMLER

Plastik parıldak dedektörlerin üretim süreçleri, nihai ürünün optik kalitesini, radyasyon algılama hassasiyetini ve maliyet verimliliğini belirleyen en kritik faktördür. Bu bölümde, literatürde tarihsel olarak kullanılan geleneksel yöntemler ile günümüzde maliyet etkinliği nedeniyle tercih edilen ekstrüzyon teknolojisi karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Ayrıca, proje kapsamında kurulan üretim hattı, malzeme spesifikasyonları ve süreç optimizasyon parametreleri ayrıntılı olarak sunulmuştur.

3.1. Geleneksel Yöntemler: Yığın Polimerizasyonu ve Kısıtlılıkları

Plastik parıldakların ticari üretimi 1950'li yıllara dayanmaktadır. Bu dönemde ve takip eden yıllarda endüstri standardı olarak kabul edilen yöntem, "yığın polimerizasyonu" (bulk polymerization) veya klasik basınçlı kalıplama tekniğidir. Bu yöntem, monomerin cam veya alüminyum kalıplar içerisinde polimerleşmesi esasına dayanır. Yığın polimerizasyonu süreci iki kritik aşamadan oluşur:

- **Monomer Saflaştırma:** Polimerizasyon öncesinde, kullanılan tüm bileşenlerin ve monomerlerin (örneğin Stiren) çok yüksek derecede saflaştırılması gerekmektedir
- **Polimerizasyon ve Soğutma:** Monomerin tamamen polimere dönüşümü, yaklaşık 4-5 gün süren uzun bir ısı işlemi gerektirir. Dönüşümün tamamlanmasının ardından, malzemede iç gerilmelerin (stres) oluşmaması için oda sıcaklığına kadar çok yavaş ve kontrollü bir soğutma rejimi uygulanmalıdır .
- **Teknik Dezavantajlar:** Bu yöntemin en büyük dezavantajı, oksijen ve nemle karşı olan hassasiyetidir. Ana gövdeye oksijen veya nem nüfuz etmesi durumunda, polimer matrisinde çatlaklar oluşmakta ve "sarıma/bulanıklaşma" olarak tabir edilen optik bozulmalar meydana gelmektedir. Bu bozulmalar, parıldayan ışık üretim verimini (scintillation yield) ve ışık geçirgenliğini düşürerek dedektör performansını olumsuz etkiler. Ayrıca, saflaştırma ve uzun işlem süreleri maliyetleri ciddi oranda artırmaktadır.

3.2. Ekstrüzyon Teknolojisine Geçiş ve Avantajları

1970'lerin sonlarından itibaren maliyetleri düşürmek amacıyla yapılan AR-GE çalışmaları, 1980'lerin sonunda "Dalga Boyu Kaydırıcı Fiberlerin" (WLS) ticarileşmesiyle yeni bir boyut kazanmıştır. Bu gelişme, **Ekstrüzyon (Extrusion)** yönteminin parıldak üretiminde kullanılmasının önünü açmıştır.

Günümüzde tercih edilen ekstrüzyon yönteminin, geleneksel döküm yöntemine göre sağladığı stratejik avantajlar şunlardır:

- **Hammadde Kolaylığı:** Monomer saflaştırma işlemine gerek yoktur. Ticari olarak kolayca temin edilebilen Polistiren (PS) pelletler (topaklar) doğrudan kullanılabilir.
- **Maliyet Etkinliği:** Hammadde ve işçilik avantajları sayesinde, kilogram başına üretim maliyeti döküm yöntemine göre yaklaşık **%75 oranında daha düşüktür.**
- **Üretim Hızı:** Döküm yönteminin aksine, sürekli bir profil üretimi sağladığı için çok daha kısa sürede ve daha az iş gücü ile üretim gerçekleştirilebilir.
- **Geometrik Esneklik:** İstenilen kesit ve uzunlukta parıldak üretimine olanak tanır, bu da dedektör tasarım seçeneklerini artırır.

3.3. Malzeme Seçimi ve Karakterizasyonu

Ekstrüzyon sürecinde kullanılacak polimer matrisin reolojik ve optik özellikleri, ürün kalitesini doğrudan etkiler. Ülkemizde ve dünyada eriyik akış hızı ekstrüzyon prosesine uygun olan ve yüksek optik şeffaflık sunan **Dow**

Styron 634 genel amaçlı Polistiren (PS) pelletleri tercih edilmektedir. Ülkemizde ve dünyada yaygın olarak kullanılan polimerin teknik özellikleri Tablo 2'de detaylandırılmıştır. Bu polimer matris içerisine genellikle birincil dopant olarak **%1.0-1.5 (w/w) PPO** ve ikincil dopant olarak **%0.01-0.03 (w/w) POPOP** eklenmektedir.

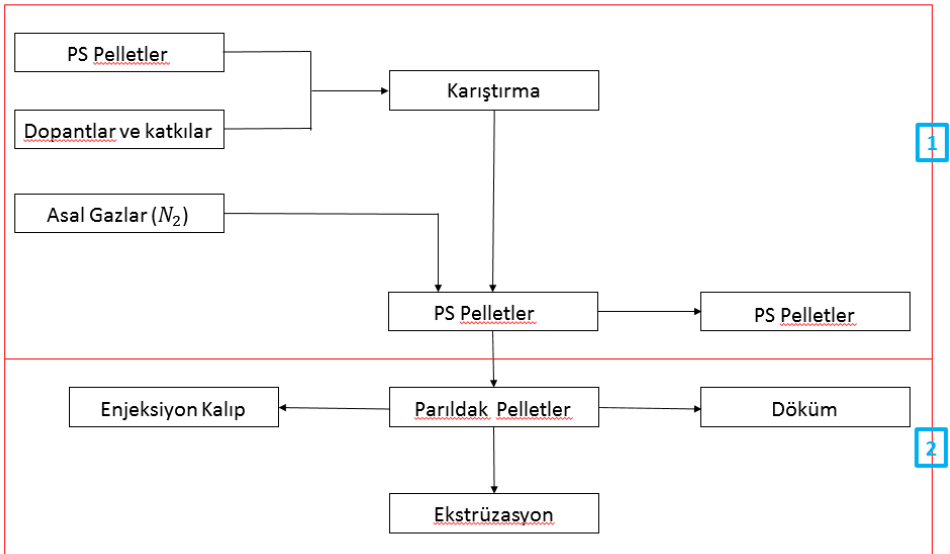
Tablo-2 Ülkemizde ve dünyada yaygın olarak kullanılan polimerin teknik özellikleri

Teknik Özellikler	Değer
Fiziksel	
Erime Akış Hızı (200 °C/5 kg)	3.5
Özgül Ağırlık (@ 23 °C) kg/m ³	1050
Yığın Yoğunluğu, kg/m ³	600
Mekanik	
Nihai Çekme Dayınımı, 5 mm/min, MPa	54
Nihai Çekme Uzaması, 5 mm/min, %	1-3
Esneklik Modülü (3-points bending),MPa	3500
Esneklik Dayınımı (3-points bending),MPa	85
Termal	
Vicat yumuşama noktası (120 °C/h, 1kg), °C (50 °C/h, 1kg), °C	102 95
DTUL, tavlanmış (120 °C/h, 1,82 MPa), °C (120 °C/h, 0.46 MPa), °C	94 96

3.4. Deneysel Üretim Hattı ve Akış Şeması

Üretim süreci, literatürde "Renklendirme" (Coloring) olarak bilinen yöntemle Şekil-4'teki gibi şu adımları izlemektedir.:

1. **Karışım Hazırlama:** PS pelletler, PPO ve POPOP dopantları ile mekanik olarak karıştırılır. Karışımın homojenliğini artırmak ve dopantların yüzeye tutunmasını sağlamak için karışıma eser miktarda silikon yağı eklenir.
2. **Ekstrüzyon:** Hazırlanan karışım, **çift vidalı ekstrüder** cihazına beslenir. Vida hareketi ve ısıtıcılar yardımıyla polimer ve dopantlar eriyik hale gelir.
3. **Kalıplama (Şekillendirme):** Eriyik karışım, önceden tasarlanmış kalıplara enjekte edilir. Yaygın üretimden farklı olarak, ısıtmalı/soğutmalı pres yerine **Kompozit Otoklav** cihazı kullanılmaktadır. Otoklav, basınç ve sıcaklığın eş zamanlı kontrolünü sağlayarak malzemenin daha homojen kürlenmesine olanak tanımaktadır.
4. **Boyutlandırma:**
 - **Aşama 1 (Prototip):** Enjeksiyon kalıp kullanılarak $5 \times 10 \times 0.5$ cm boyutlarında test numuneleri üretilmektedir.
 - **Aşama 2 (Nihai Ürün):** Süreç parametreleri doğrulandıktan sonra çeşitli boyutlarda am ölçekli parıldak levhalar üretilmektedir.



Şekil-4 Plastik parıldakın ekstrüzyon yöntemi ile üretimi

3.5. Süreç Optimizasyonu ve Risk Yönetimi

Üretim sürecinde karşılaşılabilecek en büyük kalite sorunu, PS matrisinin oksidasyona uğraması veya nem tutması sonucu oluşan yüzey bozulmalarıdır. Bu riskleri minimize etmek ve en yüksek optik kaliteyi yakalamak için aşağıdaki optimizasyon stratejileri uygulanmaktadır:

- **Azot Atmosferi:** Oksijen ve nemin polimer zincirleri üzerindeki bozucu etkisini engellemek için, PS topraklar işlem boyunca **azot atmosferi** altında tutularak korunmaktadır.
- **Sıcaklık Profillemesi:** Polimerin yanmadan erimesini ve dopantların bozulmadan karışmasını sağlamak için ekstrüderin farklı bölgelerindeki sıcaklık değerleri deneysel olarak taranmalı ve optimum profil saptanmalıdır..
- **Soğutma Rejimi:** Prototipin kalıptan çıkarıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutulma hızı (cooling rate), malzemenin iç gerilmelerini ve optik berraklığını belirlemektedir. Bu nedenle farklı soğutma hızları test edilerek en uygun rejim belirlenmelidir.
- **Otoklav Parametreleri:** İlk üretim denemelerinde otoklavın çalışma basıncı ve presleme hızı değiştirilerek, hava kabarcığı içermeyen en yoğun ve şeffaf yapıyı sağlayan parametre seti oluşturulmalıdır..

Elde edilen numuneler, bir sonraki bölümde detaylandırılacak olan karakterizasyon testlerine (MFI, UV Spektroskopi vb.) tabi tutularak üretim başarısı doğrulanmalıdır.

4. KARAKTERİZASYON VE PERFORMANS TESTLERİ

Üretim sürecinin başarısı, elde edilen plastik parıldakların mekanik dayanıklılık, optik geçirgenlik ve radyasyon algılama hassasiyeti açısından uluslararası standartlara ve piyasadaki ticari muadillerine ne ölçüde yaklaştığı ile ölçülmektedir. Bu bölümde, üretilen prototiplerin ve nihai ürünlerin tabi tutulacağı test prosedürleri detaylandırılmıştır.

4.1. Mekanik ve Reolojik Testler

Ekstrüzyon ile üretilen parıldakların fiziksel bütünlüğünü doğrulamak amacıyla mekanik testler gerçekleştirilmesi gereklidir.

- **Üç Nokta Bükülme Testi (3-Point Bending):** Malzemenin esneklik modülünü ve kırılma dayanımını belirlemek için uygulanmaktadır. Bu amaçla ilgili cihazlarda üretilen parıldakların bu testlerden elde edilen sonuçları üretilen parıldağın kalitesi hakkında bilgi vermektedir.

- **Eriyik Akış İndisi (MFI):** Polimerin işlenebilirliğini ve moleküler yapısının üretim sırasında bozulup bozulmadığını kontrol etmek amacıyla **ilgili** cihaz kullanılarak MFI testleri uygulanmalıdır.

Elde edilen verilerin, hammadde üreticisinin sağladığı teknik verilerle (Bkz. Tablo-1) ve ticari rakiplerin değerleriyle uyumlu olması beklenmektedir.

4.2. Optik ve Spektroskopik Analizler

Parıldakların temel işlevi ışık üretmek olduğundan, optik karakterizasyon kritik öneme sahiptir. Bu testler ile üretilen parıldakların optik özellikleri test edilmektedir ve piyasada varolan optik değerlerle karşılaştırılmalıdır.

Uygulanacak test protokolü şöyledir:

1. **Floresans Ölçümleri: Floresans Spektrometresi** kullanılarak, malzemenin 310 nm uyarılma dalga boyundaki emisyon spektrumu çıkarılarak, ticari üretilen değerler ile karşılaştırılmalıdır.
2. **UV-VIS Spektrofotometresi: UV-VIS** cihazı ile malzemenin ışık geçirgenliği ve soğurma katsayıları analiz edilmelidir.

Test sonuçlarının, ticari parıldakların spektrumları ile örtüşmesi beklenmektedir. Uyumsuzluk durumunda dopant konsantrasyonları revize edilerek süreç yenilenmelidir.

4.3. Radyasyon Algılama Performansı ve Veri Analizi

Nihai doğrulama aşaması, üretilen malzemenin gerçek radyoaktif kaynaklara vereceği tepki ölçülmelidir. Üretilen parıldak, uygun ışık kılavuzları ve foto çoğaltıcı tüpler (PMT) ile entegre edilecek ve okuma elektronikleri (CAMAC/VME modülleri) ile donatılarak deneysel ölçüm için hazırlanmalıdır. Sistemin tepkisi aşağıdaki beta, pozitron ve gama kaynakları ile test edilmelidir. Radyoaktif kaynak olarak genelde Sodyum-22 ,Kobalt-60, Stronsiyum-90 ve Sezyum-137 kullanılmaktadır. Elde edilen veriler okuma elektroniğinden alınıp, veri analizi yapılmalıdır. Dedektörden alınan ham veriler, CERN tarafından geliştirilen açık kaynaklı **ROOT** analiz yazılımı ve kütüphaneleri kullanılarak işlenebilmektedir. Elde edilen sinyal şekilleri ve enerji çözünürlükleri, piyasadaki yabancı menşeli parıldakların verileriyle karşılaştırmalı olarak analiz edilerek üretilen parıldığın özelleikleri piyasadakilerle karşılaştırabilmektedir.

5. EKONOMİK ANALİZ VE YERLİLEŞTİRMENİN ÖNEMİ

Plastik parıldaklar, nükleer fizikten tıp teknolojilerine kadar geniş bir yelpazede stratejik öneme sahip olmasına rağmen, ülkemiz bu alanda tamamen dışa bağımlı durumdadır. Bu bölüm, yerli üretimin ekonomik ve stratejik katkılarını ele almaktadır.

5.1. Maliyet Avantajı

Mevcut durumda plastik parıldaklar yurt dışından yüksek maliyetlerle ithal edilmektedir. Ekstrüzyon yöntemi, ticari polimerlerin (PS pellet) doğrudan kullanılmasına olanak tanıdığı için monomer saflaştırma maliyetlerini ortadan kaldırmaktadır. Yapılan analizler, ekstrüzyon yöntemiyle üretilen parıldakların, kalıp yöntemiyle üretilenlere kıyasla **%75 oranında daha düşük maliyetle** mal edilebileceğini göstermektedir. Bu maliyet düşüşü, ülkemizde yürütülen algıç, hızlandırıcı ve nükleer fizik projelerinin bütçe yükünü hafifleterek, kısıtlı kaynaklarla daha büyük ölçekli deneylerin yapılmasına olanak sağlayacaktır.

5.2. Stratejik Bağımsızlık ve Ticarileşme

Üretim teknolojisine sahip olunması, sadece akademik bir kazanım değil, aynı zamanda stratejik bir yetkinliktir.

- **Savunma ve Tıp:** Savunma sanayi ve tıbbi görüntüleme cihazlarında kullanılan dedektörlerin yerli imkanlarla üretilmesi, tedarik güvenliğini garanti altına alacaktır.
- **Spin-off Potansiyeli:** Yerel olarak üretilen parıldakların çıktılarının ticarileştirilerek ulusal ekonomiye ve Ar-Ge ekosistemine doğrudan katkı sağlaması kaçınılmazdır.

6. SONUÇ VE GELECEK ÖNGÖRÜLERİ

Bu çalışmada, plastik parıldakların "yığın polimerizasyonu" yerine çok daha hızlı ve ekonomik olan "ekstrüzyon" yöntemiyle yerli imkanlarla üretilebilirliği ortaya konulmuştur.

Elde edilen sonuçlar ışığında:

1. **Üretim Başarısı:** Ticari Polistiren ve PPO/POPOP dopantları kullanarak, optik ve mekanik özellikleri uluslararası standartlarla yarışabilir nitelikte prototipler geliştirilmesi mümkündür.
2. **Eğitim ve Yaygınlaştırma:** Üretim süreci, teknik liselerde dahi uygulanabilecek sadelikte bir "Üretim Kılavuzu" haline getirebilecek kolaylıktadır. Bu sayede teknik lise ve üniversite öğrencilerinin kendi dedektörlerini üretmesi mümkün olabilecektir.
3. **Gelecek Projeler:** Ucuz ve kolay plastik parıldak üretimi ülkemizdeki parçacık ve detektör fiziği alanında diğer projelerin ve çalışmaların önünü açabilecek niteliktedir.

Sonuç olarak, plastik parıldakların yerlileştirilmesi; ülkemizin parçacık fiziği ve ilgili teknolojilerde dışa bağımlılığını azaltacak, bilimsel araştırmaların maliyetini düşürecek ve teknolojik yetkinliğini artıracak stratejik bir adım olarak görülmektedir.

KAYNAKÇA

1. **Beddar, A. S., Mackie, T. R., & Attix, F. H.** (1992). Water-equivalent plastic scintillation detectors for high-energy beam dosimetry: I. Physical characteristics and theoretical considerations. *Physics in Medicine and Biology*, 37(10), 1883-1900.
2. **Beddar, A. S.** (1996). Plastic Scintillators: Production and Application in High-Energy Physics. *Radiation Physics and Chemistry*, 48(1), 101-108.
3. **Birks, J. B.** (1964). *The Theory and Practice of Scintillation Counting*. International Series of Monographs on Electronics and Instrumentation (Vol. 27). Oxford: Pergamon Press.
4. **Clark, D.** (1974). *Radiation Detection with Plastic Scintillators*. Lawrence Livermore National Laboratory Reports.
5. **Flühs, D. et al.** (1996). Plexipop: A new plastic scintillator for high energy physics. *Journal of Instrumentation*, 11(2), 15-22.
6. **Knoll, G. F.** (2010). *Radiation Detection and Measurement* (4th ed.). New York: John Wiley & Sons.
7. **Junk-Suhk, S. et al.** (2004). Radiation hardness properties of plastic scintillators under high dose rates. *Journal of Korean Physical Society*, 45, 1120-1124.
8. **Leotourneau, M.** (1999). In-vivo beta particle detection in small animal brain studies using plastic scintillators. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 46(4), 1023-1028.
9. **Mukhopadhyay, P. K. et al.** (2017). Characterization and performance evaluation of epoxy-based plastic scintillators for gamma ray detection. *Radiation Measurements*, 106, 33-38.
10. **Oktar, T.** (2008). *Plastik Parıldak Üretimi ve Karakterizasyonu*. Teknik Rapor. Ankara: Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK).
11. **Pla-Dalmau, A., Bross, A. D., & Mellott, K. L.** (2001). Low-cost extruded plastic scintillator. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 466(3), 482-491.
12. **Pain, R.** (2002). Methods for the continuous production of plastic scintillator materials. *Nuclear Science Symposium Conference Record*, IEEE, 1, 301-305. (Ayrıca Bkz: US Patent 5,968,425, 1999).
13. **Senchishin, V., Koba, V., & Korneeva, O.** (1993). Radiation damage in plastic scintillators and optical fibers. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B*, 82(3), 332-338.
14. **Yashimura, K.** (2001). Principles of Plastic Scintillators and Energy Transfer Mechanisms. *Proceedings of the International Workshop on Scintillating Crystals*.

BÖLÜM 27

Kanserde Enerji Metabolizması

Şeker Dağ¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Sivas, Türkiye,
ORCID:0000-0002-8385-7581

Giriş

Malign transformasyon, normal bir hücrenin kanserleşmesi sürecinde izlenen çok basamaklı karmaşık bir süreçtir. Karsinogenez sürecine giren hücrelerde glukoz oranında aşırı bir artış izlenmektedir. İlk olarak Warburg (1930) adlı araştırmacı tarafından izlenen bu artışa Warburg Effect adı verilmiştir.

Warburg ve arkadaşları(1956), ilk olarak glukoz metabolizmasının tümör hücrelerinde normal hücrelere göre daha yüksek aktivasyon gösterdiğini ve glukoz geçişinin tümör hücrelerinde daha fazla olduğunu keşfetmişlerdir. Tip I glukoz taşıyıcısının (GLUT1), ekspresyonu karsinogeneziste artmıştır. Bu yüzden, bu izoformun transforme edilmiş hücrelerde glukoz geçişinin artırılmasından sorumlu olduğunu keşfetmişlerdir (Meng ve ark., 2019). GLUT1'in ekspresyonun aktivasyon mekanizması karsinogenez esnasında onun genlerine ait elemanların bulunmasıyla bu konu açıklığı kavuşturulmuştur (Murakami ve ark.1992). Karsinogenez sırasında hücreler enerjinin elde edilmesinde esas olarak anaerobik glikolizi kullanmakta ve son ürün olan laktat artışı sonucunda ortam pH'ı düşmektedir.

Karsinogenezise giren hücrelerde ATP kazanım yollarının oranları köken aldığı sağlıklı hücrelere göre farklılıklar göstermektedir. Sağlıklı ve kanserleşmiş hücreler temelde aynı metabolik yolları kullansalar da bu yolların oranlarında önemli farklılıklar vardır. Normalde, bir hücrenin ATP elde etmesinde hangi metabolik yola kanalize olacağı, ortamın oksijen, besin konsantrasyonları ve mitokondri sayısı ile ilişkilidir.

Ortamın oksijen konsantrasyonunun düşmesi, normal ya da kanserleşmiş hücrelerin aerobik glikolizden, anaerobik glikolize yönelmesine neden olmakta ve Pasteur effect olarak bilinen bu durumda glikojen ve lipid depoları hızla tükenmektedir.

Normal hücrelerde görülmeyen, sadece bazı kanserleşmiş hücreler, bazı bakteriler ve parazitlerde izlenen Crabtree effect'de ise ortamın substurat konsantrasyonu, metabolik yolun seçiminde yönlendirici olmaktadır. Substurat konsantrasyonu bol ve yeterli olduğu sürece, bu tip hücreler ATP elde edilmesinde anaerobik glikolizi kullanmaktadırlar. Bu metabolik yolda, bir mol glukoz son ürün olarak laktata kadar parçalanmakta ve net 2 ATP elde edilmektedir.

Normal hücreler, oksijen varlığında etkili bir enerji kaynağı olarak oksidatif fosforilasyonu kullanır ve 1 mol glukozdan 36-38 ATP elde eder. Buna karşılık, çoğu kanser hücresi ATP ve temel biyomolekülleri üretmek için daha az verimli glikolizi kullanır. 1 mol glukozdan 2 ATP elde eder ve sağlıklı bir hücrenin ulaştığı değere ulaşmak için yaklaşık 19 kat daha fazla substurat harcanmasına neden olur.

Bu dönemde anaerobik glikolizin kullanılmasının tümör hücresi yönünden başlıca avantajı, ATP'ye daha kısa yoldan ulaşılmasıdır. Kanser hücreleri, hızlı tümör büyümesinin ihtiyaçlarını karşılamak için metabolik mekanizmalarını yeniden programlayarak metabolik adaptasyon özelliklerini kazanır (Zhu ve ark., 2020).

Cabtrecin etkisi, kanser hücresinde süreklilik arz etmemekte, ortamın besin konsantrasyonu aşırı düştüğünde, hücreler aerobik glikolize yönelmekte ve ortamdaki besin substratlarını daha etkili kullanmaya başlamaktadır. Ortamın oksijen konsantrasyonu yeterli olduğu sürece, besin konsantrasyonlarında meydana gelen değişimlere bağlı olarak izlenen Cabcree etkisi, kanser hücrelerine karşı geliştirilmesi planlanan kemoterapötik ajanların etkilerini önemli ölçüde etkilemektedir (Meng ve ark., 2019).

Tümör Dokusunda Glikolitik Enzimler

Karsinogenezise giren hücrelerde izlenen glukoz oranındaki artış, glikolizin kontrol noktaları olan heksokinaz (HK), fosfofruktokinaz-1 (PFK1) ve piruvat kinaz (PK) enzim düzeyleri ile hücreye glukozun taşınmasını sağlayan glukoz taşıyıcılarının gen bölgelerinin hiperekspresyonuna neden olmakta ve bunların sonucu olarak da glikoliz hızı artmaktadır.

Akciğer, gastrointestinal sistem ve meme kanserli hastalardan alınan tümörlerde glikolitik enzimlerin yüksekliği ve glukoz taşıyıcılarının artışı belirlenmiştir (Mazzio ve Soliman, 2003).

Hekzosların fosforilasyonunu katalizleyen enzimler olan heksokinaz, glikolitik yolun ilk enzimidir. İskelet kasında PFK1 enzimi hız belirleyicisi iken, tümör dokularında glikolitik yolda hız kısıtlayıcı enzimin heksokinazlar olduğu düşünülmektedir.

Tümör hücresi ATP'nin büyük kısmını glikolizden sağlanmaktadır. Ayrıca hızlı proliferatif hücrelerin gereksinim duydukları nükleik asitler gibi makromoleküllerin formasyonu için gerekli ara ürünler glikolitik yolda oluşmaktadır. Birçok çalışmanın gösterdiği gibi normal dokularla kıyaslandığında insan tümörleri, izoenzim ekspresyonunda değişiklik ve artmış glikolitik enzim aktivitesi sergiledikleri gösterilmiştir.

Non-neoplastik erişkin akciğer dokusuyla kıyaslandığında, akciğer tümörlerinde HK, Laktat Dehidrogenaz (LDH), PK ve Sitrik Asit Siklus enzimi Malat Dehidrogenaz (MDH) 5 kat daha yüksek bulunmuştur. Gastrointestinal, meme ve renal kanserli 140 hastadan temin edilen tümörleri incelediklerinde, normal dokulara göre bu tümörlerde glikolitik enzimlerin aktivitelerinde genel bir artmanın olduğu saptanmıştır (Sancho ve ark., 2016).

Metastatik hastalık öncesinde iyi differansiye tümörlerde artmış enzim aktivitesi görülmüştür. Bening meme hastalığı ve normal meme dokusuna göre,

meme kanser dokusunda HK ve diğer glikolitik enzimlerin (PFK1, aldolaz, enolaz ve PK) aktivitesinde de artış tespit etmişlerdir. Meme kanseri metastazlarında da enzim aktivitelerinin artmış olmasının sonucunda tümör gelişiminin, artmış glikoliz hızıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür (Cao ve ark., 2021).

100'ü aşkın meme tümörü ve normal meme dokusunun karşılaştırıldığı bir çalışmada glikolitik enzimler olan HK, PFK1, PK, ve LDH'nin özgül aktivitelerinin ve fosfoglukonat oksidasyon enzimleri G6P dehidrogenaz (G6PDH) ve 6-fosfoglukonat dehidrogenazın karsinomada arttığını göstermişlerdir (Smith, 2000). Serum östrojen ve pregesteronun yüksek düzeylerine sahip hastalardaki tümörler, özellikle yüksek HK, PFK1 ve G6PDH aktivite göstermektedirler.

Karsinogeneze giren bazı hücrelerde glikoliz hızında 400 kata varan artışlar izlenirken, Moris Hepatoma gibi bazı kanser tiplerinde normal karaciğer dokusuna benzer oranlar izlenmektedir. Aynı şekilde, fibroderma ve normal meme dokusunda bu enzimlerin aktiviteleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Smith, 2000).

Glikolitik enzim aktivitesi ve hücre döngüsü arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma vardır. Hücresel proliferasyonun yüksek hızıyla ilgili bir süreç bir artış olmuştur (Smith, 2000). Glukoz taşınmasının artması yanında, tümör hücrelerinde HK aktivitesinin normal dokulardan 100 kat daha fazla arttığı tesbit edilmiştir. HK'nın 4 izoenziminden özellikle tip II izoenziminin tümör hücrelerinde çok miktarda arttığı gözlenmiştir (Radojkovic ve Ureta, 1987; Nakashima ve ark., 1986; Shegay ve ark., 2023). Son zamanlarda Northern blot analiziyle normal rat karaciğer hücrelerinininkinden daha fazla oranda AH130 hepatoma hücrelerinde çok artmıştır. Sonuç olarak, tibrand, 2p II HK'nın yüksek ekspresyonu, insan HepG2 (Amann ve Hellerbrand, 2009; Cao ve ark., 2021), Moris hepatoma 3924 A (Weh ve ark., 2020) ve rat hepatoma AS-30D (Mathupala ve ark. 1995) hücreleri gibi diğer tümör hatlarında da gözlenmiştir. HK aktivitesinin artmasının nedeni, tip II HK'nın transkripsiyonunun yüksekliğidir. Bu durum tümör hücrelerinin genel bir özelliği olabilir. Tümör hücrelerinde bu izoenzimin transkripsiyonal aktivasyonunun moleküler mekanizmasını anlamak için, ona ait gen çalışmaları yapılmıştır (Snaebjornsson, ve ark., 2025).

Enerji ihtiyacı çok olan normal beyin hücrelerinde ve iskelet kas hücrelerinde mitokondri dış membranına bağlı olan HK, tümör hücrelerinde de aynı şekilde yerleşim gösterir. Buna göre, mitokondrilerde glukoz fosforilasyonu için oksidatif fosforilasyon ile oluşturulan ATP'nin etkili biçimde kullanılabilmesi için, HK mitokondriyal membrana bağlanmıştır. Buna rağmen, tümör mitokondrilerinde HK için ATP'nin kaynağı hakkında aksi görüşleri bildirilmiştir.

Örneğin:

1. Oksidatif fosforilasyon ile ATP oluşturulması
2. ADK (adenilat kinaz) ile ATP oluşturulması
3. ATP'nin sitozolde hazır bulundurulması

Beyin ve iskelet kası hücrelerinde de mitokondri dış membranına bağlı HK için de ATP'nin kaynağı üzerinde aynı tartışmalar vardır. HK bağlı mitokondrilerin fonksiyonel özellikleri detaylı çalışılmıştır. Nitrojen cavitasyon yöntemiyle bozulmadan izole edilen ve aynı koşullarda çalışılan hepatoma AH130 hücre mitokondrileri ve normal rat karaciğer mitokondrileri üzerinde yapılan solunum deney sonuçları şöyledir (Shinohara ve ark., 1997): Oksidatif fosforilasyonda ADP için Km değeri tümör hücrelerinde 31 μM iken, normal rat karaciğer mitokondrilerinde 27 μM 'dür. Mitokondrilerin çekilen elektromikrografları karşılaştırıldığında normallere göre tümör hücrelerinde daha küçük, daha az kristası olan mitokondriler görülmüştür. Bir diğer fonksiyonel majör farklılık mitokondri dış membranına bağlı HK'nın tümör hücrelerindeki spesifik aktivitesi 786 mU/mg protein iken normal hücre mitokondrilerinin ki 5 mU/mg proteinden azdır. Benzer sonuçlar büyümekte olan Novikoff hepatoma hücrelerinde, Ehrlich ascites hepatoma hücrelerinde ve As-30D hepatoma hücrelerinde de rapor edilmiştir (Racker ve ark., 1983; Nakashima ve ark., 1986).

Tümör hücrelerinde HK metabolizmayı desteklemek için yeterli miktarda ATP üretilmelidir. Gukoz fosforilasyonunda membrana bağlı heksokinaz, serbest olan sitozolik heksokinazdan daha etkilidir. Bu yüzden, membrana bağlı heksokinaz tümör mitokondrilerinde de enerji ihtiyacını oksidatif fosforilasyon yoluyla sağlar ve glukoz fosforilasyonunda da kullanır. Buna rağmen, sitozolde oluşturulan ATP'yi veya mitokondri membranları arasındaki ADK (adenilat kinaz) tarafından oluşturulan ATP'yi kullanması HK'nın tercihiine bağlı olduğu da rapor edilmişti. Hali hazırdaki sonuçlar membrana bağlı HK'a, ATP'nin bağlanması için intra veya ekstra mitokondriyal ATP üretim sistemleri gereklidir. İntra ve ekstra mitokondriyal ATP üretim sistemlerinden oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) en çok etkili olan sistemdir. Çünkü büyük miktarda ATP sentezler ve böylece ADP transport engelini aşmış olur. $\text{ADP} + \text{Pi}$ ile birleşerek ATP mitokondri iç membranı boyunca sentezlenir. Etkili bir şekilde ATP'nin kullanımı OXPHOS yoluyla mitokondriden çıkan ATP, glukoz fosforilasyonunda görev alan HK bölgelerinin birbirine yakın olması bunun kanıtıdır. Porin HK için bağlanma bölgesi olarak mitokondri dış zarında yer alır (Nakashima ve ark., 1986). Bundan dolayı ADP/ATP taşıyıcıları ki bu taşıyıcılar ATP ve ADP'yi mitokondri iç zarı boyunca taşırlar. Bu taşıyıcılar mitokondri zarında porine yakın yerlerde bulunurlar. Adams ve ark., (1991), tarafından söylendiği gibi büyük olasılıkla bu iki zar proteinin birbirine yakın yerlerde mitokondrinin dış ve iç zarı üzerinde yerleşmişlerdir. Buna ek olarak HK'nın N-terminalindeki bölge mitokondrinin dış zarına bağlanmada görev alır. Bundan

dolayı ADP/ATP taşıyıcıları membran içinde bulunan porinler ve HK'ın bağlanma modeli moleküler çalışmalar sonucunda tam olarak anlaşılabilir. HK'ın ATP'ye bağlanımı sadece tümör hücrelerinde değil, çok enerji gerektiren beyin ve iskelet kas hücrelerinde de olmaktadır. Yukarıda anlatıldığı gibi AH130 hücrelerinin mitokondrileri göstermektedir ki, glukoz fosforilasyonu membrana bağlı HK tarafından katalizlenmekte ve bu katalizlenme ATP konsantrasyonunun artmasıyla daha hızlı olmaktadır. Bu nedenle üretilen ATP'nin büyük bölümü HK tarafından kullanılır. OXPHOS'nin düşük Km'sinden dolayı OXPHOS sistemi en etkili glukoz fosforilasyon kaynağıdır. Tümör hücrelerinde olan benzer mekanizma diğer işlevsel hücrelerde de gerçekleşebilir (Majewski ve ark., 2004; Weh ve ark., 2020).

Kanserde Mitokondri

Kanser hücreleri, glikoliz hızının, glukoz transportunun, glikogenezin, laktik asit üretiminin, glutaminolitik aktivitenin, pentoz fosfat yolu aktivitesinin, gliserol ve yağ asit döngüsünün arttığı, yağ asitlerinin, pirüvat oksidasyonunun azaldığı, aminoasit metabolizmasının modifiye olduğu, değişmiş bir metabolizmaya sahiptir. Kanser hücrelerinde değişen metabolizmaların çok yönlü direkt veya indirekt etkileri ve normal hücrelerle transforme olmayan hücrelerin mitokondrileri arasında çok dikkate değer farklılıklar vardır (Pedersen ve ark., 2002). Örneğin değişik tümör hücrelerinde kontrollere göre mitokondrilerin hacmi ve şekli bağlı (rölatif) olarak farklıdır. Hızlı büyüme eğilimi olan tümörlerin mitokondrisi miktar olarak daha azdır ve yavaş büyüyen tümörlerin mitokondrisinden daha küçük ve daha az kristaya sahiptir. İlginçtir ki; tiroid, tükrük bezi, böbrek, paratroid ve memenin iyi huylu onkositomaları sıklıkla anormal miktarda mitokondri, oksidatif enzimlerin yüksek seviyelerini içeren hücrelerle karakterizedir (Liu ve ark., 2023). Bu hücrelerde mitokondrilerin ultrastrüktürel yapısı mitokondriyal ensefalopatilerde görülenlere benzerlik gösterir. Mitokondriyal ensefalopatilerde mitokondriler büyük organeller halinde bulunmakta ve çeşitli morfolojik değişimler göstermektedir. Tümör mitokondrisinin iç membranındaki değişimler normal karaciğer ile karsinomlu karaciğerin polipeptid profili açısından kıyaslanan bir çalışmayla ortaya çıkarılmıştır. Burada bozuk protein subünitlerinin belirgin şekilde ve rölatif olarak arttığı bulunmuştur (Amann ve Hellerbrand, 2009).

Çeşitli tümör çalışmalarında yapılan elektroforegramda yaklaşık 57 kDa ağırlığında F1-ATPaz'ın B subünitine yakın bölgede göç eden bir majör bandın eksikliği veya yokluğu bulunmuştur. Tümör mitokondrisinde bulunan diğer bantlar kontrol olarak kullanılan mitokondri örneklerinde eksik veya yoktular. İlave olarak değişik tümör mitokondrilerindeki iç membranın lipid bileşiminin analizi kolesterol seviyesinin yükseldiğini, total fosfolipid seviyesinin değiştiği gösterilmiştir. Normal hücrelerle transforme hücrelerin mitokondrilerindeki değişimler aşağıda belirtilen özellikler karşılaştırılmıştır.

1-Okside olmuş substuratların tercih edilmesi

2-Akseptör kontrol oranı

3-Elektron ve anyon transport hızı

4-mitokondriyal DNA miktarı ve şekli

5-Kalsiyum biriktirme ve kalma kapasitesi

6-Protein sentezi ve organel döngüsünün hızı

Ancak bütün tümörlerde yaygın olarak genel metabolik değişimler mevcut değildir. Örneğin, prostat kanserinin patogenezi sitrat üreten hücrelerden sitrat okside eden hücrelere mitokondriyal transformasyonu gerektirdiği halde bu metabolik anormallik diğer kanserlerde rapor edilmemiştir (Clayton ve Vinograd, 1969). İlave olarak kanser hücrelerinde değişen metabolizmanın bir sebep olmadığının not edilmesi önemli bir sonuçtur. Fakat daha çok malig aktiviteyi desteklemedeki adaptasyon için gereklidir (Zong ve ark., 2016; Grasso ve ark., 2020; Kozakiewicz ve ark., 2021).

Bu derlemede, kanser hücrelerinde enerji üretimi ve kullanılmasındaki metabolik özelliklerini anlatılmaktadır. Kanser hücrelerin ve onları çevreleyen mikroortamı ile etkileşimleri yoluyla enerji metabolizmalarını nasıl değiştirdiklerini vurgulamaktadır. Kanser hücrelerindeki enerji metabolizmasını hedeflemeye yönelik potansiyel terapötik stratejiler için bilimsel katkıda bulunmak amacıyla bu derleme yapılmıştır.

Kaynaklar

- Adams, V., Griffin, L., Towbin, J., Gelb, B., et. Al. (1991). Porin interaction with hexokinase and glycerol kinase: Metabolic microcompartmentation at the outer mitochondrial membrane. *Biochemical Medicine and Metabolic Biology*. Volume 45, Issue 3, June 1991, Pages 271-291
- Amann, T., & Hellerbrand, C. (2009). GLUT1 as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 13(12), 1411–1427. <https://doi.org/10.1517/14728220903307509Y>
- Cao S., Chen, Y., Ren, Y., Feng, Y., Long, S. (2021). GLUT1 Biological Function and inhibition: Research Advances, *Future Medical Chemistry*, 13(14), 1227-1243. <https://doi.org/10.4155/fmc-2021-0071>
- Clayton, DA., Vinograd, J., (1969). Complex mitochondrial DNA in leukemic and normal human myeloid cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1969•pnas.org
- Grasso D, Zampieri LX, Capelôa T, Van de Velde JA, Sonveaux P. Mitochondria in cancer. *Cell Stress*. 2020 May 11;4(6):114-146. doi: 10.15698/cst2020.06.221. PMID: 32548570; PMCID: PMC7278520.
- Kozakiewicz, P., Grzybowska-Szatkowska, L., Ciesielka, M., & Rzymowska, J. (2021). The Role of Mitochondria in Carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 5100. <https://doi.org/10.3390/ijms22105100>
- Liu Y, Sun Y, Guo Y, Shi X, Chen X, Feng W, Wu LL, Zhang J, Yu S, Wang Y, Shi Y. (2023). An Overview: The Diversified Role of Mitochondria in Cancer Metabolism. *Int J Biol Sci*. Jan 16;19(3):897-915. doi: 10.7150/ijbs.81609. PMID: 36778129; PMCID: PMC9910000.
- Majewski, N., Nogueira, V., Bhaskar, P., Coy, P. E., Skeen, J. E., Gottlob, K., et al.(2004). Hexokinase-mitochondria interaction mediated by Akt is required to inhibit apoptosis in the presence or absence of Bax and Bak. *Mol. Cell* 16, 819–830. doi:10.1016/j.molcel.2004.11.014
- Mathupala SP, Rempel A, Pedersen PL.(1995). Glucose catabolism in cancer cells. Isolation, sequence, and activity of the promoter for type II hexokinase. *J Biol Chem*. Jul 14;270(28):16918-25. doi: 10.1074/jbc.270.28.16918. PMID: 7622509.
- Mazzio, E., and Soliman, K. F. A. (2003). The role of glycolysis and gluconeogenesis in the cytoprotection of neuroblastoma cells against 1-methyl 4-phenylpyridinium ion toxicity. *Neurotoxicology* 24, 137–147. doi:10.1016/S0161-813X(02)00110-9
- Meng, Y., Xu, X., Luan, H., Li, L., Dai, W., Li, Z., & Bian, J. (2019). The Progress and Development of GLUT1 Inhibitors Targeting Cancer Energy

- Metabolism. Future Medicinal Chemistry, 11(17), 2333–2352.
<https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0052>
- Murakami, T., Nishiyama, Shiroh, T, et. Al. (1992). J. Biol. Chem.,267,9300-9306.
- Nakashima R.A., Pedersen P. L., Mangan P.S.,Colombini, M., (1986). Hexokinase Receptor Complex in Hepatoma Mitochondria: Evidence from N,N'Dicyclohexylcarbodiimide-Labeling Studies for the Involvement of the Pore-Forming Protein VDAC. *Biochemistry* 25, No. 5, 03, p. 1015-1021.
- Pedersen, PL., Mathupala, S., Rempel, A., Geschwind, J.F., Young, H.K. (2002). Mitochondrial bound type II hexokinase: a key player in the growth and survival of many cancers and an ideal prospect for therapeutic intervention. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. Volume 1555, Issues 1–3, 10 September, Pages 14-20.
- Racker E· Johnson. J H.M., Blackwell. T. (1983). The role of ATPase in glycolysis of Ehrlich ascites tumor cells, Volume 258, Issue 6p3702-3705.
- Radojković J, Ureta T. (1987). Hexokinase isoenzymes from the Novikoff hepatoma. Purification, kinetic and structural characterization, with emphasis on hexokinase C. *Biochem J*. Mar 15;242(3):895-903. doi: 10.1042/bj2420895. PMID: 3593283; PMCID: PMC1147793.
- Sancho, P., Barneda, D., and Heeschen, C. (2016). Hallmarks of cancer stem cell metabolism. *Br. J. Cancer* 114, 1305–1312. doi:10.1038/bjc.2016.152
- Shegay PV, Shatova OP, Zabolotneva AA, Shestopalov AV, Kaprin AD. Moonlight functions of glycolytic enzymes in cancer. *Front Mol Biosci*. 2023 Jun 28;10:1076138. doi: 10.3389/fmolb.2023.1076138. PMID: 37449059; PMCID: PMC10337784.
- Shinohara, Y., Sagawa, I., Ichihara,J.,et. Al. (1997). Source of ATP for hexokinase-catalyzed glucose phosphorylation in tumor cells: dependence on the rate of oxidative phosphorylation relative to that of extramitochondrial ATP generation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. Volume 1319, Issues 2–3, 11 April 1997, Pages 319-330
- Smith TA. Mammalian hexokinases and their abnormal expression in cancer. *Br J Biomed Sci*. 2000;57(2):170-8. PMID: 10912295.
- Snaebjornsson, M.T., Poeller, P., Komkova, D. *et al.* (2025).Targeting aldolase A in hepatocellular carcinoma leads to imbalanced glycolysis and energy stress due to uncontrolled FBP accumulation. *Nat Metab* 7, 348–366 (<https://doi.org/10.1038/s42255-024-01201-w>)
- Warburg O. 1930. The metabolism of tumours. London
- Warburg O. *On the origin of cancer cells. Science*. 1956;123:309–314. doi: 10.1126/science.123.3191.309.

- Weh, E., Lutrzykowska, Z., Smith, A., Hager, H., Pawar, M., Wubben, T. J., et al. (2020). Hexokinase 2 is dispensable for photoreceptor development but is required for survival during aging and outer retinal stress. *Cell Death Dis.* 11, 422. doi:10.1038/s41419-020-2638-2.
- Zhu X, Chen HH, Gao CY, Zhang XX, Jiang JX, Zhang Y, Fang J, Zhao F, Chen ZG. Energy metabolism in cancer stem cells. *World J Stem Cells.* 2020 Jun 26;12(6):448-461. doi: 10.4252/wjsc.v12.i6.448. PMID: 32742562; PMCID: PMC7360992.
- Zong, Wei-Xing et al. (2016). *Mitochondria and Cancer Molecular Cell*, Volume 61, Issue 5, 667 – 676.

BÖLÜM 28

π -Köprü Türü ve Akseptör Uç İkamesinin TFA-DTP-BTA Tabanlı Oled Moleküllerinin Elektronik ve Fotofiziksel Özelliklerine Etkisi: Teorik Bir Çalışma

Erhan Öztürk¹ & Zeynep Şilan Turhan²

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Iğdır Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, 0000-0003-4006-2428

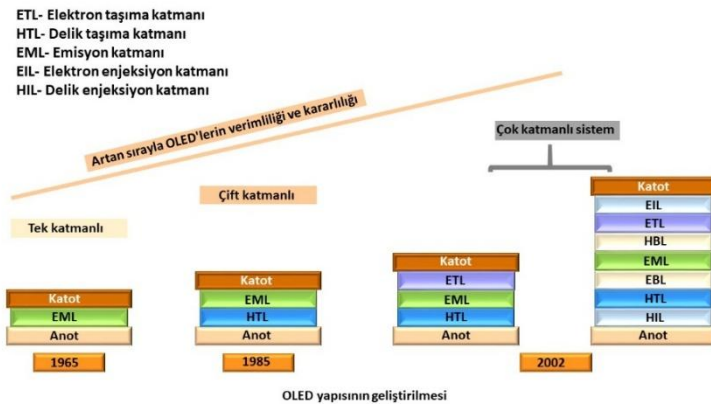
² Doç. Dr., Iğdır Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyokimya Bölümü, 0000-0002-3587-2576

1. GİRİŞ

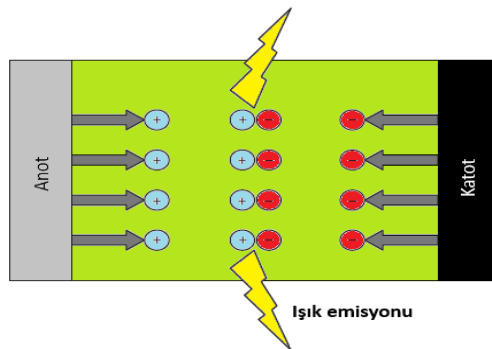
Organik ışık yayan diyotlar (OLED'ler), düşük voltajda çalışan, ince film hâlinde çözelti veya vakum prosesleriyle üretilebilen, organik yarı iletken moleküller kullanan, esnek tasarıma izin veren ve yüksek renk saflığı/kontrast gibi avantajlarıyla ışığı doğrudan elektrik akımından üreten optoelektronik aygıtlardır (Ho vd., 2015; Li vd., 2017; Salehi vd., 2019; Turkoglu vd., 2017).

Organik ışık yayan diyotlar (OLED'ler), 1987 yılında Tang ve Van Slyke tarafından tasarlandıktan ve uygulandıktan bu yana hem ekran aydınlatma teknolojileri hem de görüntülemeye yüksek verim elde etmeyi amaçlayan tüm araştırmacıların ilgisini çekmiştir (Tang ve VanSlyke, 1987). İlk cihazla rekabet edebilmek için birçok araştırmacı, farklı katmanların kalınlığının yanı sıra malzemelerin taşıma kabiliyetini ve enerji seviyelerini dikkate alarak çalışmalara devam etmişlerdir (Şekil 1) (Ha vd., 2022; Lian vd., 2019).

İster tek katmanlı OLED, ister çift katmanlı OLED isterse çok katmanlı OLED olsun OLED'lerin çalışma prensibi; elektriksel uyarım yoluyla oluşturulan elektron–delik çiftlerinin rekombinasyonu sonucu foton salınımıdır (Şekil 2).



Şekil 1. OLED yapısı ve gelişimi (Lian vd., 2019)



Şekil 2. OLED çalışma prensibi

OLED'ler yüksek verim, uygun renk saflığı ve uzun aygıt ömrü elde edilebilmesi; moleküler enerji seviyelerinin dengeli biçimde ayarlanmasına, etkin yük taşınımına ve uyarılmış hâl özelliklerinin kontrolüne doğrudan bağlıdır. Bu bağlamda donör–akseptör (D–A) temelli konjuge moleküller, intramoleküler yük transferi (ICT) karakteri sayesinde optoelektronik özelliklerin rasyonel olarak ayarlanmasına olanak sağlayan en yaygın tasarım stratejilerinden biridir. OLED moleküllerinde donör birimler HOMO enerji seviyesini yükseltip delik taşınımını kolaylaştırırken, akseptör birimler LUMO enerji seviyesini düşürerek elektron taşınımını iyileştirir. Bu enerji seviyelerindeki ayarlamalar, emisyon dalga boyları ve cihaz verimi için kritik öneme sahiptir. π -köprüler, molekülün konjugasyon uzunluğunu ve elektronik bağlaşımını artırarak optoelektronik yanıtı derinlemesine etkiler. Örneğin, tiyofen gibi heteroaromatik köprüler geniş π -elektron ağırları oluştururken, furan köprüleri farklı heteroatom etkileşimleriyle benzer ama ayırt edici elektronik yapılar sağlar (Idzik vd., 2015; Zhao vd., 2017); bu farklar HOMO/LUMO enerji seviyeleri ve enerji bant aralığı üzerinde ölçülebilir etkilere yol açabilir.

1.1. Benzotriazol Tabanlı Akseptör Birimleri

OLED ve diğer organik optoelektronik uygulamalarda benzotriazol (BTA) türevleri, orta düzeyde elektron çekici bir akseptör blok olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. BTA içeren D–A veya D– π –A kopolimerler ve küçük moleküller, geniş görünür ışık soğurma ve iyi floresans özellikleri sunabildiği için araştırılmıştır. Özellikle BTA'nın yan zincir modifikasyonları ve başka π -elektron donörlerle birleştirilmesi, malzemelerin optik ve elektronik özelliklerini ince ayar yapmayı mümkün kılar. Bu bağlamda, benzotriazolün farklı π -köprülerle bağlanması, konjugasyon uzunluğu ve ICT karakterini değiştirerek emisyon özelliklerini yönlendirme stratejisinin bir parçasıdır. Literatürde benzotriazol içeren konjuge polimerlerin optoelektronik uygulamalarda farklı donör partnerleriyle uyumlu emisyon özellikleri gösterdiği rapor edilmiştir; bu, ortak D– π –A tasarım paradigmasının OLED performansındaki önemini gösterir (Banal vd., 2013; Han vd., 2021; Kok vd., 2020; Yu vd., 2016).

1.2. Donör Birimi Olarak Dithienopirol (DTP) ve Trifenilamin (TFA)

Dithieno[3,2-b:2',3'-d]pirol (DTP) gibi heteroaromatik donör birimleri, zengin elektron yoğunluğu ve geniş konjugasyon kapasitesi sayesinde elektronik özellikleri optimize etmede etkilidir. DTP temelli D– π –A yapılar, çeşitli π -köprülerle bağlandığında HOMO seviyesini yükseltir ve ICT karakterini kuvvetlendirir; bu, OLED'lerde hem dalga boyu ayarlamasında hem de yük taşıma verimliliğinde avantaj sağlar. Yapısal olarak benzer heteroaromatik köprülerin kullanıldığı çalışmalarda, π -köprü tipi ve DTP gibi donörlerin optik ve elektriksel özellikler üzerindeki önemli etkisi rapor edilmiştir (Evenson vd., 2011; Le vd., 2022; Polander vd., 2011; Rybakiewicz-Sekita vd., 2022).

Trifenilamin (TFA), OLED literatüründe iyi bilinen bir güçlü donör olup, yüksek delokalizasyonu ve iyi delik taşıma karakteri sayesinde HOMO seviyesinin yukarı taşınmasına ve delik enjeksiyonunun kolaylaşmasına katkı sağlar. TFA'nın geniş π -elektron yapısı ve yüksek HOMO seviyesi, delik enjeksiyonu ve taşınımı açısından avantaj sağlar; bu nedenle OLED malzemelerinde hem lüminesans hem de taşıma performansını iyileştirmek için sıklıkla tercih edilir. OLED cihaz performansını artırdığı rapor edilmiştir (Aydemir vd., 2015; Cias vd., 2011; Turhan İrak vd., 2019; Turhan, 2021; Wu vd., 2019; Yang vd., 2008).

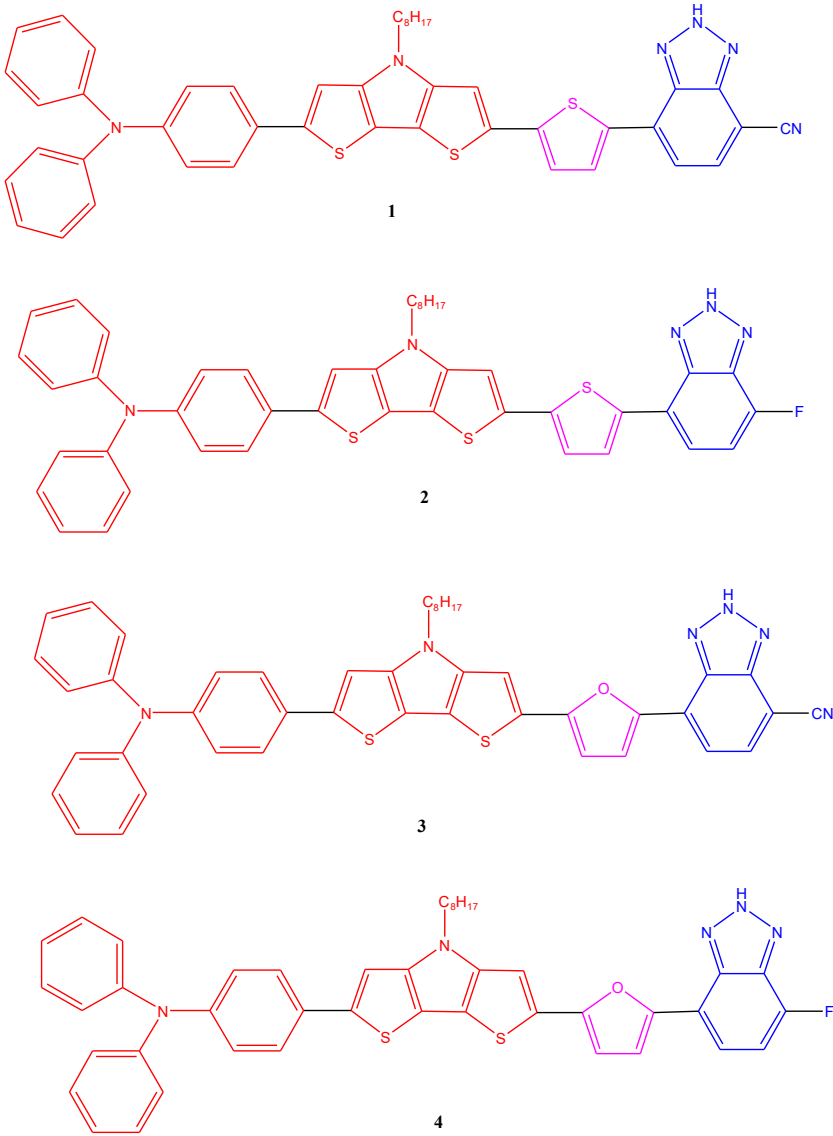
1.3. π -Köprü ve Elektron Çekici İkame Gruplarının Rolü

π -köprüler (örneğin tiyofen ve furan), moleküler konjugasyonu uzatıp HOMO–LUMO ayrımını ve ICT karakterini kontrol ederken, uç akseptör grupları (örneğin –CN ve –F) molekülün elektron çekiciliğini ayarlayarak LUMO seviyesini ve emisyon özelliklerini etkiler. Bu, organik ışık yayan moleküllerde renk ve verim optimizasyonuna doğrudan katkı sağlar. –CN gibi güçlü elektron çeken grupların varlığı, genellikle LUMO seviyesini daha derinlemesine stabilize ederek bant aralığını daraltma eğilimindedir; –F gibi ayırıcı gruplar ise sterik ve elektronik etkileri dengeli biçimde düzenleyerek molekülün rasyonel modifikasyonuna olanak tanır. Benzer şekilde, π -köprü etkisinin konjugasyon ve moleküler planarlık üzerindeki rolü, HOMO/LUMO dağılımını ve spektral özellikleri değiştirir; bu, yüksek verimli OLED emisyonu için kritik bir tasarım aracıdır (Haq vd., 2024; Idzik vd., 2015; Ren, Habibi, vd., 2023; Ren, Wang, vd., 2023; Zhao vd., 2017).

2. YÖNTEM

Bu çalışmada, OLED uygulamaları için tasarlanan moleküllerinin elektronik ve fotofiziksel özellikleri, π -köprü türü (tiyofen/furan) ve akseptör uç ikamesi (–CN/–F) bağlamında teorik olarak incelenmiştir. Tüm yapılar, güçlü donör karaktere sahip TFA–DTP birimi ile benzotriazol (BTA) akseptörünün farklı π -köprü ve uç ikamelerle modifiye edildiği D– π –A tasarımı üzerine kurulmuştur.

Benzotriazole (BTA) birimi, D–A sistemlerde yaygın olarak kullanılan, elektronik özellikleri uç ikamelerle kolayca ayarlanabilen bir akseptördür. Bu çalışmada BTA üzerine yerleştirilen –CN ve –F grupları, akseptör gücünü kademeli olarak değiştirmek amacıyla seçilmiştir. Siyano (–CN) grubu güçlü elektron çekici karakteriyle genellikle LUMO enerji seviyesini düşürerek bant aralığının daralmasına ve ICT karakterinin güçlenmesine yol açar. Flor (–F) ikamesi ise daha zayıf fakat ince ayar sağlayan bir elektron çekici olup, sterik bozulmaya neden olmadan enerji seviyelerinde daha sınırlı fakat kontrollü değişimler oluşturabilir. Tasarlanan yapılar Şekil 3'de verilmiştir.



Şekil 3. Tasarlanan moleküllerin 2D görselleri

Bu nedenle tiyofen köprülü 1 ve 2, furan köprülü 3 ve 4 yapı çiftleri, π -köprü türünün etkisini net biçimde incelemek için uygun bir karşılaştırma seti sunmaktadır. 1–3 (–CN) ve 2–4 (–F) yapılarının birlikte değerlendirilmesi ise yapılan uç ikamenin elektronik yapı ve fotofiziksel özelliklerin üzerindeki etkisini açık biçimde ayırt etmeye olanak tanımaktadır.

Tasarlanan OLED aday yapılar GaussView 5.0 (Dennington vd., 2009) arayüz yardımıyla çizilmiştir ve tüm moleküllerin temel durum (S_0) geometrileri, Gaussian 09W (Frisch vd., 2009) paket programı ve hibrit fonksiyonel B3LYP (Becke, 1988, 1993; Lee vd., 1988) kullanılarak geometri optimizasyonuna

gerçekleştirildi. Tüm atomlar için geometri optimizasyonlarında kullanılan temel set 6-311G(d,p) olarak seçildi.

Bileşiklerin düşük enerjili triplet (T_1) ve singlet uyarılmış durumları (S_1), TD-DFT kullanılarak minimum enerji geometrilerini elde etmek için gevşetildi (Laurent ve Jacquemin, 2013). Dikey uyarım enerjileri ve osilatör kuvvetleri, optimize edilmiş temel durum denge geometrilerinde en düşük triplet ve singlet geçişler için, aynı fonksiyonel ve temel set ile TD-DFT kullanılarak elde edildi. Optimize edilmiş temel durum yapıları, TD-DFT kullanılarak maksimum absorpsiyon dalga boyları, osilatör kuvvetleri elektronik absorpsiyon spektrumlarını elde etmek için kullanıldı.

3. BULGULAR ve TARTIŞMA

Bu çalışmada tasarlanan TFA–DTP–BTA tabanlı OLED moleküllerinin elektronik ve fotofiziksel özellikleri, π -köprü ve uç ikamesine bağlı olarak sistematik biçimde değerlendirilmiştir.

Hesaplanan E_{HOMO} , E_{LUMO} , enerji band aralığı (E_{gap}), geçiş enerjisi (E_{ex}), dalga boyu (λ), osilatör kuvveti (f) ve singlet-triplet enerji farkı (ΔE_{ST}) değerleri (Tablo 1), π -köprü değişimi ve uç ikamelerle modifikasyonlarının moleküler elektronik yapı ve emisyon davranışı üzerindeki etkilerini açık biçimde ortaya koymaktadır.

Tablo 1. Tasarlanan moleküllerin HOMO/LUMO enerji seviyeleri, bant aralığı (E_{gap}), uyarılmış hâl enerjisi (E_{ex}), emisyon dalga boyu (λ), osilatör kuvveti (f) ve singlet-triplet enerji farkı (ΔE_{ST}) değerleri

	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	E_{gap} (eV)	μ (debye)	E_{ex} (eV)	λ (nm)	f	ΔE_{ST} (eV)
1	-5,0016	-2,8896	2,1120	9,98	1,9456	637	1,1662	0,704
2	-4,9879	-2,7859	2,2020	7,95	2,0071	617	0,9362	0,654
3	-4,8614	-2,4758	2,3856	5,48	2,1681	572	1,1097	0,778
4	-4,8427	-2,3528	2,4899	4,08	2,2405	553	0,8963	0,736

Yapı 1'in HOMO enerji seviyesi $-5,0016$ eV olup, bu değer iyi bir oksidatif kararlılık ve yaygın delik taşıyıcı katmanlarla (HTL) uygun bir enerji hizalanması sağlamaktadır. LUMO enerji seviyesi $-2,8896$ eV ile derin bir elektron kabul edici karakter sergilemekte ve elektron enjeksiyonu açısından avantajlı bir yapı profili ortaya koymaktadır (Demir, 2023). Yapı 2'nin E_{HOMO} değeri $-4,9879$ eV olup, yapı 1'e benzer şekilde HTL uyumluluğu sergilemektedir. E_{LUMO} değeri ise $-2,7859$ eV ile dengeli bir elektron kabul kapasitesi sunmakta ve kararlı bir elektronik yapı profili oluşturmaktadır. Yapı 3'ün HOMO enerji değeri $-4,8614$ eV'dir. Bu nedenle delik enjeksiyonu açısından daha kolay bir profil sergilemektedir. LUMO enerji değerinin $-2,4758$ eV olması, elektron kabul yeteneğinin yapı 1 ve 2'ye göre daha sınırlı olduğunu vurgulamaktadır. Tasarlanan son yapı 4'ün E_{HOMO} seviyesi $-4,8427$ eV olup, delik enjeksiyonunun kolay olduğu ancak oksidatif kararlılığın göreceli olarak azaldığı bir profil

sergilemektedir. E_{LUMO} seviyesi $-2,3528$ eV ile daha zayıf bir akseptör karakterine işaret etmektedir.

Tablo 1'deki tasarlanan yapılar için elde edilen HOMO enerji seviyeleri $-5,00$ ile $-4,84$ eV aralığında yer almakta olup, bu değerler yaygın kullanılan HTL ile iyi bir enerji uyumu göstermektedir. 1 numaralı yapı, en düşük HOMO seviyesi ($-5,0016$ eV) ile oksidatif kararlılık açısından en avantajlı yapı olarak öne çıkmaktadır. LUMO enerji seviyeleri ise $-2,89$ eV'dan $-2,35$ eV'a doğru yükselme eğilimi göstermekte; bu durum 1'den 4'e doğru giden sıralamada akseptör karakterinin ve elektron çekiciliğinin kademeli olarak azaldığını göstermektedir. Özellikle 1 ve 2 numaralı yapılar, daha derin E_{LUMO} seviyeleri sayesinde elektron enjeksiyonu açısından daha elverişli görülmektedir.

Yapı 1 incelenen tasarımlar arasında $2,112$ eV'lık bant aralığı değeriyle en dar bant aralığına sahiptir. Bu durum, 637 nm dalga boyunda kırmızıya kaymış emisyonla doğrudan uyumludur ve yapı 1'in kırmızı OLED uygulamaları için güçlü bir potansiyel taşıdığını göstermektedir. $2,202$ eV bant aralığı, yapı 2'nin 617 nm dalga boyunda turuncuya yakın kırmızı bölgede emisyon vermesine olanak sağlamaktadır. Bu özellik, yapı 2'yi ara renk aralığında çalışan OLED sistemleri için uygun bir aday haline getirmektedir. Yapı 3'ün E_{gap} değeri $2,3856$ eV'dır ve aday molekülün 572 nm dalga boyunda yeşil bölgeye yakın emisyon vermesine neden olmaktadır. Bu özellik, yapı 3'ü yeşil OLED uygulamaları için uygun kılmaktadır. $2,4899$ eV bant aralığı ise yapı 4, 553 nm dalga boyunda yeşil bölgede emisyon verir. Bu sonuç, yapı 4'ün kısa dalga boylu OLED uygulamalarına uygun olduğunu göstermektedir.

Tablo 1'de E_{gap} değerleri $2,112$ – $2,490$ eV aralığında değişmektedir. 1 numaralı yapı, en düşük E_{gap} değeri ($2,112$ eV) ile belirgin biçimde kırmızıya kaymış emisyon ($\lambda = 637$ nm) sergilemektedir. E_{gap} değeri arttıkça emisyon dalga boyunun kısaldığı açıkça görülmektedir. Bu sonuçlar, yapıların kırmızıdan yeşil bölgeye uzanan geniş bir renk aralığında ayarlanabilir emisyon özelliklerine sahip olduğunu ve yeşil–sarı bölgeye doğru hipsokromik kayma olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, 1 ve 2 numaralı yapıların kırmızı/turuncu, 3 ve 4 numaralı yapıların ise yeşil emisyonlu OLED uygulamaları için daha uygun adaylar olabileceğini görülmektedir.

Osilatör kuvvetinin (f) $1,1662$ gibi yüksek bir değere sahip olması, yapı 1'de güçlü ve optik olarak izinli elektronik geçişlerin baskın olduğunu göstermektedir. Bu özellik, yüksek parlaklık ve verimli ışık yayımı açısından önemli bir avantaj sunmaktadır. Yapı 2'de hesaplanan $0,9362$ değerindeki osilatör kuvveti, optik geçişlerin yeterince güçlü olduğunu ve tatmin edici bir parlaklık potansiyeli sunabileceğini söylemektedir. Yapı 3'ün f değeri $1,1097$ 'dir. Yapı 1'deki gibi güçlü optik geçişlere ve yüksek parlaklık potansiyeline sahiptir, denilebilir. Son olarak $0,8963$ değerindeki osilatör kuvvetine sahip yapı 4'te de optik geçişlerin

mevcut olduğunu ancak parlaklık potansiyelinin diğer yapılara kıyasla daha sınırlı olabileceği açıkça görülmektedir.

Osilatör kuvvetleri (f) tüm yapılar için 0,89–1,17 aralığında olup, bu değerler optik olarak izinli ve güçlü ışımaya elverişli geçişlerin varlığına işaret etmektedir. 1 numaralı yapı, en yüksek f değerine (1,1662) sahip olup, teorik olarak en yüksek parlaklık potansiyelini sunmaktadır. 3 numaralı yapı yüksek f değeri (1,1097) ile dikkat çekmektedir. 2 ve 4 numaralı yapılar ise, nispeten daha düşük f nedeniyle orta düzeyde parlaklık sergilemesi beklenen tasarımlardır.

Dipol moment değerleri, moleküllerin intramoleküler yük transfer (ICT) karakterini açık biçimde yansıtmaktadır. Tablo 1'deki dipol moment değerleri incelendiğinde yapıdan yapıya belirgin biçimde azaldığı görülmektedir. 1 numaralı yapı, en yüksek dipol momentıyla güçlü donör–akseptör etkileşimi ve belirgin intramoleküler yük transferi (ICT) karakteri sergileyebilir. Bu durum, dar bant aralığı ve kırmızıya kaymış emisyonla doğrudan uyumludur. 2 ve 3 numaralı yapılarda ICT karakteri orta düzeyde korunurken, 4 numaralı yapıda düşük dipol moment değeri daha lokalize bir elektronik yapı ve zayıflamış yük transferine işaret etmektedir. Yapı 1'den yapı 4'e dipol momentin kademeli olarak azalması (4,08 Debye'ye kadar), yük transfer karakterinin zayıfladığını ve daha lokalize elektronik geçişlerin baskın hale geldiğini göstermektedir.

Singlet–triplet enerji farkı (ΔE_{ST}) değerleri 0,65–0,78 eV aralığında olup, tüm yapıların klasik TADF davranışı ($\Delta E_{ST} < 0,5$ eV) için yüksek değerlere sahip olduğunu göstermektedir (Turhan, 2021). Tasarlanan yapılar TADF için uygun olmamakla birlikte, elde edilen diğer parametrelerle floresans temelli yüksek parlaklık sağlayan OLED uygulamaları için daha uygun bir profil sergilemektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

TFA–DTP–BTA tabanlı D– π –A tipi OLED moleküllerinin elektronik ve fotofiziksel özellikleri, π -köprü türü ve akseptör uç ikamesi bağlamında teorik olarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, moleküler yapıdaki ince ayarlamaların yalnızca bant aralığı ve emisyon dalga boyunu değil, aynı zamanda E_{HOMO} – E_{LUMO} hizalamasını ve buna bağlı yük enjeksiyon davranışını da belirgin biçimde etkilediğini ortaya koymaktadır.

Enerji hizalaması açısından bakıldığında, 1 numaralı yapı, derin LUMO enerji seviyesi sayesinde elektron kaçaklarını baskılayarak yüklerin etkin biçimde emisyon bölgesinde tutulmasına olanak sağlamaktadır. Bu durum, yüksek osilatör kuvveti ve kırmızıya kaymış emisyon ile birlikte değerlendirildiğinde, yapı 1'in yüksek verimli kırmızı OLED cihazları için güçlü bir aday olduğunu göstermektedir. 2 numaralı yapı ise HOMO–LUMO enerji seviyelerindeki dengeli dağılım sayesinde hem delik hem elektron enjeksiyonu açısından optimize bir enerji profili sunmaktadır. 3 ve 4 numaralı yapılarda HOMO enerji

seviyelerinin göreceli yükselmesi ve LUMO enerji seviyelerinin sıkışması, delik enjeksiyonunu kolaylaştırırken elektron tutma kabiliyetinin nispeten azalmasına yol açmaktadır. Bu durum, daha kısa dalga boylu emisyonla uyumlu olup, söz konusu yapıların yeşil OLED uygulamaları için uygun olduğunu göstermektedir. Ancak bu yapılarda yük hapsinin sınırlı olması, cihaz mimarisinde uygun ETL/HTL seçiminin kritik hale geleceğini işaret etmektedir.

Tiyofen π -köprüsü içeren ve $-\text{CN}$ uç ikamesine sahip 1 numaralı yapı, en düşük bant aralığı (2,112 eV), en yüksek dipol moment (9,98 Debye) ve en kırmızıya kaymış emisyonu (637 nm) sergileyerek güçlü intramoleküler yük transferi (ICT) karakteri ve yüksek parlaklık potansiyeli sunmuştur. Bu özellikleriyle söz konusu yapı, kırmızı OLED uygulamaları için en güçlü aday olarak değerlendirilmektedir. Buna karşılık, $-\text{F}$ ikameli ve furan köprüsü yapılar daha geniş bant aralıkları ve daha dengeli enerji seviyeleri ile yeşil emisyonlu ve enerji kararlılığı yüksek OLED sistemleri için uygun bir tasarım profili ortaya koymaktadır.

Osilatör kuvvetlerinin tüm yapılarda yüksek olması, tasarlanan moleküllerin güçlü ışımaya elverişli geçişlere sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, nispeten düşük singlet–triplet enerji farkına sahip olan 2 numaralı yapı, dengeli fotofiziksel parametreleri sayesinde yüksek verimli floresans OLED uygulamaları açısından öne çıkmaktadır. ΔE_{ST} değerlerinin genel olarak yüksek olması, bu yapıların TADF uygun olmadığından TADF yerine klasik floresans mekanizmasına dayalı OLED cihazları için daha uygun olduğunu göstermektedir.

Bu yapı bazlı değerlendirme, her bir molekülün hangi renk bölgesi, hangi parlaklık düzeyi ve hangi OLED mimarisi için daha uygun olduğunu net biçimde ortaya koymaktadır.

Gelecekteki çalışmalarda HOMO–LUMO enerji hizalamasının daha iyi optimize edilmesi ve ΔE_{ST} değerlerinin düşürülmesi amacıyla; daha güçlü elektron çekici uç grupların kullanılması, π -köprü uzunluğunun ve planarlığın ayarlanması (moleküler burulmayı artıracak yönde) ve emisyon katmanı ile taşıyıcı katmanlar arasındaki enerji bariyerlerinin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca, tasarlanan moleküllerin deneysel sentezi ve cihaz mimarileri içinde test edilmesi, teorik olarak öngörülen enerji hizalamasının pratik OLED performansına nasıl yansıdığının netleştirilmesi açısından kritik önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Aydemir, M., Haykır, G., Türksoy, F., Gümüş, S., Dias, F. B., Monkman, A. P. 2015. "Synthesis and investigation of intra-molecular charge transfer state properties of novel donor–acceptor–donor pyridine derivatives: the effects of temperature and environment on molecular configurations and the origin of delayed fluorescence", *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17(38), 25572-82.
- Banal, J. L., Subbiah, J., Graham, H., Lee, J.-K., Ghiggino, K. P., Wong, W. W. 2013. "Electron deficient conjugated polymers based on benzotriazole", *Polymer Chemistry*, 4(4), 1077-83.
- Becke, A. D. 1988. "Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior", *Physical review A*, 38(6), 3098.
- Becke, A. D. 1993. "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange", *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648-52.
- Cias, P., Slugovc, C., Gescheidt, G. 2011. "Hole transport in triphenylamine based OLED devices: from theoretical modeling to properties prediction", *The Journal of Physical Chemistry A*, 115(50), 14519-25.
- Dennington, R., Keith, T., Millam, J. (2009). GaussView, version 5. In: Semichem Inc. Shawnee Mission, KS.
- Evenson, S. J., Mumm, M. J., Pokhodnya, K. I., Rasmussen, S. C. 2011. "Highly fluorescent dithieno [3, 2-b: 2', 3'-d] pyrrole-based materials: synthesis, characterization, and OLED device applications", *Macromolecules*, 44(4), 835-41.
- Frisch, M., Trucks, G., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., . . . Petersson, G. 2009. "gaussian 09, Gaussian", Inc., Wallingford CT, 121, 150-66.
- Ha, T. H., Bin, J.-K., Lee, C. W. 2022. "Phenylpyridine and carbazole based host materials for highly efficient blue TADF OLEDs", *Organic Electronics*, 102, 106450.
- Han, D., Li, J., Zhang, Q., He, Z., Wu, Z., Chu, J., Lu, Y. 2021. "Synthesis of π -conjugated polymers containing benzotriazole units via palladium-catalyzed direct CH cross-coupling polycondensation for OLEDs applications", *Polymers*, 13(2), 254.
- Haq, S., Khalid, M., Hussain, A., Haroon, M., Alshehri, S. M. 2024. "A first principles based prediction of electronic and nonlinear optical properties towards cyclopenta thiophene chromophores with benzothiophene acceptor moieties", *Scientific Reports*, 14(1), 13971.

- Ho, S., Liu, S., Chen, Y., So, F. 2015. "Review of recent progress in multilayer solution-processed organic light-emitting diodes", *Journal of Photonics for Energy*, 5(1), 057611-.
- Idzik, K. R., Cywiński, P. J., Kuznik, W., Frydel, J., Licha, T., Ratajczyk, T. 2015. "The optical properties and quantum chemical calculations of thienyl and furyl derivatives of pyrene", *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17(35), 22758-69.
- Kok, C., Doyranli, C., Canımurbey, B., Mucur, S. P., Koyuncu, S. 2020. "Effect of thiophene linker addition to fluorene-benzotriazole polymers with the purpose of achieving white emission in OLEDs", *RSC advances*, 10(32), 18639-47.
- Laurent, A. D., Jacquemin, D. 2013. "TD-DFT benchmarks: a review", *International Journal of Quantum Chemistry*, 113(17), 2019-39.
- Le, D. T., Truong, N. T. T., Luu, T. H., T. Nguyen, L.-T., Hoang, M. H., Huynh, H. P. K., . . . Nguyen, H. T. 2022. "Donor–acceptor and donor–donor alternating conjugated polymers based on dithieno [3, 2-b: 2', 3'-d] pyrrole: synthesis, optical properties and organic solar cells applications", *Journal of Polymer Research*, 29(4), 111.
- Lee, C., Yang, W., Parr, R. G. 1988. "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density", *Physical review B*, 37(2), 785.
- Li, Y., Liu, J.-Y., Zhao, Y.-D., Cao, Y.-C. 2017. "Recent advancements of high efficient donor–acceptor type blue small molecule applied for OLEDs", *Materials Today*, 20(5), 258-66.
- Lian, H., Shen, J., Guo, H., Cheng, X., Dong, Q., Yang, J., Wong, W. Y. 2019. "Recent advances in the optimization of organic light-emitting diodes with metal-containing nanomaterials", *The Chemical Record*, 19(8), 1753-67.
- Polander, L. E., Pandey, L., Barlow, S., Tiwari, S. P., Risko, C., Kippelen, B., . . . Marder, S. R. 2011. "Benzothiadiazole-dithienopyrrole donor–acceptor–donor and acceptor–donor–acceptor triads: synthesis and optical, electrochemical, and charge-transport properties", *The Journal of Physical Chemistry C*, 115(46), 23149-63.
- Ren, S., Habibi, A., Ni, P., Zhang, Y., Yassar, A. 2023. "Tuning the Photophysical Properties of Acceptor–Donor–Acceptor Di-2-(2-oxindolin-3-ylidene) Malononitrile Materials via Extended π -Conjugation: A Joint Experimental and Theoretical Study", *Materials*, 16(19), 6410.
- Ren, S., Wang, Z., Zhang, W., Ding, Y., Yi, Z. 2023. "Donor-acceptor-based organic polymer semiconductor materials to achieve high hole mobility in organic field-effect transistors", *Polymers*, 15(18), 3713.

- Rybakiewicz-Sekita, R., Toman, P., Ganczarczyk, R., Drapala, J., Ledwon, P., Banasiewicz, M., . . . Pron, A. 2022. "DAD compounds combining dithienopyrrole donors and acceptors of increasing electron-withdrawing capability: synthesis, spectroscopy, electropolymerization, and electrochromism", *The Journal of Physical Chemistry B*, 126(22), 4089-105.
- Salehi, A., Fu, X., Shin, D. H., So, F. 2019. "Recent advances in OLED optical design", *Advanced Functional Materials*, 29(15), 1808803.
- Tang, C. W., VanSlyke, S. A. 1987. "Organic electroluminescent diodes", *Applied Physics Letters*, 51(12), 913-5.
- Turhan İrak, Z., Gümüş, A., Gümüş, S. 2019. "Investigation OF tadf properties OF novel donor-acceptor type pyrazine derivatives", *Journal of the Chilean Chemical Society*, 64(1), 4303-9.
- Turhan, Z. Ş. 2021. "Fenazin Tabanlı Bileşiklerin OLED ve TADF Özelliklerinin İncelenmesi", *Journal of the Institute of Science and Technology*, 11(4), 2926-36.
- Turkoglu, G., Cinar, M. E., Ozturk, T. 2017. "Triarylborane-based materials for OLED applications", *Molecules*, 22(9), 1522.
- Wu, C., Wang, B., Wang, Y., Hu, J., Jiang, J., Ma, D., Wang, Q. 2019. "A universal host material with a simple structure for monochrome and white phosphorescent/TADF OLEDs", *Journal of Materials Chemistry C*, 7(3), 558-66.
- Yang, B., Kim, S. K., Xu, H., Park, Y. I., Zhang, H., Gu, C., . . . Liu, X. 2008. "The Origin of the Improved Efficiency and Stability of Triphenylamine-Substituted Anthracene Derivatives for OLEDs: A Theoretical Investigation", *ChemPhysChem*, 9(17), 2601-9.
- Yu, J., Tan, H., Meng, F., Lv, K., Zhu, W., Su, S. 2016. "Benzotriazole-containing donor-acceptor-acceptor type cyclometalated iridium (III) complex for solution-processed near-infrared polymer light emitting diodes", *Dyes and Pigments*, 131, 231-8.
- Zhao, Z., Nie, H., Ge, C., Cai, Y., Xiong, Y., Qi, J., . . . Qin, A. 2017. "Furan is superior to thiophene: a furan-cored AIEgen with remarkable chromism and OLED performance", *Advanced Science*, 4(8), 1700005.

BÖLÜM 29

Markov Zincirlerinde Tersine Çevrilebilirlik ve Gibbs Örnekleyicisi

Murat Sağır¹ & Vedat Sağlam²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İskenderun Teknik Üniversitesi, İşletme ve Yönetim Bilimleri Fakültesi, Ekonomi Bölümü,
Orcid: 0000-0001-7567-9327

² Prof. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü,
Orcid: 0000-0002- 8586-1373

1. Giriş

Eğer evrenin sırrı bir kelime ile ifade edilmek istenirse bu kelime denge olmalıdır. Hayatın her aşamasında görünen ve görünmeyen dengeler vardır. Fizik, matematik için aynı şekilde denge çok önemlidir. Hatta bir ekonominin dengede olması karşıt etkileyicilerin birbirlerini nötrlediği ve değişme baskısının ortadan kalktığı, değişmeye gerek olmayan kararlı durumunun var olması anlamına gelir.

Markov zincirleri, olasılık süreçlerinin uzun dönem davranışlarını incelemeye vazgeçilemez bir öneme ve yaygın bir kullanıma sahiptir (Norris, 1998). Denge kelimesinin Markov zincirlerindeki iz düşümü de denge durumu ya da denge olasılıklarıdır. Markov zincirlerinde yer alan genel denge olasılıklarının yanı sıra ayrıntılı denge olasılıkları bir Markov zincirinde i aşamasından j aşamasına geçiş akışının tam tersi olan j den i 'ye geçiş akışına eşit olması durumudur. Aslında bu durumu, zamanın içinde gerçekleşen ve birbirini takip eden olaylar olarak düşünebiliriz. Örneğin masanızda bir fincan kahve var ve içmek için sabırsızlanıyorsunuz. Fakat kaza ile eliniz çarpıyor ve fincan yere düşüyor. Tabi ki kırılan sadece fincan değil, umutlarınızda fincan gibi paramparça oluyor. Dikkatiniz de yere dağılan kahve gibi dağılıyor ve motivasyonunun soğuk zemini yayılan sıcak kahvenin soğurken çıkardığı buharlar gibi uçup gidiyor. Bu durumlar arasındaki işleyiş mantıklıdır ve beklenen durumdur. Peki bu olaylar silsilesini tersine çevirebilir miyiz? Yani önce uçan buharlar geriye dönecek ve daha sonra kahve yeniden sıcak olacak, kırılan yerlerinden yeniden bir araya gelen fincanın içine dolacak. Sonra da düşüş yolunu gerisin geri kat ederek masaya uçacak ve sakarca onun kırılmasına neden olan eli geriye yitecek. Tabi ki bu işleyiş şu anki bilinen fizik yasalarına göre mümkün değildir (en azından şimdilik). Markov zincirlerinde ise bazı özel süreçler vardır ki zamanı ileriye veya geriye sarmak zincirin istatistiksel davranış ve özelliklerini değiştirmemektedir. Bu özel ve istisnai olan Markov zincirlerine tersinir Markov zincirleri denir. Tersine çevrilebilir bir Markov zinciri, ayrıntılı denge (detailed balance) koşulunu sağlamakta ve bu özellik, zincirin hedef dağılıma sahip olduğunu göstermede önemli bir kolaylık sağlamaktadır (Kelly, 2011; Levin & Peres, 2017). Bu özellik sadece teorik bir zarafet sunmakla kalmaz aynı zamanda Markov Zinciri Monte Carlo (MCMC) algoritmalarının temelini oluşturur. Bu yöntem özellikle yüksek boyutlu olasılık dağılımlarından örnekleme yapılmasının zorluğu ile başa çıkmada esnek bir çerçeve sunar.

MCMC yönteminin başarı performansı çoğunlukla inşa edilen Markov zincirinin hedef dağılıma yakınsaması ile ilişkilendirilir. Bu açıdan tersine çevrilebilirlik sayesinde, örneklemeyle ait zincirin spektral özelliklerinin analiz edilebilir ve yakınsama hızları hesaplanarak değerlendirilebilir. MCMC literatüründe en yaygın kullanılan algoritmalarından biri Gibbs örnekleycisidir. Bu yöntemin yaygın kullanılmasının nedenlerinin başında, özellikle koşullu

dağılımların bilindiği durumlarda uygulanabilir olması ve sade bir yapısının olması gelir. Bu algoritma, çok boyutlu bir rassal değişkenin bileşenlerini sırasıyla güncelleyerek bir Markov zinciri oluşturur ve çoğu durumda doğal olarak tersine çevrilebilir bir yapı sergiler (Gelfand & Smith, 1990; Geman & Geman, 1984).

Bu kitap bölümünün amacı, Markov zincirlerinde tersine çevrilebilirlik kavramını matematiksel temelleriyle ele almak ve bu kavramın Gibbs örnekleyicisi bağlamındaki rolünü ayrıntılı biçimde incelemektir. Bölümde öncelikle Markov zincirlerinin temel tanımları ve durağan dağılım kavramı sunulmakta, ardından ayrıntılı denge koşulu ve tersine çevrilebilirliğin sonuçları tartışılmaktadır. Sonraki aşamada Gibbs örnekleyicisi tanıtılarak, algoritmanın tersine çevrilebilirlik özelliği teorik olarak gösterilmekte ve bu özelliğin yakınsama davranışı üzerindeki etkileri değerlendirilmektedir. Bölüm, teorik sonuçları destekleyen simülasyon tabanlı bir uygulama ile tamamlanmaktadır.

Bu çerçevede sunulan analizlerin, hem Markov zincirlerinin teorik yapısını derinlemesine anlamak isteyen araştırmacılara hem de MCMC yöntemlerini uygulamalı çalışmalarda kullanan araştırmacılara faydalı bir kaynak oluşturması amaçlanmaktadır.

1.1. Markov Zinciri

$\{X_n, n \geq 0\}$ stokastik süreci tüm n doğal sayıları ve x_n durumları için aşağıdaki özelliği sağlarsa bu sürece ayrık zamanlı Markov zinciri bu özelliğe de Markov özelliği veya belleksizlik özelliği denir (Sağlam vd., 2023)

$$\begin{aligned} \text{Prob}\{X_{n+1} = x_{n+1} \mid X_n = x_n, \dots, X_0 = x_0\} \\ = \text{Prob}\{X_{n+1} = x_{n+1} \mid X_n = x_n\} \end{aligned} \quad (1)$$

Sistemin $n + 1$ zaman adımında bulunduğu durum, yalnızca n zaman adımında bulunduğu duruma bağlıdır ve n 'den önceki zaman adımlarında bulunduğu (işgal ettiği) durumlara bağlı değildir. Koşullu ve koşulsuz geçiş olasılıkları da aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$P(X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n \mid X_0 = x_0) = p_{x_0 x_1} p_{x_1 x_2} \dots p_{x_{n-1} x_n} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} P(X_0 = x_0, X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n) \\ = p_{x_0} p_{x_0 x_1} p_{x_1 x_2} \dots p_{x_{n-1} x_n} \end{aligned} \quad (3)$$

n adım geçiş olasılığı aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$p_{ij}^{(n)} = P(X_{m+n} = j \mid X_m = i), \quad i, j \in E. \quad (4)$$

Eğer bu geçiş olasılığı yalnızca n ye bağlı, fakat m ye bağlı değilse bu zincire homojen Markov zinciri denir. Ayrıca sürecin başlangıç anında i durumunda olması olasılığı aşağıdaki gibi gösterilir.

$$p_i = P(X_0 = i), \quad i \in E \quad (5)$$

1.1.1 Geçiş Matrisi

$V = (v_1, v_2, \dots, v_n)$ vektörü $\forall v_j \in V$ için $v_j \geq 0$ ve $\sum_{j \in E} v_j = 1$ koşullarını sağlıyorsa, V vektörüne olasılık vektörü denir. Her satırı bir olasılık vektörü olan kare matrise Markov Matrisi denir. Yani bütün satırlar toplamı bire eşittir. Özel olarak bir Stokastik matrisin sütunları toplamı da bire eşit ise bu matrise çift stokastik matris denir. Stokastik matrisin herhangi bir kuvveti ve iki stokastik matrisin çarpımları da yine stokastik matristir. Durum uzayı $E = \{0, 1, 2, \dots\}$ olan bir Markov zincirinin n adım geçiş olasılıklarının oluşturduğu matrise n adım geçiş matrisi denir. Aşağıdaki gibi oluşturulur.

$$P^n = \begin{bmatrix} p_{00}^{(n)} & p_{01}^{(n)} & \dots & p_{0j}^{(n)} & \dots \\ p_{10}^{(n)} & p_{11}^{(n)} & \dots & p_{1j}^{(n)} & \dots \\ \vdots & \vdots & & \vdots & \\ p_{i0}^{(n)} & p_{i1}^{(n)} & \dots & p_{ij}^{(n)} & \dots \\ \vdots & \vdots & & \vdots & \end{bmatrix} \quad (6)$$

Burada $n = 1$ için 1 adım geçiş matrisi elde edilir. Bu matris sonlu ya da sonsuz boyutlu olabilir.

Markov zincirimiz zaman ilerledikçe dönüşür: $n = 0, 1, 2, \dots$ süreci 0 zaman adımında başlatmak akla yatkındır fakat mecburi değildir. Bir süreci $-\infty$ 'da başlayıp $+\infty$ 'a kadar devam edeceğini varsayabiliriz. Bu durumu karşılamak için Markov zincirinin tanımı, $-\infty < n < +\infty$ 'a izin verecek şekilde değiştirilmelidir; ancak n 'nin tüm izin verilebilir değerleri için X_n , Markov zincirinin bir durumudur.

$\{X_n, n \geq 0\}$ ayrık zamanlı bir Markov Zinciri olsun. Bu zincirin i durumundan j durumuna ilk kez n zamanında (ya da n -inci adımda) geçme olasılığı n 'ye bağlı bir tesadüfi değişkendir ve aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$f_{ij}^{(n)} = P(X_1 \neq j, X_2 \neq j, \dots, X_{n-1} \neq j, X_n = j | X_0 = i) \quad (7)$$

İlk kez i durumundan j durumuna geçiş olasılığı

$$f_{ij} = \sum_{n=1}^{\infty} f_{ij}^{(n)} \quad (8)$$

j durumunda olan zincirin j ' ye geri dönmesi kesin ise bu duruma pozitif rekurent durum denir. Yani;

$$f_{jj} = P(T_{jj} < \infty) = 1 \quad (9)$$

j durumundan j durumuna ilk dönüş zamanının beklenen değeri aşağıdaki gibidir.

$$M_{jj} = E(T_{jj}) = \sum_{n=1}^{\infty} nP(T_{jj} = n) = \sum_{n=1}^{\infty} n f_{jj}^{(n)} \quad (10)$$

- $f_{jj} = 1$ ve $M_{jj} < \infty$ ise j durumuna pozitif (+) rekurent durum denir.
- $f_{jj} = 1$ ve $M_{jj} = \infty$ ise j durumuna sıfır (etkisiz) rekurent durum denir.
- $f_{jj} < 1$ ise j durumuna transient (geçiş) durumu denir (Norris, 1998)

2. Tersine çevrilebilirlik

Şimdi, Markov sürecinin ileriye doğru hareketini hesaplamak yerine, geriye doğru hareketini, yani n durumundan $n - 1$ durumuna ve $n - 2$ durumuna vb. hareketini hesaplamak istediğimizi varsayalım. Bir filmi izleme benzetmesinde, orijinal Markov zinciri $\{X_n, n \geq 0\}$, n değeri başına bir kare ile filmin olağan gösterimini temsil ederken, süreci ters modda izlemek filmi kare kare geriye doğru göstermeye karşılık gelir. Zaman bu şekilde geriye alındığında, sürece tersine çevrilmiş süreç denir. Çoğu durumda, şimdi ileri süreç olarak adlandıracağımız orijinal süreç, tersine çevrilmiş süreçle aynı değildir. Ancak, ikisi de stokastik olarak özdeş olduğunda, Markov zincirinin tersine çevrilebilir olduğu söylenir. Bu tanımdan anlaşılacağı üzere bütün Markov zincirleri tersine çevrilebilir ama bütün Markov zincirleri tersine çevrilebilirlik özelliği göstermez. Bir film tersine çevrilebilir olsaydı (ki bu, terimi anladığımız kadarıyla hayal edilmesi oldukça zordur), operatörün filmi ileri yönde mi yoksa geri yönde mi çalıştırdığını söylemek mümkün olmazdı. Bir Markov zincirinin geri döndürülebilir olması için durağan ve homojen olması gerekir, dolayısıyla n 'ye olan bağımlılığı ortadan kaldırır ve geçiş olasılıklarını $p_{ij}(n)$ olarak değil p_{ij} olarak yazarız.

2.1. Ayrıntılı Denge Denklemleri (Detailed Balance Equations)

Belirli bir geçiş matrisi ile tanımlanan Markov zincirinin durağan bir dağılıma sahip olması için, zincirin indirgenemez ve aperiodyik olması yeterlidir. İndirgenemez bir zincir, zincirin tüm olası durumlarının birbirleriyle iletişim kurabileceği bir zincirdir. İki durum arasında hareket etmek için gereken adım sayısı, bir tam sayının katı olarak sabitlenmemişse, Markov zinciri aperiodyik olarak tanımlanır.

Durağan ve homojen, geçiş olasılık matrisi P ve tek durağan dağılımı π olan indirgenemez, ayrık zamanlı bir Markov zinciri ele alalım. İndirgenemez bir Markov zincirinin, yalnızca ve yalnızca tüm durumlar pozitif yinelemeli (*pozitif rekurent*) ise, $\pi = \pi P$ olan tek durağan dağılımı π 'dir. n zaman adımında i durumundan $n - 1$ zaman adımında j durumuna geçme olasılığı şu şekilde elde edilir:

$$\begin{aligned} \text{Prob}\{X_{n-1} = j \mid X_n = i\} &= \frac{\text{Prob}\{X_{n-1} = j, X_n = i\}}{\text{Prob}\{X_n = i\}} \\ &= \frac{\text{Prob}\{X_n = i \mid X_{n-1} = j\} \text{Prob}\{X_{n-1} = j\}}{\text{Prob}\{X_n = i\}} \quad (11) \\ &= \frac{p_{ji}\pi_j}{\pi_i} \end{aligned}$$

Gösterim kolaylığı olması için

$$r_{ij} = \frac{p_{ji}\pi_j}{\pi_i}$$

olsun. Böylece bir R matrisi tanımlayalım ve bu matrisin ij -inci elemanı r_{ij} olsun. Bu matris, tersine çevrilmiş Markov zinciri için bir adım geçiş matrisidir. Tüm i ve j için $r_{ij} \geq 0$ olduğundan R stokastiktir yani bütün elemanları sıfır ile bir arasındadır ve satır toplamalarının tümü bire eşittir. Tüm i 'ler için

$$\sum_j r_{ij} = \frac{1}{\pi_i} \sum_j \pi_j p_{ji} = \frac{1}{\pi_i} \pi_i = 1$$

Bir Markov zinciri, tüm i ve j için $r_{ij} = p_{ij}$ ise, yani $R = P$ ise, ancak bu durumda (zaman) zincir tersine çevrilebilirdir ve bütün i, j 'ler için

$$\pi_i p_{ij} = \pi_j p_{ji} \quad (12)$$

olarak yazılır. Bu denklemler ayrıntılı denge denklemleri olarak adlandırılır. Ayrıntılı denge, tersinirlik için gerekli ve yeterli bir koşuldur (Stewart, 2009)

Teorem 1: Eğer bir Markov zinciri ayrıntılı denge denklemlerini sağlıyor ise genel denge denklemlerini de sağlar yani ayrıntılı denge aynı zamanda genel dengeyi de ima eder

İspat:

(12) denklemini tüm i için toplarsak, tüm j 'ler için aşağıdaki sonucu elde ederiz:

$$\sum_i \pi_j p_{ji} = \sum_i \pi_i p_{ij} \quad (13)$$

burada

$$\sum_i \pi_j p_{ji} = \pi_j \underbrace{\sum_i p_{ji}}_1 = \pi_j \quad (14)$$

olduğundan

$$\pi_j = \sum_{\text{all } i} \pi_i p_{ij} \quad (15)$$

Denklem (15) matris formunda gösterilirse genel denge denklemlerini verir:

$$\pi = \pi P \quad (16)$$

Böylece ispat tamamlanır. Diğer taraftan, bu teoremin dersi doğru değildir yani genel dengenin var olması ayrıntılı denge anlamına gelmez. Ayrıntılı denge denklemleri, π 'nin var olduğunu ve hem ileri hem de geri Markov zincirlerinin durağan dağılım vektörü olduğunu ima eder.

2.2. Tersinir Markov zincirlerinin Özellikleri

2.2.1. Ağaç Yapılı Markov Zincirleri

$$P = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & \dots & & \\ q_1 & 0 & p_1 & 0 & \dots & \\ 0 & q_2 & 0 & p_2 & 0 & \dots \\ 0 & 0 & q_3 & 0 & p_3 & \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \end{pmatrix},$$

$p_i + q_i = 1$ ve p_i ile q_i değerleri, tek bir durağan dağılımın vardır. Bütün doğum-ölüm süreçleri bu kategorinin sürekli zaman versiyonuna girer ve bütün doğum ölüm süreçleri tersine çevrilebilir. Daha genel olarak, pozitif-rekurent, ağaç yapılı Markov zinciri tersine çevrilebilir. Bir ayrık zamanlı Markov zinciri, durum uzayına karşılık gelen *yönsüz geçiş grafi* bir ağaç oluşturuyorsa, ağaç yapılı Markov zinciri olarak adlandırılır. Bu durumda herhangi iki farklı durum arasında tek bir basit yol vardır. Yani ayrık zamanlı Markov zinciri, herhangi iki farklı durum i ve j arasında, farklı durumlardan $k_1, k_2, \dots, k_m$ oluşan tek ve yalnızca bir yol varsa ağaç yapılı olarak adlandırılır (Kelly, 2011)

Özel olarak belirtmek gerekir ki bir Markov zincirinin limit dağılımının olması için durağanlık şart değildir. Fakat limit dağılımı olan bir Markov zinciri durağandır. Eğer limit dağılımı Markov zincirinin başlangıç durumuna bağlı değil

ise ve her bir $\pi_j > 0$ ise bu tür dağıma ergodik dağılım denir. Ergodik dağılımda zincirin durumları da ergodiktir. Tersine çevrilebilirlik tartışmasının ergodik dağılımlar üzerinden yapılmayıp indirgenemez pozitif rekurent Markov zincirleri ile sınırlı tutulmasının sebebi ergodik bir Markov zincirinin aperiodyklik (periodyk olmama) özelliğinde yatmaktadır. Ergodik bir Markov zinciri hem pozitif-reküran hem de aperiodyktir, periodyk bir Markov zinciri geri dönüşümlü olabilir. Özellikle periyodu 2 olan Markov zinciri tersine çevrilebilirdir. Fakat, periyodu 2'den büyük olan bir Markov zinciri tersine çevrilebilir değildir. $p_{ij} > 0$ olan ve periyodu 2'den kesinlikle büyük olan bir Markov zincirindeki herhangi iki farklı i ve j durumunu ele alalım. Bu durumda, tek bir adımda bu Markov zinciri i durumundan j durumuna hareket edebilir ve $\pi_i p_{ij} > 0$ elde ederiz. Ancak zincirin tek bir adımda j 'den i 'ye hareket edebilmesi mümkün değildir, aksi takdirde zincirin periyodu 2 olmak zorundadır. Dolayısıyla $\pi_j p_{ji} = 0$ olur ve detaylı denge denklemleri sağlanmaz: Sonuç olarak periyodu 2'den kesinlikle büyük olan bir Markov zinciri geri dönüşümlü olamaz. Ergodiklik, bir Markov zincirinin geri dönüşümlü olması için gerekli bir koşul değildir; ancak indirgenemezlik ve pozitif tekrarlar gereklidir. Doğum-ölüm örneklerinde gösterildiği gibi, periyodu 2'ye eşit olan geri dönüşümlü Markov zincirleri, geri dönüşümlü Markov zincirlerinin önemli bir sınıfını oluşturur.

2.2.2. Simetrik Temsil

Tersinir bir Markov zincirinin geçiş matrisi bir iç çarpım uzayında (Hilbert uzayı) kendine eş (self-adjoint) operatörlere benzemektedir. Yani geçiş matrisi bir benzerlik dönüşümü ile simetrik hale gelebilir. Bu dönüşüm

$$S = D^{1/2} P D^{-1/2} \quad (17)$$

şeklinde (Tierney, 1994). Burada $D = \text{diag}\{\pi\}$ 'dir. Dönüşüm sonrası

$$S_{ij} = \pi_i^{1/2} P_{ij} \pi_j^{-1/2} \quad (18)$$

elde edilen matris simetriktir. Yani $S_{ij} = S_{ji}$ 'dir. Aynı zamanda geçiş olasılık matrisi simetrik olan, yani tüm i, j için $p_{ij} = p_{ji}$ veya matris gösterimi ile $P = P^T$ olan indirgenemez, pozitif tekrarlayan bir Markov zinciri de tersinirdir. Böyle bir matris çifte stokastiktir: hem satır toplamaları hem de sütun toplamaları 1'e eşittir. Bundan, durağan dağılımdaki tüm elemanların eşit olduğu ve dolayısıyla ayrıntılı denge denklemlerinin sağlandığı sonucu çıkar. Ancak, çifte stokastik bir matris yalnızca simetrikse tersinirdir. Çifte stokastik bir matrisin durağan dağılımındaki tüm bileşenler eşit olduğundan, $R = \text{diag}\{\pi\}^{-1} P^T \text{diag}\{\pi\}$ 'deki iki diyagonal matris birbirini götürür ve geriye $R = P^T$ kalır. Bir A matrisinin, tüm $a_{ij} = 0$ için $a_{ji} = 0$ olması durumunda simetrik bir yapıya sahip olduğu söylenir. İndirgenemez, pozitif-tekrarlayan bir Markov zincirinin tersinir olması için gerekli koşul, geçiş olasılığı matrisi P'nin simetrik bir yapıya sahip olmasıdır.

Bundan, $p_{ij} > 0$ ve $p_{ji} = 0$ ise ayrıntılı denge denklemlerinin sağlanamayacağı sonucu çıkar.

Ağaç yapılı Markov zincirleri gibi bazı özel durumlar dışında, bir Markov zincirinin tersinir olup olmadığını belirlemek bazen zor olabilir. Sistemden tersinirliği hakkında elde edilebilecek herhangi bir bilginin yokluğunda, olağan yaklaşım önce durağan dağılımı hesaplamak ve ayrıntılı denge denklemlerinin sağlandığını doğrulamaktır. Neyse ki, tersinir Markov zincirlerinin bazen değerli olabilen başka bir özelliği daha vardır. Bu, Kolmogorov kriterinde özetlenmiştir.

2.2.3 Kolmogorov'un Kriteri

İndirgenemez, pozitif tekrarlı bir Markov zinciri, ancak ve ancak herhangi bir kapalı yolu (döngüyü) kat etme olasılığı hem ileri hem de geri yönlerde aynı ise geri döndürülebilir. Bunun neden doğru olduğunu görmek için, geçiş olasılığı matrisi P ve kapalı yolu olan indirgenemez, pozitif tekrarlayan bir Markov zincirini ele alalım.

$$p_{i_0 i_1} p_{i_1 i_2} p_{i_2 i_3} \cdots p_{i_{n-1} i_n} p_{i_n i_0} > 0 \quad (19)$$

Bu Markov zinciri geri döndürülebilirse ve R geri döndürülen zincirin geçiş olasılığı matrisiye, o zaman $R = P$ ve

$$\begin{aligned} p_{i_0 i_1} p_{i_1 i_2} \cdots p_{i_{n-1} i_n} p_{i_n i_0} &= r_{i_0 i_1} r_{i_1 i_2} r_{i_2 i_3} \cdots r_{i_{n-1} i_n} r_{i_n i_0} \\ &= (p_{i_1 i_0} \pi_{i_1} / \pi_{i_0}) \cdots (p_{i_n i_0} \pi_{i_n} / \pi_{i_0}) \quad (20) \\ &= p_{i_1 i_0} p_{i_2 i_1} p_{i_3 i_2} \cdots p_{i_n i_0} \\ &= p_{i_0 i_n} \cdots p_{i_3 i_2} p_{i_2 i_1} p_{i_1 i_0}, \end{aligned}$$

ve ileri ve geri yönlerdeki olasılıklar aynıdır (Stewart, 2009). Tersini göstermek istersek

$$\begin{aligned} p_{i_0 i_n} p_{i_n i_{n-1}} \cdots p_{i_2 i_1} p_{i_1 i_0} &= r_{i_0 i_n} r_{i_n i_{n-1}} \cdots r_{i_1 i_0} \\ &= (p_{i_n i_0} \pi_{i_n} / \pi_{i_0}) \cdots (p_{i_0 i_1} \pi_{i_0} / \pi_{i_1}) \quad (21) \\ &= p_{i_n i_0} p_{i_{n-1} i_n} \cdots p_{i_0 i_1} \\ &= p_{i_0 i_1} \cdots p_{i_{n-1} i_n} p_{i_n i_0}, \end{aligned}$$

şeklinde olur. Dolayısıyla, bir Markov zincirinin geri döndürülebilirlik özelliği, Kolmogorov kriterinin tüm kapalı yollar boyunca sağlandığının kontrol edilmesiyle doğrulanabilir.

Tersinir bir Markov zincirine yol açan önemli bir durum aşağıdaki bağlamda ortaya çıkar. Her kenarı pozitif ağırlıklara sahip, keyfi olarak bağlı yönlendirilmemiş bir grafik düşünün. i ve j düğümlerini birleştiren kenardaki ağırlığın, tüm i ve j için w_{ij} olduğunu varsayalım. Örneğin, düğümler şehirlere karşılık geliyorsa, ağırlıklar şehirler arasındaki mesafeyi mil cinsinden temsil

edebilir. Böyle bir grafiğin ağırlıklı komşuluk matrisi simetriktir. Şimdi bu komşuluk matrisini, $p_{ij} = \frac{w_{ij}}{w_i}$ ve $w_i = \sum_j w_{ij} < \infty$ olacak şekilde ayarlayarak bir Markov zincirinin geçiş olasılığı matrisine dönüştürülebilir. Bu şekilde elde edilen P matrisi, simetrik olması şart olmasa da simetrik bir yapıya sahiptir. Eğer $w = \sum_i w_i < \infty$ ise, durağan dağılımın i 'inci bileşeni bütün i 'ler için şu şekilde verilir:

$$\pi_i = \frac{\sum_j w_{ij}}{\sum_k \sum_j w_{kj}} = \frac{w_i}{w}. \quad (22)$$

Bütün i ler için $\pi_i > 0$ olduğuna dikkat edin ve

$$\sum_i \pi_i = \sum_i \frac{w_i}{w} = 1, \quad (23)$$

Ayrıca

$$\pi_i = \frac{w_i}{w} = \sum_k \frac{w_{ik}}{w} = \sum_k \frac{w_{ki}}{w} = \sum_k \frac{w_k}{w} \frac{w_{ki}}{w_k} = \sum_k \pi_k p_{ki}, \quad (24)$$

yani $\pi = \pi P$ ve dolayısıyla π gerçekten de durağan dağılımdır. Ayrıca,

$$\pi_i p_{ij} = \frac{w_i}{w} \frac{w_{ij}}{w_i} = \frac{w_{ij}}{w} = \frac{w_{ji}}{w} = \frac{w_{ji}}{w} \frac{w_j}{w_j} = \frac{w_j}{w} \frac{w_{ji}}{w_j} = \pi_j p_{ji}, \quad (25)$$

detaylı denge denklemleri sağlanmış olur ve bu Markov zinciri geri döndürülebilir.

2.2.4. Spektral özellikler

Tersinir Markov zincirleri, durağan dağılıma göre tanımlanan uygun bir iç çarpım altında kendine eş operatörlere karşılık geldiğinden, güçlü bir spektral teoriye sahiptir. Özellikle simetrik matrislerin temel bir özelliği olarak bütün öz değerler daima reeldir ve öz vektörlerde ortogonaldır. Markov zincirlerinin öz değerlerinden birinin (en büyüğünün) bire eşit olduğu gerçeği (bu öz değer genel durağan dağılıma karşılık gelir) ile birlikte reel öz değerler aşağıdaki gibi sıralanır.

$$1 = \lambda_1 > \lambda_2 \geq \lambda_3 \geq \dots \geq \lambda_n \geq 1 \quad (26)$$

Örneğin P , $n \times n$ boyutlu bir stokastik matris olsun. Bu matris stokastik olduğundan satırlar toplamı bire eşittir. P matrisi için bir λ sayısı ve $X = (x_1, x_2, \dots, x_n) \neq 0$ sütun vektörü olmak üzere

$$PX = \lambda X$$

veya

$$(\lambda I - P)X = 0 \quad (27)$$

denklemini sağlıyorsa λ ya A matrisinin özdeğeri, X e ise λ ya ilişkin özvektör denir (Sağlam vd., 2023). Burada I birim matrisi gösteriyor. Genel durağan dağılım özelliği $\pi P = \pi$ eşitliği mevcut olduğunu biliyoruz. Her iki tarafın transpozunu alalım. Böylece aşağıdaki eşitlik oluşur.

$$P^T \pi^T = 1 \cdot \pi^T \quad (28)$$

Bu eşitlikten anlaşılmaktadır ki P^T matrisinin π^T bir öz vektörüdür ve bu öz vektöre karşılık gelen öz değer birdir. P ve P^T her zaman aynı karakteristik polinoma sahiptir ve dolayısı ile aynı öz değerleri sahiptirler. Dolayısı ile bir P matrisi içinde bir öz değerdir. P matrisinin karakteristik polinomu aşağıdaki determinanttır.

$$\varphi(\lambda) = |\lambda I - P| \quad (29)$$

Öz değerlerin reel olması ve öz vektörlerin ortonogal olması spektral analiz için büyük kolaylık sağlar ve Markov zincirinin dinamik yapısının anlaşılmasına kolaylık sağlar. Bu özellik sayesinde özdeğer analizi, yakınsama hızı (mixing time), varyans azaltma ve ergodiklik gibi konularda önemli sonuçlar elde edilir. Örneğin Markov zincirinin yakınsama hızı (mixing time) büyük oranda λ_2 'ye (ikinci en büyük öz değere) bağlıdır. Zincir için spektral boşluk

$$\tau = 1 - \lambda_2 \quad (30)$$

olarak ifade edilir. Markov zincirinin toplam değişimden durağan dağılıma yakınsama süresi ϖ aşağıdaki oranla ifade edilebilir (Levin & Peres, 2017).

$$\varpi \approx \frac{1}{1 - \lambda_2} \log(1/\varepsilon) \quad (31)$$

Burada ε Markov zincirinin dağılımı ile durağan dağılım arasındaki farkın tolerans değeridir ve araştırmacı tarafından belirlenir. Özetle tersinir Markov zincirleri simetri özelliğinden reel öz değerlere sahiptir ve spektral boşluk sayesinde yakınsama hızının analiz edilmesiyle hem teorik hem de ampirik çalışmalarda önemli kazanımlar sağlar.

3 Gibbs Örneklemesi

Markov zinciri Monte Carlo (MCMC) örnekleyicileri oluşturmak için kullanılan en popüler algoritmalarından birisi Gibbs örnekleyicisidir. Bu yöntem, Geman ve Geman (1984) tarafından görüntü analizi bağlamında Gibbs örnekleyicisi olarak ilk kez tanıtıldı, fakat Tanner ve Wong (1987) ve Gelfand ve Smith (1990) tarafından yayınlanan makalelerden sonra asıl ününe kavuştu. Gibbs örnekleyicinin arkasındaki ana fikir, yalnızca tek değişkenli koşullu dağılımları dikkate alarak hedef dağılıma yakınsak bir Markov zinciri oluşturmaktır.

Bu yöntemi daha iyi anlayabilmek için iki değişkenli bir dağılımı ele alalım. Örneğin bu değişken ikilisi (X, Y) olsun. Marjinal dağılımlar, yani $f(X)$ ve $f(Y)$ hakkında bir çıkarım yapılmak istendiğinde, Gibbs örnekleyicisi sadece koşullu dağılımlardan $f(X|Y)$ ve $f(Y|X)$ yararlanır. Algoritma ilk olarak $X = X_0$ 'ın belirlenmesi ile başlar. Daha sonra $f(Y|X = X_0)$ koşullu dağılımı yardımı ile $Y = Y_0$ elde edilir. Daha sonra $i = 1, \dots, n$ için X_i ve Y_i 'yi aşağıdaki iterasyonlarla elde ederiz.

$$\begin{aligned} X_i &\sim f(X | Y = Y_{i-1}) \\ Y_i &\sim f(Y | X = X_i) \end{aligned} \quad (32)$$

MCMC'nın çoğunda olduğu gibi, Gibbs örnekleyicisinde de bir yanma süresi kullanılır. Bu nedenle, yanma süresi uygulandıktan sonra elde edilen rastgele değişkenler, X ve Y marjinal dağılımlarından çekilmelidir (Fearnside, 2007). Bu şema, sistematik bir şekilde ilerleyerek, her değişkeni sırayla ele alıp tam koşullu dağılımına göre güncelleyerek ikiden fazla değişkenin olduğu durumlara kolayca genelleştirilebilir (bkz Casella & George, 1992). Bu Gibbs örnekleme yöntemi oluşturulacak bir sonraki rastgele değişkeni, yani her zaman X ve ardından Y 'yi sistematik olarak seçtiği için sistematik bir Gibbs örnekleme yöntemidir. Bu yöntem, kolayca rastgele taramalı bir Gibbs örnekleme yöntemine uyarlanabilir (Geman & Geman, 1984). Levine ve Casella (2006) rastgele tarama örnekleme yöntemleri ve optimum seçim olasılıklarını seçme yöntemleri üzerine çalıştılar.

4. Simülasyon: Tersinir Markov Zincirlerinde Gibbs Örneklemesi ve Spektral İnceleme

Bu simülasyonun amacı tersinir Markov zincirlerinde spektral özelliklerin uygulamada gösterilmesi ve Gibbs örneklemesinin yakınsama davranışlarını incelemektir. Bu simülasyonda hem Gibbs örneklemesinin koşullu dağılımlarının kapalı formda elde edilebilmesi için iki boyutlu normal dağılım kullanılmıştır.

$$(X, Y) \sim N\left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 1 & \rho \\ \rho & 1 \end{pmatrix}\right) \quad (33)$$

Dolayısı ile Gibbs örnekleyicisi için koşullu dağılımlar aşağıdaki gibidir.

$$f_X(x|Y = y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi(1-\rho^2)}} \exp\left(-\frac{(x-\rho y)^2}{2(1-\rho^2)}\right) \quad (34)$$

$$f_Y(y|X = x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi(1-\rho^2)}} \exp\left(-\frac{(y-\rho x)^2}{2(1-\rho^2)}\right) \quad (35)$$

Ayrıca Gibbs örnekleyicisi için yenileme zinciri aşağıdaki gibidir.

$$X_{t+1} = \rho Y_t + u_{t+1}^{(x)} \quad (36)$$

$$Y_{t+1} = \rho X_{t+1} + u_{t+1}^{(y)} \quad (37)$$

burada bağımsız ve aynı dağılıma sahip olmak üzere $u_{t+1}^{(x)}, u_{t+1}^{(y)} \sim N(0, 1 - \rho^2)$ olarak tanımlanan beyaz gürültülerdir. Denklemler birleştirildiğinde

$$X_{t+1} = \rho Y_t + u_{t+1}^{(x)} = \rho (\rho X_t + u_t^{(y)}) + u_{t+1}^{(x)} \quad (38)$$

Böylece

$$X_{t+1} = \rho^2 X_t + \varepsilon_{t+1} \quad (39)$$

olur. Burada $\varepsilon_{t+1} = \rho u_t^{(y)} + u_{t+1}^{(x)}$ olarak tanımlanır ve

$$E(\varepsilon_{t+1}) = \rho E(u_t^{(y)}) + E(u_{t+1}^{(x)}) = 0 \quad (40)$$

ve

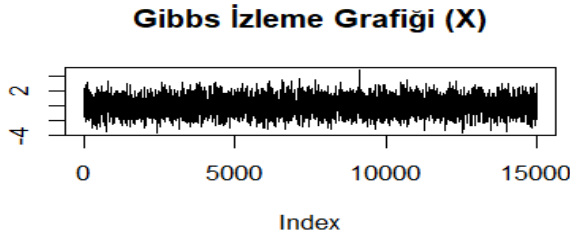
$$Var(\varepsilon_{t+1}) = \rho^2(1 - \rho^2) + (1 - \rho^2) = 1 - \rho^4 \quad (41)$$

Böylece X_{t+1} bir AR(1) sürecidir. Dolayısı ile

$$Kor(X_t, X_{t+k}) = \frac{Kov(X_t, X_{t+k})}{Var(X_t)} = \frac{(\rho^2)^k Var(X_t)}{Var(X_t)} = \rho^{2k} \quad (42)$$

olarak elde edilir.

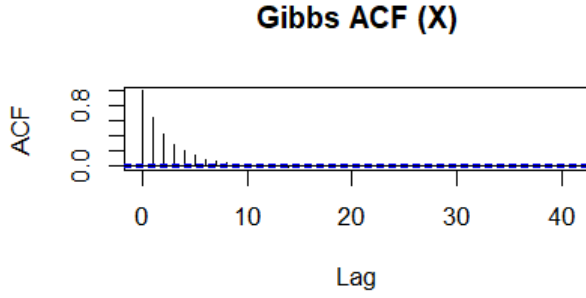
R programında yapılan simülasyon çalışmasında $\rho = 0,8$ için izleme grafikleri (trace plot aşağıdaki gibidir.



Şekil 1: Gibbs Örneklemesine ait izleme Grafikleri

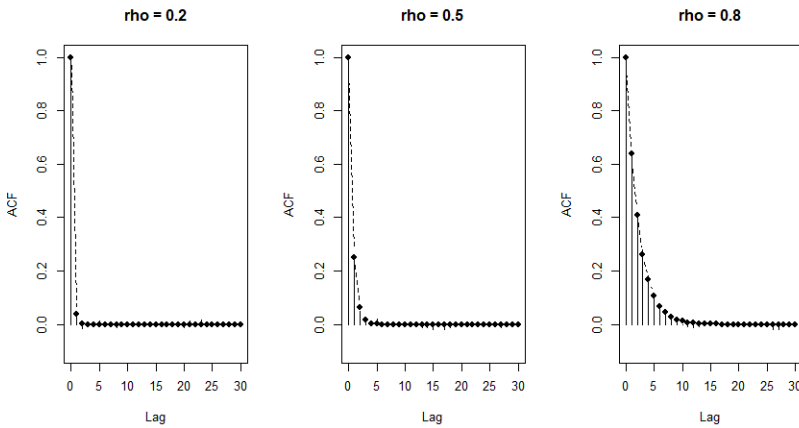
İzleme grafiği bir parametrenin zaman içindeki örneklenmiş değerlerinin gösterimidir. Bu grafik MCMC’de başlangıç değerlerinden bağımsızlığın ne kadar sürede gerçekleştiği yani dağılıma yakınsamanın değerlendirilmesi için grafiksel bir yaklaşımdır. Şekil 1 incelendiğinde Gibbs örnekleme yöntemi için grafik oldukça ideal görünmektedir. Uzun vadeli eğilimler (trendler) veya sapmalar (kalıcı kırılmalar) olmaksızın hızlı yukarı ve aşağı yönlü değişim sergiler. Bu bir beyaz gürültü grafiğine benzer ve durağanlığın temel belirtisidir.

Bu grafik keyfi olarak bazı yatay parçalara ayrılrsa ve bu bölümlerden birisi rasgele seçilse gözlenen iz, diğer bölümlerdeki izden anlamlı olarak çok farklı değildir. Bu durum, dağılımdaki yakınsamanın hızlı bir şekilde gerçekleştiğini kanıtlar. Hızlı yukarı ve aşağı hareket, herhangi bir yinelemedeki örneklenen değerin, toplam örnek sayısına göre küçük olan k değerleri için, k yineleme sonraki örneklenen değerle ilişkisiz olduğu anlamına gelir ((Url-1). Ayrıca Gibbs örnekleme yöntemi için otokorelasyon fonksiyonu aşağıdaki gibidir.



Şekil 2: Gibbs Örneklemesine ait izleme ACF fonksiyonları

Şekil 2 incelendiğinde Gibbs örnekleminin daha hızlı karıştığı ve aralarındaki otokorelasyonun zaman içinde sönümlendiği görülmektedir. Bu geometrik azalmanın sebebi teorik olarak otokorelasyon fonksiyonunun $(0,8)^{2k} = (0,64)^k$ değerine eşit olmasından dolayıdır. Gibbs örnekleleyicisi için otokorelasyon fonksiyonunun azalış hızı aynı zamanda ikinci en büyük öz değer tarafından belirlenir. Gibbs örnekleme için seçilmiş farklı ρ değerleri için ACF fonksiyonları aşağıdaki gibidir.



Şekil 3: $\rho = 0,2$, $\rho = 0,5$, $\rho = 0,8$ için ACF grafiği

Bu şekilden de görülmektedir ki Gibbs örneklemesinin yakınsama hızı doğrudan AR(1) sürecinin parametresi ρ^2 ile alakalıdır. Bu değer spektral

teorideki ikinci en büyük öz değere karşılık gelmektedir. Korelasyonun artması sonucu sönümlemenin daha geç olduğu ve zincirin karışım süresinin uzadığı şekilde anlaşılmaktadır. Ayrıca ε Markov zincirinin dağılımı ile durağan dağılım arasındaki farkın tolerans değerini %5 belirledikten sonra yakınsama süresi $\varpi \rho = 0,2$ ve $\rho = 0,5$ için yaklaşık 4 $\rho = 0,8$ için 9 olarak elde edilmiştir. Simülasyon adımlarının yakınsama sürelerinden büyük olarak belirlenmektedir.

Sonuç ve Tartışma

Bu bölümde Markov zincirleri ile ilgili temel kavramlar anlatıldıktan sonra, Markov zincirlerinde istisnai bir durum olarak tersine çevrilebilirlik kavramı anlatıldı. Tersine çevrilebilirliğin kazandırdığı en önemli özelliklerden bazıları zincirin spektral özellikleri ve yakınsama davranışlarıdır. Bu durum özellikle MCMC algoritması için önemli kazanımlar sağlar. Gibbs örneklemesi önemli bir MCMC yöntemidir ve tersinirlik özelliğine sahiptir. Çalışmanın uygulama bölümünde iki boyutlu normal dağılımdan örnekleme yapan Gibbs zinciri ele alındı ve zincirin korelasyon yapısı ile spektral özellikleri arasındaki ilişki hem teorik hem de ampirik olarak incelendi. Gibbs örnekleme ait otokorelasyon fonksiyonu teorik olarak (ρ^{2k}) elde edildi ve böylece simülasyon sonuçlarında gözlemlenen geometrik azalmanın nedenleri açıkça ortaya kondu. Gibbs örneklemesinin tersine çevrilebilir yapısından yararlanarak spektral ayrışımından ikinci en büyük özdeğerin zincirin yakınsama hızını belirleyen temel nicelik olduğu araştırıldı. Zincirin yakınsama süresi, simülasyon değerlerinden yararlanarak sayısal olarak elde edildi. Sonuç olarak, korelasyon katsayısı arttıkça Gibbs örneklemesi ne ait zincirin karışma süresinin belirgin biçimde uzadığı görüldü. Diğer taraftan ikinci özdeğer birden uzaklaştıkça (azaldıkça) örnekleme ait zincirin uzun süreli bağımlılığın ortaya çıkar ve yavaş karışma kaçınılmaz olur. Dolayısı ile Gibbs örneklemesi gibi pratikte yaygın kullanılan algoritmaların performansının, zincirin ikinci özdeğeri tarafından doğrudan belirlenebildiği görülmektedir. Özetle elde edilen bulgular, tersine çevrilebilir Markov zincirlerinde spektral teori ile MCMC yakınsama analizi arasındaki güçlü ilişkiyi açık biçimde ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, bu bölüm tersine çevrilebilirlik, spektral ayrışım ve MCMC yakınsaması arasındaki ilişkiyi hem teorik hem de sayısal düzeyde bir araya getirerek, soyut Markov zinciri teorisinin pratik Monte Carlo algoritmalarına nasıl doğrudan yansıdığını gözler önüne sermektedir.

Kaynakça

- Casella, G., & George, E. I. (1992). Explaining the Gibbs sampler. *The American Statistician*, 46(3), 167-174.
- Fearnside, A. T. (2007). *Bayesian analysis of finite mixture distributions using the allocation sampler*. University of Glasgow.
- Gelfand, A. E., & Smith, A. F. M. (1990). Sampling-based approaches to calculating marginal densities. *Journal of the American statistical association*, 85(410), 398-409.
- Geman, S., & Geman, D. (1984). Stochastic relaxation, Gibbs distributions, and the Bayesian restoration of images. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 6, 721-741.
- Kelly, F. P. (2011). *Reversibility and stochastic networks*. Cambridge University Press.
- Levin, D. A., & Peres, Y. (2017). *Markov chains and mixing times* (C. 107). American Mathematical Soc.
- Levine, R. A., & Casella, G. (2006). Optimizing random scan Gibbs samplers. *Journal of Multivariate Analysis*, 97(10), 2071-2100.
- Norris, J. R. (1998). *Markov chains* (Sayı 2). Cambridge university press.
- Sağlam V, Yücesoy, E., & Sağır M. (2023). *Stokastik Kuyruk Sistemleri*. Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık.
- Stewart, W. J. (2009). *Probability, Markov chains, queues, and simulation: the mathematical basis of performance modeling*. Princeton university press.
- Tanner, M. A., & Wong, W. H. (1987). The calculation of posterior distributions by data augmentation. *Journal of the American statistical Association*, 82(398), 528-540.
- Tierney, L. (1994). Markov chains for exploring posterior distributions. *the Annals of Statistics*, 1701-1728.
- Url-1. Amos 28. <http://amosdevelopment.com/webhelp/imp-post-radiotrace.html> Son Erişim Tarihi:19.12.2025

BÖLÜM 30

Nanotıp ve Kanser Tedavisindeki Uygulamaları

**Leyla Rahmun¹ & İbrahim Odeh² &
İrem Uluişik Yılmaz³**

¹ İskenderun Teknik Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü
ORCID: 0009-0007-5414-8683

² İskenderun Teknik Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği
Bölümü, ORCID: 0009-0006-7346-4190

³ Dr. Öğr. Üyesi, İskenderun Teknik Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomedikal
Mühendisliği Bölümü, ORCID: 0000-0001-8880-4078

GİRİŞ

Kanser, dünya çapında en büyük sağlık tehditlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Aslında kanser, Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre 8,97 milyon ölüme neden olarak, iskemik kalp hastalığından kaynaklanan ölümlerden sonra ikinci önde gelen ölüm nedenidir (WHO, 2020a; Gonzalez-Valdivieso ve ark, 2021). Eskiden tek bir kütle olarak düşünülen tümörler, bağışıklık hücreleri, yağ hücreleri ve kanser kök hücreleri (CSC'ler) gibi hücre dışı matris (ECM) içinde kanser olmayan hücrelerle çevrili kanser hücrelerinden oluşmaktadır ve böylece karmaşık tümör mikro ortamını (TME) oluşturmaktadır (Hinshaw ve Shevde, 2019; Gonzalez-Valdivieso ve ark, 2021).

Hücresel düzeyde, kanser klasik olarak üç tanımlanmış aşamada gelişmektedir: Başlatma, ilerleme ve metastaz. İlk aşama olan “başlatma”; genetik, metabolik ve kanserojen faktörlerin DNA molekülüne zarar vermesiyle meydana gelmektedir (Cooper, 2000; Doll ve Peto, 1981; Alzahrani ve ark, 2021). Radyasyon, kimyasallar ve virüsler de dahil olmak üzere kanserojenlerin hem deney hayvanlarında hem de insanlarda kansere neden olduğu gösterilmiştir (Cooper, 2000; Blackadar, 2016; Alzahrani ve ark, 2021). Kanser gelişiminin ikinci aşaması “ilerleme” dir. Bu, başlatma süreci sırasında kusurlu hale gelen hücrelerin çoğalmasıyla başlayan uzun bir aşamadır. İlerleme, çoğalma adımı sırasında gelişen tümör hücrelerinin metastazı olarak tanımlanan üçüncü ve son aşamadır (Doll ve Peto, 1981; Alzahrani ve ark, 2021).

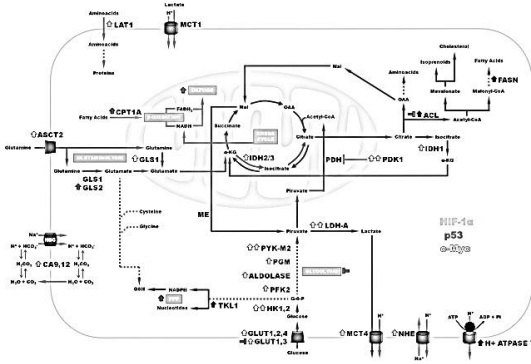
Tıp; hastalıkları teşhis etme, tedavi etme, iyileştirme, izleme, tahmin etme ve önleme bilimi, mühendisliği ve uygulamasıdır. Çoğu hastalık nanomedikal ile yumuşak veya sert, nanometre boyutlarındaki parçacıkların teşhis ve tedavi için insanlara enjekte edildiği farmasötik formülasyonları ilişkilendirir. Ancak, bu alan daha geniş bir araştırma ve geliştirme yelpazesini kapsamaktadır (Min ve ark, 2015; Kim ve ark, 2010; Lobatto ve ark, 2011; Langer ve Weissleder, 2015; Shao ve ark, 2015; Pelaz ve ark, 2017).

Bu bölümde öncelikle kanser kavramı üzerinde durulmuştur. Kanser oluşumu, çeşitlerine örnekler ve özellikleri incelenmiştir. Böylelikle kanser hastalığının daha iyi anlaşılabilmesi için gerekli olan kavramsal altyapıyı sağlanmaya çalışılmıştır. Ardından nanotıp ve nanoteknoloji kavramları açıklanarak kanser tedavisinde nanotıp ile kullanılan yöntemlere ve uygulamalara değinilmiştir.

1. Kanser hastalığı

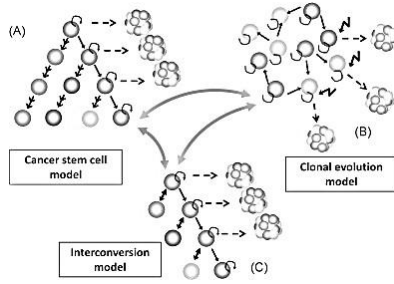
Kanser, hücre fizyolojisinde çok sayıda tempo-mekansal değişikliği içeren ve en sonunda kötü huylu tümörlere yol açabilen karmaşık bir hastalıktır. Anormal hücre büyümesi (neoplazi), hastalığın biyolojik son noktasıdır. Tümör hücrelerinin çevre dokulara ve uzak organlara yayılması, çoğu kanser hastası için birincil morbidite ve mortalite nedenidir. Normal hücrelerin kötü huylu kanser hücrelerine dönüştüğü biyolojik süreç, biyomedikal bilimlerde onlarca yıldır büyük bir araştırma çabasının konusu olmuştur. Bu araştırma çabasına rağmen, metastatik kanser için tedaviler veya uzun vadeli stratejiler bugün hala zorludur (Anand ve ark, 2008; Bailar ve Gornik, 1997; Seyfried ve Shelton, 2010).

Kanser biyolojisinde öncelikli soru bu hücrelerin nasıl çoğaldığı ile ilgilidir. Klasik Warburg etkisinin birçok destekçisi, glikolizin tümör hücrelerinin hayatta kalması için yeterli olduğunu ve bu hücrelerde mitokondrilerin aslında işlevsiz olduğunu ileri sürmüşlerdir (Pelicano ve ark, 2006; Amoêdo ve ark, 2013). Diğerleri ise, tümör hücrelerindeki mitokondrilerin işlevsiz olmadıklarını, bölünmeye devam ettiklerini ve kanser hücrelerinin normal hücrelerle başarılı bir şekilde rekabet etmelerini sağlayan biyokimyasal metabolizmanın ayrılmaz bir parçası olduğunu göstermişlerdir. Böylece, tümör hücrelerini, elverişsiz ortamlardan apoptozis gibi düzenleyici olaylara dirence kadar uzanan zorlukların üstesinden gelmek için farklı yolları birbirine bağlayabilen son derece uyarlanabilir birimler olarak öngörmek mümkün hale gelmiştir. Glikolizin düzenlenmesi çeşitli seviyelerde meydana gelebilir. Örneğin, şekerlerin hücrelere girişini destekleyen glikoz taşıyıcılarından başlayarak, yolun her bir bileşeninin ifadesini etkileyen farklı faktörler düşünülebilir. Çok çeşitli kanserlerde aşırı ifade edilen *c -myc* geni, normalde büyüme faktörlerinin uyarımına yanıt vermektedir. Örneğin, birçok tümörde *c -myc* sürekli olarak ifade edilmekte ve glikolitik yolun enzimlerini kodlayan birçok genin ifadesini aktive edebilmektedir (Şekil 1) (Chen ve Russo, 2012; Amoêdo ve ark, 2013).



Şekil 1. Tümör hücrelerinde enerji metabolizması: *HIF-1α*, *c-Myc* ve *p53* tarafından düzenleme bazı metabolik yollardaki değişiklikleri başlatır. Oklar oluşan değişiklikleri göstermektedir. ACL, ATP sitrat liyaz; ASCT, nötral amino asit taşıyıcısı; CA, karbonik anhidraz; CPT, karnitin palmitoiltransferaz; FASN, yağ asidi sentaz; GLS, glutaminaz; GLUT, glukoz taşıyıcısı; GSH, indirgenmiş glutatyon; HK, heksokinaz; IDH, izositrat dehidrogenaz; LAT, L tipi amino asit taşıyıcısı; LDH-A, laktat dehidrogenaz izoform A, Mal, malat; MCT, monokarboksilat taşıyıcısı; ME, malik enzim; NBC, sodyum bikarbonat taşıyıcısı; NHE, sodyum hidrojen değiştiricisi; OAA, oksaloasetato; OXPHOS, oksidatif fosforilasyon; PDH, pirüvat dehidrogenaz; PDK, pirüvat dehidrogenaz kinaz; PFK, fosfofruktokinaz; PGM, fosfogliserat mutaz; PPP, pentoz fosfat yolu; PYK M2, pirüvat kinaz izoformu M2; TLK, transketolaz; α -KG, alfa ketoglutarat (Amoêdo ve ark, 2013).

Glukoz ve glutamin hücreler için en önemli enerji substratıdır. Glutamin vücutta en bol bulunan amino asittir ve nükleotid sentezi, ATP üretmek için Krebs döngüsünde oksidasyon ve lipojenik ve glukoneojenik öncül dahil olmak üzere çeşitli yollarda kullanılmaktadır (Curi ve ark, 2007; Amoêdo ve ark, 2013). Yerleşik kanserlerin kendilerini nasıl yaydıklarını açıklamak için farklı modeller önerilmektedir. Klasik olarak, bunlar arasında CSC modeli, klonal evrim modeli (aynı zamanda stokastik model olarak da adlandırılır) ve dönüşüm modeli yer almaktadır (Şekil 2). Bu modellerin her biri, tümörlerdeki birçok kanser hücresinin fenotipik ve işlevsel olarak heterojen olduğuna dair deneysel gözlemleri açıklar (Shackleton, 2010).



Şekil 2. Kanser yayılma modelleri. (A) Kanser kök hücresi (CSC) modelinde, seyrek tümör oluşturan hücreler yalnızca daha fazla tümör oluşturan hücreler değil, aynı zamanda fenotipik olarak farklı tümör oluşturmeyen hücreler de üretir ve bu hücreler istikrarlı ve hiyerarşiktir (çift başlı oklarla gösterilmiştir). (B) Klonal evrim modelinde, fenotipik olarak farklı birçok kanser hücresi kötü huylu potansiyele sahiptir ve bazı hücreler ek genetik mutasyonlar edinerek hastalığı yayma yeteneğinde avantaj elde eder (kesikli oklarla gösterilmiştir). (C) Dönüşüm modelinde, birçok hücrenin içsel kötü huylu potansiyeli olmasına rağmen hücreler, hücreler arasındaki fenotipik farklılıklarla ilişkili olabilen aktif olarak kötü huylu ve nispeten durgun durumlar arasında dönüşüm geçirebilirler (çift yönlü oklarla gösterilmiştir) (Shackleton, 2010).

Kanser hücreleri, normal hücrelerden birkaç yönden farklıdır. Kanser hücreleri, normal hücrelere kıyasla daha az sıkı bir şekilde düzenlenmektedir (Cooper, 2000). Kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalması, bir dizi hücre düzenleyici mekanizmayı etkileyen birikmiş anormalliklerden kaynaklanmaktadır (Cooper, 2000; Alzahrani ve ark, 2021), bu da kanser hücrelerini normal benzerlerinden ayırmaktadır (Hanahan ve Weinberg, 2000; Cooper, 2000; Alzahrani ve ark, 2021). Kanser karakteristiği olan genetik ve moleküler değişikliklerin bir kısmı tanımlanmıştır (Hanahan ve Weinberg, 2000; Pai ve ark, 2015; Alzahrani ve ark, 2021). Hanahan ve Weinberg (Hanahan ve Weinberg, 2000; Alzahrani ve ark, 2021), kanser hücrelerinin davranışını açıklayan altı tane ayırt edici özelliği tanımlamıştır: Büyüme sinyallerinde öz yeterlilik, büyümeyi inhibe edici sinyallere duyarsızlık, programlanmış hücre ölümü (apoptoz) mekanizmalarından kaçınma, sınırsız replikatif potansiyel, sürekli anjiyogenez ve doku istilası ve metastaz (Hanahan ve Weinberg, 2000; Alzahrani ve ark, 2021).

Kötü huylu lezyonları iyi huylu lezyonlardan ayıran özellikler; hızlı büyüme oranı, artmış hücre yenilenmesi, invaziv büyüme, metastaz ve lenfatik ve/veya vasküler kanal invazyonu içermektedir (Idikio, 2011; Van ve ark, 2009; Alzahrani ve ark, 2021). İyi huylu tümörler, çevredeki normal dokulara invazyon veya uzak yayılma ve yayılma olmaksızın orijinal yerlerinde kalmaktadır (Cooper, 2000; Alzahrani ve ark, 2021). Bununla birlikte, kötü huylu tümörler

hem çevredeki normal dokulara invazyon yapabilir hem de dolaşım veya lenfatik sistemler aracılığıyla vücudun diğer bölgelerine yayılabilmektedir (metastaz yapabilmektedir) (Cooper, 2000; Sarkar ve ark, 2013; Alzahrani ve ark, 2021).

2.1. Kanser çeşitlerine örnekler ve uygulanan tedaviler

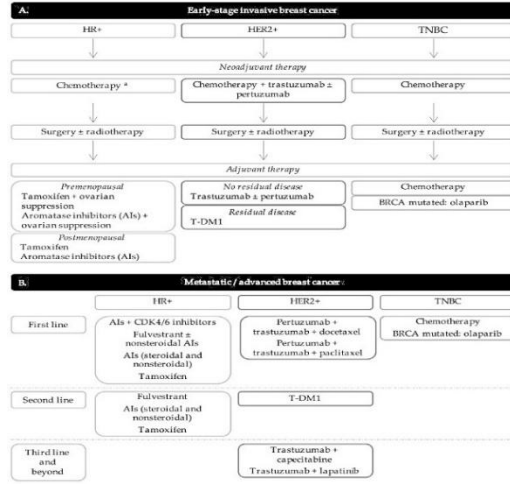
Meme kanseri

Meme kanseri (MK), kadınlarda farklı sunumlara sahip olan ve dünya çapında kadınları etkileyen yaygın bir kanser türüdür (Nagaraajan ve McArdle, 2018; Makhoul ve ark, 2018; Barzaman ve ark, 2020). Hem moleküler hem de histolojik kanıtlara dayanarak, MK üç gruba ayrılabilir; hormon reseptörü (östrojen reseptörü (ER +) veya progesteron reseptörü (PR +) ifade eden MK, insan epidermal reseptörü 2 (HER2 +) ifade eden MK ve üçlü negatif meme kanseri (TNBC) (ER -, PR -, HER2 -) (Liedtke ve ark, 2008; Lehmann ve ark, 2011; Barzaman ve ark, 2020). Ameliyat ve ameliyata ek olarak, radyoterapi ve kemoterapi, tüm meme kanseri alt tiplerini tedavi etmek için rutin olarak kullanılmaktadır (Nofech-Mozes ve ark, 2009; Burguin ve ark, 2021).

En standart meme cerrahisi yaklaşımları, genellikle meme rekonstrüksiyonunun izlediği memenin total eksizyonu (mastektomi) veya meme koruyucu cerrahidir (lumpektomi). Lumpektomi, meme tümörünün çevresindeki normal dokuyla birlikte eksizyonu anlamına gelmektedir (Schnitt ve ark, 2020; Burguin ve ark, 2021).

Radyasyon tedavisi, Röntgen'in 1895'te X-ışınlarını keşfetmesinden bu yana kanseri tedavi etmek için kullanılmaktadır (Grubbé, 1933; Burguin ve ark, 2021). Yüksek enerjili radyasyonlar tüm memeye veya memenin bir kısmına (meme koruyucu cerrahiden sonra), göğüs duvarına (mastektomiden sonra) ve bölgesel lenf düğümlerine uygulanmaktadır (Boyages, 2017; Burguin ve ark, 2021).

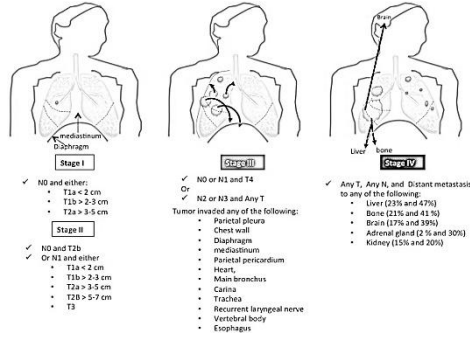
BC kemoterapisi, alkilleyici ajanlar, antimetabolitler ve tubulin inhibitörleri dahil olmak üzere çeşitli sitotoksik ilaç ailelerini içerir (Nabholtz ve Gligorov, 2005; Burguin ve ark, 2021). Örneğin siklofosfamid, DNA zincirlerinin kırılmasına neden olan bir nitrojen hardal alkilleyici ajandır (Penel ve ark, 2012; Burguin ve ark, 2021).



Şekil 3. Meme kanseri tedavi akış şeması. (A). Erken evre meme kanseri. (B). Metastatik/ileri meme kanseri. HR+: hormon reseptörleri pozitif; HER2+: insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 pozitif; TNBC: üçlü negatif meme kanseri; AI'ler: aromataz inhibitörleri; T-DM1: trastuzumab-emtansin (Burguin ve ark, 2021).

Akciğer kanseri

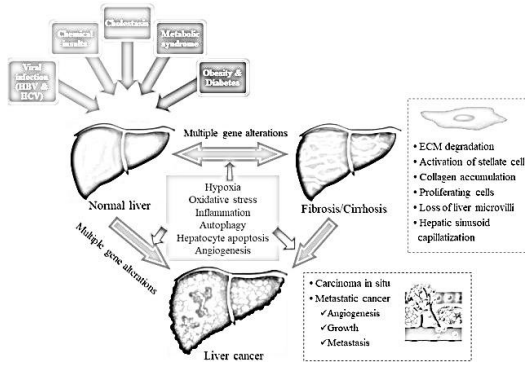
Akciğer kanseri, yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip, dünyada görülen en yaygın kanserlerden biridir (Forde ve ark, 2022; Li ve ark, 2023). Kanser hücrelerinin histolojisine göre, akciğer kanseri esas olarak iki türe ayrılabilir: Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK). KHDAK en yaygın alt türdür ve tüm akciğer kanseri türlerinin %85-90'ını oluşturmaktadır. KHDAK, akciğer adenokarsinomu (LUAD), akciğer skuamöz karsinomu ve büyük hücreli akciğer kanseri dahil olmak üzere birden fazla histolojik alt türe sahiptir (Abdelaziz ve ark, 2018; Li ve ark, 2023). Şu anda, düşük doz BT (LDCT) rutin olarak akciğer kanseri taraması için kullanılmaktadır. Ek olarak, bir deneme (NELSON), bu özel taramanın %85 seçiciliğe ve tarama yapılmamasına kıyasla %99 özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (Horeweg ve ark, 2014; Nooreldeen ve Bach, 2021).



Şekil 4. Küçük olmayan akciğer kanseri (KHDAK) evrelemesinin şematik gösterimi. Dikkat çekici olarak, skuamöz hücreli akciğer karsinomları ana ve lobar bronşların epitel hücrelerinde ortaya çıkar (gösterilmemiştir), adenokarsinomlar ise periferik akciğer dokusunda ortaya çıkar ve segmental bronşların epitel hücrelerinde ortaya çıkar. Evre IV KHDAK kanserleri için, ekstratorasik organlara uzak metastaz insidansı gösterilmiştir. Her organ için, yüzdeler sırasıyla skuamöz hücreli akciğer karsinomları ve adenokarsinomlar için metastaz insidansını temsil eder (Lemjabbar-Alaoui ve ark, 2015).

Karaciğer kanseri

Karaciğer kanseri, karaciğerde başlayan ve sıklıkla kronik karaciğer hastalığı ve siroz zemininde ortaya çıkan agresif bir tümördür. Birincil karaciğer kanseri veya hepatosellüler karsinom (HCC), erkeklerde beşinci en sık görülen kanser türü ve kadınlarda yedinci en sık görülen kanser türü olup, dünya çapında kanser kaynaklı ölümlerin üçüncü önde gelen nedenidir (Ferlay ve ark, 2010; Jemal ve ark, 2011; Liu ve ark, 2015). Ultrason görüntüleme (US), bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeylerinin ölçümünün birleşimi, HCC'yi teşhis etmek ve taramak için kullanılan başlıca geleneksel yöntemdir (Forner ve ark, 2012;Fu ve Wang, 2018). Gelişmiş görüntüleme teknikleri, ultrasonun küçük karaciğer lezyonlarını tespit etmesini mümkün kılmıştır, ancak büyük ölçüde operatörün deneyimine bağlıdır ve HCC'yi iyi huylu nodüllerden ayırt etme yeteneği sınırlıdır (Marrero ve ark, 2005; Poon ve ark, 2009; Gebo ve ark, 2002; Fu ve Wang, 2018). Şekil 5, fibrozisin karaciğer kanserinin oluşumunu desteklediğini açıklamaktadır.



Şekil 5. Karaciğer kanserinin oluşumu (Man ve ark, 2021).

Günümüzde cerrahi rezeksiyon karaciğer kanserinin tedavisinde ilk tercihtir. Ancak uzun vadeli prognoz yetersiz kalmaktadır. Etkili adjuvan tedavilerin eksikliği nedeniyle vakaların büyük bir kısmında tekrarlaması oranı ve metastaz görülmektedir. Günümüzde anti-anjiyojenik tedavi hala karaciğer kanserinin omurgasını oluşturmaktadır (Zhu ve ark, 2020; Man ve ark, 2021). Son çalışmalar, sorafenibin HSC (Ma ve ark, 2017; Man ve ark, 2021) ve karaciğer kanserine yol açabilecek karaciğer fibrozu üzerinde potansiyel bir anti-fibrotik etkisini ortaya çıkarmıştır. Ancak ilaç direncinin oluşması kullanımında engel oluşturmaktadır.

3. Tıp ve Nanoteknoloji

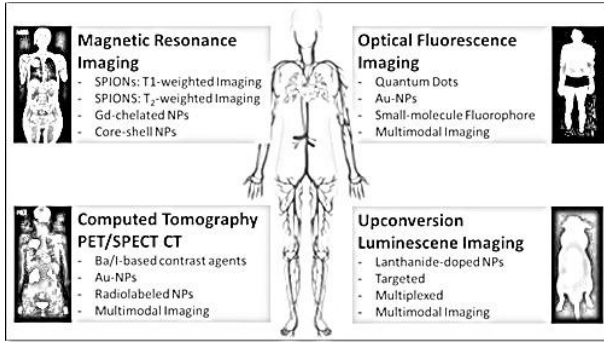
Nanoteknoloji, nanometre ölçeğinde meydana gelen olayların malzeme, yapı, cihaz ve sistemlerin tasarımı, karakterizasyonu, üretimi ve uygulamalarında kullanıldığı bilim ve mühendislik alanlarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Nanoteknoloji kavramı ilk olarak 1959 yılında fizikçi Richard Feynman'ın atom ve moleküler düzeylerde malzemeler yapma üzerine bir sunum yapmasıyla ortaya atılmıştır. Nanoteknoloji artık yirmi birinci yüzyılın en umut verici teknolojisi olarak kabul edilmektedir ve araştırmacılar bunu tıbbi araştırmalarda yeni bir teknik olarak görmektedir. Nanoteknoloji, son yıllarda nanoteknoloji araştırma ve geliştirme için artan kamu fonlamasıyla yeni bir üretkenlik çağını başlatacaktır (Roco, 2003; Gonzalez ve ark, 2013; Haleem ve ark, 2023).

İnsanoğlu, yüzlerce yıldır hastalık ve yaralanma ağrısını hafifletmek için mucizevi çözümler aramaktadır. Birçok araştırmacı, nanoteknolojinin tıptaki uygulamalarının bunu başarmada önemli olabileceğini düşünmektedir. Bu uygulamalar, moleküler düzeyde işlev gören tasarlanmış nanoaygıtlar ve nanoyapılar kullanarak tüm biyolojik insan sistemlerinin kapsamlı gözetimi, kontrolü, yaratılması, onarılması ve savunulmasını içermektedir. Nanoteknoloji, tıbbi araştırmaları kökten değiştirebilir ve yeni bir hastalık iyileştirme sektörü

yaratabilir (Moshed ve ark,2017; Fakruddin ve ark,2012; Klymchenko ve ark,2021; Haleem ve ark, 2023). Bilim ve teknoloji bugüne dek hastalık teşhisi, travmanın tedavisi ve önlenmesi, ağrı kesici ve moleküler aletler ve insan vücudunun moleküler anlaşılması yoluyla insan sağlığının korunması ve iyileştirilmesi için kullanılmıştır.

Nanoteknolojinin tıpta en güncel ticari kullanımı ilaç tedarikini hedeflemektir. Yeni etki biçimleri tanıtılabilir ve mevcut tıbbi bileşikler daha iyi hedeflenebilir ve daha fazla biyoyararlanım sağlanabilir. Nanoprobler, entegre duysal nanoelektronik sistemler ile ilaç dağıtımı ve hastalık hedefleme için çok işlevli kimyasal yapılar nanoteknolojideki uygulamalardır (Leucuta, 2010; Zhang ve Yeow, 2016; Rhee ve Wu, 2013; Haleem ve ark, 2023).

Mühendislik alanındaki eş zamanlı ilerleme, daha derinlemesine klinik bilgi sağlamak için iki modaliteden gelen bilgileri birleştiren pozitron emisyon tomografisi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT) veya PET/manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi çok modlu görüntüleme yöntemlerine yol açmıştır. Nanopartiküller, farklı belirteçlerin, yüzey ligandlarının işlevselleştirilmesi için bol miktarda yüzey alanı sağladıkları ve bölgeye özgü lokalizasyonu ve uyarılara yanıt veren davranışı kolaylaştırdıkları için bu tür yeni nesil çok modlu teknolojilerin öncüsüdür. Ayrıca, geçmişte kullanılan görüntüleme ajanlarının çoğu, fotoağartma veya zayıf kontrast üretimi gibi doğal sınırlamalardan muzdarip organik veya organo-metalik bileşikler olmuştur. Şekil 6'da gösterildiği gibi, klinik olarak ilgili görüntüleme modalitelerindeki bu sınırlamaları ele almak için klinik uygulama için birkaç sınıf inorganik nanopartikül geliştirilmiştir (Kim ve ark, 2018; Singh ve Amiji, 2022).

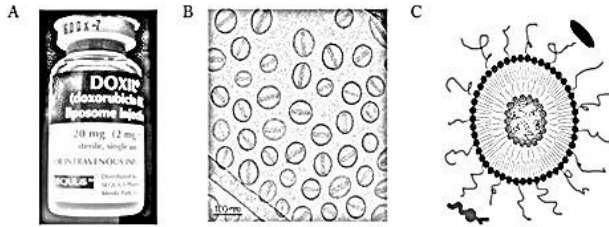


Şekil 6. Klinik kullanımda olan veya bu tür uygulamalar için potansiyel göstermiş olan önemli nanoteknoloji ürünleri: Dekstran kaplı demir oksit nanopartikülleri, manyetik rezonans görüntülemede kontrastı iyileştirmek için klinik kullanım için onaylanmıştır; ^{99m}Tc'nin çeşitli kolloidal türevleri ise SPECT görüntüleme için kontrast madde olarak kullanılmıştır. Öte yandan optik floresans ve yukarı dönüşümlü luminesans görüntüleme, ümit verici klinik öncesi veriler göstermektedir ve şu anda araştırılmaktadır (Singh ve Amiji, 2022).

Yaralı bir organa veya dokuya etkili bir tedavi edici maddenin iletilmesinin gösterilmesi, iyi bir ilaç taşıyıcısının temel gereksinimidir ve nano parçacıkların ayarlanabilirliği, onları yük taşıma araçları olarak çekici hale getirir. Çeşitli nano kompozit malzemeler, plazma dolaşım ömürlerini uzatmak veya kardiyovasküler hastalık modellerinde belirli bir hedefe ulaşmak için kullanılan ilaç taşıyıcıları olarak üretilmiş ve intraluminal olarak uygulanmıştır (Gupta ve ark, 2019; Wang ve ark, 2021). Lipozomların kullanımının avantajları, düşük immünogeniteleri ve kan-beyin bariyerini geçebilme yetenekleridir, bu sayede felç tedavisinde kullanılan ilaçların taşınmasında da kullanılabilirler (Bruch ve ark, 2019; Wang ve ark, 2021). Dezavantajları arasında, polimerlerle karşılaştırıldığında erken ilaç salınımına ve üretimin ölçeklendirilmesiyle ilişkili daha yüksek maliyetlere ve zorluklara neden olabilen uzun vadeli kararlılığın eksikliği yer almaktadır (Chandarana ve ark, 2018; Wang ve ark, 2021).

4. Nanotıp kavramı

Son yıllarda, nanoteknoloji; nanomedikal olarak tanımlanan tıp alanına, yaşam bilimlerinin yeni ve bağımsız bir alanı olarak giderek daha fazla uygulanmaktadır (Wagner ve ark, 2006; Moghimi ve ark, 2005; Wu ve ark, 2019). Nanomedikal, biyolojik engelleri aşma, hidrofobik ilaçları ve biyolojikleri etkili bir şekilde iletme ve hastalığın bölgelerini öncelikli olarak hedefleme potansiyel avantajlarına sahiptir (Howard, 2016; Moghimi ve ark, 2001; Wu ve ark, 2019). Ancak, geliştirmenin farklı aşamalarında çok sayıda zorluk ve engel nedeniyle, nispeten az sayıda nanopartikül tabanlı ilaç klinik kullanım için onaylanmıştır (Gaspar ve Duncan, 2009; Sanhai ve ark, 2008; Wu ve ark, 2019). FDA tarafından onaylanan ilk nano ilaç, 1995'teki Doxil®'dir (Şekil 7), bu ilaç dolaşım süresini uzatabilir ve PEG'lenmiş nano-lipozomların kullanımı nedeniyle RES'den kaçınır. Daha da önemlisi, doksorubisin, tümörde ilaç salınımına da izin veren bir transmembran amonyum sülfat gradyan yöntemi kullanılarak Doxil®'de yüksek ve kararlı bir şekilde uzaktan yüklenir (Barenholz, 2012; Wu ve ark, 2019).



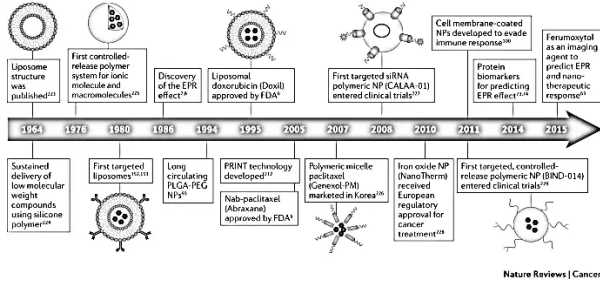
Şekil 7. FDA tarafından onaylanan ilk nano ilaç Doxil®. (A) Sequus Pharmaceuticals tarafından satılan Doxil® şişesi (1996'dan itibaren), (B) doksorubisin sülfat uzaktan yüklenen pegile edilmiş nano-lipozomlar olan ticari Doxil'in kriyo-TEM'leri, (C) sterik olarak stabilize edilmiş (PEG ile) bir lipozom, plazma opsonininin zarına yerleştirilmediğini göstermektedir (Barenholz, 2012; Wu ve ark, 2019).

Nanomedikal bilimi klinik öncesi kavram kanıtından klinikte terapötik değerinin gösterilmesine başarılı bir şekilde dönüştürmek hâlâ zorlu bir süreç olup, nanomühendislik ürünlerinin hastalara ulaştırılmasında en önemli bilimsel engeller olarak birkaç engel belirlenmiştir (Şekil 8).



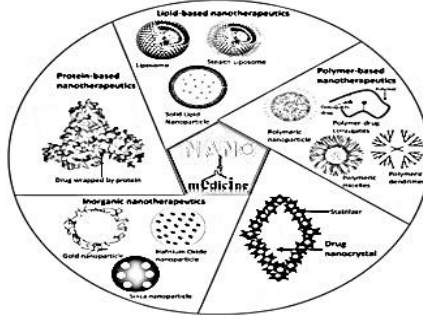
Şekil 8. Klinikte tanı ve tedavi amaçlı güvenli nanomedikal ürünlerinin zorlukları (Wu ve ark, 2019).

Kanser nanomedikal alanındaki muazzam ilerlemeyle birlikte (Şekil 9), önümüzde yatan zorluklar ve fırsatlar da fark edilmektedir. Her şeyden önce, tümörlerin karmaşıklığı ve heterojenliği, belirli bir nanoterapiden yararlanma olasılığı en yüksek olanları belirlemek için dikkatli hasta seçiminin gerekli olduğunu açıkça ortaya koymaktadır (Shi ve ark, 2017).



Şekil 9. EPR, geliştirilmiş geçirgenlik ve tutulma; FDA, ABD Gıda ve İlaç Dairesi; nab, albümine bağlı nanopartikül; NP, nanopartikül; PLGA-PEG, poli(d,l-laktik-ko-glikolik asit)-b-poli(etilen glikol); PRINT, ısılatmayan şablonda partikül replikasyonu; siRNA, küçük girişimci RNA (Shi ve ark, 2017).

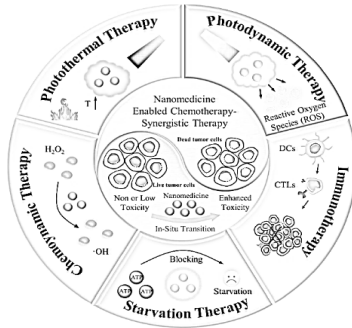
Nanoterapötikler, lipozomlar, polimerik nanomalzemeler, protein bazlı nanopartiküller (NP'ler), ilaç nanokristalleri ve inorganik NP'ler dahil olmak üzere formülasyonlarında kullanılan nanomalzemelere göre sınıflandırılmaktadır. Şekil 10, klinik kullanımda olan veya klinik denemelerde olan nanoterapötik platformları göstermektedir (Zhang ve ark, 2020).



Şekil 10. Klinik kullanımda nanoterapötik platformlar. (Polimer dendrimer görüntüsü (Menjoge ve ark, 2010; Zhang ve ark, 2020), Polimerik nanopartikül görüntüsü (Jayawardhana ve ark, 2019; Zhang ve ark, 2020), Lipozom ve Gizli Lipozom görüntüleri (Liu ve ark, 2015; Zhang ve ark, 2020).

5. Kanser Tedavisinde Nanotıp

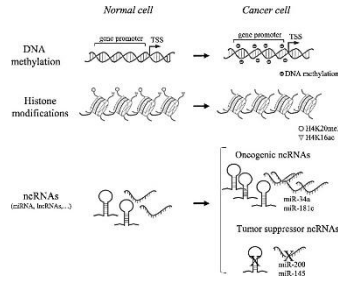
Geleneksel kemoterapi, çeşitli kanser türleri için kanser tedavilerinin önemli bir bileşenidir ve tedavi stratejisi, kanser hücrelerini öldürmek için toksik ilaçlar kullanmaktır (Gilman, 1963; Qin ve ark, 2017; Wei ve ark, 2021). Kanser tedavisinde büyük atılımlar olmasına rağmen, kanser dünya çapında önemli ve yaşamı tehdit eden bir hastalık olmaya devam etmektedir. Örneğin, 2018'de 18,1 milyon yeni kanser vakası ve 9,6 milyon kanser ölümü meydana gelmiştir (Bray ve ark, 2018; Wei ve ark, 2021). Şu anda, tümörde ilaçların düşük birikimi/tutulması, kansere karşı klinik kemoterapinin başarısızlığına yol açan bir faktör olarak kabul edilmektedir. Dahası, kemoterapi genellikle bir direnç fenotipini ifade eden çoklu ilaç direncine (MDR) neden olmakta ve kanser hücreleri, farklı yapılara ve moleküler benzerliklere sahip farklı ilaçlara dirençli hale gelmektedir (Qin ve ark, 2018; Wei ve ark, 2021). Bu nedenle, daha etkili ve daha basit kanser tedavi yöntemlerini keşfetmek ve geliştirmek önemli bir araştırma önemine ve klinik değere sahiptir. Son yıllarda, nanotaşıyıcı tabanlı ilaç taşıma sistemleri (NDDS'ler) (örneğin, polimerik miseller, lipozomlar ve organik/inorganik nanopartiküller) özel fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle kanser tedavilerinde önemli ilgi görmüştür (Majumder ve ark, 2019; Zhang ve ark, 2020; Wei ve ark, 2021). Burada, nanomedikal destekli kemoterapiyle sinerji yaratan multimodal kanser tedavilerindeki son gelişmelere odaklanmaktadır (Şekil 11) (Wu ve ark, 2022).



Şekil 11. Nanomedikal destekli kemoterapi ve türetilmiş sinerjik kanser tedavisinin özeti (Wu ve ark, 2022).

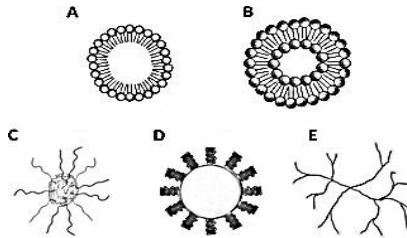
Tümör büyümesi ve metastaz, iyi huyludan kötü huyluya dönüşümde neoplazmaların temel bir adımı olan anjiyogeneze büyük ölçüde bağlıdır (Carmeliet ve Jain,2000; Yu ve ark, 2019). Anti-anjiyojenik tedavi, anahtar anjiyojenik aktivatörleri inhibe ederek tümör büyümesini durdurmak için etkili bir yol sağlamaktadır (Shojaei, 2012; Wang ve ark, 2018;Yu ve ark,2019).

Biyomedikal araştırmalar, kanserin çeşitli tümör oluşturunca faktörlerin etkisiyle ciddi hücrel büyüme düzenleme bozukluğundan kaynaklandığını ortaya koymaktadır. Son dönemde, cerrahi, kemoterapi (Gupta,1990; Pei ve ark, 2022), radyoterapi (Partl ve ark, 2018; Pei ve ark, 2022), hedefe yönelik tedavi (Allen, 2002; Pei ve ark, 2022), immünoterapi (Zhang ve ark,2018; Pei ve ark, 2022) ve hormonal tedavi (Batra ve ark, 2019; Pei ve ark, 2022) gibi farklı yöntemler kanser tedavisinde kullanılmaktadır (Pei ve ark, 2022). Kanser biyolojisinin karmaşıklığı, kanserin başlangıcını ve ilerlemesini yönlendiren genetik ve epigenetik anormalliklerin birbirleriyle etkileşimiyle açıklanabilir. Epigenetik değişikliklerin tümör oluşumundaki itici güç olarak önemi, özellikle tekrarlayan mutasyonların çok az olduğu veya hiç bulunmadığı, bunun yerine anormal epigenetik kalıplarla tanımlanan pediatrik kanserler, özellikle beyin tümörleri üzerine yapılan araştırmalarla açık bir şekilde ortaya konmuştur (Mack ve ark,2014; Feinberg ve ark, 2016; Roberti ve ark, 2019). Tümör oluşumu sürecinde epigenom, genom genelinde DNA metilasyonunun azalması, özellikle tümör baskılayıcı genlerin CpG promotör adalarında bölgesel hipermetilasyon (Baylin ve Jones, 2016; Esteller, 2008; Fernandez ve ark, 2012; Kanwal ve Gupta,2012; Roberti ve ark, 2019), histon modifikasyonlarında genel değişimler (Kanwal ve Gupta,2012; Fraga ve ark, 2005; Hosseini ve Minucci, 2018; Roberti ve ark, 2019) ve ncRNA'ların yer aldığı ağlardaki bozukluklar (Kanwal ve Gupta,2012; Esteller, 2011; Liz ve Esteller, 2015; Roberti ve ark, 2019) gibi çeşitli değişikliklere uğrar (Şekil 12).



Şekil 12. Kansere hücrelerindeki epigenetik değişikliklere örnekler. Tümör baskılayıcı genlerin promotörlerinin hipermetilasyonu, H4K20me3 ve H4K16ac'nin global kaybı ve sırasıyla onkogenleri ve tümör baskılayıcı genleri hedef alan miRNA'ların yukarı veya aşağı düzenlenmesi (Roberti ve ark, 2019).

Nanomedikal, biyomalzemeler, nanoteknoloji, biyomedikal ve farmasötik bilimi bir araya getirerek nanofarmasötikleri, görüntüleme için kullanılan nano cihazları ve teranostik uygulamaları kapsamaktadır (Eifler ve Thaxton, 2011; Spencer ve ark., 2015; Wagner ve ark., 2006; Wong ve ark., 2020; Gonzalez-Valdivieso ve ark, 2021). Biyomedikal nano cihazlar arasında lipozomlar, dendrimerler, polimer nanopartiküller, miseller, nanokristaller, metaller, diğer inorganik malzemeler ve proteinler yer almaktadır (Behzadi ve ark., 2017; Shi ve ark., 2017; Gonzalez-Valdivieso ve ark, 2021). Şekil 13, nanomedikalde kullanılan farklı yapıların örneklerini göstermektedir.



Şekil 13. Nanomedikalde kullanılan farklı nano yapıların şematik gösterimi . A: Lipit nanopartikülü; B: Lipozom ; C: Misel ; D: Altın nanopartikülü ; E: Dendrimer (Gonzalez-Valdivieso ve ark, 2021).

Meme kanseri tedavisinde kullanılan en önemli ilaç, kalp yetmezliğine de neden olduğu bilinen doksorubisindir (Tacar ve ark, 2013; Chatterjee ve ark, 2010; Wu ve ark, 2017). Doxil, tümör büyüme hızını baskılar ve hayatta kalma oranını artırır (Vail ve ark, 2004; Wu ve ark, 2017). Abraxane, nanopartikül albümin bağlı paklitaksel veya nab-paklitaksel olarak da bilinir (Minckwitz ve ark, 2013; Wu ve ark, 2017). Genel olarak Abraxane, meme kanseri tedavisinde solvent bazlı paklitaksele kıyasla eşdeğer veya daha üstün bir etkinlik

göstermiştir ve Doxil gibi, standart kemoterapi veya hedefli tedavi ile güvenli bir şekilde birleştirilebilir (Wu ve ark, 2017).

Akciğer kanserinin tedavisinde ilk kez nanomedikal bir yaklaşım, 2012 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan albümin bağlı paklitaksel, yani nab-paklitaksel (Abraxane) oldu. Bu tedavi, ileri veya metastatik non küçük hücreli akciğer kanseri (NSCLC) hastalarında kombinasyon tedavisi olarak kullanılmak üzere onaylanmıştır. O tarihten bu yana, nab-paklitakselin NSCLC ve küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) üzerindeki etkilerini değerlendiren birçok klinik çalışma gerçekleştirilmiştir (Grilley-Olson ve ark, 2015; Lammers ve ark, 2015; Langer ve ark, 2015; Bölükbas ve Meiners, 2015). Hepatosit karsinomu (HCC), primer karaciğer kanserinin en yaygın formudur ve dünya genelinde beşinci en sık rastlanan kanser türü olarak dikkat çekmektedir (Wong ve ark, 2018; Bakrania ve ark, 2022).

Nanomedikallerin başlıca avantajlarına bakılacak olursa; nanoölçekli sensörler, hastalık teşhisinde daha hızlı ve doğru sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve nanosensörler gibi görüntüleme alanındaki ilerlemeler, son derece düşük seviyelerde bile biyobelirteçlerin tespitine büyük katkı sağlamaktadır. Bu gelişmeler, birçok hastalığın erken teşhis edilmesine yardımcı olarak, tedavi sürecinin başarısını artırmaktadır (Thwala ve ark, 2023; Bose, 2024). Bunun yanı sıra nano ölçekli bir ilaç dağıtım sistemi, sağlıklı hücrelerin zarar görmesini önleyerek kanser hücrelerini özel olarak hedefleyebilir. Bu yaklaşım, yan etkilerin azaltılmasına ve tedavi etkinliğinin artırılmasına yardımcı olur. Ayrıca, nano bazlı ilaç dağıtım sistemlerinin kullanımı, ilaçların çözünürlüğünü, kararlılığını ve biyoyararlanımını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Nanopartiküller, kötü huylu tümör hücreleri gibi belirli hücre veya dokuları hedef alacak şekilde tasarlanabilir ve bu hedeflenen bölgelere ulaştıklarında ilaçları etkili bir şekilde iletebilirler (Yusuf ve ark, 2023; Bose, 2024).

Ancak nanomedikallerin kullanımıyla ilgili bazı önemli dezavantajlar ve riskler de vardır. Yeni formüle edilen nanomedikallerin, insanlarda tanı veya tedavi amaçlarıyla kullanılabilmesi için düzenleyici onay süreçlerinden titizlikle geçmek zorundadır. Bu düzenleyici politikalar, yeni nanomedikallerin geliştirilmesini ve uygulanmasını geciktirebilmektedir (Thapa ve Kim, 2023; Bose, 2024). Aynı zamanda nanopartiküllerin yüksek üretim maliyeti, bulunabilirliklerini sınırlayabilmektedir (Bose, 2024).

SONUÇ

Kanserin temel bir enerji metabolizması hastalığı olduğu hipotezi desteklenmektedir. Kanserin tedavisi karmaşık bir süreçtir ve dünya genelinde doktorlar ve bilim insanları bu alanda çeşitli yöntemler geliştirmektedir. Nanomedikal araştırmaları, kanser tedavisinde umut verici bir yaklaşım olarak öne çıkmakta; nanomedikallerin küçük boyutları, yüksek biyoyararlanımları ve toksik etkileri azaltma potansiyeli, ekonomik avantajlar sağlamaktadır. Ancak, nanocihazların klinik onaya dönüşüm süreçlerinde zorluklar bulunmaktadır. Buna rağmen bu cihazların potansiyeli umut vericidir ve yeni tedavi yöntemleri için sürekli araştırmayı gerektirmektedir.

Kaynaklar

- Abdelaziz, H. M., Gaber, M., Abd-Elwakil, M. M., Mabrouk, M. T., Elgohary, M. M., Kamel, N. M., . . . Elzoghby, A. O. (2017). Inhalable particulate drug delivery systems for lung cancer therapy: Nanoparticles, microparticles, nanocomposites and nanoaggregates. *Journal of Controlled Release*, 269, 374–392. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.036>
- Aizawa, K., Liu, C., Tang, S., Veeramachaneni, S., Hu, K., Smith, D. E., & Wang, X. (2016). Tobacco carcinogen induces both lung cancer and non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinomas in ferrets which can be attenuated by lycopene supplementation. *International Journal of Cancer*, 139(5), 1171–1181. <https://doi.org/10.1002/ijc.30161>
- Allen, T. M. (2002). Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy. *Nature Reviews. Cancer*, 2(10), 750–763. <https://doi.org/10.1038/nrc903>
- Alzahrani, S., Doghaither, H. A., & Al-Ghafari, A. (2021). General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review). *Molecular and Clinical Oncology*, 15(6). <https://doi.org/10.3892/mco.2021.2433>
- Amoêdo, N. D., Valencia, J. P., Rodrigues, M. F., Galina, A., & Rumjanek, F. D. (2013). How does the metabolism of tumour cells differ from that of normal cells. *Bioscience Reports*, 33(6). <https://doi.org/10.1042/bsr20130066>
- Anand, P., Kunnumakara, A. B., Sundaram, C., Harikumar, K. B., Tharakan, S. T., Lai, O. S., . . . Aggarwal, B. B. (2008). Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharmaceutical Research*, 25(9), 2097–2116. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9661-9>
- Bailar, J. C., & Gornik, H. L. (1997). Cancer undefeated. *New England Journal of Medicine*, 336(22), 1569–1574. <https://doi.org/10.1056/nejm199705293362206>
- Bakrania, A., Zheng, G., & Bhat, M. (2021). Nanomedicine in hepatocellular carcinoma: a new frontier in targeted cancer treatment. *Pharmaceutics*, 14(1), 41. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010041>
- Barenholz, Y. (2012). Doxil® — The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. *Journal of Controlled Release*, 160(2), 117–134. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020>
- Barzaman, K., Karami, J., Zarei, Z., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M. H., Moradi-Kalbolandi, S., . . . Farahmand, L. (2020). Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International Immunopharmacology*, 84, 106535. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106535>
- Batra, H., Pawar, S., & Bahl, D. (2018). Curcumin in combination with anti-cancer drugs: A nanomedicine review. *Pharmacological Research* 139, 91–105. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.005>

- Baylin, S. B., & Jones, P. A. (2016). Epigenetic determinants of cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(9), a019505. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019505>
- Behzadi, S., Serpooshan, V., Tao, W., Hamaly, M. A., Alkawareek, M. Y., Dreaden, E. C., . . . Mahmoudi, M. (2017). Cellular uptake of nanoparticles: journey inside the cell. *Chemical Society Reviews*, 46(14), 4218–4244. <https://doi.org/10.1039/c6cs00636a>
- Blackadar, C. B. (2016). Historical review of the causes of cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 7(1), 54. <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i1.54>
- Bose, P. (2024, March 12). Nanomedicine: Advantages and Disadvantages. *AZoNano*. Retrieved on December 21, 2024 from <https://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=6707>
- Boyages, J. (2017). Radiation therapy and early breast cancer: current controversies. *The Medical Journal of Australia*, 207(5), 216–222. <https://doi.org/10.5694/mja16.01020>
- Bölükbas, D. A., & Meiners, S. (2015). Lung cancer nanomedicine: Potentials and pitfalls. *Nanomedicine*, 10(21), 3203–3212. <https://doi.org/10.2217/nnm.15.155>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA a Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Bruch, G. E., Fernandes, L. F., Bassi, B. L., Alves, M. T. R., Pereira, I. O., Frézard, F., & Massensini, A. R. (2019). Liposomes for drug delivery in stroke. *Brain Research Bulletin*, 152, 246–256. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.07.015>
- Burguin, A., Diorio, C., & Durocher, F. (2021). Breast cancer treatments: updates and new challenges. *Journal of Personalized Medicine*, 11(8), 808. <https://doi.org/10.3390/jpm11080808>
- Carmeliet, P., & Jain, R. K. (2000). Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 407(6801), 249–257. <https://doi.org/10.1038/35025220>
- Chandarana, M., Curtis, A., & Hoskins, C. (2018). The use of nanotechnology in cardiovascular disease. *Applied Nanoscience*, 8(7), 1607–1619. <https://doi.org/10.1007/s13204-018-0856-z>
- Chatterjee, K., Zhang, J., Honbo, N., & Karliner, J. S. (2009). Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology*, 115(2), 155–162. <https://doi.org/10.1159/000265166>

- Chen, E. I. (2012). Mitochondrial dysfunction and cancer metastasis. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 44(6), 619–622. <https://doi.org/10.1007/s10863-012-9465-9>
- Chen, F., Cole, P., & Bina, W. F. (2007). Time trend and geographic patterns of lung adenocarcinoma in the United States, 1973–2002. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16(12), 2724–2729. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-07-0455>
- Cooper, G. M. (2000). *The cell: A molecular approach* (2nd ed). Washington, D.C. Sunderland, Mass: ASM Press.
- Curi, R., Newsholme, P., Procopio, J., Lagranha, C., Gorjão, R., & Pithon-Curi, T. C. (2007). Glutamine, gene expression, and cell function. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 12, 344–357. <https://doi.org/10.2741/2068>
- Doll, R., & Peto, R. (1981). The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *Journal of the National Cancer Institute*, 66(6), 1191–1308.
- Eifler, A. C., & Thaxton, C. S. (2011). Nanoparticle therapeutics: FDA approval, clinical trials, regulatory pathways, and case study. *Methods in Molecular Biology*, 325–338. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-052-2_21
- Esteller, M. (2008). Epigenetics in cancer. *New England Journal of Medicine*, 358(11), 1148–1159. <https://doi.org/10.1056/nejmra072067>
- Esteller, M. (2011). Non-coding RNAs in human disease. *Nature Reviews Genetics*, 12(12), 861–874. <https://doi.org/10.1038/nrg3074>
- Fakruddin, M., Hossain, Z., & Afroz, H. (2012). Prospects and applications of nanobiotechnology: a medical perspective. *Journal of Nanobiotechnology*, 10(1), 31. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-10-31>
- Feinberg, A. P., Koldobskiy, M. A., & Göndör, A. (2016). Epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression. *Nature Reviews Genetics*, 17(5), 284–299. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.13>
- Ferlay, J., Shin, H., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*, 127(12), 2893–2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>
- Fernandez, A. F., Assenov, Y., Martin-Subero, J. I., Balint, B., Siebert, R., Taniguchi, H., . . . Esteller, M. (2012). A DNA methylation fingerprint of 1628 human samples. *Genome Research*, 22(2), 407–419. <https://doi.org/10.1101/gr.119867.110>
- Forde, P. M., Spicer, J., Lu, S., Provencio, M., Mitsudomi, T., Awad, M. M., . . . Girard, N. (2022). Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in

- Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 386(21), 1973–1985. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2202170>
- Forner, A., Llovet, J. M., & Bruix, J. (2012). Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*, 379(9822), 1245–1255. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61347-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61347-0)
- Fraga, M. F., Ballestar, E., Villar-Garea, A., Boix-Chornet, M., Espada, J., Schotta, G., . . . Esteller, M. (2005). Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer. *Nature Genetics*, 37(4), 391–400. <https://doi.org/10.1038/ng1531>
- Fu, J., & Wang, H. (2018). Precision diagnosis and treatment of liver cancer in China. *Cancer letters*, 412, 283–288. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.10.008>
- Gaspar, R., & Duncan, R. (2009). Polymeric carriers: Preclinical safety and the regulatory implications for design and development of polymer therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61(13), 1220–1231. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.06.003>
- Gebo, K. A., Chander, G., Jenckes, M. W., Ghanem, K. G., Herlong, F. H., Torbenson, M. S., . . . Bass, E. B. (2002). Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: A systematic review. *Hepatology*, 36(Supplement 1), S84–S92. <https://doi.org/10.1002/hep.1840360711>
- Gilman, A. (1963). The initial clinical trial of nitrogen mustard. *The American Journal of Surgery*, 105(5), 574–578. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(63\)90232-0](https://doi.org/10.1016/0002-9610(63)90232-0)
- Gonzalez, L., Loza, R. J., Han, K., Sunoqrot, S., Cunningham, C., Purta, P., . . . Chang, J. (2013). Nanotechnology in Corneal Neovascularization Therapy—A review. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 29(2), 124–134. <https://doi.org/10.1089/jop.2012.0158>
- Gonzalez-Valdivieso, J., Girotti, A., Schneider, J., & Arias, F. J. (2021a). Advanced nanomedicine and cancer: Challenges and opportunities in clinical translation. *International Journal of Pharmaceutics*, 599, 120438. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120438>
- Grilley-Olson, J. E., Keedy, V. L., Sandler, A., Moore, D. T., Socinski, M. A., & Stinchcombe, T. E. (2015). A randomized phase II study of carboplatin with weekly or Every-3-Week nanoparticle Albumin-Bound paclitaxel (Abraxane) in patients with Extensive-Stage small cell lung cancer. *The Oncologist*, 20(2), 105–106. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0327>
- Grubbé, E. H. (1933). Priority in the therapeutic use of x-rays. *Radiology*, 21(2), 156–162. <https://doi.org/10.1148/21.2.156>

- Gupta, P. K. (1990). Drug targeting in cancer Chemotherapy: A Clinical perspective. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(11), 949–962. <https://doi.org/10.1002/jps.2600791102>
- Gupta, P., Garcia, E., Sarkar, A., Kapoor, S., Rafiq, K., Chand, H. S., & Jayant, R. D. (2018). Nanoparticle based treatment for cardiovascular diseases. *Cardiovascular & Haematological Disorders - Drug Targets*, 19(1), 33–44. <https://doi.org/10.2174/1871529x18666180508113253>
- Haleem, A., Javaid, M., Singh, R. P., Rab, S., & Suman, R. (2023). Applications of nanotechnology in medical field: a brief review. *Global Health Journal*, 7(2), 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.glohj.2023.02.008>
- Hinshaw, D. C., & Shevde, L. A. (2019a). The tumor microenvironment innately modulates cancer progression. *Cancer Research*, 79(18), 4557–4566. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-3962>
- Horeweg, N., Scholten, E. T., De Jong, P. A., Van Der Aalst, C. M., Weenink, C., Lammers, J. J., . . . De Koning, H. J. (2014). Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *The Lancet Oncology*, 15(12), 1342–1350. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70387-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70387-0)
- Hosseini, A., & Minucci, S. (2018). Alterations of Histone modifications in cancer. In Elsevier eBooks (pp. 141–217). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-812215-0.00006-6>
- Howard, K. A. (2016). Nanomedicine: working towards defining the field. In *Advances in delivery science and technology* (pp. 1–12). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3634-2_1
- Idikio, H. A. (2011). Human Cancer Classification: A systems biology- based model integrating morphology, cancer stem cells, proteomics, and genomics. *Journal of Cancer*, 2, 107–115. <https://doi.org/10.7150/jca.2.107>
- Jayawardhana, A. M. D. S., Qiu, Z., Kempf, S., Wang, H., Miterko, M., Bowers, D. J., & Zheng, Y. (2019). Dual-action organoplatinum polymeric nanoparticles overcoming drug resistance in ovarian cancer. *Dalton Transactions*, 48(33), 12451–12458. <https://doi.org/10.1039/c9dt01683j>
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA a Cancer Journal for Clinicians*, 61(2), 69–90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
- Kanwal, R., & Gupta, S. (2012). Epigenetic modifications in cancer. *Clinical Genetics*, 81(4), 303–311. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01809.x>
- Kim, B. Y., Rutka, J. T., & Chan, W. C. (2010). Nanomedicine. *New England Journal of Medicine*, 363(25), 2434–2443. <https://doi.org/10.1056/nejmra0912273>

- Kim, D., Kim, J., Park, Y. I., Lee, N., & Hyeon, T. (2018). Recent development of inorganic nanoparticles for biomedical imaging. *ACS Central Science*, 4(3), 324–336. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00574>
- Klymchenko, A. S., Liu, F., Collot, M., & Anton, N. (2020). Dye-Loaded nanoemulsions: biomimetic fluorescent nanocarriers for bioimaging and nanomedicine. *Advanced Healthcare Materials*, 10(1). <https://doi.org/10.1002/adhm.202001289>
- Lammers, P. E., Lu, B., Horn, L., Shyr, Y., & Keedy, V. (2015). Nab-Paclitaxel in combination with weekly carboplatin with concurrent radiotherapy in stage III Non-Small cell lung cancer. *The Oncologist*, 20(5), 491–492. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0030>
- Langer, C. J., Hirsh, V., Ko, A., Renschler, M. F., & Socinski, M. A. (2014). Weekly NAb-Paclitaxel in combination with Carboplatin as First-Line therapy in patients with Advanced Non–Small-Cell lung cancer: Analysis of Safety and Efficacy in patients with renal impairment. *Clinical Lung Cancer*, 16(2), 112–120. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.09.003>
- Langer, R., & Weissleder, R. (2015). Nanotechnology. *JAMA*, 313(2), 135. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16315>
- Lehmann, B. D., Bauer, J. A., Chen, X., Sanders, M. E., Chakravarthy, A. B., Shyr, Y., & Pietersen, J. A. (2011). Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *Journal of Clinical Investigation*, 121(7), 2750–2767. <https://doi.org/10.1172/jci45014>
- Lemjabbar-Alaoui, H., Hassan, O. U., Yang, Y., & Buchanan, P. (2015). Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1856(2), 189–210. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.08.002>
- Leucuta, S. E. (2010). Nanotechnology for delivery of drugs and biomedical applications. *Current Clinical Pharmacology*, 5(4), 257–280. <https://doi.org/10.2174/157488410793352003>
- Li, Y., Yan, B., & He, S. (2023). Advances and challenges in the treatment of lung cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 169, 115891. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115891>
- Liedtke, C., Mazouni, C., Hess, K. R., André, F., Tordai, A., Mejia, J. A., . . . Pusztai, L. (2008). Response to neoadjuvant therapy and Long-Term survival in patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(8), 1275–1281. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.14.4147>
- Liu, C., Chen, K., & Chen, P. (2015). Treatment of liver cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(9), a021535. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021535>

- Liu, Y., Li, J., & Lu, Y. (2015). Enzyme therapeutics for systemic detoxification. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 90, 24–39. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.05.005>
- Liz, J., & Esteller, M. (2015). lncRNAs and microRNAs with a role in cancer development. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*, 1859(1), 169–176. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2015.06.015>
- Lobatto, M. E., Fuster, V., Fayad, Z. A., & Mulder, W. J. M. (2011). Erratum: Perspectives and opportunities for nanomedicine in the management of atherosclerosis. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(12), 963. <https://doi.org/10.1038/nrd3614>
- Lobo, N. A., Shimono, Y., Qian, D., & Clarke, M. F. (2007). The Biology of Cancer stem cells. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 23(1), 675–699. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104154>
- Ma, R., Chen, J., Liang, Y., Lin, S., Zhu, L., Liang, X., & Cai, X. (2017). Sorafenib: A potential therapeutic drug for hepatic fibrosis and its outcomes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 88, 459–468. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.107>
- Mack, S. C., Witt, H., Piro, R. M., Gu, L., Zuyderduyn, S., Stütz, A. M., . . . Taylor, M. D. (2014). Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy. *Nature*, 506(7489), 445–450. <https://doi.org/10.1038/nature13108>
- Majumder, J., Taratula, O., & Minko, T. (2019). Nanocarrier-based systems for targeted and site specific therapeutic delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 144, 57–77. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.07.010>
- Makhoul, I., Atiq, M., Alwbari, A., & Kieber-Emmons, T. (2018). Breast cancer immunotherapy: an update. *Breast Cancer Basic and Clinical Research*, 12. <https://doi.org/10.1177/1178223418774802>
- Man, S., Luo, C., Yan, M., Zhao, G., Ma, L., & Gao, W. (2021). Treatment for liver cancer: From sorafenib to natural products. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 224, 113690. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113690>
- Marengo, A., Rosso, C., & Bugianesi, E. (2015). Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. *Annual Review of Medicine*, 67(1), 103–117. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-090514-013832>
- Marrero, J. A., Romano, P. R., Nikolaeva, O., Steel, L., Mehta, A., Fimmel, C. J., . . . Block, T. M. (2005). GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 43(6), 1007–1012. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.05.028>

- Menjoge, A. R., Kannan, R. M., & Tomalia, D. A. (2010). Dendrimer-based drug and imaging conjugates: design considerations for nanomedical applications. *Drug Discovery Today*, 15(5–6), 171–185. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.01.009>
- Min, Y., Caster, J. M., Eblan, M. J., & Wang, A. Z. (2015). Clinical translation of nanomedicine. *Chemical Reviews*, 115(19), 11147–11190. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00116>
- Mishra, S. (2016). Nanotechnology in medicine. *Indian Heart Journal*, 68(3), 437–439. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2016.05.003>
- Moghimi, S. M., Hunter, A. C., & Murray, J. C. (2001). Long-Circulating and Target-Specific nanoparticles: Theory to practice. *Pharmacological Reviews*, 53(2), 283–318. [https://doi.org/10.1016/s0031-6997\(24\)01494-7](https://doi.org/10.1016/s0031-6997(24)01494-7)
- Moghimi, S. M., Hunter, A. C., & Murray, J. C. (2005). Nanomedicine: current status and future prospects. *The FASEB Journal*, 19(3), 311–330. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2747rev>
- Morisco, F., Guarino, M., Valvano, M. R., Auriemma, F., Farinati, F., Giannini, E. G., . . . Trevisani, F. (2018). Metabolic disorders across hepatocellular carcinoma in Italy. *Liver International*, 38(11), 2028–2039. <https://doi.org/10.1111/liv.13877>
- Moshed, A. M. A., Sarkar, M. K. I., & Khaleque, M. A. (2017). The Application of Nanotechnology in Medical Sciences: New horizon of treatment. *American Journal of Biomedical Sciences*, 1–14. <https://doi.org/10.5099/aj170100001>
- Nabholtz, J., & Gligorov, J. (2005). The role of taxanes in the treatment of breast cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 6(7), 1073–1094. <https://doi.org/10.1517/14656566.6.7.1073>
- Nagarajan, D., & McArdle, S. (2018). Immune landscape of breast cancers. *Biomedicines*, 6(1), 20. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6010020>
- Nofech-Mozes, S., Trudeau, M., Kahn, H. K., Dent, R., Rawlinson, E., Sun, P., . . . Hanna, W. M. (2009). Patterns of recurrence in the basal and non-basal subtypes of triple-negative breast cancers. *Breast Cancer Research and Treatment*, 118(1), 131–137. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0295-8>
- Nooreldeen, R., & Bach, H. (2021). Current and future development in lung cancer diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8661. <https://doi.org/10.3390/ijms22168661>
- Pai, K. R., Chaudhary, S., Devkar, R., Bhare, D., & Setty, M. (2015). Selective cytotoxicity and pro-apoptotic activity of stem bark of *Wrightia tinctoria* (Roxb.) R. Br. in cancerous cells. *Pharmacognosy Magazine*, 11(44), 481. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.168976>

- Partl, R., Regitnig, P., Tauber, G., Pötscher, M., Bjelic-Radisic, V., & Kapp, K. S. (2018). Radiation-induced morphea—a rare but severe late effect of adjuvant breast irradiation. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 194(11), 1060–1065. <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1336-9>
- Pei, Z., Chen, S., Ding, L., Liu, J., Cui, X., Li, F., & Qiu, F. (2022). Current perspectives and trend of nanomedicine in cancer: A review and bibliometric analysis. *Journal of Controlled Release*, 352, 211–241. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.10.023>
- Pelaz, B., Alexiou, C., Alvarez-Puebla, R. A., Alves, F., Andrews, A. M., Ashraf, S., . . . Parak, W. J. (2017). Diverse applications of nanomedicine. *ACS Nano*, 11(3), 2313–2381. <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b06040>
- Pelicano, H., Martin, D. S., Xu, R., & Huang, P. (2006). Glycolysis inhibition for anticancer treatment. *Oncogene*, 25(34), 4633–4646. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209597>
- Penel, N., Adenis, A., & Bocci, G. (2011). Cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy: After 10 years of experience, where do we stand and where are we going? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 82(1), 40–50. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2011.04.009>
- Poon, D., Anderson, B. O., Chen, L., Tanaka, K., Lau, W. Y., Van Cutsem, E., . . . Koo, W. H. (2009). Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *The Lancet Oncology*, 10(11), 1111–1118. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70241-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70241-4)
- Qin, S., Cheng, Y., Lei, Q., Zhang, A., & Zhang, X. (2018). Combinational strategy for high-performance cancer chemotherapy. *Biomaterials*, 171, 178–197. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.04.027>
- Qin, S., Zhang, A., Cheng, S., Rong, L., & Zhang, X. (2016). Drug self-delivery systems for cancer therapy. *Biomaterials*, 112, 234–247. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.10.016>
- Rhee, J., & Wu, J. C. (2011). Advances in nanotechnology for the management of coronary artery disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 23(2), 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.08.009>
- Roberti, A., Valdes, A. F., Torrecillas, R., Fraga, M. F., & Fernandez, A. F. (2019). Epigenetics in cancer therapy and nanomedicine. *Clinical Epigenetics*, 11(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0675-4>
- Roco, M. C. (2003). Nanotechnology: convergence with modern biology and medicine. *Current Opinion in Biotechnology*, 14(3), 337–346. [https://doi.org/10.1016/s0958-1669\(03\)00068-5](https://doi.org/10.1016/s0958-1669(03)00068-5)

- Sanhai, W. R., Sakamoto, J. H., Canady, R., & Ferrari, M. (2008). Seven challenges for nanomedicine. *Nature Nanotechnology*, 3(5), 242–244. <https://doi.org/10.1038/nnano.2008.114>
- Sarkar, S., Horn, G., Moulton, K., Oza, A., Byler, S., Kokolus, S., & Longacre, M. (2013). Cancer Development, Progression, and therapy: An Epigenetic overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(10), 21087–21113. <https://doi.org/10.3390/ijms141021087>
- Schnitt, S. J., Moran, M. S., & Giuliano, A. E. (2020). Lumpectomy Margins for Invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ: Current guideline recommendations, their implications, and impact. *Journal of Clinical Oncology*, 38(20), 2240–2245. <https://doi.org/10.1200/jco.19.03213>
- Seyfried, T. N., & Shelton, L. M. (2010). Cancer as a metabolic disease. *Nutrition & Metabolism*, 7(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-7>
- Shackleton, M. (2010). Normal stem cells and cancer stem cells: similar and different. *Seminars in Cancer Biology*, 20(2), 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2010.04.002>
- Shao, K., Singha, S., Clemente-Casares, X., Tsai, S., Yang, Y., & Santamaria, P. (2014). Nanoparticle-Based immunotherapy for cancer. *ACS Nano*, 9(1), 16–30. <https://doi.org/10.1021/nn5062029>
- Shenghui, H., Nakada, D., & Morrison, S. J. (2009). Mechanisms of stem cell Self-Renewal. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 25(1), 377–406. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.042308.113248>
- Shi, J., Kantoff, P. W., Wooster, R., & Farokhzad, O. C. (2017). Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature Reviews. Cancer*, 17(1), 20–37. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.108>
- Shojaei, F. (2012). Anti-angiogenesis therapy in cancer: Current challenges and future perspectives. *Cancer Letters*, 320(2), 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.03.008>
- Singh, A., & Amiji, M. M. (2022). Application of nanotechnology in medical diagnosis and imaging. *Current Opinion in Biotechnology*, 74, 241–246. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.12.011>
- Spencer, D. S., Puranik, A. S., & Peppas, N. A. (2015). Intelligent nanoparticles for advanced drug delivery in cancer treatment. *Current Opinion in Chemical Engineering*, 7, 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.coche.2014.12.003>
- Tacar, O., Srimornsak, P., & Dass, C. R. (2012). Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65(2), 157–170. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01567.x>

- Thapa, R. K., & Kim, J. O. (2022). Nanomedicine-based commercial formulations: current developments and future prospects. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 53(1), 19–33. <https://doi.org/10.1007/s40005-022-00607-6>
- Thwala, L. N., Ndlovu, S. C., Mpofu, K. T., Lugongolo, M. Y., & Mthunzi-Kufa, P. (2023). Nanotechnology-Based Diagnostics for diseases Prevalent in developing countries: Current advances in Point-of-Care Tests. *Nanomaterials*, 13(7), 1247. <https://doi.org/10.3390/nano13071247>
- Vail, D. M., Amantea, M. A., Colbern, G. T., Martin, F. J., Hilger, R. A., & Working, P. K. (2004). Pegylated liposomal doxorubicin: Proof of principle using preclinical animal models and pharmacokinetic studies. *Seminars in Oncology*, 31, 16–35. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2004.08.002>
- Von Minckwitz, G., Martin, M., Wilson, G., Alba, E., Schmidt, M., Biganzoli, L., & Awada, A. (2012). Optimizing taxane use in MBC in the emerging era of targeted chemotherapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 85(3), 315–331. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.09.009>
- Wagner, V., Dullaart, A., Bock, A., & Zweek, A. (2006). The emerging nanomedicine landscape. *Nature Biotechnology*, 24(10), 1211–1217. <https://doi.org/10.1038/nbt1006-1211>
- Wang, J., Sun, X., Ma, Q., Fu, G., Cong, L., Zhang, H., . . . Liu, P. (2018). Metformin's antitumour and anti-angiogenic activities are mediated by skewing macrophage polarization. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22(8), 3825–3836. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13655>
- Wang, W., Hao, Y., Liu, Y., Li, R., Huang, D., & Pan, Y. (2020). Nanomedicine in lung cancer: Current states of overcoming drug resistance and improving cancer immunotherapy. *Wiley Interdisciplinary Reviews Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 13(1). <https://doi.org/10.1002/wnan.1654>
- Wei, G., Wang, Y., Yang, G., Wang, Y., & Ju, R. (2021). Recent progress in nanomedicine for enhanced cancer chemotherapy. *Theranostics* 11(13), 6370–6392. <https://doi.org/10.7150/thno.57828>
- WHO, 2020. <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers> (accessed December 5 2020).
- Wong, C., Tsang, F. H., & Ng, I. O. (2018). Non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma: molecular functions and pathological implications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(3), 137–151. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.169>
- Wong, X. Y., Sena-Torralba, A., Álvarez-Diduk, R., Muthoosamy, K., & Merkoçi, A. (2020). Nanomaterials for nanotheranostics: Tuning their properties according to disease needs. *ACS Nano*, 14(3), 2585–2627. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b08133>

- Wu, D., Si, M., Xue, H., & Wong, H. L. (2017). Nanomedicine applications in the treatment of breast cancer: current state of the art. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 12, 5879–5892. <https://doi.org/10.2147/ijn.s123437>
- Wu, L., Wang, D., & Li, Z. (2019). Grand challenges in nanomedicine. *Materials Science and Engineering C*, 106, 110302. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110302>
- Wu, W., Pu, Y., & Shi, J. (2022). Nanomedicine-enabled chemotherapy-based synergetic cancer treatments. *Journal of Nanobiotechnology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01181-z>
- Yu, S., Chen, Z., Zeng, X., Chen, X., & Gu, Z. (2019). Advances in nanomedicine for cancer starvation therapy. *Theranostics*, 9(26), 8026–8047. <https://doi.org/10.7150/thno.38261>
- Yusuf, A., Almotairy, A. R. Z., Henidi, H., Alshehri, O. Y., & Aldughaim, M. S. (2023). Nanoparticles as Drug delivery systems: A review of the implication of nanoparticles' physicochemical properties on responses in biological systems. *Polymers*, 15(7), 1596. <https://doi.org/10.3390/polym15071596>
- Zhang, C., Yan, L., Wang, X., Zhu, S., Chen, C., Gu, Z., & Zhao, Y. (2020). Progress, challenges, and future of nanomedicine *Nano Today*, 35, 101008. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.101008>
- Zhang, M., & Yeow, J. T. (2016). Nanotechnology-Based Terahertz Biological Sensing: A review of its current state and things to come. *IEEE Nanotechnology Magazine*, 10(3), 30–38. <https://doi.org/10.1109/mnano.2016.2572244>
- Zhang, X., Wu, F., Men, K., Huang, R., Zhou, B., Zhang, R., . . . Yang, L. (2018). Modified FE₃O₄ magnetic nanoparticle delivery of CPG inhibits tumor growth and spontaneous pulmonary metastases to enhance immunotherapy. *Nanoscale Research Letters*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2661-8>
- Zhu, X., Tang, Z., & Sun, H. (2020). Targeting angiogenesis for liver cancer: Past, present, and future. *Genes & Diseases*, 7(3), 328–335. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.03.010>