DOI: 10.5281/zenodo.23404752

# FEN BİLİMLERİ VE MATEMATİK ALANINDA GÜNCEL GELİŞMELER VE TEMATİK İNCELEMELER

Editör

Prof. Dr. Mustafa Dede

**İmtiyaz Sahibi**
Platanus Publishing®

**Editör**

Prof. Dr. Mustafa Dede

**Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya**
Platanus Yayın Grubu

**Birinci Basım**
Ekim, 2026

**Yayımcı Sertifika No**
45813

**ISBN**

978-625-8513-78-3

**©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:** platanuskitap@gmail.com



Platanus Publishing®

# İÇİNDEKİLER

***BÖLÜM 1..... 7***

**Fitoterapi: Geleneksel Bilgiden Kanıta Dayalı Bitkisel Tedaviye**
Hasan Akan

***BÖLÜM 2..... 19***

**Bazı Butirik Asit Türevlerinin Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) Parametrelerinin Karşılaştırılması**
Mehmet Halim Başkan

***BÖLÜM 3..... 43***

**Radyasyon Korkusunun Psikolojik ve Sosyolojik Boyutları: Radyofobi**
Dilek Erdemli

***BÖLÜM 4..... 81***

**Sentetik Biyoloji ve Mühendislik Bakterilerde Güncel Gelişmeler: Minimal Genomlardan Yapay Zekâ Destekli Kanser Tedavilerine**
İkra Özkan

***BÖLÜM 5.....107***

**Moleküler Biyoloji ve Genetik Laboratuvarlarında İş Sağlığı, Güvenliği ve Biyogüvenlik**
İkra Özkan

***BÖLÜM 6.....137***

**Bitkilerde Morfolojik ve Moleküler Verilerle Tür Sınırlarının Belirlenmesi: *Isatis cappadocica* Desv. Tür Kompleksi Örneği**
Kurtuluş Özgişi
Atila Ocak
İsmühan Potoğlu Erkara
Onur Koyuncu
Okan Sezer
Derviş Öztürk
Ömer Koray Yaylacı

***BÖLÜM 7.....169***

**Böcek Taksonomisinde Yapay Zekâ: Görüntü İşleme Tabanlı Tür Teşhisinden Akıllı Taksonomiye**
Zübeyde Nur Yalçın
Sakin Vural Varlı

*BÖLÜM 8 ..... 185*

**Lotik Ekosistemlerin Bentik Makroomurgasızlar ve ChıronomidaeAçısından İnceleme Yöntemleri; Hayıtlı Koyu ve Hayıtlı Deresi (Dikili-İzmir) Örneği Üzerinden Değerlendirme**

Tuğrul Öntürk

*BÖLÜM 9 ..... 219*

**Pestisit Toksisitesinin Ferroptozis Üzerindeki Rolü**

Gülçin Yıldırım
Görkem Kırmızıkaya Özmen
Ökkeş Yılmaz

*BÖLÜM 10 ..... 249*

**900-6000 MHz RF-EMF Maruziyetinde İnsan Oküler Dokularında Elektromanyetik Zayıflama, SAR ve Termal Yanıtın 1B Analitik- Nümerik Yaklaşımla Değerlendirilmesi**

Ömer Söğüt
Furkan Emre Söğüt
Mustafa Şahin

*BÖLÜM 11 ..... 273*

**Gama Işınlamasına Maruz Bırakılan Organik Bileşiklerde EPR Bulguları ve Radikal Özelliklerinin Karşılaştırılması**

Kerem Sütçü

*BÖLÜM 12 ..... 289*

**Suçluluğun Genetik Kodları: Beyin ve Davranış Üzerine Nörobilimsel Yaklaşımlar**

Emel Hülya Yükseloğlu
Elif Canpolat
Ömer Karataş

*BÖLÜM 13 ..... 319*

**Doku Mühendisliğinde Nanobiyomalzemeler: Tasarım İlkeleri, Hücre Malzeme Etkileşimleri ve Rejeneratif Uygulamalar**

Feryal Akay

*BÖLÜM 14 ..... 341*

**Protein Glikasyonu ve Hücresel Biyokimya: İleri Glikasyon Ürünlerinin Moleküler ve Hücresel Etkileri**

Feryal Akay

***BÖLÜM 15*****.....359**

**Kardiyovasküler Hastalıklarda Biyobelirteçler: Troponinlerin Yeri ve Güncel Perspektifler**

Gülcan Üner

***BÖLÜM 16*****.....373**

***Galega officinalis* L. Taksonunun Farklı Bitki Kısımlarının N (Azot) Makroelement Değişimi**

Ayşegül Dağaşan Otur

Tuğba Özbucak

# BÖLÜM 1

## Fitoterapi: Geleneksel Bilgiden Kanıta Dayalı Bitkisel Tedaviye

*Hasan Akan*[1]

[1] Prof. Dr., Harran Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye
ORCİD: 0000-0002-3033-4349

## Giriş

Bitkiler, insanlık tarihinin her döneminde hayatın temel unsurlarından biri olarak önemli bir yere sahip olmuştur. İnsanların çevrelerini gözlemleyerek hangi bitkilerin yenilebilir, hangilerinin zehirli ve hangilerinin belirli sağlık sorunlarında kullanılabilir olduğunu öğrenmeleri, bitkisel tedavi bilgisinin ilk temellerini oluşturmuştur. Bu bilgi başlangıçta büyük ölçüde deneyim ve gözleme dayanmış, daha sonra sözlü ve yazılı kültür aracılığıyla nesilden nesile aktarılmıştır **(**Alpınar, 2004).

Bir bitkinin uzun yıllar boyunca belirli bir amaçla kullanılmış olması, o kullanımın klinik olarak etkin ve güvenli olduğunu tek başına kanıtlamaz. Geleneksel kullanım, bilimsel araştırma açısından önemli bir başlangıç noktası olabilir; ancak klinik etkinliğin gösterilebilmesi için uygun araştırma yöntemlerine ihtiyaç vardır (EMA, 2017). EMA (European Medicines Agency) 'nın bitkisel ürünlere ilişkin bilimsel yaklaşımı da geleneksel kullanım ile klinik olarak yerleşmiş kullanım arasında ayrım yapılmasını öngörmektedir. WHO'nun güncel yaklaşımı da bu ayrımı açık biçimde ortaya koymaktadır. WHO'nun 2025–2034 Küresel Geleneksel Tıp Stratejisi; araştırma ve kanıt tabanının güçlendirilmesini, güvenlilik ve kalite için uygun düzenleyici mekanizmaların geliştirilmesini ve kanıtlanmış uygulamaların sağlık sistemlerine uygun şekilde entegre edilmesini temel stratejik hedefler olarak belirlemiştir (Erdoğan Orhan ve Süntar, 2021; WHO, 2025a).

Modern fitoterapinin temel sorusu yalnızca "Bu bitki neye iyi gelir?" sorusuyla sınırlı değildir. Bilimsel ve güvenilir bir fitoterapötik değerlendirme için öncelikle kullanılan bitkinin hangi türe ait olduğu ve botanik teşhisinin doğru yapılıp yapılmadığı belirlenmeli; kullanılan bitki organı, materyalin nereden ve ne zaman toplandığı, kurutma ve depolama koşulları ile uygulanan ekstraksiyon yöntemi değerlendirilmelidir. Bunun yanında elde edilen ürünün kimyasal profili, terapötik aktivite gösteren veya kalite kontrolünde kullanılabilecek belirteç bileşenleri, ürünün kalite spesifikasyonları ve uygun doz aralığı ortaya konulmalıdır. Kullanım sırasında hangi hasta gruplarında risk oluşturabileceği, hangi ilaçlarla etkileşime girebileceği ve mevcut klinik çalışmaların söz konusu kullanımın etkinliğini ve güvenliliğini ne düzeyde desteklediği de dikkate alınmalıdır (Erdoğan Orhan, 2017, 2020).

Bu kitap bölümünün amacı, fitoterapinin geleneksel bitkisel tedavi bilgisinden modern, bilimsel kanıtlara dayalı bir sağlık yaklaşımına dönüşümünü; bitkilerin doğru tanımlanması, kalite ve standardizasyonu, güvenlilik, etkililik, bitki–ilaç etkileşimleri ve klinik kanıtlar çerçevesinde ortaya koymaktır.

## Fitoterapi Kavramı ve Kapsamı

"Fitoterapi" kavramı, bitki anlamındaki *phyton* ve tedavi anlamındaki *therapeia* kelimelerinden türetilmiştir. Fitoterapi teriminin modern anlamdaki

kullanımının ise Fransız hekim Henri Leclerc ile ilişkilendirildiği belirtilmektedir (Menin, 2012). Fitoterapi; hastalıkların bakım ve tedavisinde, sağlığın geliştirilmesi ve sürdürülmesinde bitki ve bitki özlerinin kullanılmasına dayalı bir yaklaşım olarak açıklanmaktadır (Ötnü & Akan, 2020). Akılcı fitoterapi, bilimsel olarak doğrulanmış bitkisel ilaçların uygun koşullarda kullanılması şeklinde ele alınmaktadır (Erdoğan Orhan ve Süntar, 2021). Bu ayrım bilimsel açıdan önemlidir. Çünkü aynı bitkinin farklı organları farklı kimyasal bileşikler içerebilir. Örneğin kök, yaprak, çiçek, meyve veya tohumun kimyasal profilleri birbirinden farklı olabilir. Bunun yanında bitkinin yetiştiği coğrafya, toprak, iklim, gelişme dönemi ve hasat zamanı da içerdiği sekonder metabolitlerin miktarını etkileyebilir. Bu nedenle, bitkinin hangi preparat biçiminde, hangi dozda ve hangi standardizasyon kriterleri altında kullanıldığı da belirtilmelidir (EMA, 2022; Erdoğan Orhan, 2017, 2020).

Fitoterapi alanında kullanılan kavramların birbirinden ayrılması, hem bilimsel değerlendirme hem de ürünlerin hukuki statüsünün doğru anlaşılması açısından önem taşımaktadır. Tıbbi bitki, bitkisel drog, bitkisel drog preparatı, geleneksel bitkisel tıbbi ürün ve takviye edici gıda kavramları aynı anlamda kullanılmamalıdır. Bu ürünler; kullanım amacı, hazırlanma biçimi, standardizasyon düzeyi, klinik kanıt durumu ve mevzuattaki statüleri bakımından farklılık göstermektedir. Özellikle **takviye edici gıdaların ilaç olarak değerlendirilmemesi**, buna karşılık ruhsatlandırılmış bitkisel tıbbi ürünlerin kalite, güvenlilik ve etkililik bakımından belirli düzenleyici süreçlere tabi olması, fitoterapide doğru terminoloji kullanımını gerekli kılmaktadır. Bu farklılıklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1**. Fitoterapide Bitkisel Ürünlerin Sınıflandırılması

| Kavram | Temel özellik | Kullanım amacı | Düzenleyici/klinik durum |
|---|---|---|---|
| **Tıbbi bitki** | Biyolojik olarak aktif bileşenler içeren ve sağlık amacıyla kullanılabilen bitki | Geleneksel veya bilimsel amaçlarla kullanım | Tek başına ruhsatlı ilaç anlamına gelmez |
| **Bitkisel drog** | Tıbbi amaçla kullanılmak üzere hazırlanmış bitkinin belirli kısmı veya işlenmemiş bitkisel materyali | Bitkisel preparatların hazırlanmasında hammadde | Ürün niteliğine göre kalite kontrolüne tabidir |

| Kavram | Temel özellik | Kullanım amacı | Düzenleyici/klinik durum |
|---|---|---|---|
| **Bitkisel drog preparatı** | Ekstrakt, tentür, uçucu yağ, toz veya benzeri işlemlerle elde edilen bitkisel materyal | Bitkisel ürünlerin hazırlanması | Hazırlama ve standardizasyon yöntemleri önemlidir |
| **Geleneksel bitkisel tıbbi ürün** | Belirli kalite ve güvenlilik koşullarını sağlayan, mevzuat kapsamında değerlendirilen bitkisel tıbbi ürün | Tedavi veya tıbbi amaçlı kullanım | Ruhsatlandırma ve kalite-güvenlilik değerlendirmesine tabidir |
| **Takviye edici gıda** | Beslenmeyi desteklemek amacıyla sunulan ürün | Beslenmeyi desteklemek | **İlaç değildir**; ilgili gıda mevzuatı kapsamında değerlendirilir |

### Fitoterapinin Tarihsel Gelişimi

Bitkisel tedavinin tarihsel kökenleri yazılı tıp tarihinin çok daha öncesine uzanmaktadır. Bitkisel ilaçların kullanımına ilişkin erken yazılı kayıtların Sümer ve Asur uygarlıklarına kadar uzandığı, ayrıca eski Çin ve Hint tıp metinlerinde çok sayıda tıbbi bitkiden söz edildiği belirtilmektedir (Petrovska, 2012; Ötnü & Akan, 2020). Bu bilgiler, bitkilerin tedavi amacıyla kullanımının modern farmakolojiden çok daha eski olduğunu göstermektedir.

Antik Yunan tıp geleneği, bitkisel tedavi bilgisinin sistematik tıp düşüncesiyle ilişkilendirilmesi açısından önemlidir. Daha sonraki dönemlerde İslam dünyasında tıp ve eczacılık alanında gerçekleştirilen çalışmalar, tıbbi bitkiler hakkındaki bilginin geliştirilmesine önemli katkılar sağlamıştır (Petrovska, 2012; Ötnü & Akan, 2020). İbn Sînâ'nın *El-Kanun fi't-Tıbb* adlı eseri ve Ebu Reyhan el-Bîrûnî'nin farmakognozi ve drog bilgisine ilişkin çalışmaları bu tarihsel gelişimin önemli örnekleri arasında değerlendirilebilir **(**Kahya, 2001).

### Anadolu Halk Hekimliği ve Etnobotanik Bilgi

Anadolu, coğrafi konumu ve farklı iklim özellikleri nedeniyle çok zengin bir biyolojik ve kültürel çeşitliliğe sahiptir. Bu çeşitlilik, tıbbi bitkilerin geleneksel kullanımına da yansımıştır (Ekim & Güner, 2014; Ertuğ, 2014; Baytop, 1999). Anadolu halk hekimliği içerisinde bitkilerin kullanımı çoğunlukla sözlü kültür yoluyla aktarılmıştır. Özellikle kırsal bölgelerde yaşlı kuşakların bitkilerin yerel adları, toplanma zamanları ve geleneksel kullanım alanları konusunda önemli bilgi birikimine sahip olduğu bilinmektedir (Ertuğ, 2014). Etnobotanik çalışmalar

bu noktada büyük önem taşımaktadır. Geleneksel bilgi, modern bilim açısından doğrudan klinik kanıt olarak kabul edilmemekle birlikte yeni araştırma hipotezlerinin geliştirilmesi bakımından değerli bir kaynak oluşturabilir. Bu süreç; geleneksel kullanım → botanik teşhis → kimyasal analiz → farmakolojik araştırma → toksikolojik değerlendirme → klinik araştırma şeklinde ilerlemektedir (Erdoğan Orhan, 2017, 2020).

**Modern Tıp İçerisinde Fitoterapinin Yeri**

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarına yönelik ilginin küresel ölçekte artması, fitoterapinin sağlık sistemleri içerisindeki konumunun yeniden değerlendirilmesini beraberinde getirmiştir.

WHO'nun 2024 Küresel Geleneksel, Tamamlayıcı ve İntegratif Tıp Raporu, 106 üye ülkeden elde edilen verileri kullanarak geleneksel ve tamamlayıcı tıbbın sağlık sistemlerine entegrasyonunu; yönetişim, finansman, sağlık iş gücü, bitkisel ilaçlar, araştırma ve hizmet sunumu gibi başlıklar altında incelemiştir (WHO, 2025b). Bir bitkinin geleneksel olarak kullanılması, onun klinik olarak etkili olduğunu göstermez. Aynı şekilde laboratuvar ortamında biyolojik aktivite göstermesi de insanlarda klinik yarar sağladığını kanıtlamaz. Bu nedenle, bir tıbbi bitkinin bilimsel açıdan değerlendirilmesinde geleneksel kullanımından başlayarak fitokimyasal özelliklerinin araştırılması, in vitro biyolojik aktivitelerinin incelenmesi, hayvan deneylerinin gerçekleştirilmesi, toksikolojik açıdan güvenliliğinin değerlendirilmesi, insanlarda yürütülen klinik araştırmaların sonuçlarının ortaya konulması ve son olarak gerçek yaşam verileri ile ilaç güvenliliğinin izlenmesi gibi aşamaların birbirinden ayrılarak ele alınması gerekmektedir. WHO'nun 2025–2034 stratejisi de geleneksel ve tamamlayıcı tıp alanında daha güçlü araştırma ve kanıt üretimini temel stratejik hedeflerden biri olarak belirlemektedir (WHO, 2025a).

**Bitkisel Ürünlerde Standardizasyon**

Fitoterapide en önemli konulardan biri standardizasyondur. Bitkisel ürünlerin çoğunun saf bir etken maddeden oluşmadığı ve içeriklerindeki aktif bileşen miktarlarının toplama zamanı, kullanılan bitki kısmı, yetişme ve depolama koşullarına göre değişebildiği belirtilmektedir (Ötnü ve Akan, 2020). Bu nedenle aynı bitki adına sahip iki farklı ürünün kimyasal içeriğinin ve dolayısıyla biyolojik etkisinin aynı olması garanti değildir. EMA'nın bitkisel tıbbi ürünlerin kalite değerlendirmesine ilişkin güncel kılavuzu da bitkisel ürünlerde kalite kontrolünün özel zorluklar taşıdığını belirtmektedir. Özellikle bitkisel başlangıç materyalinin doğru botanik tanımlanması, coğrafi kaynağı ve üretim koşullarının bilinmesi ürünün tutarlı kalitesi açısından önemlidir (EMA, 2022a). Standardizasyon yalnızca son ürünün analiz edilmesi anlamına gelmez. Sürecin; tohum/genetik materyal → yetiştirme veya toplama → hasat → kurutma → depolama → ekstraksiyon → formülasyon → son ürün aşamalarının tamamında kalite kontrolünün sağlanması gerekir (Erdoğan Orhan, 2017, 2020).

**Bitkisel Droglar ve Preparatlar**

Fitoterapide kullanılan bitkisel materyaller farklı preparat şekillerine dönüştürülebilir. Toz, infüzyon, dekoksiyon, tentür, ekstre, kapsül, tablet ve çeşitli sıvı preparatlar bunlar arasında sayılabilir. Ancak aynı bitkinin farklı yöntemlerle hazırlanması aynı kimyasal profili ortaya çıkarmaz. Ekstraksiyonda kullanılan çözücü, sıcaklık, süre ve bitki/çözücü oranı ekstraktın kimyasal bileşimini etkileyebilir. Bu nedenle "bitkinin ekstresi" ifadesi tek başına yeterli değildir. Bilimsel bir ürün tanımlamasında kullanılan bitki materyali, bitki kısmı, ekstraksiyon yöntemi ve standardizasyon kriterleri de belirtilmelidir (EMA, 2022; (Erdoğan Orhan, 2017, 2020). Bitkisel drog, bitkisel drog preparatı ve fitoterapötik ürün kavramları birbirinden ayrılmaktadır (Ötnü & Akan, 2020).

**Bitkilerin Kimyasal Zenginliği ve Farmakolojik Potansiyeli**

Bitkiler çok sayıda biyolojik aktif bileşik içerebilir. Alkaloidler, terpenoidler, flavonoidler, fenolik bileşikler, tanenler, glikozidler ve uçucu yağlar bunlardan bazılarıdır (Kumar et al., 2023; El-Saadony et al., 2025). Bu bileşiklerin bir kısmı bitkinin çevresel streslere karşı savunmasında rol oynarken bazıları insanlar üzerinde farmakolojik aktivite gösterebilir. Ancak burada "farmakolojik aktivite" ile "tedavi edici klinik etki" birbirinden ayrılmalıdır. Örneğin bir ekstraktın laboratuvar ortamında antioksidan aktivite göstermesi, onun insanlarda belirli bir hastalığı tedavi ettiğini kanıtlamaz. Klinik etkinliğin ortaya konulması için biyoyararlanım, doz, metabolizma, hedef doku ve klinik sonuçlar gibi birçok faktörün değerlendirilmesi gerekir. EMA da bitkisel ürünlerin değerlendirilmesinde mevcut non-klinik ve klinik verilerin yanı sıra geleneksel kullanım verilerinin de dikkate alınabildiğini, ancak farklı preparatların ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (EMA, 2017).

**Doğal Olan Zararsızdır Yanılgısı**

Fitoterapi alanındaki en yaygın yanlış kabullerden biri "doğal olan zararsızdır" düşüncesidir. Bitkisel ürünlerin kendilerinin yan etki ve toksik etki oluşturabileceği, kontaminasyon veya etikette belirtilmeyen maddelerin bulunabileceği ve bitki-ilaç etkileşimlerinin ortaya çıkabileceği açık biçimde belirtilmektedir (Ötnü & Akan, 2020)..

Güncel bilimsel kaynaklar bu değerlendirmeyi desteklemektedir. NCCIH, "doğal" olmanın bir ürünün otomatik olarak güvenli veya daha iyi olduğu anlamına gelmediğini vurgulamaktadır. Bazı bitkisel ürünlerin ciddi toksik etkiler oluşturabileceği ve bazı ürünlerin etkinliğinin bilimsel araştırmalarda doğrulanmadığı belirtilmektedir (National Center for Complementary and Integrative Health [NCCIH], 2026a). Ayrıca "standardize", "doğrulanmış" veya "sertifikalı" gibi ifadelerin tek başına ürünün kaliteli ve tutarlı olduğu anlamına gelmediği de belirtilmektedir (NCCIH, 2026b). Dolayısıyla: Doğal ≠ zararsız, Doğal ≠ etkili Geleneksel ≠ klinik olarak kanıtlanmış, Bitkisel ≠ ilaçlarla

etkileşimsiz şeklindeki temel ayrımların hem sağlık çalışanları hem de tüketiciler tarafından bilinmesi gerekir.

**Bitki–İlaç Etkileşimleri**

Bitki–ilaç etkileşimi, tıbbi bitkilerde bulunan biyolojik aktif bileşiklerin kullanılan ilaçların etkinliğini, vücuttaki etkisini veya güvenliliğini değiştirmesi durumudur (Rombolà et al., 2020). Bitkisel ürünlerin güvenlilik açısından en önemli sorunlarından biri ilaçlarla birlikte kullanılmalarıdır. NCCIH'ye göre bazı bitkisel ürünler ilaçların etkisini azaltabilirken bazıları ilaç etkisini artırarak istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir (NCCIH, 2026c). Özellikle *Hypericum perforatum* (sarı kantaron), çok sayıda ilaçla etkileşebilmesi nedeniyle önemli bir örnektir. Sarı kantaron bazı ilaçların vücuttaki metabolizmasını hızlandırarak kan düzeylerinin düşmesine ve dolayısıyla beklenen tedavi etkisinin azalmasına neden olabilir. Bazı antidepresanlarla birlikte kullanıldığında ise ciddi serotonin ilişkili yan etki riski söz konusu olabilir (NCCIH, 2026c). İlaç-bitki etkileşimleri özellikle terapötik aralığı dar ilaçlar açısından önemlidir. Warfarin, digoksin ve bazı kanser ilaçları bu açıdan dikkat gerektiren örnekler arasında sayılmaktadır (NCCIH, 2024). Bu nedenle kronik hastalığı bulunan ve düzenli ilaç kullanan kişilerin bitkisel ürün kullanımını sağlık profesyonellerinden gizlememesi gerekir.

**Gebelik, Emzirme ve Çocukluk Döneminde Fitoterapi**

Gebeler, gebelik planlayanlar, emziren kadınlar, bebekler ve küçük çocuklar bitkisel ürünlerin kullanımı açısından özel dikkat gerektiren gruplar olarak belirtilmektedir (Ötnü & Akan, 2020). Bu gruplarda birçok bitkisel ürün için yeterli klinik güvenlilik verisi bulunmayabilir. Özellikle gebelikte "yeterli güvenlilik verisinin bulunmaması" ile "güvenli olduğunun kanıtlanması" birbirinden tamamen farklı kavramlardır. Çocuklarda da yetişkinlerde kullanılan dozların doğrudan uygulanması doğru değildir. Farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar nedeniyle çocuklarda ayrı güvenlilik değerlendirmeleri gerekir. Bu nedenle özel risk gruplarında fitoterapötik ürün kullanımı sağlık profesyoneli değerlendirmesi gerektiren bir konudur.

**Avrupa'da Bitkisel Tıbbi Ürünler**

Avrupa Birliği'nde bitkisel tıbbi ürünlerin bilimsel değerlendirilmesinde EMA bünyesindeki Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) önemli rol üstlenmektedir. EMA'nın Avrupa Birliği bitkisel monografları, belirli bitkisel maddeler ve preparatların güvenlilik ve etkililik verilerine ilişkin bilimsel değerlendirmeleri içermektedir. Monograflarda kullanım alanları, hedef gruplar, istenmeyen etkiler ve ilaç etkileşimleri gibi bilgiler yer alabilmektedir (EMA, 2026a). EMA sisteminde özellikle well-established use ile traditional use arasında ayrım yapılmaktadır. Well-established use için yeterli güvenlilik ve etkililik verilerinin bulunması beklenirken, traditional use (geleneksel kullanım)

yaklaşımında yeterli güvenlilik verileri ve makul bir etkinlik olasılığı temel alınmaktadır (EMA, 2017).

**Türkiye'de Fitoterapi ve Güncel Mevzuat**

Türkiye'de fitoterapi, Sağlık Bakanlığı tarafından geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları kapsamında düzenlenen alanlardan biridir. 28 Nisan 2026 tarihinde yürürlüğe giren Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği ile fitoterapi uygulamalarının sağlık hizmeti içerisindeki yeri ve uygulama esasları yeniden düzenlenmiş; fitoterapi uygulamasının ilgili eğitim ve yetkinlik koşullarını taşıyan sağlık profesyonelleri tarafından, yetkilendirilmiş uygulama merkezleri veya ünitelerinde gerçekleştirilmesi öngörülmüştür. Bunun yanında, geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerin ruhsatlandırılması, kalite, güvenlilik ve etkililik süreçleri ayrı bir mevzuat çerçevesinde ele alınmakta; geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerin ruhsatlandırılmasına ilişkin esaslar *Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliği* kapsamında belirlenmektedir. Türkiye'de takviye edici gıdalar ise ilaç olarak kabul edilmemekte; bunların onay ve piyasaya arz süreçleri Tarım ve Orman Bakanlığının ilgili mevzuatı kapsamında yürütülürken, sağlık beyanlarının kullanımı ve denetimi Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından düzenlenmektedir. Bu nedenle Türkiye'de fitoterapi uygulaması, ruhsatlı geleneksel bitkisel tıbbi ürünler ve takviye edici gıdaların birbirinden ayrılması, hem hukuki hem de bilimsel açıdan önem taşımaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2025; 2026)

**Fitoterapide Bilimsel Kanıtın Önemi**

Modern fitoterapinin temel sorunu, geleneksel kullanım deneyimlerinin bilimsel ve klinik kanıta dönüştürülmesidir. Bir tıbbi bitkinin güvenilir biçimde değerlendirilmesi; taksonomik doğrulama, fitokimyasal analiz, farmakolojik araştırmalar, toksikolojik değerlendirme, klinik araştırmalar, standardizasyon ve güvenlilik izlemi gibi birbirini tamamlayan aşamaların bütüncül biçimde ele alınmasını gerektirir. Nitekim Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2025–2034 Küresel Geleneksel Tıp Stratejisi**,** geleneksel, tamamlayıcı ve bütünleştirici tıp uygulamalarında yüksek kaliteli araştırmaların desteklenmesini, bilimsel kanıt tabanının güçlendirilmesini ve güvenlilik ile etkililiğin sağlam kanıtlarla ortaya konulmasını stratejik öncelikler arasında belirlemektedir (WHO, 2025a).

**Bilimsel İletişim ve Etik**

Fitoterapi alanında bilimsel olmayan sağlık iddiaları önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturabilir. Basılı ve görsel medyada bilimsel olmayan, abartılı yayınların önlenmesi gerektiği ve hekimler ile eczacıların fitoterapi konusunda eğitim almalarının önem taşıdığı belirtilmektedir (Ötnü & Akan, 2020). Günümüzde sosyal medya bu problemi daha da önemli hale getirmiştir. "Her derde deva", "kesin tedavi", "hiçbir yan etkisi yok", "ilaçlardan daha güvenli" gibi ifadeler bilimsel kanıt olmadan kullanılmamalıdır.

**Fitoterapinin Geleceği**

Fitoterapinin geleceğinde standardizasyon, moleküler biyoloji, genomik, yapay zekâ, biyoinformatik ve kişiselleştirilmiş sağlık yaklaşımlarının önemli rol oynaması beklenmektedir. Özellikle büyük veri analizi sayesinde geleneksel kullanım kayıtları, fitokimyasal veriler, farmakolojik araştırmalar ve klinik sonuçların birlikte değerlendirilmesi mümkün hale gelmektedir.

WHO da yeni stratejisinde araştırma, geleneksel tıp bilgisinin modern bilim ve teknolojilerle geliştirilmesini desteklemektedir (WHO, 2025a). Geleceğin fitoterapisi bu nedenle yalnızca geleneksel bitki kullanımına değil, veriye dayalı ve standardize edilmiş fitoterapötik ürünlere dayanacaktır.

**Sonuç ve Öneriler**

Fitoterapi insanlık tarihinin en eski sağlık uygulamalarından biri olmakla birlikte günümüzde yalnızca geleneksel bilgi çerçevesinde ele alınabilecek bir alan değildir. Geleneksel kullanım, modern bilim açısından önemli bir araştırma kaynağıdır; ancak tek başına klinik etkinlik kanıtı değildir. Modern fitoterapi; botanik teşhis, farmakognozi, fitokimya, farmakoloji, toksikoloji, klinik araştırmalar ve kalite kontrolünün birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Bitkisel ürünlerde kalite, güvenlilik ve etkililik birbirinden bağımsız değildir. Doğru bitkinin kullanılmaması, standardizasyonun bulunmaması, kontaminasyon, yanlış doz ve ilaç-bitki etkileşimleri önemli sağlık riskleri oluşturabilir (Ötnü & Akan, 2020; EMA, 2022; NCCIH, 2026b). EMA'nın güncel belgeleri de bitkisel ürünlerde kalite, kontaminantlar, üretim, testler ve stabilitenin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

WHO'nun 2025–2034 stratejisi, geleneksel ve tamamlayıcı tıp alanında kanıtların güçlendirilmesini, güvenlilik ve kalite için düzenleyici mekanizmaların geliştirilmesini ve uygun uygulamaların sağlık sistemlerine entegre edilmesini hedeflemektedir (WHO, 2025a).

Türkiye açısından da 2026 yılında yürürlüğe giren yeni GETAT Yönetmeliği, alanın güncel hukuki ve kurumsal çerçevesini yeniden düzenlemiştir (Sağlık Bakanlığı, 2026a).

Sonuç olarak fitoterapinin geleceği ne bütün bitkisel ürünleri koşulsuz olarak "şifa" kabul eden geleneksel yaklaşımda ne de bütün bitkisel tedavileri bilim dışı kabul eden indirgemeci yaklaşımda bulunmaktadır. Bilimsel yaklaşım; doğru bitki + doğru teşhis + doğru preparat + doğru doz + standardizasyon + güvenlilik + klinik kanıt + sürdürülebilirlik unsurlarının birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir.

## Kaynakça


Alpınar, A. (2004). Etnobotanik ve Türkiye. *14. Tıp Festivali*. İstanbul.

Baytop, T. (1999). *Türkiye'de bitkiler ile tedavi: Geçmişte ve bugün*. Nobel Tıp Kitabevleri.

Ekim, T., & Güner, A. (2014). Resimli Türkiye Florası'nın düzeni. In A. Güner (Ed.), *Resimli Türkiye Florası* (Cilt 1, ss. 1–8). Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları.

El-Saadony, M. T., Saad, A. M., Mohammed, D. M., et al. (2025). Medicinal plants: Bioactive compounds, biological activities, combating multidrug-resistant microorganisms, and human health benefits—A comprehensive review. *Frontiers in Immunology, 16*, 1491777.

Erdoğan Orhan, İ. (2017). *Akılcı fitoterapinin temelleri*. Nobel Tıp Kitabevleri.

Erdoğan Orhan, İ. (2020). Ülkemizde tıbbi ve aromatik bitkiler—Kanıta dayalı fitoterapi ve aromaterapi. *Yükseköğretim Kurulu Dergisi, 15*(2), 40–45.

Erdoğan Orhan, İ., & Süntar, İ. (Eds.). (2021). *Kanıta dayalı fitoterapi-I*. Nobel Tıp Kitabevleri.

Ertuğ, F. (2014). Etnobotanik. In A. Güner (Ed.), *Resimli Türkiye Florası* (Cilt 1, ss. 319–344). Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları.

EMA (European Medicines Agency) (2017). *Assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of EU herbal monographs for well-established and traditional herbal medicinal products: Scientific guideline* (EMA/HMPC/104613/2005 Rev. 1).

EMA (European Medicines Agency) (2022a). *Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products: Revision 3* (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/201116/2005 Rev. 3).

EMA (European Medicines Agency) (2022b). *Guideline on specifications: Test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products—Revision 3* (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/162241/2005 Rev. 3).

EMA (European Medicines Agency) (2024). *Questions and answers on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products: Revision 7* (EMA/HMPC/41500/2010 Rev. 7).

EMA (European Medicines Agency) (2026). *European Union monographs and list entries*. Committee on Herbal Medicinal Products.

Kahya, E. (2001). el-Kānûn fi't-Tıbb. *Türkiye Diyanet Vakfı İslâm Ansiklopedisi, 24*, 328–330.

Kumar, S., et al. (2023). Phytobioactive compounds as therapeutic agents for human diseases: A review. *Journal of Food Biochemistry*. 7;11(6):2500–2529. doi: 10.1002/fsn3.3308.

Menin, A. (2012). Henri Leclerc and the birth of modern phytotherapy. *European Journal of Integrative Medicine, 4*, 187. https://doi.org/10.1016/j.eujim.2012.07.913

NCCIH (National Center for Complementary and Integrative Health) (2024). *Herb-drug interactions*. U.S. National Institutes of Health.

NCCIH (National Center for Complementary and Integrative Health) (2026a). *5 tips: What consumers need to know about dietary supplements*. U.S. National Institutes of Health.

NCCIH (National Center for Complementary and Integrative Health) (2026b). *6 tips: How herbs can interact with medicines*. U.S. National Institutes of Health.

NCCIH (National Center for Complementary and Integrative Health) (2026c). *Natural doesn't necessarily mean safer, or better*. U.S. National Institutes of Health.

Ötnü, H., & Akan, H. (2020). Şanlıurfa'daki eczanelerde ve aktarlarda fitoterapi amaçlı satılan bitkiler. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi, 23*(4), 947–965. https://doi.org/10.18016/ksutarimdoga.vi.688167

Rombolà, L., Scuteri, D., Marilisa, S., Morrone, L. A., Corasaniti, M. T., & Bagetta, G. (2020). Pharmacokinetic interactions between herbal medicines and drugs: Their mechanisms and clinical relevance. *Life, 10*(7), 106. https://doi.org/10.3390/life10070106

Petrovska, B. B. (2012). Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacognosy Reviews, 6*(11), 1–5. https://doi.org/10.4103/0973-7847.95849

Sağlık Bakanlığı (2025). *Fitoterapi uygulaması*. Geleneksel, Tamamlayıcı ve Fonksiyonel Tıp Uygulamaları Daire Başkanlığı.

Sağlık Bakanlığı. (2026a). *Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği*. *Resmî Gazete*, 28 Nisan 2026, Sayı 33237.

Sağlık Bakanlığı, Geleneksel, Tamamlayıcı ve Fonksiyonel Tıp Uygulamaları Daire Başkanlığı. (2025/2026). *Fitoterapi uygulama kılavuzu*. https://shgmgetatdb.saglik.gov.tr/

WHO (World Health Organization) (2025a). *Global report on traditional, complementary and integrative medicine 2024*. World Health Organization.

WHO (World Health Organization) (2025b). *Global traditional medicine strategy 2025–2034*. World Health Organization. https://doi.org/10.2471/B09130

# BÖLÜM 2

## Bazı Butirik Asit Türevlerinin Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) Parametrelerinin Karşılaştırılması

***Mehmet Halim Başkan[1]***

[1] Prof. Dr., Dicle Üniversitesi, Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi, Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü, Fizik Eğitimi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-9288-4947

## 1. GİRİŞ

Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) spektroskopisi, serbest radikallerin yapısını incelemek ve kimliğini belirlemek için kullanılan yöntemlerdendir. EPR spektroskopisi, amino asit ve türevleri, gıdalar ve ilaçlarda dahil olmak üzere birçok madde içinde oluşan serbest radikallerin tanımlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (1-8).

Bu çalışmada daha önce çalışılmış Gama ile ışınlanmnış 2-Amino izobütirik asit, α-Aminoizobütirik Asit Metil ester HCl, α-(Methylamino) izobütirik asit, DL-Beta-Amino-n-butirik asit, Metil-DL- α-Aminobutrate Hidroklorür, N-Asetil-α-Aminoizobütirik asit, N-Karbamil- α-Amino izobütirik asit, N-Monokloroasetil-α-Aminoizobütirik asit, α-Hidroksiizobütirik asit, α-Aminoizobütirik asit Hidroklorür toz ve tek kristal örneklerinin EPR parametreleri karşılaştırılarak, örneklerde oluşan radikaller, g, a değerleri ve çizgi şiddetlerindeki, benzer ve farklılıklarla ilgili yorumlar yapılmıştır. Örneklerin toz veya tek kristal olmaları durumundaki farklılıklar karşılaştırılmıştır. Her örnek için elde edilen EPR spektrumları analiz edilerek, oluşan radikallerin yapısı ve kararlılıkları belirlenmiştir. Ayrıca örneklerin biyolojik özellikleri incelenmiştir.

Butirik asit (veya butanoik asit), dört karbonlu bir doymuş yağ asidi olan bir organik bileşiktir. Kimyasal Formülü $C_4H_8O_2$ ($CH_3CH_2CH_2COOH$) dır. Butirik asit, hem kimyasal hem de biyolojik açıdan önemli bir bileşiktir. Kimyasal olarak karboksilik asitlerin tipik özelliklerini gösterirken, biyolojik olarak özellikle bağırsak sağlığı için kritik bir rol oynar. Gıda endüstrisinde aroma katkı maddesi olarak, sağlık alanında ise anti-inflamatuar ve kanser önleyici potansiyeliyle dikkat çeker. Ancak yüksek konsantrasyonlarda tahriş edici etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

**Butirik Asidin Temel Bazı Biyolojik Özellikleri:**

1. Metabolizma: Butirik asit, özellikle bağırsağımızda bulunan bakteriler tarafından fermente edilir. Sindirim sistemi mikrobiyotamızda bulunan bazı bakteri türleri, liflerin (örneğin, selüloz) parçalanması sırasında butirik asit üretir.

2. Kısa Zincirli Yağ Asidi (SCFA): Butirik asit, kısa zincirli yağ asitlerinden biridir ve sindirim sisteminde, özellikle kolon hücreleri tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır.

3. Bağırsak Sağlığı: Butirik asit, bağırsak mukozasını besleyerek bağırsak sağlığını destekler. Aynı zamanda antiinflamatuar özelliklere sahip olabilir ve bağırsaklardaki iltihaplanmayı azaltabilir.

4. Bağışıklık Sistemi: Butirik asidin bağışıklık sistemini düzenleyici etkileri olduğu düşünülmektedir.

5. Kanser Önleyici Etkiler**:** Bazı araştırmalar, butirik asidin kanser hücrelerinin büyümesini engelleyebileceğini ve kanserin bazı türlerini

önleyebileceğini öne sürmüştür, ancak bu etki konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6. Sindirim Sistemi Üzerindeki Etkiler**:** Butirik asit, bağırsak zarının bütünlüğünü koruyarak sindirimi destekler ve bağırsak iltihaplarına karşı koruma sağlar.

**İzobütirik Asit** (2-metilpropanoik asit), butirik asidin hem izomeri hem de türevi olarak kabul edilebilir.

**Kimyasal Formül:** $C_4H_8O_2$ ($CH_3CH(CH_3)COOH$).

**İzobütirik asit** kimyasal olarak butirik asit ile benzer özellikler gösterse de, biyolojik etkileri butirik asit kadar belirgin veya yaygın değildir. Yine de bağırsak sağlığı üzerinde potansiyel etkileri olduğu düşünülmektedir. İzobütirik asit, gıda, kozmetik ve kimya alanlarında kullanılan önemli bir bileşiktir.

**İzobütirik Asidin Temel Bazı Biyolojik Özellikleri:**

1. Metabolizma: İzobütirik asit, bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilerek kısa zincirli yağ asitlerine dönüşebilir, ancak butirik asit kadar yaygın ve etkili bir metabolit değildir.

2. Bağırsak Sağlığı: İzobütirik asidin, butirik asit kadar doğrudan bağırsak sağlığını destekleyen bir etkisi olduğuna dair sınırlı bilgi bulunmaktadır. Ancak kısa zincirli yağ asitleri genel olarak bağırsak sağlığını iyileştirir.

3. Bağışıklık Sistemi: İzobütirik asidin bağışıklık sistemi üzerinde doğrudan bir etkisi olduğu düşünülmemektedir, ancak genel olarak kısa zincirli yağ asitlerinin bağışıklık düzenleyici etkileri vardır.

4. Antimikrobiyal Etki: Bazı araştırmalar, izobütirik asidin, özellikle bazı bakterilere karşı antimikrobiyal etkiler gösterebileceğini öne sürmüştür.

5. Kanser Önleyici Etkiler: Butirik asit gibi, izobütirik asidin de kanser hücrelerinin büyümesini engelleyici etkiler gösterdiği öne sürülmüştür, ancak bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır.

## 2. MATERYAL VE METOT

Toz ve tek kristal örnekler $^{60}Co$ γ(gama)-ışını kaynağı ile çeşitli doz oranlarında ışınlanmışlardır. *g* faktörü (spektroskopik yarılma faktörü) dipenhylpicrylhydrazyl (DPPH) örneği (g = 2.0036) ile karşılaştırılarak hesaplanmıştır. Simülasyon programı kullanılarak spektrumlar simüle edilmişlerdir (9). Spektrumlar çeşitli aralıklarla ölçülerek, toz ve tek kristal örneklerde oluşan radikallerin kararlılığı tespit edilmiştir.

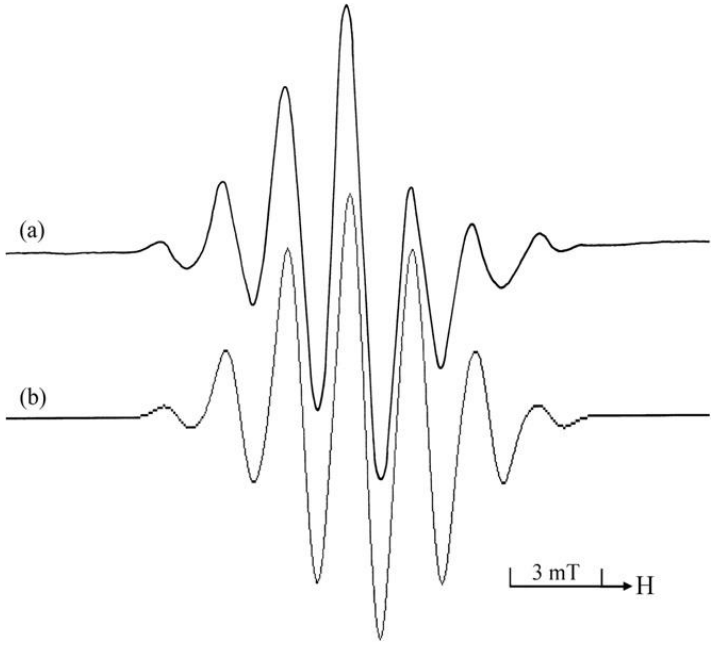
## 3. SONUÇ VE TARTIŞMA

### 2-Aminoizobütirik Asit (AMINA)

α-aminoizobütirik asit olarak da bilinir.

Kimyasal formülü: $(CH_3)_2C(NH_2)COOH$ $C_4H_9NO_2$

Toz örnek, oda sıcaklığında 30 kGy'lik dozla gama ile radyasyona maruz bırakıldı. Spektrumların oda sıcaklığında 2 aydan daha fazla kararlı (sönmediği) kaldığı görülmüştür.2-Aminoizobütirik asit, kas metabolizması, insülin duyarlılığı ve hücresel sinyalizasyon üzerindeki potansiyel etkileriyle dikkat çeker. Biyomedikal araştırmalarda ve ilaç tasarımında kullanımı giderek artmaktadır. Ancak insan sağlığı üzerindeki etkileri henüz kesinleşmemiştir ve daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. AMINA'nın gama ışınlarına maruz bırakılmış tozunun oda sıcaklığında elde edilen spektrumu Şekil 1a'da gösterilmiştir. Işınlama sonucunda oluşan radikal türleri, bu spektrumda görülen aşırı ince yapı çizgi sayısından belirlenebilir. Spektrum dikkatlice incelendiğinde, yedi eşit aralıklı ($a_{(CH3)2}$ = 2.16 mT) çizgiden oluştuğu ve yoğunluk oranının 1:6:15:20:15:6:1 olduğu görülmektedir (10). Bu sonuçlar, eşleşmemiş elektronun iki metil grubunun altı eşdeğer protonu ile etkileştiğini göstermektedir. Bu nedenle, paramanyetik merkez $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ radikaline atfedilebileceği sonucuna varılmıştır; bu, AMINA moleküllerinden amino grubunun kopması sonucu oluşmuş olabilir. Radikalin ölçülen g değeri g = 2.0029 ± 0.0005 olarak bulunmuştur. Spektrumun simülasyonu Şekil 1b'de gösterilmiştir. ΔH= 0.48 mT dır.




**Şekil 1.** a) AMINA'nın gama ışınlarına maruz bırakılmış tozunun oda sıcaklığında elde edilen spektrumu b) Simüle Spektrum.

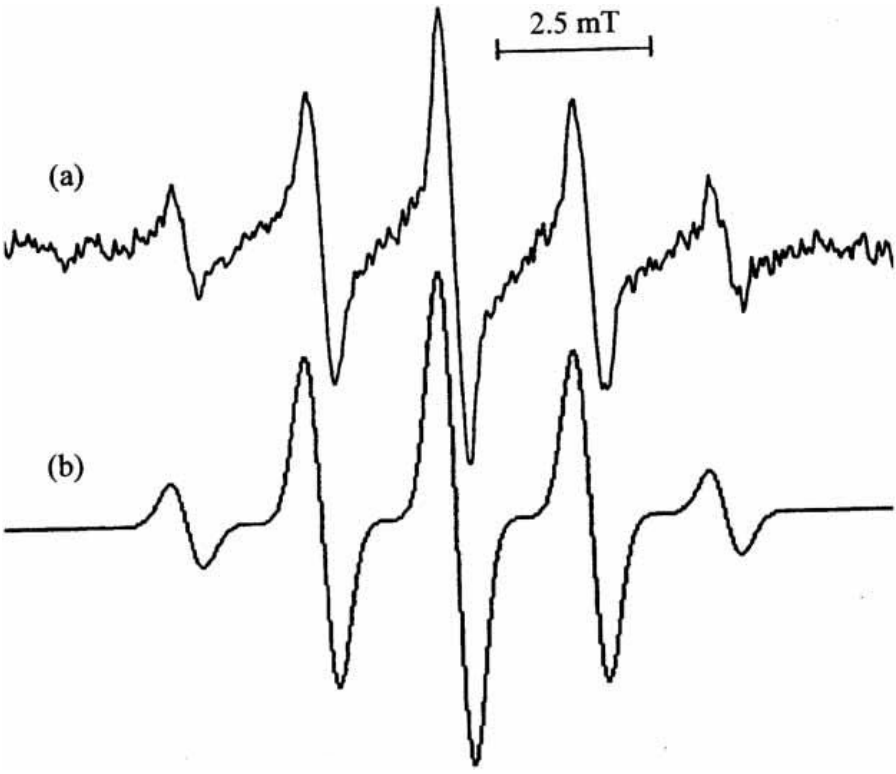
**α-Aminoizobütirik Asit Metil Ester Hidroklorür (AIB-MEHCl)**

Kimyasal Formülü: $-NH_2(CH_3)_2CCOOCH_3.HCl$ $C_5H_{12}ClNO_2$

Toz örnek, oda sıcaklığında 42 kGy'lik dozla gama ile radyasyona maruz bırakıldı. α-Aminoizobütirik asit metil ester hidroklorür, yüksek biyoyararlanımı **ve** enzim direnci ile dikkat çeken bir bileşiktir. Başlıca antiviral ilaç sentezi **ve** kanser araştırmalarında kullanılır. Biyolojik etkileri serbest asit formuna benzer olsa da, tuz formunun avantajları (çözünürlük, stabilite) onu organik kimyada vazgeçilmez kılar. İnsan sağlığı üzerindeki etkileri için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.Birçok denemeye rağmen, AIB-MEHCl'nin tek kristali elde edilememiştir. Bu bileşiğin gama ışınlarına maruz bırakılmış tozu, oda sıcaklığında Şekil 2(a)'da gösterilen spektrumu vermektedir.

Şekil 2(a)'da gösterilen spektrum, 1:4:6:4:1 yoğunluk dağılımına sahip beş çizgiden oluşmaktadır. Aşırı ince yapı sabiti $a_{CH3}$ = 2.25 mT, ΔH= 0.3 mT ile g faktörü g = 2.0041 ± 0.0005 olarak bulunmuştur (11). Bu sonuçlar, eşleşmemiş elektronun iki metil grubunun dört eşdeğer protonu ile etkileştiğini göstermektedir. Bu nedenle, paramanyetik merkezin $(CH_3)_2\dot{C}COOCH_3$ radikaline atfedilebileceği sonucuna varılmıştır.

Daha önce verilen değerlerle toz spektrumunun simülasyonu Şekil 2(b)'de gösterilmiştir.

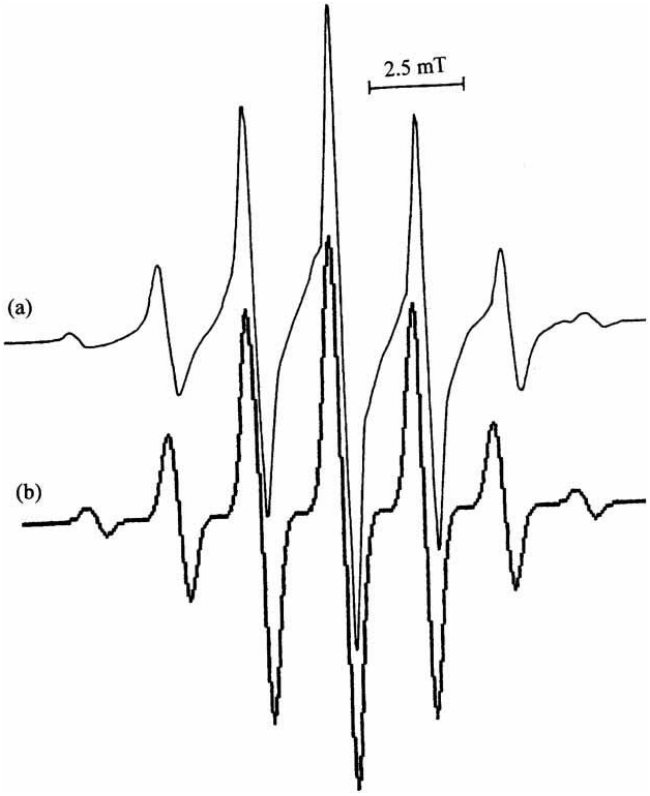



**Şekil 2.** a) AIB-MEHCl tozunun oda sıcaklığında elde edilen spektrumu b) Simüle Spektrum.

**α-(Metilamino) İzobütirik Asit(MAIB)**

Kimyasal Formül : $C_5H_{11}NO_2$ $(CH_3)_2C(NHCH_3)COOH$

Toz örnek, oda sıcaklığında 42 kGy'lik dozla gama ile radyasyona maruz bırakıldı. Kimyasal olarak, α-(Methylamino) izobütirik asit suda çözünür, izobutirik asit türevi bir amino asittir. Biyolojik olarak, amino asit taşıma sistemlerini etkileyen bir inhibitör olup, özellikle hücre büyümesi ve metabolizma ile ilişkilidir. Kanser araştırmaları, metabolik hastalıklar ve sinir sistemi üzerindeki etkileri açısından bilimsel çalışmalar devam etmektedir.Gama ışınlarına maruz bırakılmış MAIB tozunun oda sıcaklığındaki EPR spektrumu Şekil 3(a)'da gösterilmiştir. Eşleşmemiş elektron, iki metil grubunun altı metil protonu ile etkileşim yapar. Bu protonlar manyetik olarak eşdeğerdir ve 1:6:15:20:15:6:1 yoğunluk dağılımına sahip yedi çizgiye neden olur. Bu nedenle, MAIB'den $NHCH_3$ grubunun kopmasıyla $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ radikali oluşur. Spektrumun simülasyonu, metil protonlarının aşırı ince yapı sabiti $a_{CH3}$ = 2.24 mT , ΔH= 0.3 mT kullanılarak Şekil 3(b)'de gösterilmiştir. Ölçülen g faktörü değeri g = 2.0040 ± 0.0005 olarak bulunmuştur (11).




**Şekil 3.** a) MAIB tozunun oda sıcaklığındaki EPR spektrumu b) Simülasyon Spektrumu.

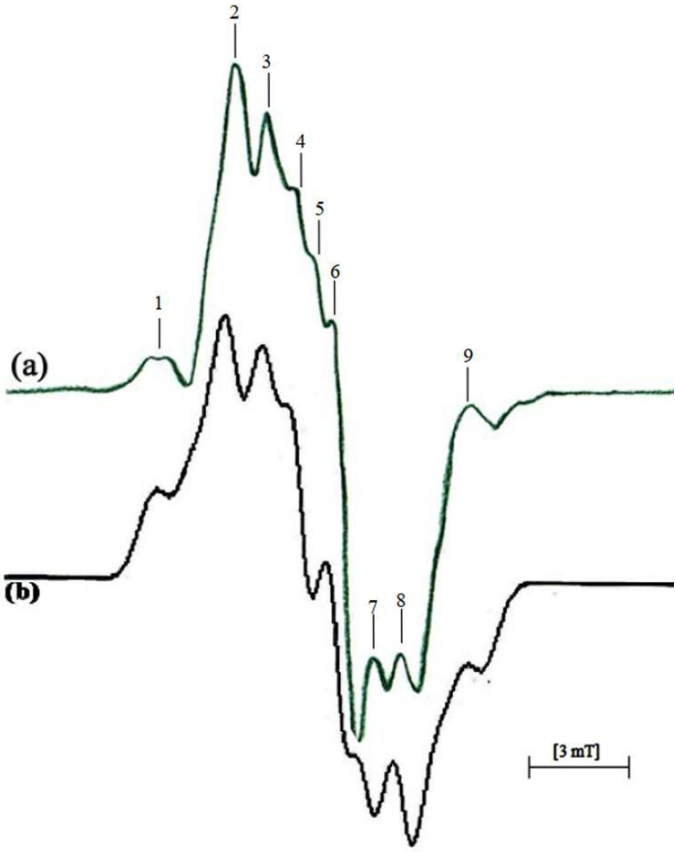
**DL-Beta-Amino-n-Butirik Asit(BABA)**

DL-Beta-Amino-n-butirik asit (BABA)**,** β-konumunda bir amin grubu içeren ve butirik asit türevidir.

**Kimyasal Formülü:** $NH_2CH_2CH_2CH_2COOH$ $C_4H_9NO_2$ olan bir amino asittir.

Toz örnek, oda sıcaklığında 36 kGy'lik dozla gama ile radyasyona maruz bırakıldı. DL-Beta-Amino-n-butirik asit Metabolizma ve hücresel taşıma sistemleri üzerinde etkileri olabilir. Bağışıklık sistemi ve inflamasyon düzenlemesine katkıda bulunabilir. Bitkisel büyüme ve mikrobiyal metabolizma ile ilgili süreçlerde rol oynayabilir. Nörolojik hastalıklar için terapötik potansiyel taşıyabilir, ancak bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. BABA'nın gama**-ışı**nlaması sonrası elde edilen EPR spektrumu Şekil 4a'da gösterilmiştir. Spektrum**,** g = 2.0030 ± 0.0005 değeri ile çözünemeyen dokuz çizgiden oluşmaktadır. BABA molekülünde ışınlama sonrası oluşan radikalin**,** metilen grubunun α-karbon atomundan bir hidrojen atomunun kopmasıyla meydana gelen ($COOHĊHCHCH_3NH_2$) radikaline ait olduğu öngörülmektedir. Gözlemlenen aşırı ince yapı sabiti değerleri şu şekildedir: $a_{CH}$=0.8 mT, $a^1_{CH3}$=1.05 mT, $a^2_{CH3}$=1.5 mT, $a_N$=0.38 mT (12). Ancak, spektrumdaki bu çizgiler net olarak görülememiştir. Ayrıca, yaklaşık 0.38 mT büyüklüğündeki küçük bir azot bölünmesi de açıkça gözlemlenememiştir**.** Spektrumun çizgi genişliği**,** azot çekirdeğinin aşırı ince yapı sabitinden biraz daha büyük olduğundan, azot çekirdeğinin etkisi spektrumda gözlemlenememiştir**.**

Yoğun dokuz çizgili spektrum, dört proton ile olan aşırı ince yapı etkileşimden kaynaklanmaktadır. Spektrumun incelenmesi, EPR çizgilerinin yoğunluğu ve karakteri ile örneğin kimyasal yapısı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir**.** Çizgi genişlikleri yaklaşık 0.4 mT mertebesindedir. Radikalin ömrü üç ay olarak belirlenmiştir**.**




**Şekil 4.** a) BABA'nın gama-ışınlaması sonrası elde edilen EPR spektrumu b) Simülasyon Spektrumu.

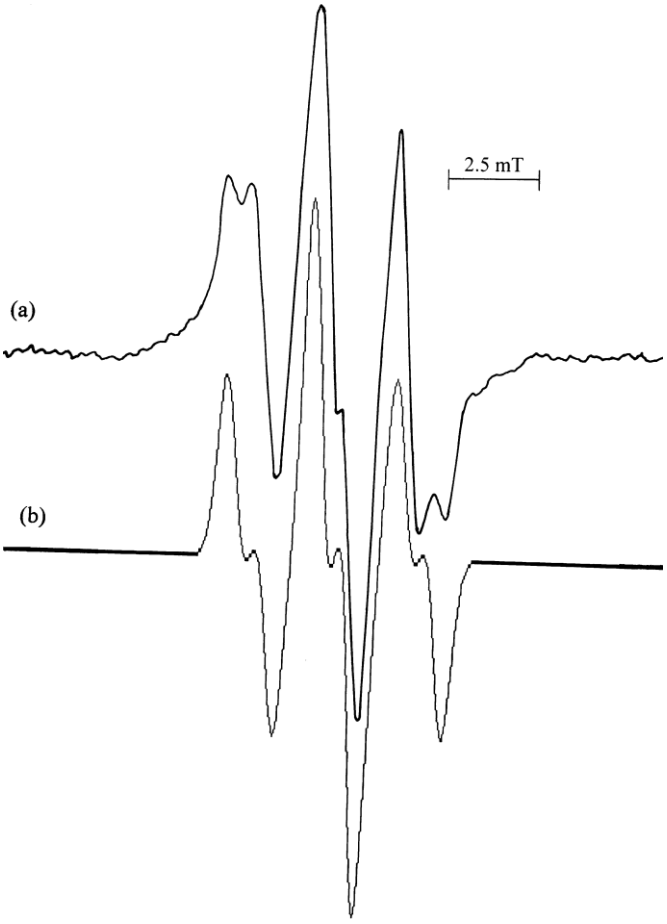
**Metil-DL- α-Aminobütirat Hidroklorür (MDLAHCl)**

Kimyasal Formül: $CH_3CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ .HCl $C_5H_{12}ClNO_2$

Örnek, oda sıcaklığında 20 kGy'lik dozla gama ile radyasyona maruz bırakıldı. Toz Spektrumların oda sıcaklığında 4 aydan daha fazla kararlı (sönmediği) kaldığı görülmüştür. Metil-DL- α -aminobütirat hidroklorür, amino asit metabolizması, nörotransmitter sistemleri ve antioksidan aktivite gibi çeşitli biyolojik süreçleri etkileyebilecek potansiyele sahip bir bileşiktir. Ancak, bu bileşiğin spesifik etkileri hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Mevcut bilgiler, bu bileşiğin potansiyel farmakokinetik avantajlarını (örneğin, artan lipofilisite) ve metabolik yollardaki olası rolünü vurgulamaktadır. Bu bileşik üzerinde daha fazla araştırma yapılması, potansiyel terapötik uygulamalar için yeni bilgiler sağlayabilir.

MDLAHCl'nin tozu oda sıcaklığında gama ışınlaması sonucu, Şekil 5a'da gösterilen spektrumu verir. Bu spektrum, 1:1:2:2:1:1 yoğunluk dağılımına sahip 6 çizgi içeriyor gibi düşünülebilir. Spekturumdaki bu 6 çizgi, $CH_2\dot{C}(NH_2)COOCH_3$ radikaline aittir ve burada eşleşmemiş elektron, iki metilen

protonu ve bir NH protonu ile etkileşir. MDLAHCl spektrumunun simülasyonu, $a_{CH2}$ = 2.34 mT, $a_{NH}$ = 0.74 mT **ve** $a_N$ = 0.25 mT aşırı ince yapı sabitleri kullanılarak Şekil 5b'de gösterilmiştir (13). Deneysel ve simüle edilen EPR spektrumları arasında iyi bir uyum vardır. Spektrumun çizgi genişliği, azot çekirdeklerinin aşırı ince yapı sabiti ($a_N$ = 0.25 mT)'nden biraz daha büyüktür, bu nedenle azot çekirdeklerinin etkisi spektrumda gözlemlenmemektedir. Radikalin g değeri g = 2.0030 ± 0.0005 ve ΔH= 0.30 mT'dır.




**Şekil 5.** a) MDLAHCl'nin oda sıcaklığında gama ışınlaması sonucu elde edilen EPR spektrumu b) Simülasyon Spektrumu.

**N-Asetil-α-Aminoizobütirik Asit (NA)**

N-Asetil-α-Aminoizobütirik Asit, α-aminobütirik asit**in** N-asetil türevidir, yani amino grubunun asetil grubuyla (–$COCH_3$) modifiye edilmesiyle oluşur.

Kimyasal Formülü:$(CH_3)_2C(NHCOCH_3)COOH$ $C_6H_{11}NO_3$

Örnek, oda sıcaklığında 15 kGy'lik dozla gama ile radyasyona maruz bırakıldı. N-Asetil-α-Aminoizobütirik Asit, sinir sistemi, metabolizma ve bağışıklık sistemini etkileyebilen bir bileşiktir. Asetilasyon, nörolojik **ve** kas gevşetici

etkiler gösterirken, anti-inflamatuar **ve** sakinleştirici özellikler de sağlayabilir. Ayrıca, nöroprotektif**,** antikonvülsan **ve** depresyon/anksiyete tedavisi gibi potansiyel farmakolojik etkiler gösterebilir.

Bu bileşiğin biyolojik etkileri hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmekle birlikte, mevcut bilgiler bileşiğin nörolojik ve metabolik süreçlerde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

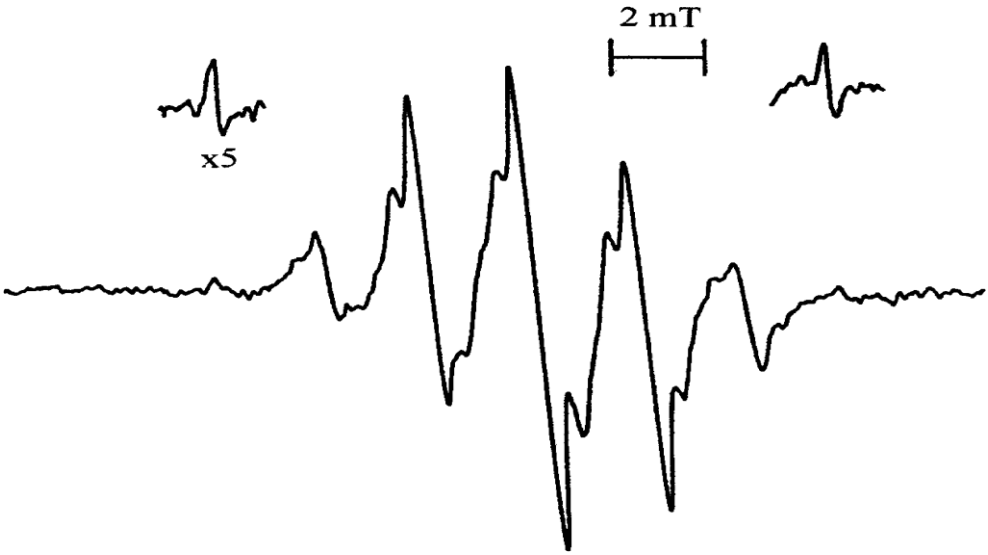
Gama-ışınları ile ışınlanmış NA tozunun oda sıcaklığındaki EPR spektrumu Şek.6 da görülmektedir. Toz spektrum 1:6:15:20:15:6:1 şiddetinde yedi çizgiden meydana gelmiştir. Yedili grup aşırı ince yapı sabiti $a_{CH3}$= 2.2 mT olan iki metil grubunu temsil eder. Aynı bileşiğin oda sıcaklığındaki tek kristal spektrumunda da izotropik yedi çizgi gözlenmiştir. EPR spektrumunun çizgi sayısı iki metil grubundaki altı protonun manyetik olarak eşdeğer olduğunu göstermektedir. Spektrum ışınlama sonucu $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ radikalinin oluştuğunu göstermektedir. Bu radikalin izotropik g değeri g = 2.0041± 0.0005 olarak hesaplandı (14).

Düşük sıcaklıkta herhangi bir anizotropi gözlemlenebilmesi için deneyler 113 K'de yapılmıştır. NA 'nın 113 K de kaydedilen EPR spektrumlarında a ve g değerlerinin çok az anizotropik olduğu gözlendi. Metil grupları için esas eksen değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Molekülün izotropik davranış sergilemesi, metil grubunun C-COOH bağı etrafında hızlı dönmesindendir. Ayrıca kaydedilen spektrumlarda site gözlenmemesi, birim hücredeki dört molekülün manyetik olarak eşdeğer olmasından dolayıdır.

Sonuç olarak $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ radikalinin oluşmasına NA molekülünden $NHCOCH_3$ grubunun ayrılması sonucu oluştuğunu söyleyebiliriz.

**Tablo 1.** N-asetil-α-aminoizobütirik asit (NA) için $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ radikalindeki metil gruplarının esas eksen değerleri.

| Esas Eksen Değerleri (±0.02 mT) | $a_{CH3}$(mT) |
|---|---|
| $A_x$ | 2.34 |
| $A_y$ | 2.16 |
| $A_z$ | 2.10 |
| a | 2.20 |




**Şekil 6.** Gama-ışınları ile ışınlanmış NA tozunun oda sıcaklığındaki EPR spektrumu.

**N-Karbamil-α-Aminoizobütirik Asit (NC)**

Kimyasal Formül: $(CH_3)_2C(NHCONH_2)COOH$ $C_5H10N_2O_3$

Örnek, oda sıcaklığında 15 kGy'lik dozla gama ile radyasyona maruz bırakıldı. N-Karbamil-α-Aminoizobütirik Asit, pirimidin metabolizması, DNA/RNA sentezi ve azot döngüsüyle ilişkili bir bileşiktir**.** Metabolik hastalıklarda biyomarker olarak değerlendirilebilir ve bazı enzimatik süreçlerde rol oynayabilir. Özellikle böbrek, karaciğer ve genetik hastalıklarla bağlantısı önemlidir.

Oda sıcaklığında NC tozu için Şek.7 de gözlendi. Spektrum 1:6:15:20:15:6:1 şiddetinde yedi çizgiden meydana gelmiştir. İzotropik yedi çizginin eşlenmemiş elektronun manyetik olarak eşdeğer altı protonla aşırı ince yapı etkileşmesi sonucu oluşmuştur. Aynı bileşiğin oda sıcaklığındaki tek kristal spektrumunda da izotropik yedi çizgi gözlenmiştir. Metil grupları için esas eksen değerleri Tablo 3'te verilmiştir. EPR spektrumlarının izotropik davranışı, metil gruplarının C-COOH bağı etrafındaki hızlı dönüşlerinden kaynaklanmaktadır. Kaydedilen spektrumdan ışınlama sonucu $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ radikalinin oluştuğu gözlendi. Bu radikalde iki metil grubu için hesaplanan aşırı ince yapı sabiti $a_{CH3}$= 2.13 mT ve izotropik g değeri g = 2.0026± 0.0005 tir [14]. NC 'nin 113 K de kaydedilen EPR spektrumlarında a ve g değerlerinde çok az bir anizotropluk gözlendi. Üç eksen boyunca ölçülen g değerlerinden $g^2$ tensörleri bulundu. Bu tensörler yardımıyla g 'nin esas eksen değerleri ve yön kosinüsleri hesaplandı (Tablo 2).

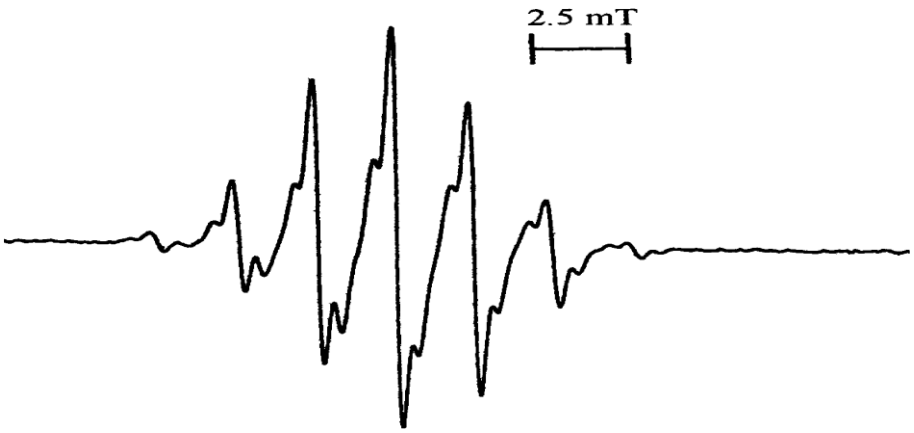
Sonuç olarak $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ radikalinin NC'den $NHCONH_2$ grubunun ayrılması sonucu oluştuğunu söyleyebiliriz.

**Tablo 2.** Gama-ışınları ile ışınlanmış NC tek kristalinde 113 K de gözlenen EPR çizgilerinin $g^2$ tensörleri, esas eksen değerleri ve yön kosinüsleri. $\Delta g = \pm 0.0005$

| **$g^2$ Tensörü** | | | **Esas Eksen Değerleri** | **Yön Kosinüsleri** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.0109 | -0.0020 | -0.0005 | $g_x = 2.0032$ | 0.6966 | 0.4408 | -0.5661 |
| -0.0020 | 4.0099 | 0.0010 | $g_y = 2.0026$ | -0.3973 | 0.8940 | 0.2071 |
| -0.0005 | 0.0009 | 4.0106 | $g_z = 2.0021$ | -0.5973 | -0.0806 | -0.7979 |
| | | | $g_{iz} = 2.0026$ | | | |

**Tablo 3.** N-Karbamil-α-aminoizobütirik asit (NC) için $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ radikalindeki metil gruplarının esas eksen değerleri.

| Esas Eksen Değerleri (±0.02 mT) | $a_{CH3}$(mT) |
|---|---|
| $A_x$ | 2.26 |
| $A_y$ | 2.13 |
| $A_z$ | 2.00 |
| a | 2.13 |




**Şekil 7.** Gama-ışınları ile ışınlanmış NC tozunun oda sıcaklığındaki EPR spektrumu.

### $N_\alpha$-Monokloroasetil-α-Aminoizobütirik asit (mClAc-Aib-OH)

Kimyasal Formülü: $(CH_3)_2C(NHCOClCH_2)COOH$ $C_6H_{10}ClNO_3$

Örnek, oda sıcaklığında 15 kGy'lik dozla gama ile radyasyona maruz bırakıldı. Bu bileşik, farmasötik ve biyoteknolojik uygulamalar için önemli bir araştırma konusudur. Kullanım amacına bağlı olarak terapötik ajan, antibiyotik,

nöroprotektif bileşik veya kanser tedavisinde yardımcı bir bileşik olarak değerlendirilebilir.

mClAc-Aib-OH örneğindeki EPR spektrumları, farklı manyetik alan yönelimlerinde üç ana farklı spektrum deseni sergilemektedir. Bu spektrum desenleri, manyetik alanın sırasıyla (xy), (xz) ve (yz) düzleminde olduğu durumlarda elde edilmiş, bunlar Şekil 8, 9 ve 10'da gösterilmiştir.

Elde edilen spektrumlar sıcaklıktan bağımsızdır ve 300 K ile 130 K arasında herhangi bir değişiklik göstermemektedir. Kristalin üç eksen etrafında döndürülmesiyle g ve aşırı ince yapı (hyperfine) a değerlerinde bir değişiklik gözlemlenmiştir. Bu değerlerin ortalamaları şu şekildedir: $g = 2.0085 \pm 0.0005$ ve $a = 1.66$ mT dır (15). Şekil 8, 9 ve 10'da görülen spektrumlar sırasıyla şu çizgi şiddet oranlarını göstermektedir: 1:4:6:4:1, 1:1:4:4:6:6:4:4:1:1 ve 1:3:3:1:4:12:12:4:6:18:18:6:4:12:12:4:1:3:3:1 Bu desenler, eşleşmemiş elektron spini ile dört proton arasındaki aşırı ince yapı etkileşimini göstermektedir. Dolayısıyla, kristalde oluşan radikalin $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ olduğu belirlenmiştir. Kristal birim hücresinde bulunan moleküller manyetik olarak eşdeğerdir. mCl-Aib-OH tek kristalinde oda sıcaklığında gözlenen EPR çizgilerinin $g^2$ ve $A^2$ tensörleri esas eksen değerleri ve yön kosinüsleri Tablo 4'te verilmiştir.

Gama ile ışınlanmış mClAc-Aib-OH'nin EPR spektrumu, Şekil 8'de gösterildiği gibi, 0.8 mT aralıklı 1:4:6:4:1 yoğunluk dağılımı sergilemektedir. Manyetik alanın (xy) düzleminde iken elde edilen bu spektrum, eşlenmemiş elektronların iki metil grubunun 4 eşdeğer protonu ile aşırı ince yapı etkileşimini göstermektedir ve bu da 1:4:6:4:1 yoğunluk dağılımına neden olmaktadır. Aşırı ince yapı parametreleriyle simüle edilen bir spektrum Şekil 8(b)'de gösterilmiştir. Deneysel ve simüle edilen EPR spektrumlarının birbirleriyle iyi bir şekilde örtüştüğü bulunmuştur.

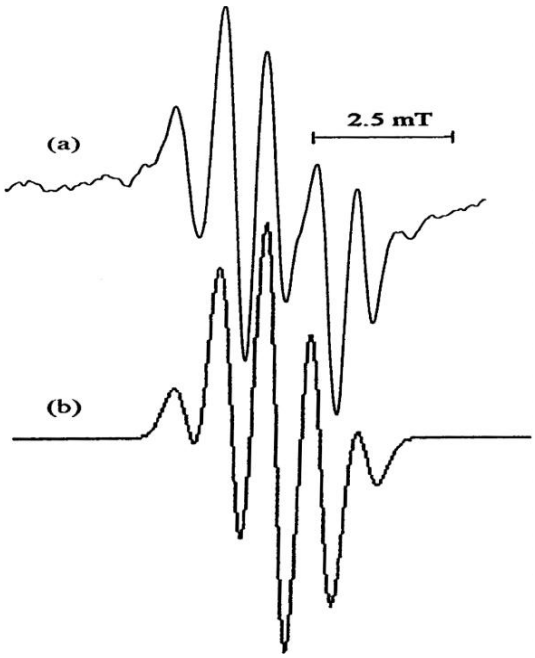
Oda sıcaklığında, Manyetik alanın (xz) düzleminde iken elde edilen gama ile ışınlanmış mClAc-Aib-OH tek kristalinin EPR spektrumu Şekil 9'da gösterilmiştir. Spektrum, 1:1:4:4:6:6:4:4:1:1 yoğunluk dağılımına sahip on çizgiden oluşan bir yapı olarak kolayca düşünülebilir. Beşlinin her bir çizgisi, 1.5 mT aralıklı ve 1:4:6:4:1 yoğunluk dağılımına sahip ikili(dublet) çizgilere bölünmüştür. Bu beş çizgi ayrıca 0.65 mT bölünme sabiti ile dublettir. Bu sonuçlar, serbest elektronun iki metil grubunun 4 eşdeğer protonu ve bir metil grubunun bir eşdeğer olmayan protonu ile etkileşime girdiğini göstermektedir.

Şekil 10, manyetik alanın (yz) düzleminde iken elde edilen spektrumunu göstermektedir. Spektrum, 1:3:3:1:4:12:12:4:6:18:18:6:4:12:12:4:1:3:3:1 bağıl yoğunluklara sahip yirmi çizgi olarak yorumlanabilir. Spektrum, 1:3:3:1 yoğunluk dağılımına sahip 5 setten oluşmaktadır. Bu sonuçlar, serbest elektronun iki metil grubunun 4 eşdeğer protonu ile üç farklı protonla etkileşimini göstermektedir. Bu nedenle, metil gruplarının iki protonu ve OH protonu manyetik olarak eşdeğerdir. 2.2 mT aralıklı beşlinin her çizgisi, 0.55 mT aralıklı dört çizgiye ayrılmış olup, bu çizgiler Şekil 10'da gösterildiği gibi 1:3:3:1 yoğunluk dağılımına sahiptir.

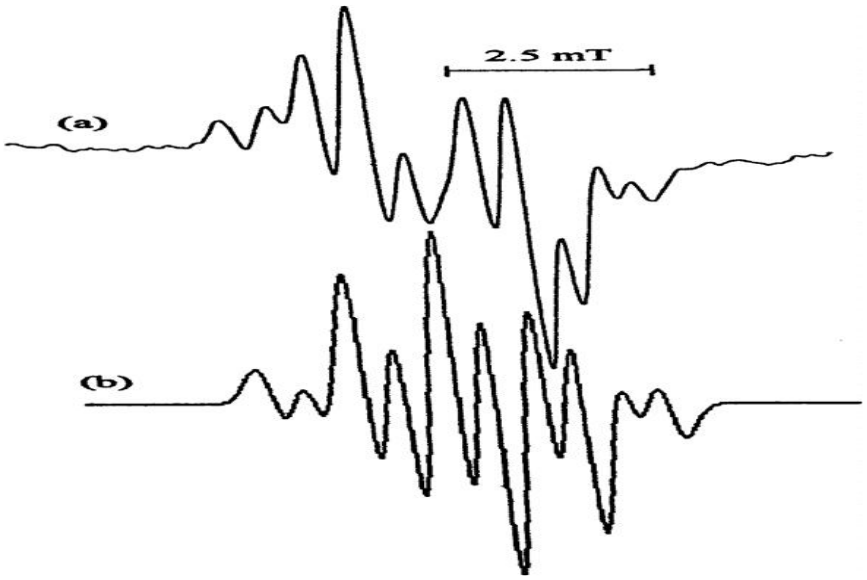
Spektrum, manyetik alanın kristalografik eksenler etrafında döndürülmesi sırasında tüm yönelimlerde, sırasıyla 0.75 ve 2.2 mT aralıklı 1:4:6:4:1 yoğunluk oranına sahip beş çizgiden oluşmaktadır (Şekil 8, 9 ve 10).

$(CH_3)_2\dot{C}COOH$ radikalinin EPR spektrumları üç farklı yönelimde ölçüldü. Spektrumların sıcaklığa bağlı olmadığı ve kristal içinde manyetik olarak eşdeğer radikallerin olduğu görüldü. İki metil grubunun dört protonu ve bir OH protonu ile etkileşimleri tespit edildi. Simüle edilen spektrumlar ile deneysel veriler oldukça iyi uyum sağladı.

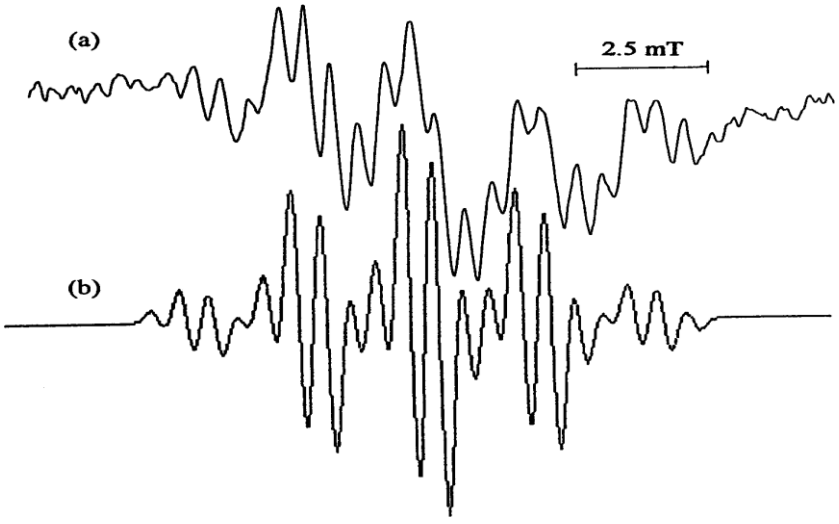
Sonuç olarak $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ radikalinin mClAc-Aib-OH 'tan $NHCOCH_2Cl$ grubunun ayrılması sonucu oluştuğunu söyleyebiliriz.




**Şekil 8.** Gama-ışınları ile ışınlanmış mClAc-Aib-OH tek kristalinin manyetik alan (xy) düzleminde ve oda sıcaklığında kaydedilen a) Tek kristal EPR spektrumu b) Spektrumun simülasyonu.




**Şekil 9.** Gama-ışınları ile ışınlanmış mClAc-Aib-OH tek kristalinin manyetik alan (xz) düzleminde ve oda sıcaklığında kaydedilen a) Tek kristal EPR spektrumu b) Spektrumun simülasyonu.




**Şekil 10.** Gama-ışınları ile ışınlanmış mClAc-Aib-OH tek kristalinin manyetik alan (yz) düzleminde ve oda sıcaklığında kaydedilen a) Tek kristal EPR spektrumu b) Spektrumun simülasyonu

**Tablo 4.** mCl-Aib-OH tek kristalinde oda sıcaklığında gözlenen EPR çizgilerinin $g^2$ ve $A^2$ tensörleri esas eksen değerleri ve yön kosinüsleri. $\Delta g = \pm 0.0005$ $\Delta A = \pm 0.1$ mT

| $g^2$ tensörü | | | Esas eksen değerleri | Yön kosinüsleri | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.0264 | -0.0022 | | $g_x = 2.0064$ | 0.9691 | 0.2211 | 0.1097 |
| 0.0022 | | | $g_y = 2.0084$ | -0.1869 | 0.9514 | -0.2427 |
| -0.0022 | 4.0335 | | $g_z = 2.0106$ | 0.1580 | -0.2144 | -0.9639 |
| -0.0014 | | | $g_{iz} = 2.0085$ | | | |
| 0.0022 | -0.0014 | | | | | |
| 4.0419 | | | | | | |

| $A^2$ tensörü | | | Esas eksen değerleri (mT) | Yön kosinüsleri | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $A_{CH3CH}$ | | | |
| 478 | -86 | -70 | $A_x = 2.3$ | 0.9052 | 0.3867 | 0.1763 |
| -86 | 318 | 20 | $A_y = 1.7$ | -0.3892 | 0.9209 | -0.0211 |
| -70 | 20 | 111 | $A_z = 1.0$ | -0.1705 | -0.0495 | 0.9841 |
| | | | $A_{iz} = 1.7$ | | | |
| | | | $a_{CH} = 0.65$ | | | |
| | | | $a_{CH3} = 0.55$ | | | |

**α-Hidroksiizobütirik asit(α-HIBA)**

Kimyasal formülü: $(CH_3)_2C(OH)COOH$ $C_4H_8O_3$

α-Hidroksiizobütirik asit, valin metabolizmasının bir ara ürünü olup, biyolojik sistemlerde enerji üretimi, metal iyonları ile etkileşim ve hastalık teşhisi gibi birçok önemli role sahiptir. Özellikle B12 vitamini eksikliği ve metabolik hastalıkların belirteci olarak dikkat çeker.

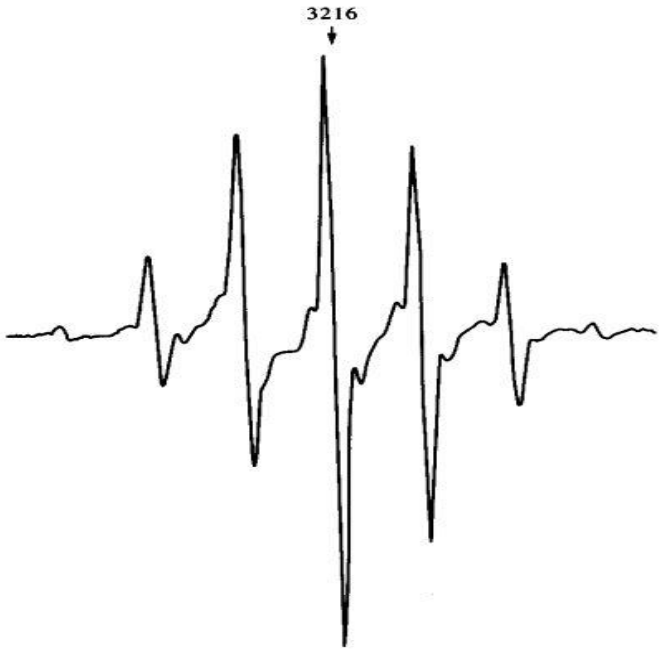
Oda sıcaklığında gama ışınlarıyla ışınlanmış α-HIBA tozunun EPR spektrumu Şekil 11'de gösterildiği gibidir. Spektrum, eşit aralıklarla (2.22 mT) yerleşmiş yedi çizgiden oluşmaktadır ve bu çizgilerin yoğunluk dağılımı 1:6:15:20:15:6:1 şeklindedir. İzotropik g değeri g=2.0028±0.0005 tir (16).

Aynı bileşiğin tek kristal spektrumları da oda sıcaklığında izotropik olup Şekil 11'deki aynı deseni sergilemektedir. Bu durum, iki metil grubunun hidrojenlerinin eşdeğer olduğunu ve eşleşmemiş elektron ile etkileştiğini göstermektedir. Bu nedenle, gama ışınlarıyla ışınlanmış molekülün oluşturduğu radikal $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ şeklindedir ve molekülden OH grubunun uzaklaştırılması sonucu ortaya çıkmaktadır.

α-HIBA için Metil gruplarına ait aşırı ince yapı tensörünün esas eksen değerleri aşağıda verilmiştir.

Esas Eksen Değerleri(± 0.02 mT)

$A_x = 23.1$ mT
$A_y = 2.22$ mT
$A_z = 2.20$ mT
a = 2.24 mT




**Şekil 11.** Oda sıcaklığında gama ışınlarıyla ışınlanmış α-HIBA tozunun EPR spektrumu

**α-Aminoizobütirik asit Hidroklorür (AIB·HCl)**

Kimyasal formülü: $(CH_3)_2C(NH_2)COOH.HCl$ $C_4H_{10}ClNO_2$

α-Aminoizobütirik Asit Hidroklorür (AIB·HCl)**,** doğal proteinlerde bulunmayan bir amino asit türevidir. Ancak peptit sentezinde, ilaç araştırmalarında, hücresel taşıma mekanizmalarının incelenmesinde ve biyopolimer çalışmalarında önemli bir rol oynar. Özellikle α-heliks yapılarının stabilize edilmesi ve enzimatik bozulmaya karşı dayanıklılık kazandırması nedeniyle biyoteknoloji ve farmasötik alanlarında büyük öneme sahiptir.

Oda sıcaklığında gama ışınlarıyla ışınlanmış α-amino izobütirik asit hidroklorür (AIB·HCl) için α-HIBA ya benzer EPR spektrumları gözlemlenmiştir. Bu nedenle, α-HIBA için yapılan yorumlar bu bileşik için de geçerlidir. g değeri izotropiktir ve $g = 2.0032 \pm 0.0005$ olarak bulunmuştur (16).

EPR spektrumlarının izotropik davranışı, metil gruplarının kendi $C_1$ eksenleri etrafındaki hızlı dönüşlerine ve C-COOH bağı etrafındaki rotasyonlarına bağlanmaktadır.

Düşük sıcaklıklarda (113 K) herhangi bir anizotropi gözlemlemek için deneyler gerçekleştirilmiştir ve bu bileşiklerdeki radikalin g değeri, oda sıcaklığındaki gibi izotropik bulunmuştur. Ancak, 113 K'de metil gruplarının aşırı ince yapı bağlanma sabitleri çok hafif anizotropik özellik göstermiştir.

α-amino izobütirik asit hidroklorürden $NH_2$ grubunun kopmasıyla $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ radikali meydana gelmiştir.

AIB·HCl için Metil gruplarına ait aşırı ince yapı tensörünün esas eksen değerleri aşağıda verilmiştir.

Esas Eksen Değerleri(± 0.02 mT)

$A_x$ = 22.4 mT

$A_y$ = 22.3 mT

$A_z$ = 2.1 mT

a= 2.19 Mt

## 4. SONUÇ

**Tablo 5.** Bazı Butirik Asit Türevlerinin EPR Parametreleri

| Bileşik | Radikal | g Değeri (±0.0005) | a Değeri (mT) |
|---|---|---|---|
| α-(Metilamino)izobütirik asit (MAIB) | $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ | 2.0040 | $a_{CH3}$ = 2.24 |
| α-Aminoizobütirik asit metil ester hidroklorür (AIB-MEHCl) | $(CH_3)_2\dot{C}COOCH_3$ | 2.0041 | $a_{CH3}$ = 2.25 |
| 2-Aminoizobütirik asit (AMINA) | $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ | 2.0029 | $a_{(CH3)2}$ = 2.16 |
| DL-Beta-Amino-n-butirik asit (BABA) | $COOH\dot{C}HCHCH_3NH_2$ | 2.0030 | $a_{CH}$=0.8, $a^1_{CH3}$=1.05, $a^2_{CH3}$=1.5, $a_N$=0.38 |
| Metil-DL-α-Aminobütirat HCl (MDLAHCl) | $CH_2\dot{C}(NH_2)COOCH_3$ | 2.0030 | $a_{CH2}$ = 2.34, $a_{NH}$ = 0.74, $a_N$= 0.25 |
| N-Karbamil-α-Aminoizobütirik asit(NC) | $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ | 2.0026 | $a_{CH3}$=2.13 |
| N-Asetil-α-Aminoizobütirik asit(NA) | $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ | 2.0041 | $a_\beta$=2.2 |
| $N_\alpha$-Monokloroasetil-α-Aminoizobütirik asit (mClAc-Aib-OH)) | $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ | 2.0085 | $a_\beta$=2.2 |
| α-Hidroksiizobüturik asit (α-HIBA) | $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ | 2.0028 | $a_\beta$=2.24 |
| α-Aminoizobütirik asit Hidroklorür(AIB·HCl) | $(CH_3)_2\dot{C}COOH$ | 2.0032 | $a_\beta$=2.19 |

**Gama Işınlaması Sonrası Ortak Radikal Oluşumu ve g Değerleri**

Elde edilen EPR spektrumları, gama ışınlamasının butirik asit türevlerinde belirli bir radikal oluşum mekanizması ile ilerlediğini göstermektedir.

- g değerlerinin 2.0026 ile 2.0085 arasında değişmesi (Tablo 5), serbest elektronun karbon merkezli radikallerde lokalize olduğunu ve radikal yapılarının benzer olduğunu göstermektedir.
- Çoğu bileşikte $(CH_3)2\dot{C}COOH$ radikalinin oluştuğu belirlenmiştir, bu da gama ışınlamasının belirli bir karbon merkezinde radikal oluşturduğunu göstermektedir.
- Fonksiyonel grupların (ester, amid, metil, halojen vb.) varlığı radikal stabilitesini ve manyetik özellikleri belirgin şekilde etkilemiştir.

Ester içeren bileşiklerde g değerleri daha yüksek, amid içerenlerde ise daha düşük bulunmuştur. Klor içeren bileşiklerde (mClAc-Aib-OH), elektron yoğunluğu değişimi nedeniyle g değeri en yüksek (2.0085) olarak belirlenmiştir.

Bu bulgular, butirik asit türevlerinde gama ışınlaması sonucu oluşan radikallerin manyetik özelliklerinin büyük ölçüde moleküler yapı tarafından belirlendiğini ortaya koymaktadır.

**Aşırı İnce Yapı Sabitleri (a Değerleri) ve Manyetik Etkileşimler**

Radikal yapılarının detaylandırılması için aşırı ince yapı sabitleri (a değerleri) analiz edilmiştir.

- α-proton a değerleri 2.13 - 2.34 mT arasında değişmiştir.
- β-proton a değerleri 0.8 - 2.25 mT aralığında farklılık göstermiştir.
- DL-Beta-Amino-n-butirik asit (BABA) bileşiğinde en düşük a değerleri ($a_{CH}$ = 0.8 mT, $a_N$ = 0.38 mT) gözlenmiş ve farklı bir radikal yapısı oluştuğu belirlenmiştir.

Bu sonuçlar, butirik asit türevlerinde radikalin stabilitesinin moleküler yapı ve bağ etkileşimlerine bağlı olarak değiştiğini göstermektedir.

**Toz ve Tek Kristal Örnekler Arasındaki Farklar**

- Toz örneklerde geniş spektrumlar gözlenirken, ortalama manyetik etkileşimler belirlenmiştir.
- Tek kristal örneklerde g tensör bileşenleri ayrı ayrı belirlenmiş ve yönlendirilebilir manyetik anizotropi gözlenmiştir.
- Özellikle mClAc-Aib-OH bileşiğinde tek kristal analizleri ile $g_x$ = 2.0064, $g_y$ = 2.0084, $g_z$ = 2.0106 olarak belirlenmiş, kristal yapının radikal stabilitesine etkisi gösterilmiştir.

Bu bulgular, kristal yapının gama ışınlaması sonrası oluşan radikallerin stabilitesi üzerinde belirleyici bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır.

**Serbest Radikallerin Kararlılığı ve Sıcaklığın Etkisi**

Bu çalışmada bazı butirik asit türevlerinde oluşan serbest radikallerin oda sıcaklığında 2 ila 6 ay boyunca stabil kaldığı belirlenmiştir.

- Metilen grubu içeren MDLAHCl bileşiğinde radikal stabilitesinin en uzun süre gözlendiği tespit edilmiştir.
- Düşük sıcaklıklarda (113 K) bazı bileşiklerde spektral desenlerde değişiklik meydana gelmiş ve manyetik anizotropinin daha belirgin hale geldiği gözlenmiştir.
- Özellikle NA ve NC bileşiklerinde sıcaklık değişimiyle spektrumda belirgin farklılıklar gözlenmiştir.

Bu bulgular, gama ışınlaması ile oluşturulan radikallerin uzun süre boyunca paramanyetik özelliklerini koruyabileceğini göstermektedir.

**Çalışmanın Uygulama Alanları ve Gelecek Çalışmalar İçin Öneriler**

Elde edilen sonuçlar, gama ışınlaması sonrası oluşan radikallerin biyomedikal, farmasötik ve endüstriyel alanlarda nasıl değerlendirilebileceğine dair önemli ipuçları sunmaktadır.

- Farmasötik ve biyomedikal alanlarda, gama ışınlamasının ilaç formülasyonları üzerindeki etkisini anlamak için bu tür çalışmalar önemlidir.
- Sterilizasyon amaçlı gama ışınlamasında butirik asit türevlerinin stabilitesi test edilebilir.
- Radyasyon dozimetresi alanında, butirik asit türevlerinin uzun süre stabil radikaller oluşturması nedeniyle potansiyel kullanım alanları araştırılabilir.
- Kristal yapının radikal stabilitesi üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için yönlendirilmiş ışınlama teknikleri kullanılabilir.

Gelecekte yapılacak çalışmalar şunlara odaklanabilir:

1. Farklı butirik asit türevlerinde gama ışınlaması sonrası oluşan radikal türlerinin detaylı incelenmesi,
2. Farklı ışınlama dozlarının serbest radikal stabilitesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi,
3. Radikallerin biyolojik sistemlerdeki etkilerinin hücresel düzeyde incelenmesi,
4. EPR teknikleri ile düşük sıcaklıkta detaylı radikal kinetik analizlerinin yapılması.

## GENEL DEĞERLENDİRME

Sonuç olarak, bu çalışma, gama ışınlaması sonrası butirik asit türevlerinde belirli bir radikal oluşum mekanizmasının işlediğini, fonksiyonel grupların radikal stabilitesi ve manyetik özellikleri üzerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu bulgular, gama ışınlamasının biyomedikal, farmasötik ve radyasyon dozimetresi gibi alanlarda potansiyel uygulamalarına yönelik önemli bilimsel veriler sağlamaktadır.

## KAYNAKLAR


1. Osmanoğlu, Y. E., & Sütçü, K. (2023). Electron spin resonance study of free radicals induced in single crystal of oxcarbazepine. *Applied Magnetic Resonance*, *54*(8), 751-759.

2. Sütçü, K., & Aydın, M. (2025). Gamma irradiation effects on diphenhydramine hydrochloride: an EPR study. *Radiation Effects and Defects in Solids*, *180*(5-6), 803-812.

3. Osmanoğlu, Y. E., Sütçü, K., & Osmanoğlu, Ş. (2017). Radiation effect studies on some glycine derivatives in solid state. *Radiation Effects and Defects in Solids*, *172*(7-8), 621-628.

4. Sütçü, K., & Osmanoğlu, Y. E. (2024). EPR investigation of gamma-irradiated Tiopronin. *Applied Magnetic Resonance*, *55*(6), 585-597.

5. Sütçü, K. (2024). A study to identify and analyze the radiosensitivity of 4-piperidinecarboxylic acid using electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Applied Magnetic Resonance*, *55*(5), 537-549.

6. Sütçü, K. (2018). EPR investigation of damage centers formed in some drug powders irradiated with gamma rays. *Journal of Molecular Structure*, *1163*, 1-3.

7. Başkan, M. H., Osmanoğlu, Y. E., Sütçü, K., Aydın, M., & Osmanoğlu, Ş. (2015). Radiation effect studies in single crystal of Trifluoroacetyl-α-Aminoisobutyric acid. *Radiation effects and defects in solids*, *170*(10), 854-861.

8. Zincircioğlu, S. B., Canoruç, N., Osmanoğlu, Ş., Başkan, M. H., Dicle, I. Y., & Aydın, M. (2006). Electron paramagnetic resonance of some γ-irradiated amino acid derivatives. *Zeitschrift für Naturforschung A*, *61*(10-11), 577-582.

9. McKelvey, R. D. (1987). Huckel MO theory and electron spin resonance in the spectroscopy course. *Journal of Chemical Education*, *64*(6), 497.

10 Aydın, M., Şimşek, R., Gündüz, M. G., Şafak, C., & Osmanoğlu, Y. E. (2013). ESR study of some gamma irradiated amino acids and condensed 1, 4-dihydropyridines. *Journal of Molecular Structure*, *1035*, 378-382.

11. Başkan, M. H., Osmanoğlu, Ş., & Dicle, I. Y. (2009). Radiation damage produced in powder of α-(methylamino) isobutyric acid, α-aminoisobutyric acid methyl ester hydrochloride and diethylmalonic acid. *Radiation Effects & Defects in Solids*, *164*(11), 673-678.

12. Işıkcı, N. İ., & Osmanoğlu, Y. E. (2020). Gamma irradiated of amino acid derivatives examined by EPR and Simulation Methods. *El-Cezeri*, *7*(3), 1371-1376.

13. Aydın, M. (2010). EPR investigation of gamma-irradiated iminodiacetic and amino acid derivatives. *Bulgarian Chemical Communications*, *42*(3), 232-235.

14. Osmanoğlu, Ş., & Başkan, M. H. (2003). EPR of gamma irradiated single crystals of N-acetyl-and N-carbamyl-α-aminoisobutyric acid. *Zeitschrift für Naturforschung A*, *58*(5-6), 290-292.

15. Başkan, M. H., & Osmanoğlu, Ş. (2004). EPR of Gamma Irradiated Nα-Monochloroacetyl-α-Aminoisobutyric Acid. *Zeitschrift für Naturforschung A*, *59*(10), 665-668.

16. Osmanoğlu, Ş., Köksal, F., Kartal, I., & Ucun, F. (1997). Electron paramagnetic resonance of gamma-irradiated single crystals of two isobutyric acid derivatives. *Radiation Physics and Chemistry*, *49*(4), 419-420.

# BÖLÜM 3

## Radyasyon Korkusunun Psikolojik ve Sosyolojik Boyutları: Radyofobi

*Dilek Erdemli*[1]

[1] Öğr. Gör. Dr., İzmir Konak Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0000-0002-6277-5835

## 1. GİRİŞ

Radyasyon, enerjinin elektromanyetik dalgalar veya parçacıklar aracılığıyla ortamda yayılması olarak tanımlanmakta ve günlük yaşamdan tıbbi uygulamalara kadar pek çok alanda karşımıza çıkmaktadır. Radyasyonun iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan türleri bulunmakla birlikte, biyolojik dokularda iyonlaşmaya neden olabilen iyonlaştırıcı radyasyon, radyasyondan korunma açısından özel bir öneme sahiptir. Günümüzde iyonlaştırıcı radyasyondan tıbbi görüntüleme ve tedavi, enerji üretimi ve endüstriyel uygulamalar başta olmak üzere çok farklı alanlarda yararlanılmaktadır.

Sağladığı önemli yararlara karşın iyonlaştırıcı radyasyon, toplum tarafından diğer birçok teknolojik ve çevresel tehlikeden farklı biçimde algılanabilmektedir. Radyasyonun duyularla doğrudan algılanamaması, maruziyetin bazı sonuçlarının uzun bir latent dönem sonrasında ortaya çıkabilmesi ve kanser ya da gelecek nesiller üzerindeki olası etkilerle ilişkilendirilmesi, radyasyon riskinin yalnızca fiziksel doz üzerinden değerlendirilmesini yetersiz kılmaktadır. Risk algısına ilişkin yapılan çalışmalar, bireylerin radyasyonla ilişkili tehlikeleri değerlendirirken yalnızca nicel risk büyüklüğüne değil; tehlikenin bilinmezliği, kontrol edilebilirliği, gönüllü olup olmaması ve oluşturduğu korku gibi psikolojik özelliklere de tepki verdiğini göstermektedir (Perko, 2014; Slovic, 1996).

Fukushima sonrası gerçekleştirilen çalışmaları inceleyen sistematik derlemede, radyasyon riskinin algılanmasında özellikle korku uyandıran risk (*dread risk*) ve bilinmeyen/belirsiz risk (*unknown risk*) boyutlarının öne çıktığı belirtilmiştir. Korku uyandıran risk boyutu; kanser, ölümcül sağlık sonuçları, gelecek nesiller üzerindeki olası etkiler ve radyasyona karşı duyulan yoğun korkuyla ilişkilendirilirken, bilinmeyen risk boyutu radyasyonun sağlık etkilerinin hemen ortaya çıkmaması ve bu etkilerin bilimsel açıdan tam olarak açıklığa kavuşmadığı yönündeki algıyla ilişkilendirilmektedir (Murakami vd., 2016).

Bu özellikler, ölçülen ya da hesaplanan radyasyon riski ile bireylerin algıladığı risk arasında farklılıkların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bununla birlikte, bu farklılığı yalnızca toplumun radyasyon konusunda yetersiz bilgi sahibi olmasıyla açıklamak doğru değildir. Perko ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada, uzmanlar ve genel toplum üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, radyolojik risk algısındaki farklılığın radyasyon kaynağına göre değiştiği gösterilmiştir. Genel toplum nükleer atık ve nükleer tesis kazalarını uzmanlara göre daha yüksek riskli algılarken, uzmanların tıbbi X-ışınları ve doğal radyasyona ilişkin risk algılarının genel toplumdan daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Perko, 2014).

Bu sonuçlar, radyasyon riskine ilişkin algının yalnızca uzmanlık veya bilgi düzeyine bağlı olmadığını; radyasyonun kaynağı, kullanım amacı ve maruziyet

koşullarının da riskin nasıl değerlendirildiği üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

Radyasyonla ilişkili korku ve kaygıyı tanımlamak amacıyla literatürde sıklıkla **"radyofobi (*radiophobia*)"** kavramı kullanılmaktadır. Ancak kavramın tanımı ve kullanımı konusunda belirgin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Lindberg ve Archer, radyofobi teriminin yaygın biçimde kullanılmasına rağmen literatürde çoğu zaman açık biçimde tanımlanmadığını ve kavramın yeterli kuramsal temele dayanmadan kullanıldığını belirtmektedir (Lindberg & Archer, 2022). Ayrıca, yazarlar radyasyon korkusunun klinik anlamda bir "fobi" olarak değerlendirilmesinin yanlış olacağına dikkat çekmektedir. Radyasyona yönelik korkunun tarihsel, sosyal ve kültürel bağlamdan bağımsız olmadığı; nükleer silahlar, nükleer kazalar ve uzun yıllar boyunca oluşmuş toplumsal söylemlerin radyasyonun algılanma biçimini etkilediği de ileri sürülmektedir (Lindberg & Archer, 2022).

Bu nedenle radyasyona ilişkin kaygının yalnızca bilgi eksikliğinden veya gerçekçi olmayan bir korkudan kaynaklandığını düşünmek yeterli değildir. Bu kaygının oluşumunda psikolojik etkenlerin yanı sıra sosyal, kültürel ve tarihsel faktörlerin de rol oynadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Radyasyon risk algısının önemi, yalnızca bireylerin ne ölçüde korktuğuyla sınırlı değildir. Algılanan risk; sağlıkla ilişkili kararları, günlük yaşam davranışlarını ve radyolojik veya nükleer bir olay sonrasında bireylerin tahliye, geri dönüş ve gıda tüketimine ilişkin tercihlerini etkileyebilmektedir (Murakami vd., 2016). Fukushima Daiichi Nükleer Güç Santrali kazası sonrasında yapılan çalışmaların sistematik değerlendirmesi, radyasyonla ilişkili risk algısı ve kaygının, psikolojik zorlanma (*psychological distress*) ile ilişkili olduğunu ve bireylerin tahliye, evlerine geri dönme ve beslenme konusundaki kararlarında rol oynadığını göstermektedir (Murakami vd., 2016).

Fukushima'da tahliye edilmeyen bölge sakinleri üzerinde yapılan bir çalışmada, çevrede ölçülen radyasyon düzeyi ile bireylerin yaşadığı psikolojik zorlanma arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Buna karşılık, radyasyon konusunda daha fazla kaygı duyan bireylerde psikolojik zorlanmanın da daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Fukasawa vd., 2017). Bu sonuç, psikolojik etkilerin yalnızca maruz kalınan radyasyon düzeyiyle değil, bireylerin radyasyona ilişkin kaygılarıyla da ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Araştırmacılar, kaza sırasında ve hemen sonrasında yaşanan yoğun korku ve kaygının zamanla radyasyona yönelik kaygının gelişmesine katkıda bulunabileceğini ve bu kaygının da bireylerin daha sonraki dönemde yaşadığı psikolojik zorlanmayla ilişkili olabileceğini belirtmiştir. Ancak çalışma kesitsel nitelikte olduğundan, bu değişkenler arasında

doğrudan bir neden-sonuç ilişkisi kurmak mümkün değildir (Fukasawa vd., 2017).

Benzer bir durum tıbbi radyasyon uygulamalarında da ortaya çıkmaktadır. Tıbbi görüntülemede radyasyon kullanımı hastaya önemli tanısal yararlar sağlamasına rağmen, "radyasyon" kavramının kendisi hastalarda, hasta yakınlarında ve hatta sağlık çalışanlarında korku oluşturmaktadır.

Nükleer silahlar ve Çernobil gibi tarihsel olayların yanı sıra, radyasyonun film, çizgi roman ve diğer popüler kültür ürünlerinde tehlike ve olağandışı biyolojik etkilerle ilişkilendirilerek sunulmasının da radyasyona yönelik korku ve risk algısının şekillenmesine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. Dauer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, *Spider-Man* ve *Teenage Mutant Ninja Turtles* gibi karakterleri örnek olarak vermekte; radyasyonun mutasyon, olağanüstü biyolojik değişimler veya tehlike ile ilişkilendirildiği popüler kültür anlatılarının radyasyona yönelik algının oluşmasına katkıda bulunabileceğini belirtmektedir (Dauer vd., 2011). Ayrıca, radyasyon risklerine ilişkin bilimsel bilgilerin medyada nasıl aktarıldığı ve radyasyonla ilişkili olumsuz olayların haberlerde ele alınış biçimi, toplumun radyasyona yönelik kaygısını etkileyebilmektedir. Bu nedenle yazarlar, tıbbi radyasyon kullanımına ilişkin kararların yalnızca doz ve risk bilgisinin aktarılmasına değil, yarar ve risklerin birlikte değerlendirildiği etkili bir iletişim sürecine dayanması gerektiğini vurgulamaktadır (Dauer vd., 2011).

Radyolojik ve nükleer olaylar söz konusu olduğunda ise risk algısının toplumsal sonuçları daha belirgin hale gelmektedir. Fukushima sonrasında radyasyonla ilişkili kaygının zaman içinde genel olarak azalma eğiliminde olduğu bildirilmiş olsa da bu kaygının demografik özellikler, tahliye edilme, konut hasarı, bir aile üyesinin veya yakının kaybedilmesi gibi afetle ilişkili deneyimlerin yanı sıra güvenilir bilginin de radyasyona ilişkin risk algısı ve kaygıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca risk iletişiminde toplumun kaygı ve algılarının dikkate alınmamasının kurumsal güvensizliği artırabileceği; buna karşılık farklı grupların endişelerine göre uyarlanmış iletişim stratejilerinin daha etkili olabileceği belirtilmektedir (Murakami vd., 2016). Bu bulgular, radyasyon güvenliğinde iletişimin yalnızca bilimsel verilerin halka aktarılması şeklinde tek yönlü bir süreç olarak değerlendirilmemesi gerektiğine işaret etmektedir. Bu çerçevede radyasyondan korunmanın psikolojik ve sosyolojik boyutlarının incelenmesi, geleneksel radyasyon güvenliği yaklaşımına tamamlayıcı bir perspektif sunmaktadır. Fiziksel maruziyetin ölçülmesi ve azaltılması radyasyondan korunmanın temelini oluşturmakla birlikte, bireylerin bu maruziyeti nasıl algıladığı, hangi kaynaklara güvendiği, belirsizlik karşısında nasıl tepki verdiği ve aldığı bilgiyi sağlık ya da günlük yaşam kararlarına nasıl dönüştürdüğü de önem taşımaktadır. Nitekim Fukushima sonrasında yapılan çalışmalar, yüz yüze bilgilendirme toplantılarının ve sağlık profesyonelleriyle

gerçekleştirilen bireysel görüşmelerin radyasyona ilişkin kaygının azaltılmasında yararlı olabileceğini göstermektedir (Murakami vd., 2016).

## 2. RADYOFOBİ KAVRAMI

### 2.1 Tanım

Radyasyona yönelik korku ve kaygıyı ifade etmek amacıyla literatürde sıklıkla radyofobi (*radiophobia*) kavramı kullanılmaktadır. "Radiation" ve "phobia" sözcüklerinin birleşiminden oluşan bu kavram uzun süredir kullanılmasına rağmen, literatürde üzerinde uzlaşılmış ve sınırları açık biçimde belirlenmiş tek bir tanıma sahip değildir. Radyofobinin kökenlerini inceleyen Myslobodsky (2001), kavramı tarihsel ve psikolojik boyutlarıyla ele alırken, Novikau (2017) kavramın özellikle nükleer iletişim bağlamındaki kullanımına dikkat çekmiştir. Lindberg ve Archer (2022) ise mevcut literatürde radyofobinin ortaya çıkışı ve devamlılığına ilişkin açıklamaların çoğunlukla sınırlı kaldığını ve kavramın sıklıkla açık bir tanım yapılmaksızın kullanıldığını belirtmektedir (Lindberg & Archer, 2022; Myslobodsky, 2001; Novikau, 2017).

Kavramın içerisinde "fobi" sözcüğünün bulunması, radyofobinin psikiyatride tanımlanan özgül fobilerden biri olduğu izlenimi oluşturur. Oysa bu kullanım tartışmalıdır. Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın beşinci baskısında (DSM-5); özgül fobiler, belirli bir nesne veya duruma yönelik belirgin korku ya da kaygıyla karakterize edilmekte; ayrıca bu korkunun gerçek tehlike ve içinde bulunulan sosyokültürel bağlamla orantısız olması beklenmektedir (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*$^{TM}$, 2013; Lindberg & Archer, 2022). Radyasyon korkusunun bu ölçütlerle tam olarak örtüşmediğini ve özellikle sosyokültürel bağlam dikkate alındığında radyofobinin klinik anlamdaki fobilerden ayrılması gerektiğini savunmaktadır.

Radyasyona yönelik korkunun bütün radyasyon kaynakları karşısında aynı biçimde ortaya çıkmaması da bu ayrımı desteklemektedir. İnsanlar doğal radyasyon kaynaklarından sürekli olarak ışınlanmalarına rağmen, bu durum genellikle nükleer kazalar veya belirli tıbbi uygulamalarla aynı düzeyde kaygı oluşturmamaktadır. Bunun yanında tıbbi uygulamalarda radyasyonun olası zararlarına ilişkin kaygının hastalarda ve sağlık çalışanlarında bazı görüntüleme veya tedavi uygulamalarına karşı tereddüt ya da kaçınmaya yol açtığı da bildirilmiştir (Lopes vd., 2021; Oakley & Harrison, 2020; Siegel, Pennington, vd., 2017; Siegel, Sacks, vd., 2017). Bu durum, radyasyon korkusunun yalnızca fiziksel maruziyetin varlığıyla açıklanamayacağını; radyasyonun kaynağı, kullanım amacı ve maruziyetin gerçekleştiği koşulların da algılanan risk üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Radyofobinin tanımlanmasındaki bir başka önemli nokta, algılanan risk ile bilimsel olarak değerlendirilen risk arasındaki farklılıktır**.** Radyasyon ve nükleer

enerjiye ilişkin risklerin uzmanlar ile toplum tarafından farklı değerlendirildiği bilinmektedir (Slovic, 1996). Ayrıca risk algısındaki farklılık, yalnızca uzmanlarla toplum arasında görülmemekte; farklı uzmanlık alanlarındaki profesyoneller arasında da ortaya çıkabilmektedir. Örneğin Barke ve Jenkins-Smith'in çalışmasında fizikçi, mühendis ve kimyagerlerin radyasyon risklerini biyologlar ve biyomedikal araştırmacılardan daha düşük değerlendirdiği bildirilmiştir (Barke P. & Jenkins-Smith C., 1993). Bu çerçevede Lindberg ve Archer (2022), radyofobiyi yalnızca "radyasyondan aşırı korkma" şeklinde tanımlamak yerine, bireyler ile iyonlaştırıcı radyasyon arasındaki sosyopsikolojik ve kültürel ilişkiyi; radyasyon maruziyetinin gerçek ve algılanan riskleri ile sağlık etkileri arasındaki belirgin farklılıkla karakterize edilen bir durum olarak ele almaktadır (Lindberg & Archer, 2022). Bu yaklaşım, radyofobiyi yalnızca bireysel bir korku tepkisi olmaktan çıkararak risk algısı, kültürel anlamlandırma ve toplumsal etkilerin birlikte değerlendirildiği daha geniş bir çerçeveye yerleştirmektedir.

Bu nedenle bu bölümde radyofobi, klinik bir tanı anlamında değil; radyasyona ve radyasyonun olası sonuçlarına yönelik korku ve kaygının psikolojik, sosyal ve kültürel etkenlerle şekillendiği daha geniş bir kavram olarak ele alınacaktır. Bununla birlikte, "radyofobi" teriminin toplumun radyasyona ilişkin kaygılarını irrasyonel veya bilgisizliğe dayalı olarak nitelendirmek amacıyla kullanılması eleştirilmektedir. Nitekim kavramın bu şekilde kullanılması, toplumun kaygılarının altında yatan psikolojik ve sosyokültürel süreçlerin gözden kaçırılmasına neden olabilmektedir (Lindberg & Archer, 2022; Roeser, 2011).

### 2.2 Psikolojik Temeller

Radyofobinin psikolojik temellerini anlayabilmek için insanların riskleri nasıl değerlendirdiğinin ele alınması gerekir. İnsanların risk hakkındaki kararları yalnızca istatistiksel olasılıklar veya bilimsel veriler doğrultusunda şekillenmemektedir. Slovic'in risk algısı alanındaki öncü çalışmaları, insanların tehlikeleri değerlendirirken riskin kontrol edilebilirliği, sonuçlarının ölümcül olup olmadığı, bilinmezlik düzeyi ve gelecek nesiller üzerindeki olası etkileri gibi özellikleri de dikkate aldıklarını göstermiştir (Slovic, 1996). Radyasyon riskinin değerlendirilmesinde bu özelliklerin birçoğunun bir araya gelmesi, radyasyonun diğer bazı tehlikelerden daha yüksek riskli algılanmasına katkıda bulunmaktadır.

Risk değerlendirmesinde yalnızca analitik düşünme değil, duygular da önemli bir role sahiptir. Slovic ve arkadaşları (2004), risk değerlendirmesini "analiz olarak risk" ve "duygu olarak risk" olmak üzere birbiriyle ilişkili iki süreç üzerinden açıklamaktadır (Slovic vd., 2004). Bu yaklaşıma göre bireyler bir tehlikeyi değerlendirirken yalnızca olasılık ve büyüklük gibi nicel verileri kullanmaz; tehlikenin kendilerinde oluşturduğu olumlu veya olumsuz duygulardan da yararlanırlar. Bu durum daha sonraki çalışmalarda duygusal sezgi (*affect heuristic*) kavramıyla açıklanmış ve duygusal değerlendirmelerin risk ve

yarar algısının şekillenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir (Finucane vd., 2000; Slovic vd., 2004, 2007). Benzer şekilde Loewenstein ve arkadaşlarının (2001) geliştirdiği "*risk as feelings*" (duygu olarak risk) yaklaşımı, risk karşısında ortaya çıkan duygusal tepkilerin bazen olasılığa ilişkin bilişsel değerlendirmelerden farklılaşabileceğini vurgulamaktadır (Loewenstein vd., 2001). Bu açıdan bakıldığında, bir sonucun gerçekleşme olasılığının düşük olması, o sonucun kanser, kalıtsal etkiler veya çocukların sağlığı gibi güçlü duygusal çağrışımlar oluşturması durumunda kaygının aynı ölçüde düşük olacağı anlamına gelmez. Lindberg ve Archer (2022) da radyasyon söz konusu olduğunda yalnızca bir zararın ortaya çıkma olasılığının varlığının, gerçek olasılık düzeyinden bağımsız olarak algıyı güçlü biçimde etkileyebileceğini belirtmektedir (Lindberg & Archer, 2022).

Radyasyona yönelik korkunun anlaşılmasında zihinsel imgeler ve bunlarla ilişkili duygular da önem taşımaktadır. Damasio'nun somatik belirteç yaklaşımına göre geçmiş deneyimler veya öğrenilmiş çağrışımlar sonucunda bazı durum ve imgeler olumlu ya da olumsuz duygusal değerler kazanabilir ve daha sonraki kararları etkileyebilir (Damasio, 1996). Lindberg ve Archer (2022), bu yaklaşımı radyofobiye uyarlayarak radyasyonla ilişkilendirilen kanser, genetik hasar, nükleer patlama ve benzeri olumsuz imgelerin zaman içerisinde güçlü duygusal çağrışımlar kazanabileceğini ileri sürmektedir. Makalede bu mekanizma Damasio'nun somatik belirteç yaklaşımının yanı sıra Slovic ve arkadaşlarının duygu ve karar verme çalışmalarına dayandırılmaktadır. Bu duygusal çağrışımlar, bireylerin riskleri değerlendirirken kullandıkları bazı hızlı ve sezgisel düşünme biçimleriyle daha da güçlenebilir. Bunlardan biri erişilebilirlik sezgisidir (*availability heuristic*). Bireyler bir olayın gerçekleşme olasılığını değerlendirirken kolaylıkla hatırlayabildikleri, dikkat çekici veya güçlü duygular oluşturan örneklere daha fazla ağırlık verebilirler. Radyasyon bağlamında Çernobil veya Fukushima gibi yoğun biçimde haberleştirilmiş nükleer kazaların ve popüler kültürdeki olumsuz radyasyon imgelerinin kolay hatırlanması, yeni bir radyasyon olayının değerlendirilmesinde bu örneklerin zihinsel olarak hızla devreye girmesine neden olabilir. Lindberg ve Archer (2022), radyasyonla ilişkili olumsuz ve dikkat çekici olayların kolay hatırlanmasının, bireylerin radyasyon riskini olduğundan daha yüksek algılamasına ve radyasyona yönelik korkunun güçlenmesine katkıda bulunabileceğini belirtmektedir. Bu durumu erişilebilirlik sezgisi (*availability heuristic*) ile açıklamaktadır (Slovic vd., 2007).

Bir diğer bilişsel eğilim, ilk edinilen bilgiye gereğinden fazla ağırlık verilmesi olarak açıklanabilecek "çapa etkisidir (çapalama eğilimi)" (*anchoring bias*). Bireyin bir konu hakkında ilk karşılaştığı bilgi veya oluşturduğu ilk yargı, daha sonra edindiği bilgileri değerlendirme biçimini etkileyebilir. Radyasyonun doğrudan duyularla algılanamaması ve birçok kişinin radyasyonla günlük yaşamda bilinçli ve doğrudan bir deneyiminin bulunmaması, ilk edinilen

bilgilerin ve imgelerin önemini artırabilir. Özellikle radyasyonla ilk güçlü çağrışımın nükleer silahlar, Çernobil veya kanser gibi olumsuz kavramlarla kurulması, daha sonra sunulan bilgilerin de bu başlangıç noktası üzerinden değerlendirilmesine yol açabilir. Bununla bağlantılı olarak, mevcut düşünceyi doğrulama eğilimi (*confirmation bias*), bireylerin sahip oldukları düşünce ve inançları destekleyen bilgileri daha fazla dikkate almalarını, bu tür bilgileri daha kolay hatırlamalarını veya özellikle bu bilgileri aramalarını ifade etmektedir. Nickerson (1998), doğrulama eğiliminin insan düşüncesinin çok farklı alanlarında görülebilen yaygın bir bilişsel eğilim olduğunu göstermiştir. Radyasyonun son derece tehlikeli olduğuna ilişkin önceden güçlü bir inanca sahip olan bir birey, bu görüşü destekleyen haber ve örneklere daha fazla dikkat ederken, aksi yöndeki bilgileri daha az dikkate alabilir (Nickerson, 1998). Lindberg ve Archer da çapalama ve doğrulama eğilimlerinin birlikte çalışarak mevcut radyasyon algısını güçlendirebileceğini ileri sürmektedir. Dolayısıyla radyofobinin psikolojik temelleri tek bir etkene indirgenemez. Riskin bilinmezliği ve kontrol edilemez olarak algılanması, olumsuz duygusal çağrışımlar, zihinsel imgeler, geçmiş olayların kolay hatırlanması ve mevcut inançları destekleyen bilgilerin daha fazla dikkate alınması birbirini besleyen süreçler olarak düşünülebilir. Bu nedenle radyasyona ilişkin kaygının yalnızca daha fazla teknik bilgi verilerek ortadan kaldırılabileceği varsayımı yetersiz kalabilir. Bununla birlikte aynı çalışmada, yalnızca bilgi eksikliğine odaklanan iletişim yaklaşımının radyasyon risk algısının altında yatan duygusal ve bilişsel süreçleri yeterince dikkate almadığı belirtilmektedir.

## 3. TARİHSEL NÜKLEER OLAYLARIN RADYASYON ALGISINA ETKİSİ

Radyasyona yönelik toplumsal algı yalnızca radyasyonun fiziksel özellikleri ve biyolojik etkilerine ilişkin bilimsel bilgiler doğrultusunda oluşmamıştır. Nükleer silahların kullanılması, nükleer silah denemeleri ve nükleer santral kazaları, radyasyonun toplum tarafından nasıl algılandığını etkileyen önemli tarihsel olaylar olmuştur. Özellikle Hiroshima ve Nagasaki'ye atılan atom bombaları ile Çernobil ve Fukushima Daiichi nükleer kazaları, radyasyonu kanser, genetik etkiler, çevresel kirlenme, tahliye ve gelecek nesillere yönelik olası sonuçlarla ilişkilendiren güçlü toplumsal çağrışımların oluşmasına katkıda bulunmuştur. Radyofobiyi tarihsel ve kurumsal bağlamda inceleyen çalışmalar da radyasyon korkusunun yalnızca bireysel bilgi eksikliği veya psikolojik özelliklerle açıklanamayacağını; geçmiş olayların ve bu olaylar sırasında kurumların toplumla kurduğu ilişkinin de dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır (Lindberg & Archer, 2022; Rice, 2022).

### 3.1. Hiroshima ve Nagasaki Atom Bombaları

Hiroshima ve Nagasaki'ye 1945 yılında atılan atom bombaları, iyonlaştırıcı radyasyonun toplumdaki anlamının şekillenmesinde önemli bir tarihsel dönüm

noktasıdır. Bu olaylarla birlikte radyasyon, bilimsel ve tıbbi kullanım alanlarının ötesinde, geniş kitleler açısından nükleer silahların yıkıcı sonuçlarıyla da ilişkilendirilmeye başlanmıştır. Radyofobinin tarihsel kökenlerini inceleyen çalışmalarda Hiroshima ve Nagasaki'deki yıkıma ilişkin görüntülerin daha sonraki dönemlerde gelişen radyasyon korkusunun kaynaklarından biri olarak değerlendirildiği görülmektedir (Rice, 2022; Weart, 2012). Atom bombalarının oluşturduğu korkuyu diğer savaş deneyimlerinden ayıran önemli özelliklerden biri, etkilerin yalnızca patlama anıyla sınırlı olmadığı gerçeğinin zaman içerisinde daha iyi anlaşılmasıdır. Patlamanın doğrudan neden olduğu yıkımın yanı sıra radyasyona maruz kalan kişilerde sonradan ortaya çıkan sağlık sorunları, radyasyonun görünmeyen ve etkileri zaman içerisinde ortaya çıkabilen bir tehlike olarak algılanmasına katkıda bulunmuştur.

Bu tarihsel deneyim, radyasyonun yalnızca hemen ortaya çıkan etkilerle değil, gelecekte ortaya çıkabilecek sağlık sonuçlarıyla da ilişkilendirilmesine zemin hazırlamıştır. Özellikle kanser ve sonraki nesiller üzerindeki olası etkiler, radyasyon risk algısının sonraki yıllarda da önemli bileşenleri hâline gelmiştir. Bu durum, önceki bölümde ele alınan "bilinmeyen risk" kavramıyla da ilişkilendirilebilir: etkilerin hemen gözlenememesi ve gelecekte ne ortaya çıkacağına ilişkin belirsizlik, radyasyonun diğer birçok tehlikeden farklı algılanmasına katkıda bulunmaktadır.

Hiroshima ve Nagasaki'nin toplumsal etkisi yalnızca Japonya ile de sınırlı kalmamıştır. Atom bombalarının ardından başlayan nükleer silahlanma ve özellikle 1950'li yıllarda gerçekleştirilen atmosferik nükleer silah denemeleri, radyoaktif serpinti konusundaki endişeleri daha geniş toplum kesimlerine taşımıştır. Rice (2022), başlangıçta atom enerjisinin bilimsel ilerleme ve gelecek açısından önemli bir potansiyel taşıdığı yönündeki iyimserliğin zamanla azaldığını; atmosferik nükleer denemeler, radyoaktif serpinti ve bu konulara ilişkin kurumsal iletişim sorunlarının toplumdaki şüphe ve endişenin gelişiminde rol oynadığını belirtmektedir.

Dolayısıyla Hiroshima ve Nagasaki'nin radyasyon algısı üzerindeki etkisini yalnızca iki tarihsel nükleer saldırının sonuçlarıyla sınırlandırmamak gerekir. Bu olaylar, daha sonraki nükleer silahlanma süreci ve atmosferik denemelerle birlikte, radyasyonun toplumsal hafızada ölüm, kanser, görünmeyen tehlike ve gelecekte ortaya çıkabilecek sağlık etkileriyle ilişkilendirilmesinin tarihsel zeminlerinden birini oluşturmuştur. Bu tarihsel arka plan, daha sonraki sivil nükleer kazaların toplum tarafından değerlendirilme biçimini anlamak açısından da önem taşımaktadır.

### 3.2. Çernobil Nükleer Kazası

26 Nisan 1986'da meydana gelen Çernobil Nükleer Santrali kazası, radyasyona ilişkin toplumsal algının şekillenmesinde bir başka önemli dönüm noktası olmuştur. Hiroshima ve Nagasaki nükleer kazaları radyasyonun nükleer

silahlarla ilişkilendirilmesinde belirleyici olurken, Çernobil büyük ölçekli radyolojik sonuçların sivil nükleer enerji üretimi sırasında da ortaya çıkabileceğini dünya kamuoyuna göstermiştir. Bu yönüyle kaza, nükleer enerji, radyoaktif kontaminasyon ve radyasyonun sağlık etkilerine ilişkin kaygıların toplumun geniş kesimlerine yayılmasında etkili olmuştur.

Çernobil'in psikolojik ve toplumsal sonuçlarının anlaşılmasında önemli noktalardan biri, kazanın etkilerinin yalnızca alınan radyasyon dozu üzerinden değerlendirilememesidir. Kazadan etkilenen toplumlarda radyasyonun olası sağlık etkilerine ilişkin algının uzun süreli psikolojik zorlanmayla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin kazadan 19 yıl sonra Kiev'deki anneleri inceleyen Adams ve arkadaşları (2011) ile Belarus'ta etkilenen toplulukları değerlendiren Beehler ve arkadaşları (2008) gibi çalışmalar, Çernobil'in uzun dönem psikolojik sonuçlarını incelemiştir. Bromet ve arkadaşlarının (2011) 25 yıllık değerlendirmesi de Çernobil kazasının psikolojik sonuçlarının uzun süre devam edebildiğini göstermektedir (Adams vd., 2011; Beehler vd., 2008; Bromet vd., 2011). Bu çalışmalar, Fukushima sonrasında radyasyon kaygısını inceleyen araştırmaların da temel karşılaştırma kaynakları arasında yer almaktadır.

Bununla birlikte, çevresel radyasyon düzeyi ile psikolojik sonuçlar arasındaki ilişkinin her çalışmada aynı yönde olmadığına dikkat edilmelidir. Örneğin Beehler ve arkadaşları (2008), Çernobil'den etkilenen Belaruslu bireylerde sezyum-137 ile toprak kontaminasyonu düzeyi ile depresyon ve kaygı arasında anlamlı bir ilişki bildirmezken, Lehmann ve Wadsworth (2011) bölgesel sezyum-137 dozları ile uzun dönemde bireylerin kendi sağlıklarını kötü değerlendirmeleri arasında ilişki saptamıştır (Beehler vd., 2008; Lehmann & Wadsworth, 2011). Dolayısıyla psikolojik ve toplumsal sonuçların yalnızca ölçülen radyasyon düzeyleriyle açıklanması mümkün görünmemektedir.

Çernobil sonrasında ortaya çıkan toplumsal tepkilerin açıklanmasında "Çernobil sendromu" ve "radyofobi" kavramlarının kullanılması ise ayrıca tartışma konusu olmuştur. Novikau (2017) çalışmasında, radyofobi kavramının nükleer iletişimde nasıl kullanıldığını eleştirel biçimde incelemiştir. Bu yaklaşım açısından sorun, toplumda görülen sağlık kaygıları ve psikolojik etkilerin yalnızca "aşırı radyasyon korkusu" olarak tanımlanmasının, insanların yaşadığı tahliye, yer değiştirme, ekonomik kayıp, sosyal ilişkilerde bozulma ve kurumlara yönelik güvensizlik gibi daha geniş koşulları arka plana itebilmesidir (Novikau, 2017).

Bu nokta, radyofobinin sosyolojik boyutu açısından önemlidir. Nükleer kazalarda bireyler yalnızca "Ne kadar radyasyon aldım?" sorusuna yanıt aramamaktadır. Yaşadıkları çevrenin güvenli olup olmadığı, gıdaların tüketilip tüketilemeyeceği, çocuklarının gelecekte sağlık sorunu yaşayıp yaşamayacağı ve yetkili kurumlar tarafından verilen bilgilere güvenip güvenemeyecekleri gibi

sorular da risk algısının bir parçası hâline gelmektedir. Dolayısıyla radyasyon korkusu, fiziksel tehlikeye ilişkin değerlendirmelerin yanı sıra belirsizlik, kontrol kaybı ve güven sorunlarıyla birlikte şekillenebilmektedir.

Çernobil'in radyasyon algısı üzerindeki etkisinin uzun süre devam ettiğine ilişkin bir başka gösterge de kazanın daha sonraki nükleer olayları açıklamak için kullanılan güçlü bir tarihsel referans hâline gelmesidir. Lindberg ve Archer (2022), nükleer enerjiyle ilgili haberlerde Çernobil'e yapılan göndermelerin yeni olayların değerlendirilmesinde güçlü bir başlangıç noktası oluşturduğunu belirtmektedir. Bu açıdan Çernobil, önceki bölümde açıklanan erişilebilirlik sezgisi ve çapa etkisinin somut bir örneği olarak düşünülebilir. Çarpıcı ve yaygın olarak bilinen bir nükleer olayın kolay hatırlanması, daha sonraki radyasyonla ilişkili olayların da Çernobil üzerinden değerlendirilmesine katkıda bulunmaktadır.

Bu nedenle Çernobil'in radyofobinin tarihsel gelişimindeki yeri yalnızca meydana gelen radyolojik sonuçlardan kaynaklanmamaktadır. Kaza; sağlık etkilerine ilişkin belirsizlik, radyoaktif kontaminasyon, tahliye, bilgiye ve kurumlara güven gibi birçok unsurun aynı anda yaşandığı bir süreç olarak radyasyonun toplumsal anlamını değiştirmiş ve sonraki nükleer olayların algılanmasında güçlü bir tarihsel referans oluşturmuştur.

### 3.3. Fukushima Daiichi Nükleer Kazası

11 Mart 2011'de meydana gelen Büyük Doğu Japonya Depremi ve ardından oluşan tsunami, Fukushima Daiichi Nükleer Güç Santrali'nde ciddi bir nükleer kazaya yol açmıştır. Fukushima'yı psikolojik ve toplumsal açıdan diğer bazı nükleer olaylardan ayıran önemli özelliklerden biri, doğal afet ile nükleer/radyolojik olayın aynı süreçte yaşanmasıdır**.** Bu nedenle bölge halkının yaşadığı kaygı ve psikolojik zorlanmanın yalnızca radyasyona bağlanması doğru değildir. Deprem, tsunami, can ve mal kayıpları, tahliye, aile yaşamındaki değişiklikler ve radyasyonla ilgili endişeler birbiriyle iç içe geçmiştir. Fukasawa ve arkadaşlarının (2017) çalışması da radyasyon kaygısının doğrudan afet hasarı, aile sorunları ve kazanın hemen ardından yaşanan korku ve kaygı gibi farklı deneyimlerle ilişkili olduğunu göstermektedir (Fukasawa vd., 2017).

Fukushima sonrasındaki araştırmalar, radyasyon kaygısının yalnızca çevrede ölçülen radyasyon düzeyinin bir yansıması olmadığını göstermesi bakımından özellikle önemlidir. Fukasawa ve arkadaşları (2017), kazadan yaklaşık beş yıl sonra Fukushima'da tahliye edilmeyen 1684 bölge sakini üzerinde yaptıkları çalışmada, çevresel radyasyon düzeyleri ile bireylerin psikolojik zorlanması arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Buna karşılık radyasyon kaygısının psikolojik zorlanmayla anlamlı biçimde ilişkili olduğu belirtilmiştir. Kazanın hemen ardından yaşanan korku ve kaygının, bireylerin radyasyonun olası sağlık etkilerine karşı daha duyarlı hâle gelmesine katkıda bulunduğu ve bu duyarlılığın yıllar boyunca devam edebileceğini belirtmektedir.

Fukushima sonrasında kaygının içeriği de oldukça geniştir. Murakami ve arkadaşlarının (2016) sistematik derlemesinde radyasyon riskinin özellikle korku uyandıran risk **ve** bilinmeyen risk özellikleriyle algılandığı görülmektedir (Murakami vd., 2016). Kanser, ölümcül sağlık sonuçları ve gelecek nesiller üzerindeki etkiler korku boyutuyla; sağlık etkilerinin bilimsel açıdan yeterince bilinmediğinin düşünülmesi ve etkilerin hemen ortaya çıkmaması ise bilinmezlik boyutuyla ilişkilendirilmiştir. Aynı derlemede gıda güvenliği, dış ortamın güvenliği, anne karnındaki bebek üzerindeki olası etkiler, çocukların sağlığı, ekonomik sorunlar ve açıklanan radyasyon değerleri ile gıda güvenliği bilgilerine duyulan güvensizlik gibi kaygıların da Fukushima sonrasında bildirildiği görülmektedir (Murakami vd., 2016).

Bu bulgular, radyasyonla ilişkili bir kazanın günlük yaşamın çok farklı alanlarını etkileyebildiğini göstermektedir. Örneğin radyasyon kaygısı yalnızca kişinin kendi sağlığına yönelik endişe biçiminde ortaya çıkmayabilir; çocuğunun sağlığı, gebelik, tüketilecek gıdalar, dışarıda bulunmanın güvenli olup olmadığı veya yaşanılan bölgeye geri dönme kararı gibi günlük yaşamla doğrudan ilişkili konulara da yansıyabilir. Fukushima kazası sonrasında yapılan çalışmalar, risk algısı ve kaygıyla ilişkili faktörler arasında tahliye edilme, konut hasarı ve bir yakının kaybedilmesi gibi kazaya özgü durumların da bulunduğunu göstermektedir.

Radyasyon kaygısının zaman içerisinde değişebildiği de Fukushima deneyiminden çıkarılan önemli sonuçlardan biridir. Sistematik değerlendirmede, Fukushima sakinlerinin radyasyonla ilişkili kaygılarının genel olarak zaman içerisinde azalma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir. Örneğin anne ve fetüs üzerindeki radyasyon etkilerine ilişkin endişelerin 2011–2013 döneminde azaldığı; Fukushima'da yaşayan bireylerde düşük kaygı düzeyinin zamanla arttığı görülmüştür. Bu bulgu, radyasyon korkusunun değişmez bir özellik olmadığını ve afet sonrasında zaman, deneyim ve iletişim süreçleriyle değişebileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Murakami ve arkadaşları (2016), bilgilendirme toplantıları ve sağlık profesyonelleriyle gerçekleştirilen bireysel görüşmelerin radyasyonla ilişkili kaygının azaltılmasına yardımcı olabileceğini bildirmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmaların sonuçları nedensellik açısından dikkatli değerlendirilmelidir. Fukushima deneyimi bu yönüyle, radyasyon risk iletişiminin yalnızca sayısal doz değerlerinin aktarılmasıyla sınırlı kalmaması; insanların kaygılarının dinlenmesi ve sorularının içinde bulundukları sosyal koşullar dikkate alınarak yanıtlanması gerektiğine işaret etmektedir.

Fukushima ayrıca radyasyon kaygısının damgalanma ve ayrımcılık algısıyla da bağlantılı olabileceğini göstermiştir. Fukasawa ve arkadaşlarının kullandığı radyasyon kaygısı ölçeğinde, olası sağlık etkilerine ilişkin endişelerin yanı sıra radyasyon maruziyeti nedeniyle algılanan damgalanma ve ayrımcılık gibi

psikososyal sorunlar da radyasyon kaygısının kapsamı içerisinde değerlendirilmiştir (Fukasawa vd., 2017). Bu durum, radyasyonla ilişkili bir olayın etkilerinin bireysel sağlık kaygısının ötesine geçerek kişinin sosyal ilişkilerine ve toplum içindeki konumuna kadar uzanabileceğini göstermektedir.

Hiroshima ve Nagasaki'den Çernobil'e, Çernobil'den Fukushima'ya uzanan tarihsel süreç birlikte değerlendirildiğinde, radyasyon korkusunun her yeni olayda sıfırdan oluşmadığı görülmektedir. Daha önce yaşanan olaylara ilişkin bilgiler, görüntüler ve toplumsal hafıza, sonraki olayların nasıl değerlendirileceği üzerinde etkili olabilmektedir. Hiroshima ve Nagasaki radyasyonu nükleer silahların yıkıcı etkileriyle ilişkilendirmiş; Çernobil sivil nükleer teknolojide geniş çaplı kontaminasyon ve tahliye olasılığını toplumsal hafızaya yerleştirmiş; Fukushima ise radyasyon risk algısının afet deneyimi, belirsizlik, günlük yaşam, güven ve iletişim gibi çok sayıda faktörle birlikte şekillendiğini bir kez daha ortaya koymuştur. Bu tarihsel birikim, günümüzde radyasyona ilişkin toplumsal algının ve radyofobinin anlaşılmasında göz ardı edilmemesi gereken önemli bir arka plan oluşturmaktadır.

## 4. MEDYA VE RADYASYON RİSKİ ALGISI

Radyasyon, doğrudan duyularla algılanamayan ve etkilerinin değerlendirilmesi belirli ölçüde bilimsel bilgi gerektiren fiziksel bir olgudur. Bu nedenle bireylerin radyasyonla ilgili bilgi ve düşüncelerinin oluşmasında kişisel deneyimlerin yanı sıra medya aracılığıyla edinilen bilgiler de önemli bir yere sahiptir. Özellikle nükleer kazalar gibi olağan dışı durumlarda toplumun büyük bir bölümü olayın gerçekleştiği yerde bulunmadığından, olayın niteliği, radyasyon düzeyleri, olası sağlık etkileri ve alınması gereken önlemler hakkındaki bilgileri televizyon, gazete, internet ve sosyal medya gibi iletişim kanallarından edinmektedir. Bu durum medyayı yalnızca bilginin aktarıldığı bir araç olmaktan çıkararak, radyasyon riskinin toplum tarafından nasıl algılandığını etkileyebilen unsurlardan biri hâline getirmektedir.

Medyanın risk algısı üzerindeki etkisi, yalnızca verilen bilginin doğru veya yanlış olmasıyla açıklanamaz. Bir olayın hangi yönlerinin öne çıkarıldığı, hangi ifadelerin kullanıldığı ve olayın hangi geçmiş olaylarla ilişkilendirildiği de okuyucunun riski anlamlandırma biçimini etkileyebilir. Palfreman (2006), nükleer enerji ve iklim değişikliğinin medyada ele alınışını karşılaştırdığı çalışmasında, karmaşık teknolojik ve çevresel risklere ilişkin toplumsal tutumların medya tarafından aktarılan bilgilerden önemli ölçüde etkilenebildiğine dikkat çekmektedir. Çalışma, medyanın bu tür riskleri yalnızca aktarmadığını, aynı zamanda toplumun risk hakkındaki düşüncelerinin oluştuğu bilgi ortamının önemli bir parçasını oluşturduğunu göstermektedir (Palfreman, 2006).

Radyasyonla ilişkili haberlerin sunumunda kullanılan dil ve benzetmeler de bu açıdan önem taşımaktadır. Renzi ve arkadaşları (2017), nükleer enerjiye ilişkin medya söylemlerini inceleyerek kullanılan metaforların nükleer teknolojinin

toplum tarafından anlamlandırılmasındaki rolüne dikkat çekmiştir. Çalışmada nükleer enerjiye ilişkin medya söylemlerinde yeniden doğuş, yıkım ve hastalık gibi farklı metaforik çerçevelerin kullanıldığı gösterilmiştir (Renzi vd., 2017). Bu durum, teknik bir konunun topluma aktarılmasında seçilen sözcüklerin ve anlatım biçiminin nötr olmayabileceğini göstermektedir. Özellikle "felaket", "ölümcül", "sızıntı", "kontaminasyon" veya "tehdit" gibi güçlü çağrışımlara sahip ifadelerin bağlam verilmeden kullanılması, radyasyonla ilgili bir olayın okuyucuda oluşturduğu duygusal tepkiyi etkileyebilir.

Medya haberlerinde geçmiş nükleer olaylara yapılan göndermeler de yeni bir olayın nasıl değerlendirildiği üzerinde etkili olabilmektedir. Perko ve arkadaşları (2019), Fukushima kazasının ardından Belçika, İtalya, Norveç, Rusya, Slovenya ve İspanya'daki gazetelerde yayımlanan 1340 haberi incelemiş ve Fukushima'nın haberleştirilmesinde geçmiş nükleer kazaların, özellikle Çernobil'in, önemli bir referans olarak kullanıldığını göstermiştir (Perko vd., 2019). Bu durum, yeni bir nükleer olayın kamuoyuna yalnızca kendi özellikleri üzerinden aktarılmadığını; daha önce toplumsal hafızada yer etmiş olaylarla ilişkilendirilerek de anlamlandırılabildiğini göstermektedir. Dolayısıyla Fukushima'ya ilişkin bir haberde Çernobil'in hatırlatılması, okuyucunun yeni olayı değerlendirirken Çernobil'e ilişkin önceden var olan bilgi, görüntü ve duygusal çağrışımlarından etkilenmesine neden olabilir.

Radyasyon riskinin medyada aktarılmasındaki bir diğer güçlük, bilimsel ve teknik bilgilerin toplum tarafından anlaşılabilecek bir dile dönüştürülmesidir**.** Radyasyon dozu ve risk değerlendirmelerinde kullanılan Gray (Gy), Sievert (Sv) ve bu birimler gibi teknik ifadeler uzmanlar için anlamlı olmakla birlikte, bu birimlere aşina olmayan kişiler açısından tek başına yeterli bir risk bilgisi sağlamayabilir. Perko'nun (2014) Belçika'da gerçekleştirdiği çalışmada da uzmanların radyolojik riskleri aktarırken teknik ve nicel ifadeleri daha fazla kullandığı, incelenen medya haberlerinde ise radyasyon birimlerinin daha sınırlı kullanıldığı ve risklerin daha tanıdık maruziyetlerle nitel karşılaştırmalar yoluyla ifade edilebildiği görülmüştür (Perko, 2014). Bu nedenle yalnızca sayısal bir doz değerinin verilmesi, okuyucunun bu değerin sağlık açısından ne ifade ettiğini doğru değerlendirebilmesi için her zaman yeterli olmayabilir.

Nitekim Fukushima kazası, risk iletişiminde bilginin doğruluğunun yanı sıra zamanında, açık ve anlaşılır biçimde aktarılmasının da önemini ortaya koymuştur. Daha önce de bahsedildiği üzere Perko'nun 2016 yılında yayınlanan çalışmasında, Fukushima sonrasındaki risk iletişimini değerlendirdiği çalışmasında iletişimin bazı dönemlerde yeterince şeffaf, zamanında, açık veya olgusal açıdan doğru olmadığını belirtmektedir. Böyle bir ortamda farklı kaynaklardan gelen ve birbiriyle uyuşmayan açıklamalar, bireylerin hangi bilgiye güvenecekleri konusunda kararsızlık yaşamalarına neden olabilir. Radyasyonun

etkilerinin doğrudan gözlemlenememesi de güvenilir bilgi kaynaklarının önemini daha da artırmaktadır.

Medyanın etkisi kullanılan iletişim aracına göre de farklılık gösterebilir. Vyncke ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında, Fukushima kazası sonrasında Belçika toplumunda 12 farklı bilgi kaynağı ile algılanan sağlık riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Geleneksel medya, yeni medya, sosyal medya ve kişiler arası iletişimin değerlendirildiği çalışmada televizyon, kişiler arası iletişim ve çeşitli çevrim içi bilgi kaynaklarının algılanan sağlık riskiyle anlamlı ilişkiler gösterdiği belirlenmiştir. Bununla birlikte araştırmacılar, medyanın risk algısı üzerindeki etkisinin genel olarak sınırlı düzeyde olduğunu belirtmektedir (Vyncke vd., 2017). Bu sonuç önemlidir; çünkü medya ile radyasyon korkusu arasında basit ve tek yönlü bir ilişki kurmanın doğru olmadığını göstermektedir. Bireylerin önceden sahip oldukları tutumlar, bilgiye duydukları güven ve diğer sosyal etkenler de alınan mesajların nasıl değerlendirildiğini etkileyebilir.

Fukushima sonrasında yapılan başka bir araştırma da haber medyasının etkisinin öznel bilgi düzeyi ve kamu kurumlarına duyulan güvenle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Guo ve arkadaşları (2020), Japon toplumunda haber medyası kullanımı ile nükleer radyasyona ilişkin risk algısı ve kaygı arasındaki ilişkileri incelemiş; medya etkisinin bilgi ve güven gibi değişkenlerle bağlantılı olduğunu göstermiştir (Guo vd., 2020). Dolayısıyla aynı habere maruz kalan iki kişinin radyasyon riskini aynı biçimde değerlendirmesi beklenmemelidir. Haber içeriğinin özellikleri kadar, okuyucunun mevcut bilgisi ve bilgi kaynağına duyduğu güven de risk algısının oluşmasında rol oynayabilmektedir.

Geleneksel medyanın yanında sosyal medyanın yaygınlaşması**,** radyasyonla ilişkili bilginin dolaşım biçimini önemli ölçüde değiştirmiştir. Friedman (2011), Three Mile Island, Çernobil ve Fukushima kazalarının medya ortamlarını karşılaştırırken Fukushima döneminde internet sayesinde önceki iki kazaya kıyasla çok daha fazla bilgiye ulaşılabildiğini; gazetecilerin yanı sıra sıradan kullanıcıların da bloglar, Facebook, Twitter ve YouTube üzerinden bilgi, görüş ve haber bağlantıları paylaşarak iletişim sürecine aktif biçimde katıldığını belirtmektedir (Friedman, 2011). Böylece nükleer bir olay hakkındaki bilgi akışı yalnızca resmi kurumlar ve geleneksel medya tarafından belirlenen tek yönlü bir süreç olmaktan çıkmış, çok sayıda kullanıcının içerik üretebildiği daha karmaşık bir yapıya dönüşmüştür.

Bu değişimin önemli sonuçlarından biri, henüz teyit edilmemiş bilgilerin de geniş kitlelere hızla ulaşabilmesidir. Fukushima kazasının ardından gazete haberleri ile sosyal medya içeriklerini karşılaştıran bir çalışmada, gazetelerin ağırlıklı olarak radyasyon ölçümleri ve izleme sonuçlarına yer verdiği, sosyal medyada dolaşan sınırlı bilgilerin ise bazı durumlarda abartılı biçimde aktarılabildiği bildirilmiştir. Ayrıca kazanın ilk döneminde, radyasyon

maruziyetinin boyutu henüz güvenilir biçimde değerlendirilemeden önce dahi haberlerde "tehlike" ve "risk" ifadelerinin yoğun olarak kullanıldığı görülmüştür. Bu bulgular, özellikle belirsizliğin yüksek olduğu ilk dönemlerde kullanılan ifadelerin toplumun risk algısı açısından önem taşıyabileceğini göstermektedir.

Sosyal medyada radyasyonla ilgili içeriklerin yalnızca bilgi değil, duyguların da hızla yayılmasına olanak sağlaması ayrıca önemlidir. Hasegawa ve arkadaşları (2020), Fukushima kazasını izleyen bir yıllık dönemde radyasyon, radyoaktivite ve radyoaktif maddelerle ilgili yaklaşık 19 milyon Japonca Twitter paylaşımını incelemiştir. Araştırma, radyasyona ilişkin paylaşımların kazadan hemen sonra büyük ölçüde arttığını ve sosyal medya ortamındaki bilgi akışının Fukushima'ya yönelik duygusal tutumlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Hasegawa vd., 2020). Araştırmacılar ayrıca radyasyona ilişkin korku ve söylentilerin sosyal medya üzerinden yayılmasının Fukushima'ya yönelik olumsuz tutumların oluşmasında rol oynayabileceğine dikkat çekmektedir.

Bununla birlikte, medyayı yalnızca radyasyon korkusunu artıran bir unsur olarak değerlendirmek de doğru değildir. Geleneksel ve sosyal medya aynı zamanda güvenilir bilimsel bilginin geniş toplum kesimlerine hızlı biçimde ulaştırılmasını sağlayabilir. Buradaki temel sorun medyanın varlığından çok, bilginin nasıl hazırlandığı, hangi bağlam içerisinde sunulduğu, belirsizliklerin nasıl açıklandığı ve toplumun bilgi ihtiyacına ne ölçüde yanıt verildiğidir**.** Radyasyon düzeylerinin yalnızca sayısal değerler hâlinde aktarılması yerine bu değerlerin sağlık açısından ne ifade ettiğinin anlaşılır biçimde açıklanması; belirsizliklerin gizlenmemesi; farklı risklerin karşılaştırılmasında yanıltıcı benzetmelerden kaçınılması ve güvenilir uzman görüşlerinin erişilebilir hâle getirilmesi, risk iletişiminin etkinliğini artırabilir.

Sonuç olarak medya, radyasyon risk algısının oluşmasında tek başına belirleyici olmamakla birlikte, bireylerin radyasyon hakkındaki bilgiye ulaştıkları ve bu bilgiyi anlamlandırdıkları temel ortamlardan biridir. Haberlerde kullanılan dil, geçmiş nükleer olaylara yapılan göndermeler, teknik bilgilerin sunuluş biçimi ve sosyal medyada bilgi ile duygusal tepkilerin hızla yayılması, radyasyon riskinin toplum tarafından nasıl değerlendirildiğini etkileyebilmektedir. Bu nedenle radyofobinin toplumsal boyutunun anlaşılmasında medyanın yalnızca "korkuyu artıran" bir araç olarak değil, doğru ve güvenilir bilgi aktarımı sağlandığında riskin daha dengeli değerlendirilmesine katkıda bulunabilecek bir iletişim ortamı olarak ele alınması daha uygun olacaktır.

## 5. SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA RADYASYON KAYGISI

Sağlık çalışanları, iyonlaştırıcı radyasyonun tıbbi kullanımında hem uygulayıcı hem de hasta ile doğrudan iletişim kuran kişiler olarak özel bir konuma sahiptir. Radyoloji, nükleer tıp, girişimsel radyoloji, ameliyathane ve radyoterapi gibi alanlarda çalışan sağlık profesyonelleri mesleki nedenlerle radyasyona maruz kalırken diğer klinik branşlardaki hekim ve hemşireler de

radyasyon içeren tetkik ve tedavilere ilişkin karar verme veya hastaları bilgilendirme süreçlerine katılmaktadır. Bu nedenle sağlık çalışanlarının radyasyona ilişkin bilgi düzeyi ve risk algısı, hem kendi mesleki kaygıları hem de hastaların radyasyona yönelik tutumlarının şekillenmesi açısından önemlidir. Sağlık çalışanlarının radyasyon hakkında eğitim almış olmaları, radyasyona ilişkin riskleri her zaman doğru değerlendirdikleri veya kaygı yaşamadıkları anlamına gelmemektedir. Tıbbi radyasyona ilişkin bilgi düzeyini araştıran çalışmalar, sağlık profesyonelleri arasında radyasyon dozu ve riskleri konusunda önemli bilgi farklılıklarının bulunabildiğini göstermektedir. Lee ve arkadaşları (2004), hastalar, acil servis hekimleri ve radyologların bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinde kullanılan radyasyon dozu ve olası riskler hakkındaki farkındalıklarını karşılaştırmış; özellikle hekimlerin BT incelemelerindeki dozları değerlendirmelerinde önemli bilgi eksiklikleri bulunduğunu bildirmiştir. Bu çalışma, tıbbi görüntülemede karar verme sürecine katılan profesyonellerde bile radyasyon dozları ve riskleri konusunda bilgi düzeyinin her zaman yeterli olmadığını göstermesi açısından önemlidir (Lee vd., 2004).

Benzer şekilde, Ricketts ve arkadaşları (2013), hastalar, tıp öğrencileri ve tetkik isteyen hekimlerin radyasyon maruziyeti ve riskine ilişkin algılarını karşılaştırmıştır (Ricketts vd., 2013). Bu tür çalışmalar, sağlık çalışanlarının radyasyon riskini değerlendirirken yalnızca mesleki bilgilerinden değil, toplumun diğer üyelerinde olduğu gibi kişisel risk algılarından da etkilenebileceklerini düşündürmektedir. Dolayısıyla sağlık profesyonellerinde radyasyon kaygısını değerlendirirken bilgi düzeyi ile risk algısının birbirinden ayrılması önemlidir. Radyasyon hakkında belirli düzeyde bilgi sahibi olmak, kişinin radyasyon maruziyetlerini doğru karşılaştırdığı veya mesleki maruziyetin sağlık açısından anlamını doğru yorumladığı anlamına gelmeyebilir.

Sağlık çalışanlarındaki radyasyon kaygısı, özellikle kişinin kendisinin mesleki olarak radyasyona maruz kalabileceğini düşündüğü durumlarda daha belirgin hâle gelir. Burada kaygının kaynağı yalnızca bireyin kendi sağlığına ilişkin endişeler değildir. Uzun dönem sağlık etkileri, kanser gelişme olasılığı, gebelik döneminde maruziyet ve gelecek nesillere ilişkin olası etkiler de radyasyona yönelik kaygının içeriğini oluşturabilir. Özellikle doz, süre ve korunma koşullarının yeterince bilinmediği veya kişinin maruziyet üzerinde kontrol sahibi olmadığını düşündüğü durumlarda risk algısı artabilir.

Fukushima nükleer kazasından sonra sağlık çalışanları üzerinde yapılan araştırmalar bu durumu açık biçimde ortaya koymuştur. Yoshida ve arkadaşları (2016), Fukushima bölgesinde çalışan halk sağlığı hemşirelerinde radyasyonla ilişkili kaygıyı incelemiştir. Çalışma, nükleer kaza sonrasında toplumun sağlık gereksinimlerine yanıt vermekle görevli sağlık çalışanlarının aynı zamanda kendileri ve aileleri açısından radyasyon konusunda kaygı yaşayabildiklerini göstermesi bakımından önemlidir (Yoshida vd., 2016). Bu durum sağlık

çalışanlarının radyolojik olaylarda yalnızca bilgi sağlayan profesyoneller olarak değil, aynı zamanda olaydan psikolojik ve sosyal açıdan etkilenebilecek bireyler olarak da değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Fukushima sonrasında hastane hemşireleri üzerinde yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar ortaya koymuştur. Nukui ve arkadaşları (2017), kazadan dört yıl sonra hastane hemşirelerinin ruhsal durumunu ve bununla ilişkili faktörleri değerlendirmiştir. Araştırmada radyasyona ilişkin korku uyandıran risk algısının ruhsal sorunlar açısından yüksek riskle kısmen ilişkili olduğu, ancak günlük yaşamla başa çıkabilme ve işle ilişkili stres etkenlerinin daha güçlü bir role sahip olduğu bildirilmiştir (Nukui vd., 2017). Bu sonuç önemlidir; çünkü sağlık çalışanlarında radyasyon kaygısının tek başına ele alınmaması, çalışma koşulları ve diğer mesleki stres kaynaklarıyla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Radyasyon risk algısının mesleki kararlar üzerinde de etkili olabileceğine ilişkin bulgular bulunmaktadır. Sato ve arkadaşları (2015), Fukushima kazasının ardından hemşirelerin işlerinden ayrılma düşünceleriyle ilişkili faktörleri araştırmıştır. Bu kaza sonrasındaki çalışmaların sistematik değerlendirmesinde de radyasyon risk algısı ile işten ayrılma düşüncesi arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Bu özgün çalışma, bu ilişkiyi doğrudan hemşireler üzerinde inceleyen kaynaklardan biridir (Sato vd., 2015). Bu bulgu, radyasyon kaygısının yalnızca bireysel bir endişe olarak kalmayıp çalışanların mesleki tutumlarını ve sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliğini etkileyecek bir faktöre dönüşebileceğini göstermektedir.

Benzer bir durum afet bölgesinde görevlendirilen sağlık ve kurtarma çalışanlarında da görülmüştür. Matsuoka ve arkadaşları (2012), Büyük Doğu Japonya Depremi sonrasında görev yapan kurtarma çalışanlarında radyasyon maruziyetine ilişkin endişe ile psikolojik durum arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Çalışmada, radyasyon maruziyetine yönelik endişenin daha yüksek psikolojik zorlanma, depresif belirtiler ve travma sonrası stres belirtileriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Matsuoka vd., 2012). Bu sonuçlar, radyolojik bir acil durumda görev yapan profesyonellerin teknik olarak eğitilmiş olmalarının radyasyona ilişkin psikolojik etkilerden tamamen korunmalarını sağlamadığını göstermektedir.

Sağlık çalışanlarında radyasyon kaygısını etkileyebilecek faktörlerden biri de mesleki destek ve güvenilir bilgiye ulaşabilme olanağıdır**.** Fukushima sonrasında radyasyon dekontaminasyonunda görev yapan çalışanları inceleyen Hidaka ve arkadaşları (2016), radyasyon maruziyetine ilişkin kaygıyı yaş ve sosyal bağlantılar açısından değerlendirmiştir (Hidaka vd., 2016). Fukushima çalışmalarının sistematik değerlendirmesinde de danışabilecek bir kişinin bulunmadığını belirten veya yazılı iş sözleşmesi olmayan dekontaminasyon çalışanlarında radyasyonla ilişkili kaygının daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

Bu bulgular, radyasyon kaygısının azaltılmasında yalnızca teknik eğitimin değil, çalışanların soru sorabilecekleri ve güvenilir bilgiye ulaşabilecekleri kurumsal destek mekanizmalarının da önemli olduğunu göstermektedir.

Sağlık çalışanlarındaki radyasyon kaygısının bir başka önemli yönü ise hasta ile iletişime yansıma olasılığıdır**.** Sağlık çalışanı, radyasyon içeren bir tetkikin riskini olduğundan yüksek algıladığında veya doz ve risk konusunda yeterli bilgiye sahip olmadığında, hastaya aktaracağı bilgi de bundan etkilenebilir. Tersine, radyasyon riskinin gereğinden düşük değerlendirilmesi de uygun değildir. Buradaki amaç radyasyona ilişkin kaygının tamamen ortadan kaldırılması değil riskin bilimsel veriler doğrultusunda ve tıbbi yararla birlikte dengeli biçimde değerlendirilmesini sağlamaktır**.**

Bu açıdan radyasyon konusunda çalışan sağlık profesyonellerinin yalnızca radyasyon fiziği ve korunma ilkelerini bilmeleri yeterli olmayabilir; riskin hastaya nasıl anlatılacağı konusunda da bilgi ve iletişim becerilerine sahip olmaları gerekir. Tıbbi görüntüleme kararlarında hastaların "Bu BT'yi yaptırmalı mıyım?" veya "Bu tetkikteki radyasyon benim için tehlikeli mi?" gibi sorularına yalnızca sayısal doz değerleriyle yanıt verilmesi çoğu zaman yeterli değildir. Hastaya işlemin neden gerekli olduğunun, sağlayacağı tıbbi yararın ve işlemin yapılmamasının olası sonuçlarının da açıklanması gerekmektedir. Elimizdeki tıbbi radyasyon iletişimi çalışmaları da hekimlerin hasta ile net bir diyalog kurmasını ve hastanın anlatılanları anlayıp anlamadığının değerlendirilmesini önermektedir.

Bu noktada sağlık çalışanlarının radyasyon konusunda aldığı eğitimin içeriği önem kazanmaktadır. Eğitim yalnızca doz limitleri, zaman–mesafe–zırhlama ilkeleri ve kişisel koruyucu ekipman kullanımıyla sınırlandırılmamalıdır. Radyasyonun gerçek sağlık risklerinin anlaşılması, farklı görüntüleme yöntemlerinin dozlarının karşılaştırılabilmesi, mesleki ve tıbbi maruziyet arasındaki farkların bilinmesi ve riskin hastaya anlaşılır biçimde aktarılması da eğitimin parçaları olarak değerlendirilmelidir. Böyle bir yaklaşım hem sağlık çalışanlarının kendi mesleki kaygılarının daha gerçekçi bir risk değerlendirmesine dayanmasına hem de hastalara verilen bilgilerin daha dengeli olmasına katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak sağlık çalışanlarında radyasyon kaygısı, yalnızca radyasyon hakkında yeterli bilgi sahibi olup olmama üzerinden açıklanabilecek basit bir olgu değildir. Mesleki maruziyet algısı, uzun dönem sağlık etkilerine ilişkin endişeler, çalışma koşulları, önceki deneyimler, kurumsal destek ve risk iletişimi bu kaygının şekillenmesinde birlikte rol oynayabilir. Sağlık çalışanlarının radyasyona ilişkin riskleri doğru değerlendirmesi, hem kendi mesleki güvenlikleri hem de hastalarla kurdukları iletişim açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle radyasyondan korunma eğitiminin, teknik bilginin yanında risk algısı

ve risk iletişimini de içeren daha bütüncül bir yaklaşımla ele alınması yararlı olacaktır.

## 6. HASTALARDA VE YAKINLARINDA RADYASYON KAYGISI

Tıbbi görüntüleme ve nükleer tıp uygulamalarında iyonlaştırıcı radyasyon kullanılması, bazı hastalarda ve hasta yakınlarında işlemin olası sağlık etkilerine ilişkin endişelere yol açmaktadır. Bu endişeler her hastada aynı düzeyde olmadığı gibi, her zaman alınan radyasyon dozuyla da doğrudan ilişkili değildir. Hastanın radyasyon hakkındaki ön bilgisi, geçmiş deneyimleri, işlemin amacı, kullanılan yönteme ilişkin bilgi düzeyi ve sağlık çalışanlarından aldığı açıklamalar, radyasyon riskini nasıl değerlendirdiğini etkiler. Freudenberg ve Beyer (2011), hastaların radyasyon ve radyoaktiviteye ilişkin risk algılarının bilimsel risk değerlendirmeleriyle her zaman örtüşmediğine ve bu algının tıbbi radyasyon uygulamalarına yönelik tutumlarını etkilediğine dikkat çekmektedir (Freudenberg & Beyer, 2011).

Bilgisayarlı tomografi (BT), bu açıdan özellikle dikkat çeken görüntüleme yöntemlerinden biridir. BT'nin tanısal yararı yüksek olmakla birlikte iyonlaştırıcı radyasyon kullanması, hastalarda özellikle kanser riski ve tekrarlanan çekimlerin oluşturabileceği etkiler konusunda sorulara neden olabilmektedir. Bununla birlikte, hastaların BT'den alınan radyasyon dozu ve bunun oluşturduğu risk konusunda her zaman yeterli bilgiye sahip olmadıkları görülmektedir. Baumann ve arkadaşlarının (2011) akut karın ağrısı nedeniyle acil servise başvuran 1168 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, katılımcıların %70'inden fazlasının abdominal BT'deki radyasyon dozunu göğüs radyografisiyle karşılaştırırken olduğundan düşük tahmin ettiği ve radyasyona bağlı kanser riskine ilişkin bilgilerinin de sınırlı olduğu belirlenmiştir. İlginç olarak hastaların tıbbi değerlendirmeye duydukları güven, değerlendirme sürecine laboratuvar testleri ve BT eklendiğinde belirgin biçimde artmıştır (Baumann vd., 2011). Bu sonuç, BT'ye ilişkin hasta tutumunun yalnızca "radyasyondan korkma" üzerinden açıklanamayacağını göstermektedir. Hasta bir yandan radyasyonun olası zararlarından endişe duyarken diğer yandan BT'yi hastalığının tanısında güven sağlayan önemli bir inceleme olarak görebilir.

Hastaların görüntüleme yöntemleri hakkındaki bilgi eksiklikleri de radyasyona ilişkin endişelerin şekillenmesinde önemlidir. Örneğin bazı hastaların iyonlaştırıcı radyasyon kullanan ve kullanmayan görüntüleme yöntemlerini birbirinden ayırt etmekte zorlandıkları gösterilmiştir. Sweetman ve Bernard'ın (2020) çalışması, hastaların tıbbi görüntülemede radyasyon riskine ilişkin bilgi ve algılarında önemli farklılıklar bulunduğunu ortaya koymuştur. Benzer şekilde geniş bir hasta grubunu inceleyen başka bir çalışmada katılımcıların bir bölümünün ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG/MR) de radyasyon dozu oluşturduğunu düşündüğü bildirilmiştir (Sweetman & Bernard, 2020). Bu tür yanlış anlamalar, hastaların "Ne kadar

radyasyon aldım?", "Radyasyon vücudumda kaldı mı?" veya "Bir çekim bile kansere neden olabilir mi?" gibi sorularının yalnızca kaygının değil, tıbbi görüntüleme yöntemlerinin temel özelliklerine ilişkin bilgi eksikliklerinin de bir yansıması olabileceğini göstermektedir.

Özellikle "Radyasyon aldım, vücudumda radyasyon kaldı mı?" şeklindeki sorularda tanısal radyoloji ile nükleer tıp arasındaki farkın hastaya açık biçimde anlatılması önemlidir. Röntgen ve BT gibi dış kaynaklı X-ışını kullanılan incelemelerde hasta ışınlama sırasında radyasyona maruz kalır; işlem sonrasında vücudunda radyoaktif madde kalmaz. Nükleer tıp uygulamalarında ise hastaya bir radyofarmasötik verildiğinden, kullanılan radyonüklidin fiziksel ve biyolojik özelliklerine bağlı olarak belirli bir süre vücutta radyoaktif madde bulunabilir. Dolayısıyla hastanın bu sorusuna bütün radyolojik uygulamalar için tek bir yanıt verilmesi doğru değildir. Bu ayrımın yeterince açıklanmaması, "radyasyon alma" ile "radyoaktif hale gelme" kavramlarının birbirine karıştırılmasına ve gereksiz endişeye neden olabilir.

Çocuk hastalarda ise radyasyon endişesi çoğunlukla ebeveynler üzerinden ortaya çıkmaktadır. Çocuğun radyasyona maruz kalması, özellikle uzun dönem etkiler ve kanser riski konusunda ebeveynlerin kaygı duymasına neden olmaktadır. Bununla birlikte, ebeveynlerin BT incelemesindeki radyasyon riskleri konusunda bilgilendirilmesinin, gerekli bir incelemeyi yaptırmaktan vazgeçmelerine neden olabileceği düşünülebilir. Ancak araştırma bulguları, risk konusunda bilgilendirmenin her zaman böyle bir sonuca yol açmadığını göstermektedir. Larson ve arkadaşları (2007), çocuklarına BT yapılması planlanan 100 ebeveyni bilgilendirme öncesinde ve sonrasında değerlendirmiştir. Bilgilendirme sonrasında BT'nin radyasyon kullandığını ve yaşam boyu kanser riskinde artışla ilişkili olabileceğini bilen ebeveynlerin oranı belirgin biçimde artmış; buna karşın hekim tarafından önerilen BT incelemesine izin verme eğiliminde anlamlı bir azalma görülmemiş ve hiçbir ebeveyn bilgilendirme sonrasında planlanan BT'yi reddetmemiş veya ertelemek istememiştir (Larson vd., 2007). Bu bulgu, çocuk hastalarda radyasyon riskinin aileden gizlenmesi veya çok sınırlı anlatılması yerine, işlemin neden gerekli olduğunun ve beklenen tanısal yararın risk bilgisiyle birlikte açıklanmasının daha uygun olduğunu göstermektedir. Özellikle ebeveynlerin "Tek bir BT çocuğuma zarar verir mi?" sorusuna yalnızca olası kanser riskinden söz ederek yanıt vermek, kararın tıbbi bağlamını eksik bırakabilir. Aynı şekilde "hiçbir risk yoktur" biçimindeki kesin ifadeler de uygun değildir. Ebeveynin, işlemin neden istendiğini, başka bir görüntüleme yönteminin uygun olup olmadığını ve incelemeden elde edilecek bilginin çocuğun tanı ve tedavisine nasıl katkı sağlayacağını anlayabilmesi önem taşımaktadır.

Hasta kaygısının farklı bir biçimi nükleer tıp uygulamalarında görülmektedir. Burada "nükleer" ve "radyoaktif" ifadeleri bazı hastalarda işlemin gerçekte

oluşturduğu riskten bağımsız olarak güçlü olumsuz çağrışımlar oluşturabilir. Freudenberg ve Beyer (2011), hastaların radyasyon ve radyoaktiviteye ilişkin genel algıları ile tıbbi amaçla gerçekleştirilen nükleer tıp uygulamalarına ilişkin değerlendirmelerinin birbirinden farklı olduğuna dikkat çekmektedir (Freudenberg & Beyer, 2011). Hastanın işlemden doğrudan sağlık yararı beklemesi, radyoaktiviteye ilişkin genel olumsuz düşüncesine rağmen söz konusu tıbbi uygulamayı daha olumlu değerlendirmesine katkıda bulunmaktadır.

Nükleer tıpta kaygının daha belirgin olduğu durumlardan biri, yüksek aktiviteli radyoaktif iyot tedavisidir. Bu tedavide radyasyon güvenliği nedeniyle hastanın belirli bir süre kontrollü koşullarda kalması gerekebilmekte ve bu durum tedaviye ilişkin radyasyon endişesine izolasyon kaygısını da eklemektedir. Brans ve arkadaşları (2003), radyonüklid tedavisi nedeniyle izolasyonda bulunan hastalarda kaygı ve depresyonu incelemiş ve bazı hastalarda izolasyon sürecindeki kaygının bireysel psikolojik özellikler ve başa çıkma biçimleriyle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (Brans vd., 2003).

Von Müller ve arkadaşları (2014) ise radyoiyot tedavisi öncesinde ve sonrasında hastaların hem radyoaktif maddelerden hem de izolasyondan kaynaklanan korkularını doğrudan değerlendirmiştir. Çalışmada hastaların tedavi öncesinde radyoaktif maddelerle tedavi edilme ve izolasyonda kalma konusunda endişeler yaşayabildiği; tedavi deneyiminin ardından radyoaktif tedaviye ilişkin korkunun birçok hasta grubunda azaldığı belirlenmiştir (Von Müller vd., 2014). Bu sonuç, nükleer tıp hastalarında kaygının yalnızca radyasyonun biyolojik etkilerine yönelik olmadığını; tedavinin uygulanma biçimi, izolasyon ve radyoaktif maddeyle temas düşüncesinin de kaygıya katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Hastaların yaşadığı radyasyon endişesinin önemli kaynaklarından biri de risk iletişimindeki güçlüklerdir. Radyasyon riski genellikle özel birimler, olasılıklar ve radyasyona maruz kalmanın yaşam boyunca kanser gelişme olasılığında oluşturabileceği artış gibi teknik kavramlarla ifade edilmektedir. Bu bilgiler sağlık profesyonelleri açısından anlamlı olmakla birlikte, hasta açısından aynı derecede anlaşılır olmayabilir. Sayısal risklerin sunuluş biçiminin dahi risk algısını değiştirebildiği bilinmektedir. Aynı düşük olasılıklı riskin "risk iki katına çıkıyor" biçiminde veya mutlak olasılıklar verilerek ifade edilmesi hastada farklı izlenimler oluşturabilir. Dauer ve arkadaşları, tıbbi radyasyon riskinin hastaya aktarılmasında bu çerçeveleme etkisine özellikle dikkat çekmektedir. Tıbbi radyasyona ilişkin toplumsal farkındalığın artmasıyla birlikte, hastalar ve hekimler arasında ortak karar verme sürecinde bütüncül bir fayda-zarar değerlendirmesi yapılması giderek daha fazla önem kazanmıştır (Dauer vd., 2011).

Bu nedenle risk iletişimi, hastaya yalnızca bir doz değeri veya olasılık bildirmek olarak değerlendirilmemelidir. Hastanın asıl öğrenmek istediği çoğu

zaman “Kaç mSv radyasyon alacağım?” sorusundan daha geniştir. “Bu BT gerçekten gerekli mi?”, “Bu inceleme bana ne sağlayacak?”, “Çocuğumun tekrar BT olması güvenli mi?” veya “Radyoaktif maddeyle yapılan bu tedaviyi kabul etmeli miyim?” gibi sorular hastanın karar verme süreci açısından daha anlamlı olabilir. Dauer ve arkadaşları da hastaların bu tür sorularına verilecek yanıtların yalnızca radyasyon zararının sayısal tahmininden daha kapsamlı olması ve hasta ile karşılıklı iletişim kurulması gerektiğini vurgulamaktadır (Dauer vd., 2011).

Bu noktada sağlık çalışanının kullandığı dil önem kazanmaktadır. Stokastik etki (*stochastic effect*), efektif doz (*effective dose*) ve yaşam boyu atfedilebilir risk (*lifetime attributable risk, LAR*) gibi teknik terimlerin açıklanmadan kullanılması, hastaların verilen bilgileri anlamasını güçleştirebilir. Buna karşılık aşırı basitleştirilmiş ve kesin ifadeler de riskin yanlış anlaşılmasına yol açabilir. Etkili bir iletişimde hastanın mevcut bilgi düzeyinin belirlenmesi, yanlış bildiklerinin düzeltilmesi, işlemin yararı ile olası riskinin birlikte açıklanması ve hastanın anlatılanları anlayıp anlamadığının değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Dauer ve arkadaşları da iletişim sırasında hastanın anlayışının kontrol edilmesini ve kaygılarının altında yatan duyguların dikkate alınmasını önermektedir.

İnternet ve sosyal medya kaynaklı bilgi çeşitliliği de hasta–sağlık çalışanı iletişimini etkileyebilir. Hastalar görüntüleme veya tedavi öncesinde internette “BT kanser yapar mı?”, “radyasyon vücuttan nasıl atılır?” veya “radyoaktif iyot çevremdekilere zarar verir mi?” gibi sorulara yanıt arayabilmektedir. Karşılaşılan bilgilerin kaynağı ve bilimsel niteliği farklı olduğundan, hasta sağlık kuruluşuna geldiğinde önceden oluşmuş güçlü bir risk algısına sahip olabilir. Bu nedenle hastanın kaygısının doğrudan yanlış veya gereksiz olarak değerlendirilmesi yerine, hangi bilgiye dayandığının anlaşılması ve varsa yanlış bilgilerin anlaşılır biçimde düzeltilmesi daha işlevsel bir yaklaşım olacaktır.

Radyasyon riskinin yanlış veya eksik anlaşılmasının klinik açıdan önemli bir sonucu, bazı hastaların gerekli inceleme veya tedavilere karşı isteksiz davranabilmesidir. Yapılan bir çalışmada, hastaların radyasyon içeren bir görüntüleme veya tedaviyi reddetme kararlarının bazı durumlarda eksik veya hatalı bilgilere dayandığına dikkat çekilmektedir. Diğer bir çalışmada da tıbbi radyasyona ilişkin yanlış anlamaların veya temelsiz korkuların hastaların uygun ve tıbben gerekli görüntüleme işlemlerinden kaçınmasına neden olabileceği belirtilmektedir (Dauer vd., 2011; Freudenberg & Beyer, 2011). Burada amaç hastanın kaygısını önemsiz göstermek veya işlemi kabul etmeye yönlendirmek değildir; hastanın fayda-zarar analizini doğru anlayarak bilinçli bir karar verebilmesini sağlamaktır.

Sonuç olarak hastalarda ve yakınlarında radyasyon endişesi; kanser ve uzun dönem sağlık etkileri, çocukların radyasyona duyarlılığı, vücutta radyasyon kalacağı düşüncesi, radyoaktif maddelerle temas ve nükleer tıp uygulamalarında

izolasyon gibi farklı konular etrafında şekillenebilmektedir. Bu endişelerin bir bölümü radyasyon riskine ilişkin gerçek bilimsel belirsizliklerden kaynaklanırken, bir bölümü görüntüleme yöntemlerinin özelliklerinin yeterince bilinmemesi, teknik dilin yanlış anlaşılması veya farklı kaynaklardan edinilen eksik bilgilerle ilişkili olabilir. Bu nedenle hasta ve yakınlarıyla kurulacak risk iletişiminde yalnızca radyasyonun olası zararlarının değil, işlemin tıbbi gerekliliğinin ve beklenen yararının da anlaşılır ve dengeli biçimde açıklanması önem taşımaktadır.

## 7. RİSK İLETİŞİMİ VE GÜVEN OLUŞTURMA

Radyasyonla ilişkili kaygının yönetiminde etkili risk iletişimi önemli bir yere sahiptir. Radyasyonun duyularla algılanamaması, doz ve risk kavramlarının teknik özellik taşıması ve düşük dozların uzun dönem etkilerine ilişkin bilimsel belirsizlikler, radyasyon riskinin hastalara anlatılmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle risk iletişiminde amaç yalnızca hastaya sayısal bilgi vermek değil; verilen bilginin anlaşılmasını sağlamak, hastanın kaygılarını dikkate almak ve tıbbi uygulamanın fayda ve olası zararlarının birlikte değerlendirilmesine olanak sağlamaktır. Hasta merkezli görüntüleme yaklaşımında da radyasyon riskinin işlemin sağlayacağı tıbbi yarar ve mevcut alternatiflerle birlikte ele alınması önerilmektedir (Einstein vd., 2014).

Etkili iletişimin temel koşullarından biri **açık ve sade bir dil kullanılmasıdır**. Salerno ve arkadaşları (2023), hastalara tıbbi görüntülemedeki radyasyon dozunun nasıl aktarılabileceğini araştırmış ve hastaların radyasyon dozları hakkında bilgi edinmeye ilgi gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışma aynı zamanda radyasyon dozunun hastaya hangi yöntemle aktarıldığının anlaşılabilirlik açısından önemli olduğunu göstermektedir (Salerno vd., 2023). Sayısal dozların daha anlaşılır hâle getirilmesi amacıyla kullanılan yöntemlerden biri, tıbbi maruziyetin doğal çevresel radyasyon veya yaygın görüntüleme işlemleriyle karşılaştırılmasıdır**.** Örneğin uygun bir inceleme için hastaya:

**“Bu incelemenin radyasyon dozu, yaklaşık olarak birkaç yıllık doğal çevresel radyasyondan alınan doza karşılık gelmektedir.”**

şeklinde bir açıklama yapılabilir. Benzer şekilde doz, belirli sayıda göğüs radyografisine karşılık gelecek biçimde de ifade edilebilir. Einstein ve arkadaşlarının (2014) yaptığı çalışmada, hasta merkezli radyasyon iletişimine ilişkin önerilerde, beklenen radyasyon dozunun yıllık doğal çevresel radyasyon veya göğüs radyografisi gibi daha tanıdık maruziyetlerle karşılaştırılmasının hastaya bir referans noktası sağlayabileceği belirtilmektedir (Einstein vd., 2014). Ancak bu tür karşılaştırmalar kullanılırken, verilen eşdeğerliğin yalnızca radyasyon dozunun büyüklüğünü daha anlaşılır hâle getirmeyi amaçladığı ve farklı maruziyet koşullarının birebir aynı olmadığı hastaya açıklanmalıdır. Örneğin BT'den alınan dozu birkaç yıllık doğal çevresel radyasyona eşdeğer olarak ifade etmek, hastada doğal radyasyonun tamamen zararsız olduğu veya

aynı toplam dozun farklı koşullarda alınmasının biyolojik açıdan bütünüyle eşdeğer olduğu izlenimini oluşturabilir. Tıbbi görüntülemede maruziyet çoğunlukla belirli bir vücut bölgesine yönelikken doğal çevresel radyasyon tüm vücudu ve uzun bir zaman dilimini kapsar. Bu nedenle karşılaştırmalı anlatım, hastanın dozun büyüklüğünü anlamasını sağlayan bir iletişim aracı olarak kullanılmalı ve gerektiğinde karşılaştırmanın sınırları açıklanmalıdır. Bu konu radyasyon risk iletişimi literatüründe özellikle vurgulanmaktadır.

Risk iletişiminin bir diğer temel ilkesi şeffaflıktır. Hastanın kaygısını azaltmak amacıyla radyasyon riskini olduğundan küçük göstermek veya "hiçbir risk yok" gibi kesin ifadeler kullanmak uygun değildir. Bunun yerine mevcut bilimsel bilgi açık bir biçimde aktarılmalı, kesin olarak bilinmeyen noktalar varsa bunlar da anlaşılır bir dille belirtilmelidir. Lumbreras ve arkadaşları (2017), görüntüleme işlemlerindeki radyasyon maruziyetinin hastaya nasıl anlatılması gerektiğini araştırmış ve iletişimin yalnızca korku oluşturup oluşturmaması üzerinden değil, hastanın ortak karar verme sürecine katılımı açısından değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir (Lumbreras vd., 2017). Bu yaklaşım aynı zamanda hastanın kaygısının küçümsenmemesini gerektirir. "Bu doz çok düşük, endişelenmenize gerek yok" şeklindeki bir açıklama teknik açıdan belirli koşullarda doğru kabul edilse bile hastanın asıl sorusuna yanıt vermeyebilir. Hasta, işlemin neden gerekli olduğunu, radyasyonun kendisine veya çocuğuna zarar verip vermeyeceğini ya da başka bir yöntemin kullanılıp kullanılamayacağını öğrenmek istiyor olabilir. Bu nedenle etkili bir risk iletişiminde, sağlık çalışanının öncelikle hastanın kaygılarının nedenini anlaması ve gerekli bilgilendirmeyi bu kaygıları dikkate alarak yapması önemlidir.

Risk iletişiminde güven oluşturmanın önemli unsurlarından biri de fayda ve olası zararların birlikte ele alınmasıdır. Hastaya yalnızca radyasyon riskinden söz edilmesi, görüntüleme işleminin neden istendiğinin gözden kaçmasına neden olabilir. Tersine, yalnızca işlemin faydasını vurgulayıp radyasyon maruziyetinden hiç söz etmemek de şeffaf iletişimle bağdaşmaz. Bu nedenle "Bu incelemede radyasyon kullanılmaktadır; ancak elde edeceğimiz görüntüler hastalığınızın tanısı ve tedavi planlaması açısından şu bilgiyi sağlayacaktır" şeklindeki açıklamalar, hastanın işlemi daha geniş bir tıbbi çerçevede değerlendirmesine yardımcı olabilir. Uluslararası bir araştırmada da sağlık çalışanlarının hastalara radyasyon riskini açıklarken nicel risk değerlerinden çok nitel ifadeleri sıklıkla kullandıkları ve hastaların radyasyon riskleri hakkında sağlık çalışanlarına sorular yönelttikleri gösterilmiştir (Vassileva vd., 2022).

Etkili risk iletişiminin temel hedeflerinden biri paniği önlemek olmakla birlikte, bu durum hedef riski önemsiz göstermek veya hastanın korkusunu bastırmak şeklinde anlaşılmamalıdır. Daha uygun yaklaşım, hastanın güvenilir bilgiye zamanında ulaşmasını sağlamak, yanlış anlamaları düzeltmek ve belirsizlikleri net biçimde açıklamaktır. Bu şekilde kurulan iletişim, hastanın

yalnızca radyasyonun olası zararlarına odaklanması yerine, işlemin gerekliliğini, beklenen faydasını ve olası risklerini birlikte değerlendirmesine yardımcı olabilir.

Sonuç olarak radyasyon risk iletişimi; açık ve sade dil kullanılması, sayısal bilgilerin anlaşılır bir bağlama yerleştirilmesi, uygun durumlarda karşılaştırmalı anlatımdan yararlanılması, belirsizliklerin net bir biçimde açıklanması ve hastanın kaygılarının dikkate alınması üzerine kurulmalıdır. Etkili iletişim, radyasyona ilişkin korkuyu görmezden gelmek yerine hastanın bu korkunun kaynağını anlamasına ve riski daha gerçekçi biçimde değerlendirmesine yardımcı olmayı amaçlamalıdır. Böyle bir yaklaşım, hasta ile sağlık çalışanı arasındaki güvenin güçlendirilmesine ve tıbbi kararların daha bilinçli biçimde alınmasına katkıda bulunabilir.

## 9. ETİK BOYUT

Radyasyonun tıbbi kullanımı yalnızca teknik ve klinik açıdan değil, etik açıdan da değerlendirilmesi gereken bir konudur. Radyolojik korunmanın temel etik değerleri arasında yarar sağlama ve zarar vermeme**,** bireyin onuruna ve özerkliğine saygı, adalet ve belirsizlikler karşısında tedbirli davranma (ihtiyatlılık (*prudence*)) yer almaktadır. Ayrıca şeffaflık, hesap verebilirlik ve karar süreçlerine katılım da radyolojik korunmanın etik çerçevesinin önemli bileşenleridir. ICRP'nin tıbbi uygulamalarda radyolojik korunmanın etik boyutunu ele alan yayınında, radyasyon içeren uygulamalarda fayda ve olası zararların birbirinden bağımsız düşünülemeyeceği ve hastanın karar sürecine katılımının desteklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (ICRP PUBLICATION 157, 2024).

Bu çerçevede ilk önemli konu gereksiz görüntüleme istemleridir. İyonlaştırıcı radyasyon içeren bir görüntüleme işleminin klinik açıdan gerekli olmaması durumunda hasta, beklenen bir tıbbi fayda olmaksızın radyasyona maruz bırakılmış olur. Bu nedenle görüntüleme işleminin gerekçelendirilmesi, radyasyondan korunmanın yanı sıra etik bir sorumluluk olarak da değerlendirilmelidir. Malone ve arkadaşları (2009), tıbbi görüntülemede gerekçelendirme ilkesinin uygulanmasına ilişkin değerlendirmelerinde radyolojik incelemelerin kayda değer bir bölümünün gereksiz olabileceğine dikkat çekmekte ve her işlemin hasta açısından sağlayacağı faydanın oluşturabileceği riskten daha fazla olması gerektiğini vurgulamaktadır (Malone vd., 2012).

Bir diğer etik sorun eksik veya yetersiz bilgilendirmedir. Hastanın radyasyon içeren bir uygulamaya ilişkin karar verebilmesi için işlemin amacı, beklenen faydası ve riskleri hakkında anlaşılır bilgi edinmesi önemlidir. Bilgilendirilmiş onam yalnızca bir formun imzalanması değil, hastanın karar verme sürecine katılmasını sağlayan bir iletişim süreci olarak değerlendirilmelidir. Bununla birlikte radyasyon riskinin açıklanmasında belirsizlikler, bireysel duyarlılık farklılıkları ve doz değişkenliği gibi güçlükler bulunmaktadır (Mendelson, 2022).

Bu nedenle etik açıdan uygun yaklaşım, riskleri gizlemek veya olduğundan önemsiz göstermek kadar, bilimsel belirsizlikleri kesin sonuçlarmış gibi sunmaktan kaçınmayı da gerektirir.

Benzer bir denge toplumda radyasyon korkusu oluşturabilecek iletişim açısından da gereklidir. Toplumu olası radyasyon risklerinden haberdar etmek etik bir sorumluluk olmakla birlikte, belirsiz veya düşük olasılıklı risklerin kesin ve kaçınılmaz sonuçlarmış gibi aktarılması gereksiz korkuya neden olabilir. Risk iletişiminde amaç korkuyu artırmak ya da tamamen ortadan kaldırmak değil, kişilerin mevcut bilimsel bilgiler doğrultusunda fayda ve olası zararları dengeli biçimde değerlendirebilmelerini sağlamaktır**.**

Etik sorumluluk radyolojik süreçlerde ve nükleer afetlerde daha da önem kazanmaktadır. Kriz dönemlerinde toplumun zamanında ve güvenilir bilgiye ulaşması, hem kişilerin kendilerini koruyabilmeleri hem de kurumlara duyulan güven açısından önemlidir. Bilginin gerekçesiz biçimde saklanması veya geciktirilmesi, bireylerin kendi sağlıkları ve güvenlikleri hakkında bilinçli karar verme olanaklarını sınırlandırabilir. Bu nedenle radyolojik risk iletişiminde şeffaflık, yalnızca etkili iletişimin değil, aynı zamanda etik radyolojik korunmanın temel ilkelerinden biri olarak kabul edilmektedir. ICRP'nin güncel etik yaklaşımında da hesap verebilirlik, şeffaflık ve kapsayıcılık radyolojik korunma süreçlerine yön veren temel etik değerler arasında gösterilmektedir (ICRP PUBLICATION 157, 2024).

Sonuç olarak radyasyondan korunmanın etik boyutu; gereksiz maruziyetlerin önlenmesini, hastanın yeterli ve anlaşılır biçimde bilgilendirilmesini, risklerin ne küçümsenmesini ne de abartılmasını ve özellikle kriz dönemlerinde güvenilir bilginin şeffaf biçimde paylaşılmasını gerektirmektedir. Bu yaklaşım, radyasyondan korunmanın yalnızca dozu azaltmaya yönelik teknik bir uygulama olmadığını, aynı zamanda bireyin özerkliğini, güvenini ve karar verme hakkını gözeten bir süreç olduğunu ortaya koymaktadır.

## 10. GELECEK PERSPEKTİFİ

Radyasyondan korunmanın geleceğinde teknik doz azaltma yöntemlerinin yanı sıra, **riskin bireye nasıl anlatıldığı ve radyasyon güvenliği eğitiminin nasıl verildiği** de giderek önem kazanmaktadır. Yapay zekâ, kişiselleştirilmiş doz değerlendirmesi, dijital eğitim platformları ve sanal gerçeklik uygulamaları bu alanda dikkat çeken yeni yaklaşımlar arasındadır. Bununla birlikte, bu teknolojilerin her biri kendi başına ayrıntılı biçimde ele alınabilecek geniş bir araştırma alanı oluşturduğundan, bu bölümde yalnızca radyasyon kaygısı ve radyasyondan korunma açısından taşıdıkları potansiyel üzerinde genel olarak durulmuştur.

**Yapay zekâ destekli risk iletişimi**, radyasyonla ilgili karmaşık bilgilerin bireyin bilgi düzeyine ve gereksinimlerine göre daha anlaşılır biçimde

sunulmasına olanak sağlayabilecek yeni yaklaşımlardan biridir. Özellikle büyük dil modellerinin radyasyon risk iletişimindeki olası rolünü değerlendiren güncel bir çalışma, bu sistemlerin radyasyonla ilgili bilgilerin aktarılmasını etkileyebileceğini; ancak yanlış veya tartışmalı bilgileri güçlendirme, kültürel ve dilsel farklılıklardan etkilenme ve etik sorunlar oluşturma olasılıklarının da dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (West & Wang, 2026). Bu nedenle yapay zekânın gelecekte sağlık çalışanının yerini alan bir bilgi kaynağı olarak değil, doğruluğu uzmanlar tarafından denetlenen ve hasta–sağlık çalışanı iletişimini destekleyen bir araç olarak değerlendirilmesi daha uygun görünmektedir.

Bununla bağlantılı olarak kişiselleştirilmiş radyasyon danışmanlığı, standart ve herkes için aynı olan risk açıklamalarından bireyin özelliklerini dikkate alan bilgilendirme modellerine geçişi ifade edebilir. Günümüzde yapay zekâ ve makine öğrenmesi yöntemleri, hastaya özgü radyasyon dozunun hesaplanmasında kullanılmaya başlanmıştır. Tzanis ve arkadaşları (2024), toraks ve abdomen BT incelemelerinde makine öğrenmesine dayalı otomatik bir yöntemle kişiselleştirilmiş radyasyon doz değerlendirmesinin gerçekleştirilebileceğini göstermiştir. Benzer şekilde Damilakis (2025), yapay zekâ destekli kişiselleştirilmiş BT dozimetresinin gelişimini değerlendirmektedir. Bu teknolojilerin gelecekte yalnızca doz hesaplamasında değil, hesaplanan doz ve riskin hastaya yaş, işlem türü ve bireysel özellikleri dikkate alan daha anlaşılır açıklamalarla aktarılmasında da kullanılabilmesi mümkündür. Ancak bu ikinci kullanım alanının etkinliğine ilişkin kanıtların henüz sınırlı olduğu unutulmamalıdır (Damilakis, 2025; Tzanis vd., 2024).

Dijital eğitim platformları, radyasyondan korunma eğitiminin daha geniş kitlelere ulaştırılmasında kullanılabilecek bir başka yöntemdir. Avrupa'da tıp öğrencilerine yönelik radyasyondan korunma eğitimini değerlendiren bir çalışmada, çevrim içi bir öğrenme modülünün uygulanabilir olduğu ve öğrencilerin radyasyondan korunma konusundaki bilgilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabildiği gösterilmiştir (Leong MB vd., 2012). Bu tür platformlar; kısa eğitim modülleri, görsel doz karşılaştırmaları, etkileşimli sorular ve klinik senaryolar yoluyla hem sağlık çalışanlarının hem de öğrencilerin radyasyon güvenliği konusundaki eğitimlerini destekleyebilir.

Gelecekte önemli bir diğer eğitim aracı **sanal gerçeklik (*virtual reality*, VR)** olabilir. Radyasyonun gözle görülememesi, özellikle saçılan radyasyonun ortam içindeki dağılımının öğrenciler ve sağlık çalışanları tarafından anlaşılmasını güçleştirebilmektedir. Fujibuchi (2021), radyografi, BT ve anjiyografi ortamlarında saçılan radyasyon dağılımının sanal gerçeklik yardımıyla görselleştirilmesini sağlayan bir eğitim yaklaşımı geliştirmiştir (Fujibuchi, 2021). Böylece kullanıcılar radyasyonun ortam içindeki dağılımını doğrudan

görselleştirerek mesafe ve konum değişikliklerinin maruziyet üzerindeki etkilerini daha somut biçimde değerlendirebilmektedir.

Benzer şekilde Rainford ve arkadaşlarının (2023) radyografi ve tıp öğrencileri üzerinde yaptığı çalışmada, üç boyutlu sanal gerçeklik uygulamalarının radyasyondan korunma eğitiminde olumlu karşılandığı ve öğrencilerin radyasyon güvenliği konusundaki özgüvenlerini artırdığı bildirilmiştir. Daha yakın tarihli bir çalışmada ise sanal gerçeklik temelli radyasyon güvenliği eğitiminin geleneksel eğitime kıyasla sağlık çalışanlarının bilgi, uygulama ve güven düzeyleri açısından değerlendirilebileceği gösterilmiştir (Mwangi & Tanaka, 2025; Rainford vd., 2023). Bu sonuçlar, sanal gerçekliğin özellikle zaman, mesafe, zırhlama ve saçılan radyasyon gibi soyut korunma kavramlarının uygulamalı biçimde öğretilmesi açısından önemli bir potansiyel taşıdığını göstermektedir.

Bununla birlikte teknolojik yeniliklerin radyasyon kaygısını otomatik olarak azaltacağı varsayılmamalıdır. Yapay zekâ tarafından oluşturulan bir açıklamanın hatalı veya gereğinden kesin olması, dijital platformdaki bilginin güncel olmaması ya da kişiselleştirilmiş risk değerlerinin hasta tarafından yanlış yorumlanması yeni iletişim sorunlarına yol açabilir. Bu nedenle gelecekteki sistemlerin bilimsel doğruluk, şeffaflık, veri güvenliği, etik sorumluluk ve uzman denetimi ilkeleri doğrultusunda geliştirilmesi önem taşımaktadır. Teknoloji, sağlık çalışanının hasta ile kurduğu iletişimin yerine geçen değil, güvenilir ve anlaşılır risk iletişimini destekleyen bir araç olarak konumlandırılmalıdır.

Bu başlık altında ele alınan yapay zekâ destekli risk iletişimi, kişiselleştirilmiş radyasyon danışmanlığı, dijital eğitim ve sanal gerçeklik uygulamalarının her biri oldukça geniş bir literatüre ve hızla gelişen bir araştırma alanına sahiptir. Bu nedenle burada söz konusu teknolojiler genel bir gelecek perspektifi çerçevesinde yüzeysel olarak değerlendirilmiş, ayrıntılı teknik özellikleri, etkinlikleri ve etik sorunları bölümün kapsamı dışında bırakılmıştır.

## SONUÇ

Radyasyondan korunma, geleneksel olarak maruziyetin kontrol edilmesi ve gereksiz dozların azaltılması üzerine kurulmuş olmakla birlikte, radyasyonun bireyler ve toplum tarafından nasıl algılandığı da bu sürecin önemli bir parçasıdır. Radyasyonun görünmez olması, olası sağlık etkilerinin bazı durumlarda uzun dönemde ortaya çıkabilmesi ve nükleer olaylarla güçlü tarihsel çağrışımlara sahip olması, radyasyon riskini diğer birçok sağlık riskinden farklılaştırmaktadır.

Bu bölüm boyunca ele alınan bulgular, radyasyon korkusunun yalnızca bilgi eksikliğinin veya bilimsel riskin yanlış anlaşılmasının sonucu olarak değerlendirilmesinin yeterli olmadığını göstermektedir. Psikolojik süreçler, tarihsel nükleer olaylar, medya, bireyin sağlık ve afet deneyimleri, sağlık çalışanlarının tutumları, hastaların ve yakınlarının kaygıları ile kurumlara

duyulan güven radyasyon algısının şekillenmesine birlikte katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle radyofobinin anlaşılmasında fiziksel doz ve biyolojik risk bilgilerinin yanı sıra psikolojik ve sosyolojik etkenlerin de dikkate alınması gerekmektedir.

Tıbbi uygulamalarda bu yaklaşım özellikle önemlidir. Radyasyon içeren bir görüntüleme veya tedavi hakkında karar verilirken yalnızca olası radyasyon zararının değil, işlemin sağlayacağı klinik faydanın da değerlendirilmesi gerekir. Hastanın yeterli ve anlaşılır biçimde bilgilendirilmesi, sorularının yanıtlanması ve karar verme sürecine katılabilmesi, radyasyon güvenliğinin hasta merkezli boyutunu oluşturmaktadır. Risk iletişiminin hastanın bilgi gereksinimine ve duygusal durumuna duyarlı biçimde yürütülmesi, görüntüleme kararlarının daha bilinçli verilmesini destekleyebilir.

Radyolojik veya nükleer afetlerde ise radyasyondan korunmanın psikososyal boyutu daha belirgin hâle gelmektedir. Bu tür olaylarda toplumun yalnızca fiziksel maruziyetten korunması yeterli değildir; belirsizliğin azaltılması, güvenilir bilgiye zamanında erişimin sağlanması, kurumlara duyulan güvenin korunması ve gerekli durumlarda psikososyal desteğin sunulması da önem taşımaktadır. Radyasyon riskine ilişkin kaygının sosyal ve psikolojik sonuçlarla ilişkili olabileceği Fukushima sonrasında yapılan çalışmalar tarafından da ortaya konulmuştur.

Gelecekte dijital eğitim, kişiselleştirilmiş doz değerlendirmesi, yapay zekâ ve sanal gerçeklik gibi teknolojiler radyasyondan korunmanın eğitim ve iletişim boyutunu geliştirebilir. Ancak teknolojik araçların başarısı yalnızca bilgi üretme kapasiteleriyle değil, doğru bilgiyi anlaşılır, etik ve güvenilir biçimde aktarabilmeleriyle değerlendirilmelidir. Özellikle büyük dil modellerinin radyasyon iletişiminde hem olanaklar hem de yanlış veya tartışmalı bilgilerin güçlendirilmesi gibi riskler taşıdığına ilişkin güncel bulgular, insan uzmanlığının ve bilimsel denetimin önemini koruduğunu göstermektedir (West & Wang, 2026).

Sonuç olarak radyasyondan korunma yalnızca fiziksel dozun azaltılmasını değil, radyasyonla ilişkili psikolojik ve toplumsal etkilerin de dikkate alınmasını gerektiren disiplinler arası bir süreçtir. Teknik korunma yöntemlerinin etkili risk iletişimi, toplum güveni, eğitim, etik ilkeler ve gerektiğinde psikososyal destek mekanizmalarıyla birlikte ele alınması; bireylerin radyasyon risklerini daha gerçekçi değerlendirebilmelerine ve gerekli korunma davranışlarını benimsemelerine katkı sağlayabilir. Böyle bir yaklaşım, radyasyon korkusunu yok etmeyi değil, bilimsel bilgiye dayalı, dengeli ve güven temelli bir radyasyon algısının geliştirilmesini amaçlamaktadır.

## KAYNAKÇA


Adams, R. E., Guey, L. T., Bromet, E. J., & Gluzman, S. F. (2011). Psychological well-being and risk perceptions of mothers in Kyiv, Ukraine, 19 years after the Chornobyl disaster. *International Journal of Social Psychiatry*, *57*(6). https://doi.org/https://doi.org/10.1177/0020764011415204

Barke P., R., & Jenkins-Smith C., H. (1993). Politics and Scientific Expertise: Scientists, Risk Perception, and Nuclear Waste Policy. *Risk Analysis*, *13*(4), 425-439. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.1993.tb00743.x

Baumann, B. M., Chen, E. H., Mills, A. M., Glaspey, L., Thompson, N. M., Jones, M. K., & Farner, M. C. (2011). Patient Perceptions of Computed Tomographic Imaging and Their Understanding of Radiation Risk and Exposure. *Annals of Emergency Medicine*, *58*(1), 1-7.e2. https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.10.018

Beehler, G. P., Baker, J. A., Falkner, K., Chegerova, T., Pryshchepava, A., Chegerov, V., Zevon, M., Bromet, E., Havenaar, J., Valdismarsdottir, H., & Moysich, K. B. (2008). A multilevel analysis of long-term psychological distress among Belarusians affected by the Chernobyl disaster. *Public Health*, *122*(11), 1239-1249. https://doi.org/10.1016/j.puhe.2008.04.017

Brans, B., Van Den Eynde, F., Audenaert, K., Vervaet, M., Van Daele, K., Van Heeringen, C., & Dierckx, R. A. (2003). Depression and anxiety during isolation and radionuclide therapy. *Nuclear Medicine Communications*, *24*(8), 881-886. https://doi.org/10.1097/01.mnm.0000084586.29433.83

Bromet, E. J., Havenaar, J. M., & Guey, L. T. (2011). A 25 Year Retrospective Review of the Psychological Consequences of the Chernobyl Accident. *Clinical Oncology*, *23*(4), 297-305. https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.01.501

Damasio, A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Phiosophical Transactions of The Royal Society B*, *351*(1346), 1413-1420. https://doi.org/https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0125

Damilakis, J. (2025). Artificial intelligence-powered personalized patient dosimetry in CT. *BJR|Artificial Intelligence*, *2*(1), ubaf007. https://doi.org/10.1093/bjrai/ubaf007

Dauer, L. T., Thornton, R. H., Hay, J. L., Balter, R., Williamson, M. J., & St. Germain, J. (2011). Fears, Feelings, and Facts: Interactively Communicating Benefits and Risks of Medical Radiation With Patients. *American Journal of Roentgenology*, *196*(4), 756-761. https://doi.org/10.2214/AJR.10.5956

*Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™*. (2013). American Psychiatric Association. https://doi.org/https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596

Einstein, A. J., Berman, D. S., Min, J. K., Hendel, R. C., Gerber, T. C., Carr, J. J., Cerqueira, M. D., Cullom, S. J., DeKemp, R., Dickert, N. W., Dorbala, S., Fazel, R., Garcia, E. V., Gibbons, R. J., Halliburton, S. S., Hausleiter, J., Heller, G. V., Jerome, S., Lesser, J. R., … Shaw, L. J. (2014). Patient-Centered Imaging. *Journal of the American College of Cardiology*, *63*(15), 1480-1489. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.092

Finucane, M. L., Alhakami, A., Slovic, P., & Johnson, S. M. (2000). The affect heuristic in judgments of risks and benefits. *Journal of Behavioral Decision Making*, *13*(1), 1-17. https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0771(200001/03)13:1%3C1::AID-BDM333%3E3.0.CO;2-S

Freudenberg, L. S., & Beyer, T. (2011). Subjective Perception of Radiation Risk. *Journal of Nuclear Medicine*, *52*(Supplement 2), 29S-35S. https://doi.org/10.2967/jnumed.110.085720

Friedman, S. M. (2011). Three Mile Island, Chernobyl, and Fukushima: An analysis of traditional and new media coverage of nuclear accidents and radiation. *Bulletin of the Atomic Scientists*, *67*(5), 55-65. https://doi.org/10.1177/0096340211421587

Fujibuchi, T. (2021). Radiation protection education using virtual reality for the visualisation of scattered distributions during radiological examinations. *Journal of Radiological Protection*, *41*(4), S317-S328. https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac16b1

Fukasawa, M., Kawakami, N., Umeda, M., Miyamoto, K., Akiyama, T., Horikoshi, N., Yasumura, S., Yabe, H., & Bromet, E. J. (2017). Environmental radiation level, radiation anxiety, and psychological distress of non-evacuee residents in Fukushima five years after the Great East Japan Earthquake: Multilevel analyses. *SSM - Population Health*, *3*, 740-748. https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2017.09.002

Guo, Y., Li, Y., & Chen, L. (2020). After Fukushima: How Do News Media Impact Japanese Public's Risk Perception and Anxiety Regarding Nuclear Radiation. *Environmental Communication*, *14*(1), 97-111. https://doi.org/10.1080/17524032.2019.1614966

Hasegawa, S., Suzuki, T., Yagahara, A., Kanda, R., Aono, T., Yajima, K., & Ogasawara, K. (2020). Changing Emotions About Fukushima Related to the Fukushima Nuclear Power Station Accident—How Rumors Determined People's Attitudes: Social Media Sentiment Analysis. *Journal of Medical Internet Research*, *22*(9), e18662. https://doi.org/10.2196/18662

Hidaka, T., Kakamu, T., Hayakawa, T., Kumagai, T., Jinnouchi, T., Sato, S., Tsuji, M., Nakano, S., Koyama, K., & Fukushima, T. (2016). Effect of age and social connection on perceived anxiety over radiation exposure among decontamination workers in Fukushima Prefecture, Japan. *Journal of*

*Occupational Health*, *58*(2), 186-195. https://doi.org/10.1539/joh.15-0152-OA

ICRP PUBLICATION 157. (2024). ETHICS IN RADIOLOGICAL PROTECTION FOR MEDICAL DIAGNOSIS AND TREATMENT. *Annals of the ICRP*, *53*(3), 3-149. https://doi.org/10.1177/01466453231220518

Larson, D. B., Rader, S. B., Forman, H. P., & Fenton, L. Z. (2007). Informing Parents About CT Radiation Exposure in Children: It's OK to Tell Them. *American Journal of Roentgenology*, *189*(2), 271-275. https://doi.org/10.2214/AJR.07.2248

Lee, C. I., Haims, A. H., Monico, E. P., Brink, J. A., & Forman, H. P. (2004). Diagnostic CT Scans: Assessment of Patient, Physician, and Radiologist Awareness of Radiation Dose and Possible Risks1. *Health Policy and Practice*, *231*(2). https://doi.org/https://doi.org/10.1148/radiol.2312030767

Lehmann, H., & Wadsworth, J. (2011). The impact of Chernobyl on health and labour market performance. *Journal of Health Economics*, *30*(5), 843-857. https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2011.07.011

Leong MB, S., Mc Laughlin, P., O'Connor, O. J., O'Flynn, S., & Maher, M. M. (2012). An Assessment of the Feasibility and Effectiveness of an E-Learning Module in Delivering a Curriculum in Radiation Protection to Undergraduate Medical Students. *Journal of the American College of Radiology*, *9*(3), 203-209. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacr.2011.09.014

Lindberg, J. C. H., & Archer, D. (2022). Radiophobia: Useful concept, or ostracising term? *Progress in Nuclear Energy*, *149*, 104280. https://doi.org/10.1016/j.pnucene.2022.104280

Loewenstein, G. F., Weber, E. U., Hsee, C. K., & Welch, N. (2001). Risk as feelings. *American Psychological Association*, *127*(2), 267-286. https://doi.org/https://doi.org/10.1037/0033-2909.127.2.267

Lopes, M. A., Coleman, R. R., & Cremata, E. J. (2021). Radiography and Clinical Decision-Making in Chiropractic. *Dose-Response*, *19*(4), 15593258211044844. https://doi.org/10.1177/15593258211044844

Lumbreras, B., Vilar, J., González-Álvarez, I., Guilabert, M., Pastor-Valero, M., Parker, L. A., Vilar-Palop, J., & Hernández-Aguado, I. (2017). Avoiding fears and promoting shared decision-making: How should physicians inform patients about radiation exposure from imaging tests? *PLOS ONE*, *12*(7), e0180592. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180592

Malone, J., Guleria, R., Craven, C., Horton, P., Järvinen, H., Mayo, J., O'reilly, G., Picano, E., Remedios, D., Le Heron, J., Rehani, M., Holmberg, O., & Czarwinski, R. (2012). Justification of diagnostic medical exposures: Some practical issues. Report of an International Atomic Energy Agency

Consultation. *The British Journal of Radiology*, *85*(1013), 523-538. https://doi.org/10.1259/bjr/42893576

Matsuoka, Y., Nishi, D., Nakaya, N., Sone, T., Noguchi, H., Hamazaki, K., Hamazaki, T., & Koido, Y. (2012). Concern over radiation exposure and psychological distress among rescue workers following the Great East Japan Earthquake Concern over radiation exposure and distress. *BMC Public Health*, *12*(1), 249. https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-249

Mendelson, R. (2022). Informed consent for stochastic effects of ionising radiation in diagnostic imaging. *The British Journal of Radiology*, *95*(1132), 20211265. https://doi.org/10.1259/bjr.20211265

Murakami, M., Nakatani, J., & Oki, T. (2016). Evaluation of Risk Perception and Risk-Comparison Information Regarding Dietary Radionuclides after the 2011 Fukushima Nuclear Power Plant Accident. *PLOS ONE*, *11*(11), e0165594. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165594

Mwangi, W., & Tanaka, Y. (2025). Comparative Effectiveness of Immersive Virtual Reality and Traditional Didactic Training on Radiation Safety in Medical Professionals: A Crossover Study. *Journal of Medical Radiation Sciences*, *72*(S2). https://doi.org/10.1002/jmrs.867

Myslobodsky, M. (2001). The Origin of Radiophobias. *Johns Hopkins University Press*, *44*(4), 543-555. https://doi.org/10.1353/pbm.2001.0071

Nickerson, R. S. (1998). *Confirmation Bias: A Ubiquitous Phenomenon in Many Guises*. *2*(2), 175-220.

Novikau, A. (2017). *What is "Chernobyl Syndrome?" The Use of Radiophobia in Nuclear Communications*. *11*(6), 800-809. https://doi.org/https://doi.org/10.1080/17524032.2016.1269823

Nukui, H., Murakami, M., Midorikawa, S., Suenaga, M., Rokkaku, Y., Yabe, H., & Ohtsuru, A. (2017). Mental Health and Related Factors of Hospital Nurses: An Investigation Conducted 4 Years After the Fukushima Disaster. *Asia Pacific Journal of Public Health*, *29*(2_suppl), 161S-170S. https://doi.org/10.1177/1010539516682589

Oakley, P. A., & Harrison, D. E. (2020). Are Restrictive Medical Radiation Imaging Campaigns Misguided? It Seems So: A Case Example of the American Chiropractic Association's Adoption of "Choosing Wisely". *Dose-Response*, *18*(2), 155932582091932. https://doi.org/10.1177/1559325820919321

Palfreman, J. (2006). A Tale of Two Fears: Exploring Media Depictions of Nuclear Power and Global Warming. *Review of Policy Research*, *23*(1), 23-43. https://doi.org/10.1111/j.1541-1338.2006.00184.x

Perko, T. (2014). Radiation risk perception: A discrepancy between the experts and the general population. *Journal of Environmental Radioactivity*, *133*, 86-91. https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2013.04.005

Perko, T., Prezelj, I., Cantone, M. C., Oughton, D. H., Tomkiv, Y., & Gallego, E. (2019). Fukushima Through the Prism of Chernobyl: How Newspapers in Europe and Russia Used Past Nuclear Accidents. *Environmental Communication*, *13*(4), 527-545. https://doi.org/10.1080/17524032.2018.1444661

Rainford, L., Tcacenco, A., Potocnik, J., Brophy, C., Lunney, A., Kearney, D., & O'Connor, M. (2023). Student perceptions of the use of three-dimensional (3-D) virtual reality (VR) simulation in the delivery of radiation protection training for radiography and medical students. *Radiography*, *29*(4), 777-785. https://doi.org/10.1016/j.radi.2023.05.009

Renzi, B. G., Cotton, M., Napolitano, G., & Barkemeyer, R. (2017). Rebirth, Devastation and Sickness: Analyzing the Role of Metaphor in Media Discourses of Nuclear Power. *Environmental Communication*, *11*(5), 624-640. https://doi.org/10.1080/17524032.2016.1157506

Rice, J. (2022). Recreancy and the social origins of radiophobia. *Technology in Society*, *68*, 101886. https://doi.org/10.1016/j.techsoc.2022.101886

Ricketts, M. L., Baerlocher, M. O., Asch, M. R., & Myers, A. (2013). *Canadian Association of Radiologists Journal*, *64*(3), 208-212. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.carj.2012.05.002

Roeser, S. (2011). Nuclear Energy, Risk, and Emotions. *Philosophy & Technology*, *24*(2), 197-201. https://doi.org/10.1007/s13347-011-0027-6

Salerno, S., Nardi, C., Pace, M., Rabiolo, L., Flammia, F., Loverre, F., Matranga, D., Granata, C., Tomà, P., & Colagrande, S. (2023). Communicating radiation dose in medical imaging: How to best inform our patients? *Acta Radiologica Open*, *12*(4), 205846012311689. https://doi.org/10.1177/20584601231168967

Sato, Y., Hayashida, N., Orita, M., Urata, H., Shinkawa, T., Fukushima, Y., Nakashima, Y., Kudo, T., Yamashita, S., & Takamura, N. (2015). Factors Associated with Nurses' Intention to Leave Their Jobs after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident. *PLOS ONE*, *10*(3), e0122389. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122389

Siegel, J. A., Pennington, C. W., & Sacks, B. (2017). Subjecting Radiologic Imaging to the Linear No-Threshold Hypothesis: A Non Sequitur of Non-Trivial Proportion. *Journal of Nuclear Medicine*, *58*(1), 1-6. https://doi.org/10.2967/jnumed.116.180182

Siegel, J. A., Sacks, B., Pennington, C. W., & Welsh, J. S. (2017). Dose Optimization to Minimize Radiation Risk for Children Undergoing CT and Nuclear

Medicine Imaging Is Misguided and Detrimental. *Journal of Nuclear Medicine*, *58*(6), 865-868. https://doi.org/10.2967/jnumed.117.195263

Slovic, P. (1996). Perception of Risk from Radiation. *Radiation Protection Dosimetry*, *68*(3), 165-180. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a031860

Slovic, P., Finucane, M. L., Peters, E., & MacGregor, D. G. (2004). Risk as Analysis and Risk as Feelings: Some Thoughts about Affect, Reason, Risk, and Rationality. *Risk Analysis*, *24*(2), 311-322. https://doi.org/10.1111/j.0272-4332.2004.00433.x

Slovic, P., Finucane, M. L., Peters, E., & MacGregor, D. G. (2007). The affect heuristic. *European Journal of Operational Research*, *177*(3), 1333-1352. https://doi.org/10.1016/j.ejor.2005.04.006

Sweetman, S. J., & Bernard, J. (2020). Patient Knowledge and Perception of Radiation Risk in Diagnostic Imaging: A Cross-Sectional Study. *Journal of Patient Experience*, *7*(1), 110-115. https://doi.org/10.1177/2374373518825118

Tzanis, E., Stratakis, J., Myronakis, M., & Damilakis, J. (2024). A fully automated machine learning-based methodology for personalized radiation dose assessment in thoracic and abdomen CT. *Physica Medica*, *117*, 103195. https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2023.103195

Vassileva, J., Zewde, N. T., Reim, M., Holmberg, O., & Rehani, M. M. (2022). Communication of radiation risk from imaging studies: An IAEA-coordinated international survey. *Journal of Radiological Protection*, *42*(2), 021524. https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac6047

Von Müller, F., Happel, C., Reinhardt, J., Kranert, W. T., Boskisch, B., Gröner, D., & Grünwald, F. (2014). *Evaluation of Fear of Radiation and Isolation Before and After Radioiodine Therapy*. *24*(7), 1151-1155. https://doi.org/https://doi.org/10.1089/thy.2013.046

Vyncke, B., Perko, T., & Van Gorp, B. (2017). Information Sources as Explanatory Variables for the Belgian Health-Related Risk Perception of the Fukushima Nuclear Accident. *Risk Analysis*, *37*(3), 570-582. https://doi.org/10.1111/risa.12618

Weart, S. R. (2012). *The Rise of Nuclear Fear*. Cambridge, MA and London, England: Harvard University Press. https://doi.org/https://doi.org/10.4159/harvard.9780674065062

West, C., & Wang, Y. (2026). Assessing large language models in radiation risk communication: Susceptibility, cultural-linguistic effects, and ethical reasoning. *International Journal of Radiation Biology*, *102*(8), 1081-1097. https://doi.org/10.1080/09553002.2026.2654427

Yoshida, K., Orita, M., Goto, A., Kumagai, A., Yasui, K., Ohtsuru, A., Hayashida, N., Kudo, T., Yamashita, S., & Takamura, N. (2016). Radiation-related

anxiety among public health nurses in the Fukushima Prefecture after the accident at the Fukushima Daiichi Nuclear Power Station: A cross-sectional study. *BMJ Open*, *6*(10), e013564. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013564

# BÖLÜM 4

## Sentetik Biyoloji ve Mühendislik Bakterilerde Güncel Gelişmeler: Minimal Genomlardan Yapay Zekâ Destekli Kanser Tedavilerine

*İkra Özkan*[1]

[1] Araş. Gör. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-3813-9599

## GİRİŞ VE KAVRAMSAL ÇERÇEVE

Sentetik biyolojinin temelinde, biyolojik sistemleri mühendislik mantığıyla yeniden kurmak yatar. Promotörler, ribozom bağlanma bölgeleri, kodlanan diziler, terminatör bölgeler gibi biyolojik parçaların öngörülebilir işlevler üretecek yeni genetik devreler hâlinde birleştirilmesine dayanır. Aynı zamanda canlı organizmaların, özellikle bakterilerin, bilinen girdilere karşı tahmin edilebilrbilir çıktılar üretecek şekilde yeniden programlanmasını mümkün kılan disiplinler arası bir yaklaşım alanıdır (Kim ve ark., 2026). Alanın simgesel başlangıç noktalarından biri, J. Craig Venter Enstitüsü ekibinin kimyasal olarak sentezlenmiş bir bakteri genomunu canlı bir hücreye nakletmesiyle ortaya çıkan ilk sentetik genomlu hücredir (Gibson ve ark., 2010). Bu ilk uygulama, gereksiz olduğu düşünülen genlerin sistematik biçimde çıkarılmasıyla elde edilen minimal genomlu Mycoplasma mycoides türevi JCVI-syn3.0 ile gerçekleştirilmiştir. Bu sentetik bakteri 531 kbp ve 473 genle, laboratuvar ortamında kendi kendine çoğalabilen bilinen en küçük genoma sahip organizma olarak tanımlanmıştır (Hutchison ve ark., 2016).

Bakterilerin hastalıkların tedavisinde terapötik ajan olarak kullanılması yeni bir fikir değildir. 19. yüzyılda William Coley'in canlı veya ısıyla inaktive edilmiş Streptococcus pyogenes ve Serratia marcescens karışımlarını tümör dokusu taşıyan hastalarda kullanması, bakteri temelli kanser immünoterapisinin (BCIT) ilk örneklerinden biri olarak kabul edilir (Nguyen ve ark., 2023). Fakat bu yaklaşımın moleküler düzeyde hassas biçimde kontrol edilebilirliği yalnızca rekombinant DNA teknolojisi ile birlikte sentetik biyolojinin gelişimiyle mümkün olmuştur. Bu bağlamda 2020 yılı sonrası dönem, sentetik biyolojinin temel kazanımlarının hem derinleştirildiği hem de klinik uygulamaya taşındığı bir olgunlaşma evresini temsil eder. Sentetik biyoloji alanının ilerletici güçleri arasında DNA sentez maliyetlerindeki düşüş, CRISPR temelli genom düzenleme araçlarının gelişim göstermesi, genetik devre tasarımı ve hesaplamalı modelleme ile makine öğrenme alanlarının tümünün birlikte entegre oluşu öne çıkmaktadır (Zalila-Kolsi, 2025). Tipik bir sentetik biyoloji iş akışı "Tasarla, İnşa Et, Test Et, Öğren" (Design–Build–Test–Learn, DBTL) döngüsü etrafında yapılanmaktadır ve bu döngünün her aşaması günümüzde gelişim gösteren yapay zeka ve makine öğrenmesi algoritmalarıyla hızlandırılmaktadır (Goshisht, 2024).

Bu derleme, iki tamamlayıcı kaynak gövdesini bütünleştirerek sentetik biyoloji ve sentetik ya da bir diğer adlandırılmasıyla mühendislik bakteri alanındaki gelişmeleri altı temelde ele almaktadır. Bunlar, minimal hücreler ve sentetik genomik, genom yeniden kodlama, sentetik ökaryot genomları, mühendislik bakterileri ve canlı terapötikler (özellikle kanser tanı ve tedavisindeki uygulamaları), metabolik mühendislik ve mikrobiyal hücre fabrikaları ve yapay zekâ ile biyogüvenlik yönetimdir. Kanser, dünya genelinde ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almakta olup, cerrahi, kemoterapi,

radyoterapi klasik tedavi yöntemlerinin etkinliği, sistemik toksisite, tümör dokusuna sınırlı penetrasyon, düşük hedef özgüllüğü ve ilaç direncinin gelişimi gibi faktörlerle sınırlı hale gelmektedir (Chen ve ark., 2025). Bu sınırlılıklar, araştırmacıları tümör mikroçevresini daha seçici ve kontrollü biçimde hedefleyebilen yeni terapötik platformlar geliştirmeye yöneltmiş ve sentetik biyoloji temelli mühendislik bakterileri bu arayışın en somut örneği olarak klinik açıdan en olgun uygulama alanlarından birini oluşturmuştur.

## 2. Minimal Hücreler ve Sentetik Genomik

Minimal hücre, yaşamın sürdürülebilmesi için kesinlikle gerekli olan minimum gen kümesini deneysel olarak tanımlamayı ve böylece hücresel süreçlerin temel olarak anlaşılmasını hedefler. JCVI-syn3.0'ın çarpıcı özelliklerinden biri, popülasyon düzeyinde büyüyebilmesine karşın tekli hücrelerinin düzensiz, pleomorfik morfolojiler sergilemesiydi. Pelletier ve arkadaşları (2021), mikro-akışkan kemostat sistemlerinde tekli hücre dinamiklerini izleyerek bu düzensizliğin genetik temelini araştırmış ve JCVI-syn3.0'a 19 genin yeniden eklenmesiyle elde edilen JCVI-syn3A suşunun yabanıl tip benzeri normal bölünme ve morfoloji gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu çalışma, hücre bölünmesinin poligenik bir temele dayandığını ve bilinen işlevi olmayan birkaç genin de bu sürece katkı sunduğunu göstermesi bakımından önemlidir.

Minimal hücreler aynı zamanda evrimsel ve hesaplamalı biyolojinin için eşsiz bir yapılar olmaktadır. Evrimsel açıdan bakıldığında, Moger-Reischer ve arkadaşları (2023) minimal genomlu bir suşu yüzlerce nesil boyunca deneysel evrime tabi tutarak, gen sayısı aşırı derecede azaltılmış bir organizmanın bile adaptasyon kapasitesini koruduğunu ve sadece gerekli olan gen kümeleri ile bağımsız replikatlarda büyüme hızının %15'in üzerinde iyileştiğini göstermiştir. Bu sonuç, genom minimizasyonunun doğal seçilim potansiyelini ortadan kaldırmadığını göstermektedir. Hesaplamalı açıda ise Thornburg ve arkadaşları (2022), JCVI-syn3A'nın tüm hücre düzeyinde, kinetik olarak gerçekçi bir bilgisayar simülasyonu ile metabolizma, genetik bilgi akışı ve büyümenin moleküler ayrıntılarıyla nasıl ortaya çıktığını modellemiştir. Bu çalışma, "tüm hücre modeli" hedefine doğru atılmış kilit bir adım olarak değerlendirilmektedir.

## 3. Genom Yeniden Kodlama ve Genetik Kodun Genişletilmesi

Sentetik biyolojinin en iddialı kollarından biri de, genetik kodun kendisinin yeniden yazılması kısmıdır. Bu yaklaşımın öncül örneği, Escherichia coli'nin 4 Mbp'lik genomunun tümüyle sentezlenip belirli eş anlamlı kodonlarının sistematik biçimde değiştirildiği ve yalnızca toplam 61 kodon kullanan Syn61 suşunun inşa edilmesidir (Fredens ve ark., 2019). Bu çalışmada durdurucu kodon (TAG) ile iki serin kodonu (TCA, TCG) genom genelinde başka kodonlarla değiştirilmiş olup bunlarla ilgili tRNA'lar ve serbest bırakma faktörü genomdan

çıkarılmıştır. Böylece üç kodon "boşa çıkarılarak" yeni fonksiyonlar kazandırılmak üzere kullanılabilir hâle gelmiştir (Kimoto ve Hirao, 2022).

Bu temel üzerine 2020 sonrasında iki kritik gelişme eklenmiştir. İlki, boşa çıkarılan kodonların yeniden tanımlanması ve atanmasıdır. Robertson ve arkadaşları (2021), Syn61 türevi bir suşta gereksiz hâle gelen tRNA ve serbest bırakma faktörlerini de silerek hem bakteriyofajlara karşı dirençli hem de kanonik olmayan amino asitleri ve kodlanmış polimerleri sentezleyebilen bir organizma elde etmiştir. İkincisi genom yeniden kodlama örneği biyokontrol açısından çığır açıcıdır. Nyerges ve arkadaşları (2023), genetik kodu "takas edilmiş" bir E. coli suşunun hem geniş bir bakteriyof kitlesine karşı bağışık olduğunu hem de yatay gen transferini engellediğini göstermiştir. Bu genetik uygulama, mühendislik organizmalarının kaçışını ve dış DNA bulaşmasını sınırlamaya yönelik içsel yani genetikle alakalı ekstra bir güvenlik önlemi sağlar ve biyokontainment stratejileriyle doğrudan ilişkilidir.

Genetik kodun genişletilmesi, kanonik olmayan amino asitlerin (ncAA) proteinlerde bölgeye özgü biçimde eklenmesini olanaklı kılarak doğal proteomun kimyasal çeşitliliğini aşmaya olanak tanır. Ancak ncAA'ların yüksek maliyeti büyük ölçekli üretimi sınırlamıştır. Bu darboğaza yanıt olarak Zhang ve arkadaşları (2025), aromatik ncAA biyosentezini genetik kod genişletmesiyle birleştiren bir E. coli platformu geliştirmiş; aril aldehitlerden 40 farklı ncAA üreterek bunlardan 19'unu hedef proteinlere yerleştirmeyi başarmıştır. Bu yaklaşım, ncAA içeren proteinlerin, peptitlerin ve antikorların uygun maliyetli üretimine olanak tanıması bakımından dikkat çekicidir.

### 4. Sentetik Ökaryot Genomu: Sc2.0 Projesi

Bakteriyel genom sentezindeki kazanımların sonuçlarında sentetik kavramı ökaryotik ölçeğe de taşınmıştır. Uluslararası Sentetik Maya Genomu (Sc2.0) konsorsiyumu, Saccharomyces cerevisiae'nin tüm 16 kromozomunu ve tüm çekirdek tRNA genlerini barındıran bir "neokromozom"u yeniden tasarlayıp sentezlemeyi hedeflemiştir. Bu, tasarım gereği yabanıl genomun bir kopyası değildir. Hareketli elementlerin ve intronların silinmesi, tRNA genlerinin yeniden konumlandırılması, durdurucu kodonların değiştirilmesi ve genom kararlılığı ile çeşitliliği artıracak binlerce planlı düzenleme içerir (Blount ve ark., 2023).

2023 yılı, projenin yükseliş yılı olmuştur. Zhao ve arkadaşları (2023), çoklu sentetik kromozomları tek bir suşta birleştirerek yüksek miktarda sentetik DNA içeren maya hücreleri elde etmiş ve CRISPR temelli "hata ayıklama" (D-BUGS) yöntemiyle büyümeyi bozan sentetik hataları onarmayı başarmıştır. Aynı dönemde Foo ve arkadaşları (2023) stratejik olarak yeniden kodlanmış sentetik kromozom XV (synXV) üzerinden kromozom düzeyinde tasarla, inşa et, test et, öğren döngülerini hızlandırmıştır. Lauer ve arkadaşları (2023) ise, sentetik kromozom VIII (synVIII) üzerinde sentromer yapısının yer değiştirmesi gibi ileri

genom manipülasyonlarını uygulamıştır. Schindler ve arkadaşları (2023) da Uluslararası Sentetik Maya Genomu (Sc2.0) konsorsiyumunun farklı kromozom ve metodolojik katkılarıyla bu birikime katkı sağlamışlardır. Bu çalışmalar, ökaryotik genom tasarımının yalnızca basit bir kopyalama çalışması olmadığını; genotip–fenotip ilişkilerini sistematik biçimde haritalandırmaya imkan tanıyan bir "öğrenmek için inşa et" (build-to-learn) modeli sunduğunu göstermiştir.

## 5. Mühendislik Bakterileri ve Canlı Terapötikler: Temel İlkeler

Belki de sentetik bakteri ya da mühendislik bakteri alanın klinik açıdan en hızlı büyüyen kolu, "canlı terapötik" olarak programlanan mühendislik bakterileridir. Bu alanda oluşturulan her bakteri bir platform olarak adlandırılır ve platformlar; hastalıkla ilişkili sinyalleri algılama, bunlara yanıt verme ve karmaşık fizyolojik ortamlarda terapötik yük taşıma kapasitesine sahip dinamik biyolojik sistemler olarak kavramsallaştırılmaktadır (Zalila-Kolsi, 2025). Temel araç seti CRISPR-Cas sistemleri, sentetik genetik devreler ve yeni yapılı plazmitlerden oluşur. Bunlar mikrobiyal davranış ve terapötik çıktı üzerinde koontol denetimi sağlar.

Kanser bağlamında rasyonel bakteri mühendisliği, üç temel bileşenin bir araya getirilmesini gerektirir. Bunlar bakterinin doğal tümör hedefleme kapasitesi, hipoksi, pH, laktat, kuorum moleküllerinin birikimi gibi tümör mikroçevresindeki spesifik sinyalleri algılayabilen sentetik sensör devreleri ve terapötik yükün kontrollü ve güvenli biçimde salınmasını sağlayan efektör devrelerdir (Chen ve ark., 2025; Jin ve ark., 2025). Bu üç bileşenin entegrasyonu, bakterilerin yalnızca pasif tümör kolonize edici ajanlar değil, aynı zamanda tümör mikroçevresini "okuyabilen" ve buna göre "karar verebilen" programlanabilir terapötik platformlara dönüşmesini sağlamaktadır. Halihazırda FDA tarafından onaylanmış oral yolla alınabilen tifo ve kolera aşıları gibi mühendislik bakteri ürünlerinin varlığı, bu alanın klinik olarak da geliştiğine işaret eder (Zalila-Kolsi, 2025).

## 6. Kanserde Mühendislik Bakteri Platformları

### 6.1. Tümör Hedefleme Biyolojisi

Kanser tedavisi, mühendislik bakteri yaklaşımının öncü uygulama alanıdır. Solid tümörlerin karakteristik özelliklerinden biri, hızlı ve düzensiz büyüme nedeniyle oluşan anormal damarlanma ve buna bağlı hipoksik yapılı nekrotik iç bölgelerin varlığıdır. Bu bölgeler, oksijensiz veya düşük oksijenli ortamlarda gelişebilen zorunlu ya da fakültatif anaerobik bakteriler için elverişli bir kolonizasyon nişi oluşturur (Jin ve ark., 2025; Chen ve ark., 2025). Bakteriler bu bölgelerde nütrisyonel rekabet yoluyla tümör hücrelerinin büyümesini baskılayabilir, bağışıklık yanıtını güçlendirebilir ve in situ olarak ürettiği antikanser ajanlarla tümör dokusunu tahrip edebilir. Tümör dokusundaki bakteri yoğunluğunun sağlıklı doku ile kıyaslandığında çok daha yüksek olabildiği

bildirilmiş olup, bu doğal tropizm mühendislik bakteri stratejilerinin temel dayanak noktasını oluşturur. Bakterilerin doğal tümör yerleşim (tumor-homing) eğilimi ve genetik uyarlanabilirliği, tümör mikroçevresine yanıt veren ve terapötik yükünü bulunduğu doku veya canlı ortamına bırakan suşların tasarımına inkan sunar.

Tablo 1: Kanserde Kullanılan Başlıca Mühendislik Bakteri Platformlarının Karşılaştırmalı Analizi.

| **Bakteri Platformu** | **Tümör Hedefleme Mekanizması** | **Avantajları** | **Sınırlılıkları ve Zorlukları** | **Klinik Çalışma Aşaması ve Mevcut Durum** |
|---|---|---|---|---|
| Salmonella typhimurium | Hızlı ve düzensiz büyüme gösteren solid tümörlerdeki besinsel ve yapısal nişleri hedefleme. | •Güçlü tümör içi penetrasyon yeteneği.<br>•Geniş terapötik yük (onkolitik virüs, interferon vb.) taşıma kapasitesi. | •Tarihsel suşlarda (VNP20009) yetersiz tümör kolonizasyonu.<br><br>•Terapötik etkinliği artırmak için ek genetik mühendislik gereksinimi. | •Faz I çalışmaları yürütülmüştür (Örn: VNP20009 suşu ile metastatik melanom ve renal hücreli karsinom klinik denemeleri). |
| Clostridium novyi-NT | Solid tümörlerin düzensiz damarlanma nedeniyle oluşan, oksijensiz veya düşük oksijenli hipoksik nekrotik çekirdek bölgelerine zorunlu anaerobik doğal tropizm. | •Hipoksik tümör bölgelerini son derece seçici ve hassas şekilde hedefleme.<br><br>•Tedaviye dirençli derin dokuları tahrip edebilme.<br><br>•MRG ile noninvaziv izlenebilirlik. | •Yalnızca oksijensiz ortamlarda (anaerobik) gelişebildiği için solid tümörlerin oksijenli dış çeperlerinde etkisiz kalabilmesi. | •Faz I: İleri evre solid tümörlerde intra-tümöral spor enjeksiyonu (NCT01924689).<br><br>•Faz Ib: Pembrolizumab (immün kontrol noktası inhibitörü) ile kombinasyon tedavisi. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) | Tümör mikroçevresini seçici olarak kolonize etme; indüklenebilir sentetik devrelerle (salisilat, tiyosülfat algılama vb.) hedefe yönelik lokalizasyon. | •Uzun süreli güvenli probiyotik geçmişi.<br><br>•Düşük immünojenite ve yüksek genetik manipülasyon elverişliliği.<br><br>•Hem tanı hem tedavi (teranostik) potansiyeli. | •Sistemik dolaşımda bağışıklık sistemi tarafından hızla elimine edilebilme riski (sentetik kapsülasyon sistemleri ile aşılmaya çalışılmaktadır). | •Çift kör, çok merkezli, prospektif klinik çalışma yürütülmüştür (ACTRN12619000210178). Kolorektal adenomları seçici kolonize ettiği insanda doğrulanmıştır. |
| Kromozom suz Sentetik Hücreler (SimCells) | Yüzeyde eksprese edilen karsino-embriyonik antijen (CEA) bağlayan nano-korlar aracılığıyla tümör hücrelerine özgül bağlanma. | •İçsel olarak replike olamadığı için hastada kontrolsüz çoğalma riski barındırmaz.<br><br>•Yüksek biyogüvenlik düzeyi (canlı ilaç konsepti). | •Hücrelerin canlılığını sürdürme süresinin ve in vivo koşullardaki metabolik kararlılığının sınırlı olması. | •Preklinik aşamadadır (Hücre ve hayvan modellerinde de novo genetik devreler ve öncü ilaç sistemleriyle doğrulanmıştır). |

### 6.2. Başlıca Bakteri Türleri ve Mühendislik Stratejileri

#### 6.2.1. Salmonella typhimurium

Zayıflatılmış Salmonella typhimurium suşları, kanser tedavisinde en yoğun araştırılan bakteriyel platformlardan biridir. Lipid A mutasyonu (msbB) ve purin oksotrofisi (purI) taşıyan VNP20009 suşu tarihsel olarak metastatik melanom ve renal hücreli karsinom hastalarında Faz I klinik çalışmalarına konu olmuş ve güvenlik profili kabul edilebilir bulunmakla birlikte tümör kolonizasyonunun sınırlı kalması nedeniyle terapötik etkinliğin artırılması için ek mühendislik

gereksinimi açığa çıkarmıştır. Bu bulgular, sonraki yıllarda lösin-arginin oksotrofik A1-R gibi yeni zayıflatılmış suşların ve flagelin B (FlaB), interferon, TRAIL gibi immünoterapötik yüklerin eklendiği yeni nesil Salmonella platformlarının geliştirilmesine de zemin hazırlamıştır. Güncel çalışmalar, Salmonella'nın onkolitik virüs taşıyıcısı olarak kullanılmasından radyoterapi ile kombine edilmiş flagelin salgılayan suşlara kadar uzanan geniş bir yelpazede tümör spesifik immün aktivasyonu değerlendirmektedir.

### 6.2.2. Clostridium novyi-NT ve Diğer Clostridium Türleri

Clostridium cinsi, yalnızca oksijensiz ya da düşük oksijenli ortamlarda gelişebilen, gram-pozitif, spor oluşturan anaerobik bakterilerden oluşur ve bu özelliği nedeniyle tümörlerin hipoksik nekrotik çekirdek bölgelerini son derece seçici biçimde hedefleyebilir (Ebadi Sharafabad ve ark., 2023). C. novyi türünün α-toksin geninin taşındığı fajın elimine edilmesiyle elde edilen atenüe C. novyi-NT suşu, hayvan modellerinde ve spontan gelişen köpek sarkomlarında tedaviye dirençli hipoksik tümörleri hassas biçimde tamamen yok etme kapasitesi göstermiştir (Theys ve ark., 2024). Bu suş, tedaviye dirençli ileri evre solid tümörlü hastalarda intra-tümöral spor enjeksiyonu şeklinde uygulanan bir Faz I klinik çalışmasında (NCT01924689) değerlendirilmiş ve kabul edilebilir bir güvenlik profili sergilemiştir (Janku ve ark., 2021). Daha sonraki bir Faz Ib çalışmasında ise C. novyi-NT'nin immün kontrol noktası inhibitörü Pembrolizumab ile kombinasyonu ileri evre solid tümörlü hastalarda değerlendirilmiştir (Nelson ve ark., 2023). Ayrıca CRISPR-Cas9 tabanlı genetik düzenleme araçlarının Clostridium sporogenes gibi ilişkili türlere uyarlanması, bu bakteri cinsinin terapötik amaçlarla daha hassas biçimde mühendislik edilmesine olanak tanımıştır (Kubiak ve ark., 2023). Yakın tarihli bir çalışmada ise gadolinyum ile metabolik olarak işaretlenen C. novyi-NT sporlarının ve germinasyon geçirmiş bakterilerin manyetik rezonans görüntüleme ile noninvaziv biçimde izlenebilmesi gösterilmiş ve bu da klinik translasyonun önündeki görüntüleme engelinin aşılmasına katkı sunmuştur (Choi ve ark., 2026).

### 6.2.3. Escherichia coli Nissle 1917 (EcN)

Uzun süredir güvenli bir probiyotik olarak kullanılan EcN, genetik manipülasyona elverişliliği ve düşük immünojenitesi nedeniyle sentetik biyoloji temelli kanser platformlarının en popüler iskelelerinden biri hâline gelmiştir. Erken bir örnek olarak Gurbatri ve arkadaşları (2020), kontrol noktası baskılayıcı nano-cisimleri tümör bölgesinde yerel olarak salan mühendislik probiyotikler geliştirmişlerdir. Danino ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen programlanabilir kapsülasyon sistemi, EcN'nin yüzeyindeki kapsüler polisakkarit ekspresyonunu indüklenebilir sentetik genetik devrelerle kontrol ederek bakterinin bağışıklık sisteminden geçici olarak kaçmasını ve sistemik dağılımının artmasını sağlamıştır. Bu sayede fare modellerinde maksimum tolere edilebilir

bakteri dozu on kat artırılmış ve uzak tümörlerdeki etkinlik geliştirilmiştir (Harimoto ve ark., 2022).

Daha yakın tarihli ve klinik açıdan önemli bir çalışmada ise, tümör kolonize edici EcN'nin kolorektal adenomları seçici biçimde kolonize ettiği önce fare modellerinde, ardından çift kör, çok merkezli bir klinik çalışmada (ACTRN12619000210178) doğrulanmıştır. Ayrıca salisilat üreten mühendislik EcN suşlarının adenom taşıyan hayvanlarda idrar salisilat düzeylerini artırdığı, bu sayede erken evre kolorektal lezyonların noninvaziv saptanmasının mümkün olabileceği gösterilmiştir (Gurbatri ve ark., 2024). Bağırsak hastalıklarında ise E. coli Nissle suşu, bağırsak hastalık belirteci tiyosülfatı algılayıp immüno-modülatör bir molekül salacak şekilde programlanarak hedefe yönelik tedavi sağlamıştır (Zou ve ark., 2023). Bu örnekler, tek bir suşta hem tanı hem de tedavi işlevlerini birleştiren "teranostik" platformların potansiyelini göstermektedir.

#### 6.2.4. Kromozomsuz Sentetik Hücreler (SimCells)

Mühendislik bakterilerin klinik süreçteki en önemli engellerden biri, genetik kararsızlık ve hastada kontrolsüz çoğalma riskidir. Bu sorunu aşmak amacıyla geliştirilen olan SimCells platformu, I-CeuI endonükleaz aracılı kromozom eliminasyonu ile elde edilen, tasarlanmış gen devreleri tarafından kontrol edilen kromozomsuz bakteri türevleridir. Bu platformda karsino-embriyonik antijen (CEA) bağlayan nano-korlar yüzeyde eksprese edilerek SimCells'in kolorektal kanser hücrelerine özgül biçimde bağlanması sağlanmış; ayrıca salisilat ile indüklenebilir bir genetik devre aracılığıyla katekole dönüştürülen bir öncü ilaç sistemiyle antikanser etkinlik güçlendirilmiştir (Lim ve ark., 2022). Bu yaklaşım, "güvenli ve canlı ilaç" kavramının somutlaşmış bir örneğini oluşturmaktadır.

#### 6.2.5. Diğer Bakteriyel Platformlar

Bifidobacterium, Listeria, Proteus ve Lactobacillus gibi fakültatif veya obligat anaerobik cinsler de tümör hedefleme kapasiteleri nedeniyle araştırılmaktadır. Bu türlerin her biri farklı immüno-stimülatör özellikler sergilemektedir (Nguyen ve ark., 2023). Bu çeşitlilik, tek tip bakteri popülasyonlarının karmaşık ortamlardaki kırılganlığına karşı çok suşlu mikrobiyal konsorsiyumların tasarımını gündeme getirmektedir fakat suşlar arası kararlılığın korunması hâlâ çözülmemiş bir sorun olarak durmaktadır.

### 6.3. Sentetik Genetik Devreler ve Uzaktan Kontrol Sistemleri

Mühendislik bakterilerin güvenli ve etkili kullanımı, terapötik yükün yalnızca uygun zaman ve mekânda salınmasını sağlayan hassas kontrol devrelerinin geliştirilmesine bağlıdır. Kuorum algılama (quorum sensing) tabanlı senkronize liziz devreleri, bakteri popülasyonu belirli bir eşik yoğunluğa ulaştığında bakterilerin eş zamanlı olarak parçalanarak terapötik yükü serbest bırakmasını ve ardından yeniden kolonizasyonla döngünün tekrarlanmasını sağlayan öncü örneklerden biridir. Bu yaklaşımın üzerine inşa edilen daha ileri sistemler;

odaklanmış ultrason ile aktivasyonu sağlanan sonogenetik, manyetotermal biyoswitch ve mikrodalga tetiklemeli genetik devreler gibi uzaktan kontrol mekanizmalarını içermektedir ve bu sayede terapötik ekspresyonun hasta dışından, non-invaziv biçimde zamanlanması mümkün olmaktadır (Chen ve ark., 2025). Boole mantık kapıları (AND, OR, XOR) kullanılarak birden fazla tümör mikroçevresi sinyalinin eşzamanlı algılanması, bakterilerin yalnızca gerçek tümör dokusunda aktive olmasını sağlayarak özgüllüğü artırmaktadır.

6.4. Biyogüvenlik: Kill Switch ve Biyokontainment Stratejileri

Genetiği değiştirilmiş bakterilerin hastaya veya çevreye kontrolsüz yayılımının önlenmesi, klinik uygulamanın vazgeçilmez bir koşuludur. Bu amaçla geliştirilen kill switch sistemleri, bakterinin belirli bir çevresel sinyalin yokluğunda ya da varlığında toksik ürünler üreterek kendini elimine etmesini sağlar. Oksotrofi tabanlı biyokontainment stratejileri ise, bakterinin hayatta kalabilmesi için dışarıdan sağlanan bir besin bileşenine bağımlı kılınmasına dayanır. Yakın tarihli bir çalışmada, CRISPR-Cas9 tabanlı bir biyolojik kontainment sisteminin, insan bağırsağında yaşayan mühendislik bir komensal bakteri ve onun genetik elemanlarının çevreye yayılımını önlemek amacıyla geliştirildiği gösterilmiştir (Hayashi ve ark., 2024). Bu çerçevede, genetik kodu yeniden yazılmış organizmaların virüslere doğal bağışıklığı ve yatay gen aktarımına direnci (Nyerges ve ark., 2023) yalnızca bilimsel bir merak konusu değil, aynı zamanda içsel bir biyo-kontrol stratejisi olarak da değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, mühendislik bakterilerin tahmin edilemeyen metabolik etkileşimleri hâlâ önemli bir biyo-güvenlik zorluğu oluşturmaktadır. Mikrobiyal metabolizmanın haritalanmamış yolaklarının sistematik biçimde ortaya çıkarılması, bu risklerin daha iyi öngörülebilmesi açısından kritik önem taşımaktadır (Ata ve Mattanovich, 2024).

## 7. Kanser Tanısında Mühendislik Bakteriyel Biyosensörler

Mühendislik bakterilerin yalnızca tedavi edici değil, aynı zamanda tanısal amaçlarla kullanılabilmesi, sentetik biyolojinin kansere yönelik en yenilikçi uygulama alanlarından birini oluşturmaktadır. Bu alandaki dönüm noktası niteliğindeki bir çalışmada, doğal olarak yüksek DNA alım kompetansına sahip Acinetobacter baylyi bakterisi, kolorektal kanser hücrelerinden, organoidlerden ve tümörlerden salınan donör DNA'yı ve özellikle KRAS mutasyonlarını algılayacak şekilde mühendislik edilmiştir. Bu sistem, canlı hayvan modellerinde tümör kaynaklı DNA'yı in vivo olarak saptayabilmiş ve bu sonuç canlı bakterilerin genomik biyosensör olarak kullanılabileceğinin ilk doğrudan kanıtlarından birini oluşturmuştur (Cooper ve ark., 2023). Bu yaklaşımın klinik pratiğe taşınması durumunda, invaziv biyopsi veya görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha erken, daha ucuz ve tekrarlanabilir tümör izlenimi mümkün olabilecektir.

Benzer şekilde, EcN tabanlı sistemlerde tümör kolonizasyonuna bağlı olarak üretilen salisilat gibi ölçülebilir metabolitlerin idrarda saptanması, adenom varlığının non-invaziv biçimde taranmasına imkân tanımaktadır (Gurbatri ve ark., 2024). Bu tür canlı biyosensörlerin temel avantajları; gerçek zamanlı yanıt verebilme, düşük maliyet, programlanabilirlik ve invaziv olmayan uygulama potansiyelidir; buna karşın kolonizasyon verimliliği, saptama duyarlılığı ve biyogüvenlik gibi konular hâlâ çözülmesi gereken sınırlılıklar arasındadır.

### 8. Nanoteknoloji–Bakteri Hibrit Sistemleri: Mikro-robotlar

Mühendislik bakterilerin nanomalzemelerle birleştirilmesi, her iki teknolojinin güçlü yönlerini bir araya getiren yeni bir "biyo-hibrit" platform sınıfının doğmasını sağlamıştır. Bakteriler, doğal hareket kabiliyetleri, tümör tropizmleri ve genetik programlanabilirlikleri sayesinde nano-parçacıkların derin tümör dokusuna aktif taşınmasında "canlı taşıyıcı" görevi görebilirken, nanomalzemeler optik, manyetik, akustik ve katalitik özellikleriyle bakteri aracılı tedavilerin etkinliğini artırabilmektedir (Huang ve ark., 2024). Örneğin, manyetik nano-parçacıklarla işlevselleştirilmiş EcN temelli bir mikrorobot sisteminde, manyetik alan aracılığıyla hem bakterinin tümör bölgesine yönlendirilmesi hem de ısıya duyarlı bir genetik anahtar aracılığıyla floresan raportör ve terapötik enzim ekspresyonunun uzaktan tetiklenmesi sağlanmıştır. Bu sayede görüntüleme kılavuzluğunda kanser tedavisi mümkün kılınmıştır (Chen ve ark., 2022).

Daha güncel derlemeler, dış zar vezikülleri (OMV), bakteriyel hayaletler (BG) ve gaz vezikülleri gibi bakteri kaynaklı bileşenlerin nano-bakteri hibritlerinde kullanılmasının yanı sıra, bu platformların immün kontrol noktası blokajı, CAR-T hücre tedavisi ve genetik mühendislik yaklaşımlarıyla sinerjik biçimde birleştirilmesinin ilaç dağılımını iyileştirme, tümör mikroçevresini yeniden şekillendirme ve immün aktivasyonu güçlendirme potansiyeli taşıdığını vurgulamaktadır (Yu ve ark., 2025). Biyohibrit mikro ve nanorobotlar üzerine yapılan kapsamlı değerlendirmeler, bu alanın hâlâ erken evrede olmasına karşın, geleneksel nanoparçacık temelli sistemlerin aşamadığı doku bariyerlerini aşma potansiyeli nedeniyle önemli bir gelecek vaat ettiğini ortaya koymaktadır (Zarepour ve ark., 2024).

### 9. Metabolik Mühendislik ve Mikrobiyal Hücre Fabrikaları

Sürdürülebilir biyoüretim, sentetik biyolojinin endüstriyel omurgasını oluşturur. Mikrobiyal hücre fabrikaları (MCF), yenilenebilir hammaddelerden yakıt, biyoplastik, ilaç öncülü ve yüksek katma değerli kimyasalların üretiminde fosil kaynaklı süreçlere sürdürülebilir bir alternatif sunar. Bu alandaki temel mühendislik sorunu, hücre büyümesi ile ürün sentezi arasındaki kaynak rekabetidir. Liu ve arkadaşları (2025), bu iki hedefi dengelemeye yönelik güncel stratejileri; yolak optimizasyonu, dinamik genetik devrelerle düzenleme, ortogonal sistem tasarımı, mikrobiyal konsorsiyum mühendisliği, fermentasyon

süreç denetimi ve bütünleşik metabolik modelleme başlıkları altında sistematik biçimde derlemiştir.

Güncel araştırmalar, karbon-nötr biyoüretime ulaşmak amacıyla $CO_2$, metan, sentez gazı (syngas) ve gıda atığı gibi geleneksel olmayan hammaddeleri değerlendiren sentetik ototrofi ve miksotrofi sistemlerine yönelmiştir. Bununla birlikte, laboratuvarda mühendisliği yapılan suşların yalnızca küçük bir bölümünün endüstriyel kullanıma geçebilmesi, ölçeklenebilirliğin ve substrat değişkenliği ile inhibitör yan ürünler karşısında mikrobiyal dayanıklılığın hâlâ kritik darboğazlar olduğunu göstermektedir. Bu darboğazların aşılmasında, doğrudan enzim evrimi ile metabolik mühendisliğin birleştirilmesi ve genom-ölçekli metabolik modellerin suş seçimi ile yolak tasarımına rehberlik etmesi öne çıkan yaklaşımlardır. Mikrobiyal metabolizmanın deneysel olarak henüz karakterize edilmemiş gizli yollarının sistematik biçimde ortaya çıkarılması (Ata ve Mattanovich, 2024), hem terapötik molekül üretiminin optimize edilmesi hem de biyogüvenlik risklerinin öngörülmesi açısından önem taşıyan, metabolik mühendislik ile biyogüvenliği birbirine bağlayan bir araştırma çizgisidir.

## 10. Yapay Zekânın Sentetik Biyoloji ile Yakınsaması

Son döneminde yapay zekânın (YZ) tasarla–inşa et–test et–öğren döngüsüne entegrasyonu sentetik biyoloji için öne çıkan popüler alandır. Sentetik biyoloji tasarım sürecinin doğası gereği yüksek boyutlu ve kombine edilebilir olması, makine öğrenmesi (ML) yöntemlerinin bu alanda doğal bir destek kuvveti hâline gelmesini sağlamıştır. ML ve derin öğrenme (DL) modelleri, ribozom bağlanma bölgesi dizisi ile fenotip ilişkisinin modellenmesinden protein aktivitesinin ve metabolik akışın tahminine kadar geniş bir uygulama yelpazesinde sentetik biyoloji iş akışının hızlandırılmasına katkı sunmaktadır (Goshisht, 2024).

### 10.1. Protein Yapısı ve İşlev Tasarımında Derin Öğrenme

Protein yapısı tahmini alanındaki devrim niteliğindeki ilerlemeler, kanser hedefli sentetik biyoloji araçlarının tasarımını temelden dönüştürmüştür. Üç ana fikirli sinir ağı mimarilerinin protein yapısı ve etkileşimlerinin doğru tahminini mümkün kılmasının ardından (Baek ve ark., 2021), protein yapısı tahmininde AlphaFold2'nin sağladığı devasa atılım (Jumper ve ark., 2021), proteinlerin amino asit diziliminden üç boyutlu yapıya geçişi büyük ölçüde çözerek alanın hesaplamalı temelini dönüştürmüştür. Bu gelişmelerin protein kompleksi yapı-fonksiyon tahminine genişletilmesi de (Bryant ve ark., 2022), tümör antijenleri ile reseptör etkileşimlerinin öngörülmesine önemli katkılar sağlamıştır. AlphaFold3'ün proteinlerin yanı sıra nükleik asitler, küçük moleküller ve iyonlar dahil olmak üzere biyomoleküler etkileşimlerin geniş bir çeşitlilğini difüzyon tabanlı bir mimariyle tahmin edebilmesi, ilaç tasarımı ve terapötik geliştirme süreçlerinde önemli bir ilerleme olarak değerlendirilmektedir (Abramson ve ark., 2024).

AlphaFold2 sonrası dönemde geliştirilen RFdiffusion, difüzyon modeli yaklaşımını protein iskelet yapısınınn tasarımına uyarlayarak hedefe özgü yeni bağlayıcı proteinlerin deneysel olarak doğrulanmış biçimde sıfırdan (de novo) tasarlanmasını mümkün kılmıştır. Bu araç genellikle ProteinMPNN ile dizi optimizasyonu ve AlphaFold2 ile yapısal doğrulama adımlarıyla birlikte kullanılmaktadır (Watson ve ark., 2023). Bu çalışmanın somut bir uygulaması olarak, meme kanserinde önemli bir terapötik hedef olan HER2 proteinine yüksek afiniteyle bağlanan, geleneksel monoklonal antikorlara kıyasla çok daha küçük boyutlu mini-binder moleküllerinin de novo tasarımı gerçekleştirilmiş ve E. coli yüzey sergilenmesi ile deneysel olarak doğrulanmıştır (Zhao ve ark., 2025). Daha yakın dönemde, evrimsel ölçekli protein dil modelleri, milyonlarca yıllık evrimsel çeşitliliği öğrenerek doğada bulunmayan işlevsel proteinler önerebilecek düzeye ulaşmıştır (Hayes ve ark., 2025; ESM3). Bu tür gelişmeler, protein yapısı tahmininin AlphaFold öncesi ve sonrası dönemlerini karşılaştıran değerlendirmelerde de vurgulandığı üzere (Bertoline ve ark., 2023), mühendislik bakterilerin yüzeyinde eksprese edilecek tümör hedefli nanobody, reseptör ve enzimlerin tasarım sürecini aylardan günlere indirmiştir.

### 10.2. Genetik/Genomik Devre ve Biyolojik Parça Tasarımında Makine Öğrenmesi

Biyolojik parça tasarımları yalnızca protein tasarımıyla sınırlı değildir. Mirchandani ve arkadaşları (2025), YZ'nin genom düzenleme, metabolik yolak optimizasyonu ve biyolojik devre tasarımındaki rolünü harmanlayarak, derin öğrenme yöntemlerinin CRISPR-Cas9 hedef seçimini, de novo protein tasarımını ve gen devresi geliştirmeyi daha kesin hâle getirdiğini vurgulamıştır. Benzer biçimde Hein ve arkadaşları (2025), genomikten protein işlevine uzanan aralıkta üretici modellerin yeni dizileri eşsiz ölçek ve doğrulukta tasarlayabildiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte yazarlar, yüksek nitelikli biyolojik veri kümelerinin eksikliği, model yorumlanabilirliği ve hesaplama maliyetleri gibi kalıcı zorlukların altını çizmektedir.

Kanser immünoterapisi bağlamında özellikle dikkat çeken bir gelişme, T hücrelerinde antijen tanıma, oto-regülasyon ve ilaç ile indüklenebilir anahtarları tek bir genetik devrede birleştiren synZiFTR sisteminin geliştirilmesidir ki bu tür karmaşık sentetik reseptör kütüphanelerinin taranması ve ayarlanması, yapay zekâ ile sentetik biyolojinin birleşiminin CAR-T hücrelerinin kalıcılığını ve tükenmezliğini artırma potansiyeline sahip yeni nesil "modüler" gen devresi tasarımlarının oluşturulabilirliğine işaret etmektedir (Prasad ve ark., 2023). Benzer biçimde, kök hücre farklılaşması sırasındaki dinamik gen ekspresyon örüntülerinin büyük veri kümelerinden öğrenilmesi ve bu bilginin sentetik genetik araçlarla mekânsal-zamansal olarak taklit edilmesi, hücre temelli tedavilerin farklılaşma sonuçlarını iyileştirme potansiyeli taşımaktadır (Choudhury ve ark., 2025). Protein mühendisliği düzeyinde ise, Bayes

optimizasyonu ile yönlendirilen evrimsel algoritmaların robotik deney otomasyonu ile birleştirilmesi, deneysel yineleme sayısını azaltırken tasarım isabet oranını artırmaktadır (Hu ve ark., 2023). YZ ile sentetik biyolojinin yakınsaması, genetik devrelerin sistematik biçimde keşfedilmesini ve hücrelerin "tam programlanabilir" hâle getirilmesini hedefleyen yeni bir araştırma çizgisinin oluşumuna olanak sağlamaktadır.

### 10.3. Metabolik Mühendislik ve Hücre Terapilerinde Yapay Zekâ

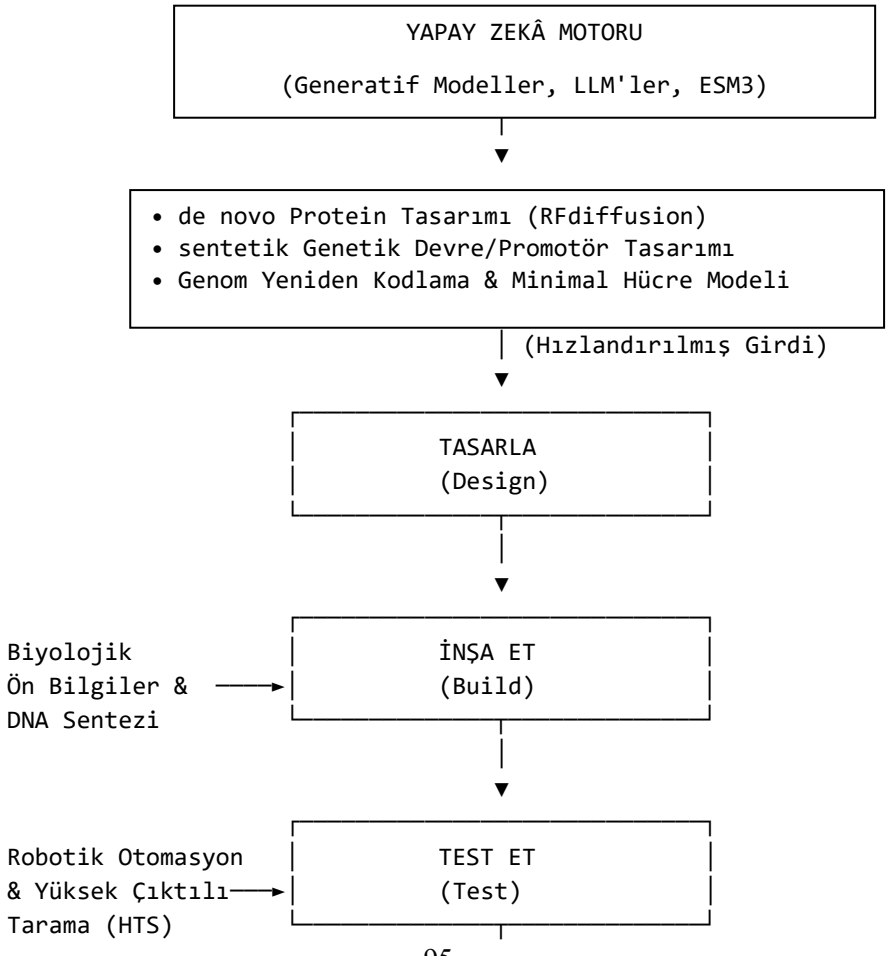
Mühendislik bakterilerin terapötik moleküllerin üretim verimliliğinin optimize edilmesi, geleneksel olarak zahmetli deneme-yanılma döngülerini gerektirmekteydi buna karşın makine öğrenmesinin sınır tabanlı metabolik modelleme (constraint-based modeling) ile birleştirilmesi, hücresel makine karmaşıklığının tam olarak anlaşılmadığı durumlarda dahi verimli mikrobiyal hücre fabrikalarının tasarlanmasını mümkün kılmaktadır. Bu bağlamda, mikrobiyal metabolizmanın deneysel olarak henüz karakterize edilmemiş gizli yollarının sistematik biçimde ortaya çıkarılması (Ata ve Mattanovich, 2024), hem terapötik molekül üretiminin optimize edilmesi hem de biyo-güvenlik risklerinin öngörülmesi açısından önem taşımaktadır.

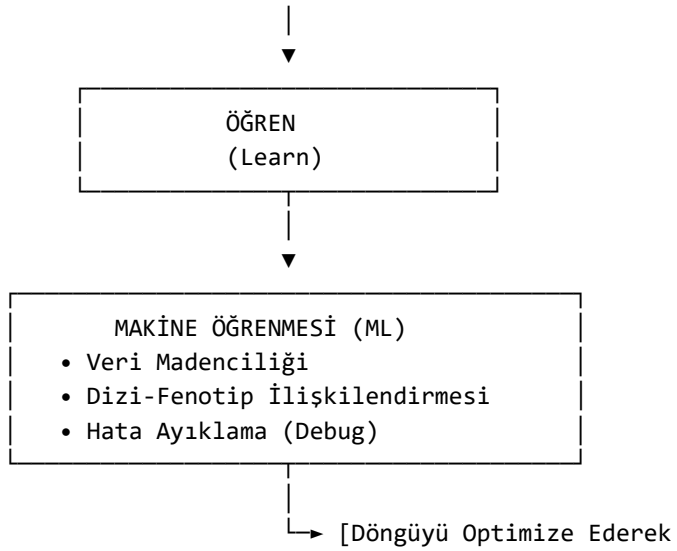
### 10.4. Neoantijen Tahmini ve Kişiselleştirilmiş mRNA Aşı Tasarımı

Kişiselleştirilmiş neo-antijen aşıları, hastaya özgü tümör mutasyonlarından türetilen ve güçlü immünojenik yanıt uyandırma potansiyeli taşıyan epitopların seçimine dayanır. Ancak bu seçim sürecinin klasik biyoinformatik araçlarla düşük doğrulukla gerçekleştirilmesi klinik etkinliği sınırlamaktadır. Derin öğrenme tabanlı yeni nesil neo-antijen tahmin araçları, hem MHC-peptid bağlanma afinitesini hem de immünojenite potansiyelini birlikte modelleyerek tahmin performansını önemli ölçüde artırmaktadır. Örneğin mide kanseri hastalarından elde edilen bağımsız epitop veri setleri üzerinde doğrulanan bir derin öğrenme modelinin, mevcut araçlara kıyasla daha yüksek doğrulukla gerçek neo-antijenleri ayırt edebildiği gösterilmiştir (Xin ve ark., 2024). Bu gelişmeler, mRNA temelli terapötiklerin tasarımına yönelik makine öğrenmesi yaklaşımlarıyla da paralellik göstermektedir (Castillo-Hair ve Seelig, 2022). Hesaplamalı biyoloji ve yapay zekânın mRNA aşı tasarımına entegrasyonu, tümör heterojenliği, neo-antijen değişkenliği ve tümör mikroçevresi düzenlenmesi gibi zorlukların üstesinden gelinmesine katkı sağlamaktadır (Imani ve ark., 2024). Bu araçların mühendislik bakteri platformlarıyla birleştirilmesi kişiselleştirilmiş bakteriyel kanser aşılarının geliştirilmesinde yeni bir ufuk açmaktadır. Örneğin, yapay zekâ ile tahmin edilen neo-antijenlerin bakteriyel vektörler aracılığıyla sunulması kişiselleştirilmiş bakteriyel kanser aşıları için yeniliktir.

### 10.5. Generatif Yapay Zekâ: Biyolojik Parça, Devre ve Genom Tasarımı

Sentetik biyoloji ile yapay zekânın yakınsamasındaki en güncel ve dönüştürücü gelişme, generatif yapay zekâ modellerinin biyolojik tasarım sürecine entegrasyonudur. Bu modeller, büyük ölçekli biyolojik veri kümelerinden gizli tasarım ilkelerini öğrenerek, proteinlerden RNA ve DNA düzenleyici elemanlarına, programlanabilir modüllere, genetik devrelere ve hatta genom ölçekli tasarımlara kadar uzanan geniş bir yelpazede sıfırdan dizi ve yapı üretimini mümkün kılmaktadır (Kim ve ark., 2026). Büyük ölçekli biyolojik veri kümeleriyle önceden eğitilen "biyolojik temel modeller", düzenleyici, biyofiziksel, kimyasal ve evrimsel örüntüleri kodlayarak generatif tasarım görevleri için güçlü ön bilgiler sağlamakta ve bu sayede dizi-yapı-bileşim-işlev ilkelerine dayalı, bağlama duyarlı ve öngörülebilir işlevsellik taşıyan tasarımların üretilmesine olanak tanımaktadır (Kim ve ark., 2026). Bu gelişmeler, kanser hedefli mühendislik bakteri devrelerinin gelecekte büyük ölçüde otomatikleştirilmiş, veri odaklı bir tasarım sürecinden geçebileceğine işaret etmektedir.






**Şekil 1:** Yapay Zekâ ve Generatif Modeller Destekli "Tasarla-İnşa Et-Test Et-Öğren" (DBTL) Döngüsü.

### 11. Kombinasyon Stratejileri: Bakteriyel İmmünoterapinin Diğer Yöntemlerle Birleşimi

Mühendislik bakteri temelli tedavilerin monoterapi olarak etkinliği sıklıkla sınırlı kalmaktadır, bu nedenle güncel araştırmalar bakteriyel platformların mevcut kanser tedavileriyle kombinasyonuna odaklanmaktadır. İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile kombinasyon en çok araştırılan stratejilerden biridir; C. novyi-NT'nin pembrolizumab ile birlikte intratümöral uygulandığı bir Faz Ib çalışması, bakteri aracılı tümör lizisi ile kontrol noktası blokajının birlikte tümör mikroçevresinde daha güçlü ve kalıcı bir antitümör immün yanıt oluşturabileceği hipotezini test etmektedir (Nelson ve ark., 2023). Benzer şekilde, nano-bakteri hibrit platformlarının CAR-T hücre tedavisi ile sinerjik biçimde kullanılması, hem ilaç dağılımının iyileştirilmesi hem de immünsüpresif tümör mikroçevresinin yeniden şekillendirilmesi yoluyla CAR-T hücrelerinin tümör içi etkinliğini artırma potansiyeli taşımaktadır (Yu ve ark., 2025). Nanomedicine ile mühendislik bakterilerin birleştirilmesi de, bakterilerin doğal taşıyıcı kapasitesi ile nanomalzemelerin optik, manyetik ve katalitik özelliklerini bir araya getirerek tek başına hiçbir platformun ulaşamayacağı sinerjik anti-tümör etkiler ortaya koymaktadır (Huang ve ark., 2024).

### 12. Klinik Çalışmalar ve Klinik Durum

Mühendislik bakteri temelli kanser tedavilerinin klinik çeviri süreci hâlâ erken evrededir ancak somut ilerlemeler kaydedilmektedir. C. novyi-NT sporlarının tedaviye dirençli ileri evre solid tümörlü hastalarda intra-tümöral enjeksiyon

yoluyla değerlendirildiği Faz I çalışması (NCT01924689), bakterinin kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğunu ve bazı hastalarda tümör kolonizasyonu ile ilişkili yanıtlar gözlemlendiğini ortaya koymuştur (Janku ve ark., 2021). Bu bulgular üzerine inşa edilen bir Faz Ib çalışması, C. novyi-NT'nin pembrolizumab ile kombinasyonunu ileri evre solid tümörlerde test etmektedir (Nelson ve ark., 2023).

Öte yandan, tümör kolonize edici EcN'nin kolorektal neoplazi hastalarında değerlendirildiği çift kör, çok merkezli, prospektif bir klinik çalışma, probiyotik bakterinin rezeksiyon öncesi iki hafta boyunca oral yoldan uygulanmasının ardından tümör dokusunda sağlıklı komşu dokuya kıyasla anlamlı biçimde zenginleştiğini göstermiş, bu da EcN'nin yalnızca preklinik modellerde değil insan hastalarında da güvenli ve seçici tümör kolonizasyonu sağlayabildiğinin doğrudan klinik kanıtını oluşturmuştur (Gurbatri ve ark., 2024). Bu çalışmalar, mühendislik bakteri platformlarının insanlarda güvenlik ve kolonizasyon açısından umut verici sonuçlar sergilediğini, ancak tümör küçülmesi gibi doğrudan etkinlik sonlanım noktalarına ulaşılabilmesi için daha ileri optimizasyon ve kombinasyon stratejilerine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bu klinik olgunluk tablosu, halihazırda FDA onaylı oral tifo ve kolera aşıları gibi diğer mühendislik bakteri ürünlerinin varlığıyla birlikte değerlendirildiğinde (Zalila-Kolsi, 2025), alanın kavram kanıtlamadan klinik uygulamaya doğru istikrarlı bir geçiş içinde olduğunu göstermektedir.

## 13. Biyogüvenlik, Etik ve Birlikte Yönetim (Yönetişim)

Sentetik biyolojinin çift kullanımlı (dual-use) doğası, teknik ilerlemeye paralel bir yönetişim tartışmasını zorunlu kılar. Alanın hızı ile düzenleyici çerçevelerin yavaş uyum hızı arasındaki açıklık, yinelenen bir endişe kaynağıdır. Hoffmann ve arkadaşları (2023), sentetik genomik çağında "tasarımla güvenlik" (safety by design) ilkesini savunarak, biyo-emniyet ve biyogüvenlik önlemlerinin sürecin sonunda eklenen denetimler olmaktan çıkıp tasarım aşamasına gömülmesi gerektiğini vurgulamıştır. Bu çerçevede, genetik kodu yeniden yazılmış organizmaların virüslere doğal bağışıklığı ve yatay gen aktarımına direnci (Nyerges ve ark., 2023) yalnızca bilimsel bir merak konusu değil, aynı zamanda içsel bir biyokontrol stratejisi olarak da değerlendirilmektedir.

Biyomedikal uygulamalardaki risk artışı, yeni hukuki ve etik düzenlemeleri gündeme getirmiştir. Ou ve Guo (2023), sentetik biyolojinin biyomedikal uygulamalarındaki başlıca risk eksenlerini katılımcı güvenliği, biyo-emniyet ve biyogüvenlik olarak ayrıştırarak, etik denetimin güçlendirilmesi, hukuki güvencelerin iyileştirilmesi ve biyokontrol kapasitesinin artırılmasına yönelik öneriler sunmuştur. Uluslararası düzeyde, DNA sentezinin kötüye kullanımını önlemeye yönelik tarama mekanizmaları (örneğin ortak bir DNA sentez tarama mekanizması girişimi) ve çok taraflı uyumlaştırma çabaları, kurumsal etik

kurulların çift kullanım risklerini sistematik olarak gözden geçirmesi gerekliliğiyle birlikte tartışılmaktadır.

Yapay zekânın bu denkleme eklenmesi, yeni ve kendine özgü bir risk katmanı yaratmaktadır. Generatif yapay zekâ modellerinin bilinen genom dizilerine veya proteinlere benzemeyen tamamen yeni biyolojik moleküller öngörebilme kapasitesi çift kullanım riski taşımakta olup, bu modeller teorik olarak nükleik asit sentezi sağlayıcıları tarafından kullanılan güvenlik tarama mekanizmalarını atlatabilecek diziler üretebilme potansiyeline sahiptir (Wang ve ark., 2025). Bu nedenle alandaki önde gelen araştırmacılar, hızla gelişen bu teknolojilerin gerisinde kalan etik ve politika tartışmalarının hızlandırılmasını ve generatif yapay zekâ araçlarının içine gömülü, filigranlama, hizalama, jailbreak karşıtı yöntemler ve seçici "unutturma" (unlearning) teknikleri dahil doğal olarak güvenlik önlemleri (AI-native safeguards) taşıyan mimarilerin geliştirilmesini önermektedir (Wang ve ark., 2025). Sentetik biyolojide yapay zekâ kullanımına yönelik biyogüvenlik risk değerlendirmeleri de, mevcut düzenleyici çerçevelerin generatif tasarım araçlarının getirdiği yeni risk profilini yeterince kapsamadığını vurgulamaktadır (De Haro, 2024). YZ'nin bu denkleme eklenmesi, in silico iş akışlarının fiziksel laboratuvar denetimlerini aşabildiği yeni bir risk katmanı yaratmakta ve YZ destekli sentetik biyoloji için kırmızı takım tatbikatları ile sürekli denetim gibi uyarlanabilir yönetişim araçlarını gündeme getirmektedir. Bu bağlamda, mühendislik bakterilerin klinik kullanımında biyokontainment stratejilerinin güvenilirliğinin artırılması (Hayashi ve ark., 2024) ile yapay zekâ tasarım araçlarının güvenlik filtreleriyle donatılması, birbirini tamamlayan iki güvenlik katmanı olarak öne çıkmaktadır. Etik açıdan ise, canlı genetiği değiştirilmiş organizmaların insan vücuduna verilmesi, hasta resmi onay süreçlerinin bu yeni teknolojinin karmaşıklığını yeterince yansıtması ve tedavi sonrası bakterilerin çevreye yayılma potansiyelinin toplum sağlığı açısından değerlendirilmesi gibi konular, disiplinler arası etik tartışmaların odağında yer almaktadır.

## 14. Zorluklar ve Sınırlamalar

Kaydedilen ilerlemeye karşın sentetik biyoloji alanı birkaç temel zorlukla karşı karşıyadır. Birincisi, mühendislik özelliklerinin genetik kararlılığıdır, bu kendiliğinden mutasyonlar, plazmid kaybı ve yatay gen transferi, tasarlanan genetik devrelerin uzun süreli kültürde veya hastada zaman içinde işlev kaybına uğramasına yol açabilmektedir (Zalila-Kolsi, 2025; Lim ve ark., 2022). Buna ek olarak, tek tip bakteri popülasyonlarının karmaşık ortamlardaki kırılganlığı, çok suşlu mikrobiyal konsorsiyumların tasarımını gündeme getirmektedir. Ancak suşlar arası kararlılığın korunması hâlâ çözülmemiş bir sorundur.

İkincisi, tümör kolonizasyonunun heterojenliğidir yani tümör tipine, hastaya ve hatta aynı tümör içindeki bölgeye göre değişkenlik göstermesi tedavi etkinliğinin öngörülebilirliğini zorlaştırmaktadır. Üçüncüsü, bakteriyel bileşenlere karşı gelişen bağışıklık yanıtları, tekrarlayan uygulamaların etkinliğini azaltabilmekte ve sistemik inflamatuar yan etkilere yol açabilmektedir. Dördüncüsü, laboratuvar başarısının endüstriyel ölçeklenebilirliğe taşınmasındaki güçlük ve mikrobiyal dayanıklılık sorunudur (Liu ve ark., 2025).

Beşincisi, yapay zekâ tarafı açısından ise, biyolojik eğitim verilerinin sınırlı ve çoğunlukla in vitro hayvan modeli kaynaklı olması modellerin insan tümör biyolojisine genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca derin öğrenme modellerinin "kara kutu" doğası, klinik karar destek süreçlerinde yorumlanabilirlik sorunları doğurmaktadır (Hein ve ark., 2025). Son olarak, canlı genetiği değiştirilmiş organizmaların terapötik ajan olarak düzenlenmesine yönelik mevzuat çerçevesi henüz olgunlaşmamış olup, etkinlik, biyokontainment ve hedef dışı etkilerin kapsamlı değerlendirilmesini gerektiren yeni düzenleyici yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır (Hoffmann ve ark., 2023).

## 15. Gelecek Perspektifleri

Alanın gelecekteki gelişim yönleri arasında, tek bir bakteri suşu yerine birbirini tamamlayan işlevlere sahip çoklu suşlardan oluşan sentetik bakteriyel konsorsiyumların geliştirilmesi öne çıkmaktadır; bu konsorsiyumların bağırsak disbiyozisini düzeltme, tümör mikroçevresi özelliklerini doğru biçimde tanıma ve tümör oluşumunu önleme gibi çoklu işlevleri eşzamanlı yerine getirebildiği gösterilmiştir. Kişiselleştirilmiş "canlı ilaç" yaklaşımı, hastaya özgü tümör mutasyon profiline göre yapay zekâ destekli neoantijen tahmini ile bütünleşik biçimde tasarlanan genetik devrelerin hızlı ve otomatik olarak üretilebildiği bir geleceğe işaret etmektedir. Büyük dil modelleri ve biyolojik temel modellerin sentetik biyoloji tasarım platformlarına entegrasyonu, araştırmacıların doğal dilde ifade ettikleri terapötik hedefleri doğrudan çalışan genetik devrelere dönüştürebilen otonom tasarım ajanlarının gelişimini hızlandırabilir (Kim ve ark., 2026). Ancak bu ilerlemenin sorumlu ve güvenli biçimde gerçekleşebilmesi, biyogüvenlik önlemlerinin teknolojik gelişimle eşzamanlı olarak inşa edilmesini zorunlu kılmaktadır (Wang ve ark., 2025).

Daha geniş ölçekte, gelecek perspektifi disiplinlerin daha sıkı yakınsamasına işaret etmektedir. Sentetik biyolojinin nanoteknoloji, malzeme bilimi, hesaplamalı modelleme ve kişiselleştirilmiş tıple bütünleşmesi, akıllı, yanıt veren ve sürdürülebilir çözümlerin önünü açmaktadır (Zalila-Kolsi, 2025). Minimal hücre platformlarının tam hücre simülasyonlarıyla birleştirilmesi, hücresel yaşamın ilk ilkelerden anlaşılmasını derinleştirecek, sentetik genom tasarımının ökaryotik ve daha büyük genomlara ölçeklenmesi ise alanın kapsamını genişletecektir.

## 16. Sonuç

2019–2026 dönemi, sentetik biyolojinin kavram kanıtlama (proof-of-concept) evresinden olgun bir mühendislik disiplinine geçişini ifade eder. Minimal hücrelerin biyofiziksel çözümlenmesi, tam genom çapında yeniden kodlanmış organizmaların inşası, ilk sentetik ökaryot genomunun tamamlanmasına yaklaşılması, hastalığı algılayan canlı terapötikler ve YZ destekli tasarım hatları, alanın hem temel bilimsel hem de uygulamalı potansiyelini ortaya koymaktadır. Bu potansiyelin en somut ve klinik açıdan en olgun tezahürü kanser tanı ve tedavisinde görülmektedir. Salmonella typhimurium, Clostridium novyi-NT ve Escherichia coli Nissle 1917 gibi bakteriyel platformlar, sentetik genetik devrelerle donatılarak tümör mikroçevresini hassas biçimde algılayabilen, kontrollü terapötik salınım yapabilen ve giderek artan sayıda klinik çalışmada güvenlik ve kolonizasyon açısından umut verici sonuçlar sergileyen "canlı ilaçlar" hâline gelmiştir. Eş zamanlı olarak, protein yapısı tahmini, genetik devre tasarımı, neo-antijen tahmini ve metabolik mühendislik alanlarındaki yapay zekâ destekli atılımlar, bu bakteriyel platformların tasarım hızını ve hassasiyetini önemli ölçüde artırmıştır. Bununla birlikte, genetik kararlılık, tümör kolonizasyonunun heterojenliği, immünojenisite, ölçeklenebilirlik, veri kalitesi, düzenleyici belirsizlik ve özellikle generatif yapay zekânın çift kullanım riskleri gibi zorluklar, teknolojinin sorumlu biçimde gelişmesi için tasarım, biyogüvenlik ve etiğin bütünleşik biçimde ele alınmasını gerektirmektedir.

Gelecekteki araştırmaların, terapötik etkinliği artırırken biyogüvenlik ve etik standartları da güçlendiren disiplinler arası ve sorumlu bir yaklaşımla ilerlemesi, sentetik biyoloji mühendislik bakteri yapay zekâ üçlü sinerjisinin vaat ettiği paradigma dönüşümünün güvenli biçimde gerçekleştirilmesi açısından belirleyici olacaktır. Sentetik bakteriler, bu çok boyutlu gelişimin hem deneysel modeli hem de uygulama platformu olmayı sürdürmektedir.

## KAYNAKÇA


Abramson, J., Adler, J., Dunger, J., Evans, R., Green, T., Pritzel, A., Ronneberger, O., Willmore, L., Ballard, A. J., Bambrick, J., Bodenstein, S. W., Evans, D. A., Hung, C. C., O'Neill, M., Reiman, D., Tunyasuvunakool, K., Wu, Z., Žemgulytė, A., Arvaniti, E., ... Jumper, J. M. (2024). Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold3. Nature, 630, 493–500.

Ata, Ö., & Mattanovich, D. (2024). Into the metabolic wild: Unveiling hidden pathways of microbial metabolism. Microbial Biotechnology, 17(4), e14548.

Baek, M., DiMaio, F., Anishchenko, I., Dauparas, J., Ovchinnikov, S., Lee, G. R., Wang, J., Cong, Q., Kinch, L. N., Schaeffer, R. D., Millán, C., Park, H., Adams, C., Glassman, C. R., DeGiovanni, A., Pereira, J. H., Rodrigues, A. V., van Dijk, A. A., Ebrecht, A. C., ... Baker, D. (2021). Accurate prediction of protein structures and interactions using a three-track neural network. Science, 373(6557), 871–876.

Barbadilla-Martínez, L., Klaassen, N., & van Steensel, B. (2025). Predicting gene expression from DNA sequence using deep learning models. Nature Reviews Genetics, 26, 666–680.

Bertoline, L. M. F., Lima, A. N., & Krieger, J. E. (2023). Before and after AlphaFold2: An overview of protein structure prediction. Frontiers in Bioinformatics, 3, 1120370.

Blount, B. A., Lu, X., Driessen, M. R. M., ve ark. (2023). Synthetic yeast chromosome consolidation and the Sc2.0 design. Cell Genomics, 3(11), 100418.

Bryant, P., Pozzati, G., Zhu, W., Shenoy, A., Kundrotas, P., & Elofsson, A. (2022). Predicting the structure of large protein complexes using AlphaFold and Monte Carlo tree search. Nature Communications, 13, 6028.

Castillo-Hair, S. M., & Seelig, G. (2022). Machine learning for designing next-generation mRNA therapeutics. Accounts of Chemical Research, 55(1), 24–34.

Chen, H., Li, Y., Wang, Y., Ning, P., Shen, Y., Wei, X., Feng, Q., Liu, Y., Li, Z., Xu, C., Huang, S., Deng, C., Wang, P., & Cheng, Y. (2022). An engineered bacteria-hybrid microrobot with the magnetothermal bioswitch for remotely collective perception and imaging-guided cancer treatment. ACS Nano, 16(4), 6118–6133.

Chen, J., Chen, J., Chen, Y., Yuan, W., Zhang, J., Wang, G., & Dai, Z. (2025). Engineering bacteria as living therapeutics in cancer therapy. Advanced Science, 12, 2507820.

Choi, H., Han, J.-H., Lee, S., & Kim, D.-H. (2026). Metabolic gadolinium labeling of Clostridium novyi-nontoxic for magnetic resonance imaging visualization of

spores and germinated bacteria. Biomaterials Research (advance online publication).

Choudhury, M., Deans, A. J., Candland, D. R., & Deans, T. L. (2025). Advancing cell therapies with artificial intelligence and synthetic biology. Current Opinion in Biomedical Engineering, 34, 100580.

Cooper, R. M., Wright, J. A., Ng, J. Q., Goyne, J. M., Suzuki, N., Lee, Y. K., Ichinose, M., Radford, G., Ryan, F. J., Kumar, S., Thomas, E. M., Vrbanac, L., Knight, R., Woods, S. L., Worthley, D. L., & Hasty, J. (2023). Engineered bacteria detect tumor DNA. Science, 381(6658), 682–686.

De Haro, L. P. (2024). Biosecurity risk assessment for the use of artificial intelligence in synthetic biology. Applied Biosafety, 29(2), 96–107.

Ebadi Sharafabad, B., Abdoli, A., Abdolmohammadi Khiav, L., Meskini, M., Jamur, P., & Dilmaghani, A. (2023). Therapeutic potential of Clostridium novyi-NT in cancer: Current knowledge and future perspectives. Current Cancer Drug Targets, 23(9), 682–696.

Foo, J. L., ve ark. (2023). Establishing chromosomal design-build-test-learn through a synthetic chromosome XV (synXV) and its combinatorial reconfiguration. Cell Genomics, 3(11), 100435.

Fredens, J., Wang, K., de la Torre, D., ve ark. (2019). Total synthesis of Escherichia coli with a recoded genome. Nature, 569(7757), 514–518.

Gibson, D. G., Glass, J. I., Lartigue, C., ve ark. (2010). Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. Science, 329(5987), 52–56.

Goshisht, M. K. (2024). Machine learning and deep learning in synthetic biology: Key architectures, applications, and challenges. ACS Omega, 9(9), 9921–9945.

Gurbatri, C. R., Lia, I., Vincent, R., ve ark. (2020). Engineered probiotics for local tumor delivery of checkpoint blockade nanobodies. Science Translational Medicine, 12(530), eaax0876.

Gurbatri, C. R., Radford, G. A., Vrbanac, L., Im, J., Thomas, E. M., Coker, C., Taylor, S. R., Jang, Y., Sivan, A., Rhee, K., Terrell, S., Danino, T., Hong, Y., Min, J.-J., Woods, S. L., & Worthley, D. L. (2024). Engineering tumor-colonizing Escherichia coli Nissle 1917 for detection and treatment of colorectal neoplasia. Nature Communications, 15, 646.

Harimoto, T., Hahn, J., Chen, Y.-Y., Im, J., Zhang, J., Hou, N., Li, F., Coker, C., Gray, K., Harr, N., Chowdhury, S., Pu, K., Nimura, C., Arpaia, N., Leong, K. W., & Danino, T. (2022). A programmable encapsulation system improves delivery of therapeutic bacteria in mice. Nature Biotechnology, 40(8), 1259–1269.

Hayashi, N., Lai, Y., Fuerte-Stone, J., Mimee, M., & Lu, T. K. (2024). Cas9-assisted biological containment of a genetically engineered human commensal bacterium and genetic elements. Nature Communications, 15, 2096.

Hayes, T., Rao, R., Akin, H., ve ark. (2025). Simulating 500 million years of evolution with a language model. Science (ESM3).

Hein, Z. M., Guruparan, D., Okunsai, B., ve ark. (2025). AI and machine learning in biology: From genes to proteins. Biology, 14(10), 1453.

Hoffmann, S. A., Diggans, J., Densmore, D., ve ark. (2023). Safety by design: Biosafety and biosecurity in the age of synthetic genomics. iScience, 26(3), 106165.

Hu, R., Fu, L., & Chen, Y. (2023). Protein engineering via Bayesian optimization-guided evolutionary algorithm and robotic experiments. Briefings in Bioinformatics, 24(3).

Huang, X. ve ark. (2024). Synergistic brilliance: Engineered bacteria and nanomedicine unite in cancer therapy. Advanced Materials, 36(15), 2313953.

Hutchison, C. A., Chuang, R.-Y., Noskov, V. N., ve ark. (2016). Design and synthesis of a minimal bacterial genome. Science, 351(6280), aad6253.

Imani, S., Li, X., & Chen, K. (2024). Computational biology and artificial intelligence in mRNA vaccine design for cancer immunotherapy. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 14, 1501010.

Janku, F., Zhang, H. H., Pezeshki, A., Goel, S., Murthy, R., Wang-Gillam, A., Shepard, D. R., Helgason, T., Masters, T., Hong, D. S., Piha-Paul, S. A., Karp, D. D., Klang, M., Huang, S. Y., Sakamuri, D., Raina, A., Torrisi, J., Solomon, S. B., Weissfeld, A., ... Gounder, M. M. (2021). Intratumoral injection of Clostridium novyi-NT spores in patients with treatment-refractory advanced solid tumors. Clinical Cancer Research, 27(1), 96–106.

Jin, K., Huang, Y., Che, H., & Wu, Y. (2025). Engineered bacteria for disease diagnosis and treatment using synthetic biology. Microbial Biotechnology, 18(1), e70080.

Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., ve ark. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. Nature, 596(7873), 583–589.

Kim, N., De Carluccio, G., Zhang, K., & Collins, J. J. (2026). Generative AI for synthetic biology: Designing biological parts, circuits, and genomes. Cell Systems, 17(2), 101533.

Kimoto, M., ve Hirao, I. (2022). Genetic code engineering by natural and unnatural base pair systems for the site-specific incorporation of non-standard amino acids into proteins. Frontiers in Molecular Biosciences, 9, 851646.

Kubiak, A. M., Claessen, L., Zhang, Y., Khazaie, K., & Bailey, T. S. (2023). Refined control of CRISPR-Cas9 gene editing in Clostridium sporogenes: The creation of recombinant strains for therapeutic applications. Frontiers in Immunology, 14, 1241632.

Lauer, S., Luo, J., Lazar-Stefanita, L., Zhang, W., McCulloch, L. H., Fanfani, V., ... & Boeke, J. D. (2023). Context-dependent neocentromere activity in synthetic yeast chromosome VIII. Cell Genomics, 3(11).

Lim, B., Yin, Y., Ye, H., Cui, Z., Papachristodoulou, A., & Huang, W. E. (2022). Reprogramming synthetic cells for targeted cancer therapy. ACS Synthetic Biology, 11(3), 1349–1360.

Liu, Y., ve ark. (2025). Balancing cell growth and product synthesis for efficient microbial cell factories. Advanced Science.

Mirchandani, I., Khandhediya, Y., ve Chauhan, K. (2025). Review on advancement of AI in synthetic biology. Methods in Molecular Biology, 2952, 483–490.

Moger-Reischer, R. Z., Glass, J. I., Lennon, J. T., ve ark. (2023). Evolution of a minimal cell. Nature, 620(7972), 122–127.

Nelson, B. E., Janku, F., Fu, S., Dumbrava, E. I., Hong, D. S., & Karp, D. (2023). Phase Ib study of pembrolizumab in combination with intratumoral injection of Clostridium novyi-NT in patients with advanced solid tumors [Abstract CT107]. Cancer Research, 83(8_Suppl).

Nguyen, D. H., Chong, A., Hong, Y., & Min, J. J. (2023). Bioengineering of bacteria for cancer immunotherapy. Nature Communications, 14, 3553.

Nyerges, A., Vinke, S., Flynn, R., ve ark. (2023). A swapped genetic code prevents viral infections and gene transfer. Nature, 615(7953), 720–727.

Ou, Y., ve Guo, S. (2023). Safety risks and ethical governance of biomedical applications of synthetic biology. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 11, 1292029.

Pelletier, J. F., Sun, L., Wise, K. S., ve ark. (2021). Genetic requirements for cell division in a genomically minimal cell. Cell, 184(9), 2430–2440.

Prasad, K., Cross, R. S., & Jenkins, M. R. (2023). Synthetic biology, genetic circuits and machine learning: A new age of cancer therapy. Molecular Oncology, 17(6), 946–949.

Robertson, W. E., Funke, L. F. H., de la Torre, D., ve ark. (2021). Sense codon reassignment enables viral resistance and encoded polymer synthesis. Science, 372(6546), 1057–1062.

Schindler, D., Walker, R. S., Jiang, S., Brooks, A. N., Wang, Y., Müller, C. A., ... & Cai, Y. (2023). Design, construction, and functional characterization of a tRNA neochromosome in yeast. Cell, 186(24), 5237-5253.

Theys, J., Patterson, A. V., & Mowday, A. M. (2024). Clostridium bacteria: Harnessing tumour necrosis for targeted gene delivery. Molecular Diagnosis & Therapy, 28, 141–151.

Thornburg, Z. R., Bianchi, D. M., Brier, T. A., ve ark. (2022). Fundamental behaviors emerge from simulations of a living minimal cell. Cell, 185(2), 345–360.

Wang, M., Zhang, Z., Bedi, A. S., Velasquez, A., Guerra, S., Lin-Gibson, S., Cong, L., Qu, Y., Chakraborty, S., Blewett, M., Ma, J., Xing, E., & Church, G. (2025). A call for built-in biosecurity safeguards for generative AI tools. Nature Biotechnology, 43(6), 845–847.

Wang, Y. (2023). Bacterial therapy: A promising strategy for cancer immunotherapy. Cancer Biology & Medicine, 20(11).

Watson, J. L., Juergens, D., Bennett, N. R., Trippe, B. L., Yim, J., Eisenach, H. E., Ahern, W., Borst, A. J., Ragotte, R. J., Milles, L. F., Wicky, B. I. M., Hanikel, N., Pellock, S. J., Courbet, A., Sheffler, W., Wang, J., Venkatesh, P., Sappington, I., Torres, S. V., ... Baker, D. (2023). De novo design of protein structure and function with RFdiffusion. Nature, 620, 1089–1100.

Xin, K., Wei, X., Shao, J., Chen, F., Liu, Q., & Liu, B. (2024). Establishment of a novel tumor neoantigen prediction tool for personalized vaccine design. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 20(1), 2300881.

Yu, L., Qiu, Y., Liu, B., Zhen, X., & Li, R. (2025). Engineered nano-bacteria hybrids for precision cancer immunotherapy. Materials Today Bio (advance online publication).

Zalila-Kolsi, I. (2025). Engineered bacteria as living therapeutics: Next-generation precision tools for health, industry, environment, and agriculture. AIMS Microbiology.

Zarepour, A., Khosravi, A., Iravani, S., & Zarrabi, A. (2024). Biohybrid micro/nanorobots: Pioneering the next generation of medical technology. Advanced Healthcare Materials, 13(29), 2402102.

Zhang, J., Yu, K., Xu, Y., ve ark. (2025). A robust platform streamlining aromatic noncanonical amino acid biosynthesis and genetic code expansion in Escherichia coli. Nature Communications, 16.

Zhao, Y., Coelho, C., Hughes, A. L., ve ark. (2023). Debugging and consolidating multiple synthetic chromosomes reveals combinatorial genetic interactions. Cell, 186(24), 5220–5236.

Zhao, Y., Wei, W., Cheng, Z., Yang, M., & Yan, Y. (2025). De novo design of high-affinity HER2-targeting protein minibinders. Biomolecules, 15(11), 1587.

Zou, Z., ve ark. (2023). An engineered Escherichia coli Nissle strain (i-ROBOT) sensing intestinal thiosulfate for targeted release of an immunomodulator. (İlgili birincil çalışma; Zalila-Kolsi, 2025 içinde aktarılmıştır.)

# BÖLÜM 5

## Moleküler Biyoloji ve Genetik Laboratuvarlarında İş Sağlığı, Güvenliği ve Biyogüvenlik

*İkra Özkan*[1]

[1] Araş. Gör. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-3813-9599

## 1. Giriş

### 1.1. Laboratuvar Nedir?

Laboratuvar, bilimsel veya teknolojik yönden gerçekleştirilen deney ve ölçümlerin kontrollü şartlar altında uygulanmasını sağlayan alanlardır (Karaman, 2011). Çok çeşitli tüm sektörlerde farklı amaçlara hizmet eden laboratuvarlar bulunmaktadır. Klinik laboratuvarlar, tıbbi laboratuvarlar, sağlığa yönelik ve insan hayatını kolaylaştırmak için çalışmalar yapılan araştırma geliştirme (AR-GE) laboratuvarları doğrudan insan sağlığına etkileyen çalışma alanlarıdır. Özellikle tıbbi laboratuvar ortamlarında elde edilen sonuçlar doğrudan tedavi kararlarına yansıyabilmektedir (Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği, 2013). Yalnızca biyoloji, tıp ve sağlık alanlarıyla sınırlı olmayan diğer laboratuvarların da canlı yaşamını etkileme potansiyeli göz önünde bulundurularak, uygun koşullarda tasarlanması gerekir.

6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu kapsamında, meslek gruplarına özel uygulamalar direkt olarak yer almasa da, ülkemizde yerleşen iş sağlığı ve güvenliği kültürünün benimsenip, yasal bir zemine oturması amacıyla çeşitli düzenlemeler yayımlanmıştır (İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu, 2012). Uygulamaya dönük olarak, ilk özel düzenlemelerden biri tıbbi laboratuvarlar için çıkarılmış, sonrasında laboratuvarların güvenliğine ilişkin kurumsal rehberler oluşturulmuştur (Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği, 2013; Sağlık Bakanlığı, 2019; Sağlık Bakanlığı, 2021).



Şekil 1. Laboratuvar güvenliği (Sağlık Bakanlığı, 2019)

### 1.2. Laboratuvarlarda İş Sağlığı ve Güvenliği

Çeşitli malzeme, madde, kimyasal, alet ve cihaz bulunduran, bunların kullanımıyla deney, test, analiz ve araştırmaların yürütüldüğü çalışma alanlarına laboratuvar denir. Son yıllarda eğitim kurumlarında, üniversitelerde, sanayide ve özellikle sağlık alanında yeni tedavi yöntemleri geliştirmek için keşif ve buluşlara olan ihtiyaç arttıkça laboratuvar sayısı da artmıştır. Verimli sonuçlar alınabilmesi

için laboratuvarların modern ekipman, cihaz ve aletlerle donatılması gerekmektedir (Karaman, 2011).

İşyerleri tehlike sınıflandırması açısından incelendiğinde, laboratuvarlar genellikle tehlikeli faaliyet alanları olarak sınıflandırılır. Bilinen ve yaygın olan bilginin aksine, laboratuvarlar son derece tehlikeli çalışma ortamlarıdır. Her yıl dünya genelinde çok sayıda çalışan birey, laboratuvar kazası nedeniyle zarar görmektedir. Çalışanların çok azı ise, acil bir durumu yönetebilecek ya da müdahalede bulunabilecek bilgiye sahiptir. Özellikle brusella, tüberküloz veya tehlikeli viral ajanların bulaşma riski taşıyan tıbbi araştırma ve AR-GE laboratuvarlarında görev yapan personel için mesleki maruziyet ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Güncel epidemiyolojik veriler, bu tehdidin sürdüğünü doğrulamaktadır (Blacksell vd., 2024; Zavaleta-Monestel vd., 2025).

Başka bir açıdan bakıldığında ise, laboratuvarda izinsiz erişim şeklinde kötüye kullanım potansiyeli bulunan çok sayıda biyolojik ve kimyasal materyal yer almaktadır. Bu materyallere izinsiz erişimin, çalınmasının ve kötüye kullanımın engellenmesi amacıyla kurumsal ve kişisel önlemler alınmak zorundadır. Bu emniyet durumu, uluslararası literatürde biyo-emniyet (laboratory biosecurity) olarak adlandırılır (WHO, 2020). Bu nedenle laboratuvar personelinin öncelikle kendisini, çalışma arkadaşlarını, ailesini ve toplumu koruyabilmesi, çalışma ortamı güvenliğinin sağlanabilmesi yönünden laboratuvar kaynaklı riskler hakkında bilinçlendirilmesi ve farkındalığının artırılması şarttır (Sağlık Bakanlığı, 2021).

Laboratuvarlarda çalışanların karşılaşabileceği temel tehlikeler; zehirlenmeler, alerjik reaksiyonlar, mikroorganizma enfeksiyonları, yangınlar, patlamalar, kesik ve yanıklar, göz yaralanmaları ile oturma-kalkma ve aşırı tekrarlı hareketlerden kaynaklanan kas ve iskelet sistemi rahatsızlıklarıdır. Bu tehlikelerden doğabilecek risklere maruz kalan çalışanlar iş kazası ve meslek hastalıklarıyla karşı karşıya kalabilmektedir (Karaman, 2011; Yerlikaya Yaran, 2024). Bilimsel ve teknik çalışmalar yapılan laboratuvarlarda ise, araç-gereç, makine ve donanımlara yönelik oluşabilecek tehlikelere karşı önlem alma, aksayan koşulları düzeltme ve meslek hastalıklarını önleme amacıyla yürütülen çalışma sürecine laboratuvar güvenliği denir.

Laboratuvarlar tehlikeli alan grubunda yer aldığından, burada çalışanların ve malzemelerin güvenliği için güvenli çalışma kurallarının, yöntemlerinin ve malzemelerinin bilinmesi ve kullanılması gerekir (Karaman, 2011).

### 1.3. Yasal Çerçeve

Türkiye'de laboratuvar güvenliğinin yasal temeli, 20/06/2012 tarihli ve 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu'na dayanır. Kanun, işverenin çalışanların sağlık ve güvenliğini sağlama yükümlülüğünü; risklerden kaçınma, kaçınılamayan riskleri değerlendirme ve riskleri kaynağında engelleme ilkeleri

üzerine kurar (İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu, 2012). Kanun genel çerçeveyi çizerken, laboratuvarları doğrudan ilgilendiren çok sayıda ikincil düzenleme yürürlüğe konulmuştur. Bunlar:

- Biyolojik Etkenlere Maruziyet Risklerinin Önlenmesi Hakkında Yönetmelik, biyolojik etkenleri risk düzeylerine göre dört gruba ayırır ve maruziyetin önlenmesine dair asgari hükümleri belirler (Biyolojik Etkenler Yönetmeliği, 2013).
- Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik, kimyasal maddelerin bulunduğu işyerlerinde alınacak önlemleri ve maruziyet sınır değerlerini düzenler (Kimyasal Maddeler Yönetmeliği, 2013).
- Maddelerin ve Karışımların Sınıflandırılması, Etiketlenmesi ve Ambalajlanması Hakkında Yönetmelik (SEA), AB'nin CLP mevzuatı ile uyumlu biçimde kimyasalların tehlike sınıflandırmasını, zararlılık işaretlerini ve etiketleme kurallarını belirler (SEA Yönetmeliği, 2013).
- Sağlık Bakanlığı Laboratuvar Güvenliği El Kitabı ve Ulusal Mikrobiyoloji Standartları Laboratuvar Güvenliği Rehberi, uygulamaya dönük ayrıntılı ölçütler sunar (Sağlık Bakanlığı, 2019; Sağlık Bakanlığı, 2021).

## 2. Tehlike, Risk ve Risk Yönetimi

Tehlike; ölüme, yaralanmaya, sağlığın ve çalışma ortamının bozulmasına ya da maddi hasara neden olabilecek potansiyel zararlı kaynak ve durumlar bütünüdür (Özkılıç, 2005; Karaman, 2011). Tehlike; fiziksel, kimyasal ve biyolojik ajanların ve radyasyon gibi güçlü kaynakların birinin veya birkaçının bir araya gelmesiyle oluşabilir. Risk ise, tehlikelerden kaynaklanan bir olayın meydana gelme olasılığı ile gerçekleşmesi durumunda ortaya çıkacak zararın şiddetinin bileşkesidir (Özkılıç, 2005; Karaman, 2011). Bu ilişki en yalın biçimde aşağıdaki eşitlikle gösterilir:

$$\textbf{Risk = Olasılık x Zarar (Şiddet)} \qquad \textbf{(1)}$$




**Şekil 2.** Tehlike unsurları (Taylan Özkan vd.; 2017).

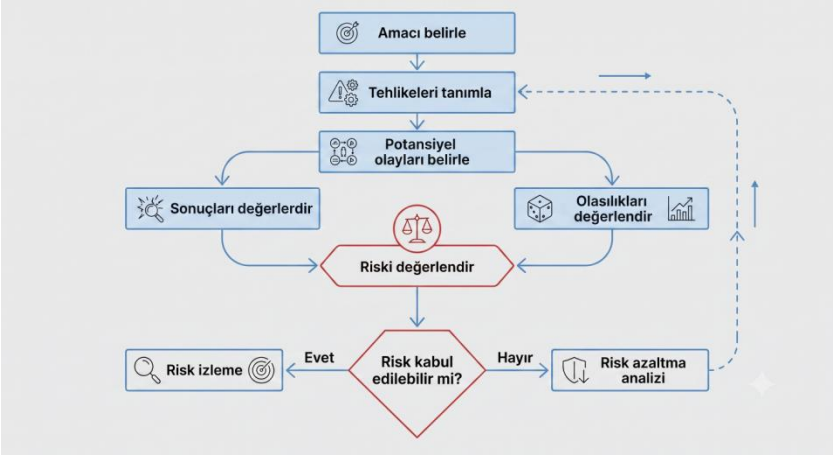
Risk kavramının anlaşılabilmesi için laboratuvarlarda karşılaşılabilecek bazı riskler şu şekilde örneklenebilir (Sağlık Bakanlığı, 2021):

- Sülfürik asit, asetik asit veya sodyum hidroksit gibi kimyasal maddelerle çalışırken temas sonucu ortaya çıkabilecek kimyasal yanıklar, solunması hâlinde akciğer ve solunum yolu rahatsızlıkları, göze sıçraması hâlinde keratit gelişerek göze zarar verme riski,
- Kan kültürü yapılan bir laboratuvarda *Brucella spp*. gibi kanda bulunabilen ve aerosol yoluyla bulaşabilen bir mikroorganizmayla karşılaşma sonucu enfeksiyon riski,
- Yeterli aydınlatmanın yapılmadığı veya zeminde kabloların sabitlenmediği bir laboratuvarda takılıp düşme sonucu oluşabilecek burkulma ve kırık riski.

Dünya Sağlık Örgütü, tehlikelerin tek başlarına insana ya da çevreye risk oluşturmadığını, asıl riskin işlenen etken kadar yürütülen işleme ve personelin yetkinliğine de bağlı olduğunu vurgular (WHO, 2020). Laboratuvarlar tehlike ve risklerin en yüksek olduğu ortamlardan biri olsa da, karşılaşılan risklerin büyük çoğunluğu önlenebilir niteliktedir. Riski önlemenin yolu, yürütülen faaliyetlere uygun bir risk yönetimi kurmaktan geçer. Risk yönetimi sürecinin temel basamakları şunlardır (Özkılıç, 2005; Karaman, 2011; WHO, 2020):

- Mevcut tehlikelerin tanımlanması ve bilgi toplanması,
- Riskin tahmin edilmesi (risk düzeyinin belirlenmesi),
- Risk değerlendirmesi (kabul edilebilirlik sınırlarının oluşturulması),
- Kontrol önlemlerinin belirlenmesi ve kusurlu durumların ortadan kaldırılması,
- Yönetsel kontroller ve kişisel korunma önlemlerinin uygulanması,

- Uygulamanın izlenmesi ve düzenli olarak gözden geçirilmesi.




**Şekil 3.** Risk analizi akış şeması (Taylan Özkan vd.; 2017).

Kontrol önlemleri belirlenirken uluslararası kabul görmüş tehlike kontrol hiyerarşisi izlenir. Bu hiyerarşide en etkili önlem tehlikenin tümüyle ortadan kaldırılması, en son ve en az güvenilen önlem ise, kişisel koruyucu donanım kullanımıdır (WHO, 2020). Kontrol hiyerarşisi Tablo 1'de özetlenmiştir.

| **Kontrol Basamağı** | **Açıklama ve Laboratuvar Örneği** |
|---|---|
| 1. Eleme (Ortadan kaldırma) | Tehlikenin kaynağının tümüyle kaldırılması; gereksiz olan tehlikeli bir prosedürün terk edilmesi. |
| 2. İkame (Yerine koyma) | Tehlikeli etkenin daha az tehlikeli olanıyla değiştirilmesi; toksik bir çözücü yerine güvenli bir alternatifin kullanılması. |
| 3. Mühendislik önlemleri | Biyogüvenlik kabinleri, çeker ocaklar, havalandırma ve fiziksel bariyerlerle maruziyetin kaynağında azaltılması. |
| 4. Yönetsel önlemler | Standart çalışma prosedürleri, eğitim, uyarı işaretleri, çalışma sürelerinin düzenlenmesi ve iş rotasyonu. |
| 5. Kişisel koruyucu donanım | Önlük, eldiven, gözlük ve respiratör; tek başına tam koruma sağlamaz, diğer önlemleri tamamlar. |

**Tablo 1.** Tehlike kontrol hiyerarşisi (WHO, 2020 ve Sağlık Bakanlığı, 2019 temel alınarak düzenlenmiştir).

## 3. Laboratuvar Kaynaklı Enfeksiyonlar: Güncel Epidemiyolojik Görünüm

Laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlar, laboratuvar personelinin çalışma esnasında enfeksiyöz bir ajana maruz kalması sonucu gelişen enfeksiyonlardır ve laboratuvar biyogüvenliğinin en somut göstergelerinden biridir. 1974-2024 dönemini kapsayan ve 234 çalışmayı sistematik biçimde değerlendiren güncel bir derlemede, bildirilen olayların %58,6'sının bakteriyel, %36,1'inin viral kaynaklı

olduğu; mantar, parazit ve prion kaynaklı olayların ise, bunlara kıyasla nadir kaldığı belirlenmiştir (Zavaleta-Monestel vd., 2025).

Aynı derlemede olguların önde gelen nedenlerinin prosedür hataları ve kazalar olduğu; en sık bildirilen etkenin *Brucella spp.* olduğu ortaya konmuştur. Bruselloz olgularının büyük çoğunluğu, kullanım süresi dolmuş dezenfektanların yol açtığı aerosol yayılımının on binin üzerinde olguya neden olduğu 2019 tarihli Lanzhou (Çin) olayıyla ilişkilidir. Bu olay, enfeksiyon hastalıkları tarihindeki en büyük laboratuvar kazalarından biri olarak kayıtlara geçmiştir (Zavaleta-Monestel vd., 2025). Türkiye de bu derlemede bildirilen bruselloz olguları arasında yer almaktadır. Bu durum, hayvancılığın yaygın olduğu ülkemizde Brucella'nın laboratuvar güvenliği açısından öncelikli bir etken olduğunu göstermektedir.

2000-2021 dönemini kapsayan bir başka derlemede ise, hem araştırma hem de klinik laboratuvarlarda iğne batması yaralanmaları ile kişisel koruyucu donanımın veya çevreleme önlemlerinin etkisiz kullanımı başlıca risk faktörleri olarak öne çıkmıştır. Araştırma laboratuvarlarında yetersiz dekontaminasyon teknikleri, klinik laboratuvarlarda ise, hatalı örnek işleme daha sık bildirilmiştir (Blacksell vd., 2024). Bu bulgular, laboratuvar kazalarının önemli bir bölümünün insan hatası kaynaklı ve dolayısıyla önlenebilir olduğunu, sürekli eğitim, standart prosedürler ve güçlü bir güvenlik kültürünün belirleyici olduğunu göstermektedir. Ülkemizde yürütülen alan çalışmaları da laboratuvar çalışanlarının iş kazaları ve kişisel koruyucu donanım kullanımına ilişkin farkındalıklarının artırılması, işyerinde aşılamaya ve iş sağlığı ve güvemliği eğitimlerine daha fazla önem verilmesi gerektiğine vurgu yapmaktadır (Gültaç vd., 2024).

## 4. Laboratuvar Kazaları ve İlk Yardım

İlk yardım; ilk yardım eğitimi almış herkesin, olayın olduğu yerde bulabildiği malzemeleri kullanarak, yetkili sağlık personeli olay yerine ulaşana kadar tıbbi araç-gereç aranmaksızın yaptığı hayat kurtarıcı, ilaçsız müdahaledir. Bu müdahale sırasıyla; olay yerinde emniyetin sağlanması (koruma), yardım ekiplerinin harekete geçirilmesi (bildirme) ve yaralıya ilk yardım yapılması (kurtarma) aşamalarından oluşur (İlkyardım Yönetmeliği, 2015). İlk yardımın temel amaçları şunlardır:

- Güvenli ortamın sağlanması,
- Hayati tehlikenin ortadan kaldırılması,
- Yaşamsal fonksiyonların sürdürülmesinin sağlanması,
- Hasta veya yaralının durumunun kötüleşmesinin önlenmesi,
- İyileşmenin kolaylaştırılması.

Bilinci kapalı hasta veya yaralıda, ilk yardımın CAB'si olarak bilinen üç değerlendirme hızla yapılır. Dolaşımın değerlendirilmesi (C), hava yolu açıklığının değerlendirilmesi (A) ve solunumun değerlendirilmesi (B) (Monsieurs ve ark., 2015; İlkyardım Yönetmeliği, 2015).

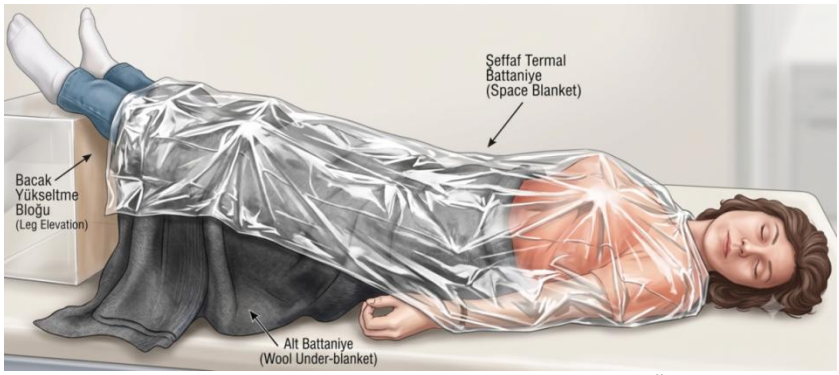



**Şekil 4**. İlk yardımın CAB değerlendirmesi (Taylan Özkan vd.; 2017).

Laboratuvar kazaları genellikle kullanılan malzeme ve cihazlardan kaynaklanan kesikler, yanıklar, elektrik çarpmaları ile bazı kimyasal maddelerin ve biyolojik etkenlerin cilde teması, solunması ve yutulması biçiminde gerçekleşir. Laboratuvar personelinin güvenli çalışma için doğru alışkanlıklara ve bilgiye sahip olması kadar, olası kazalar, korunma yolları ve ilk yardım hakkında da bilgi sahibi de olması gerekir. Kazalara hızlı ve etkili müdahale için güvenlik ekipmanlarının yerlerinin bilinmesi ve doğru kullanılması öğrenilmelidir (Karaman, 2011).

- Göz ve vücut duşu,
- Yangın alarmı,
- Dökülme kitleri,
- Yangın söndürücüler.

Büyük kazalarda ise, derhal doktora başvurulmalıdır. Fakat doktor gelene kadar geçen süre kritik olduğundan genel olarak şu uygulamalar yapılmalıdır (İlkyardım Yönetmeliği, 2015; Sağlık Bakanlığı, 2019): nefesin normal olup olmadığı belirlenir, gerekirse suni solunum yapılır, elbisenin sıkan kısımları gevşetilir, yüze kan hücum etmişse başın altına destek konur, yüz sararmışsa baş vücutla aynı seviyede tutulur, kusma varsa baş yana çevrilerek ağzın boşalması sağlanır, ağızdaki takma diş veya yabancı cisimler çıkarılır, dilin geriye kaçması engellenir ve hasta baygınsa ağızdan sıvı verilmez.




**Şekil 5**. Şok pozisyonu (fiziksel şoklarda uygulanır) (Taylan Özkan vd.; 2017).

## 5. Moleküler Biyoloji ve Genetik Laboratuvarlarında Tehlikeler ve Riskler

Moleküler biyoloji ve genetik laboratuvarlarında çalışan araştırmacılar, çalışmaları sırasında birden çok risk etmeni ile aynı anda karşı karşıya kalmaktadır. Bu alanlarda incelenen örneklerde çok çeşitli mikroorganizma türlerine rastlanabilmekte, kullanılan kimyasallar da yüksek zarar potansiyeli taşımaktadır. Söz konusu laboratuvarlarda karşılaşılan başlıca risk etmenleri şöyle sıralanır (Yerlikaya Yaran, 2024):

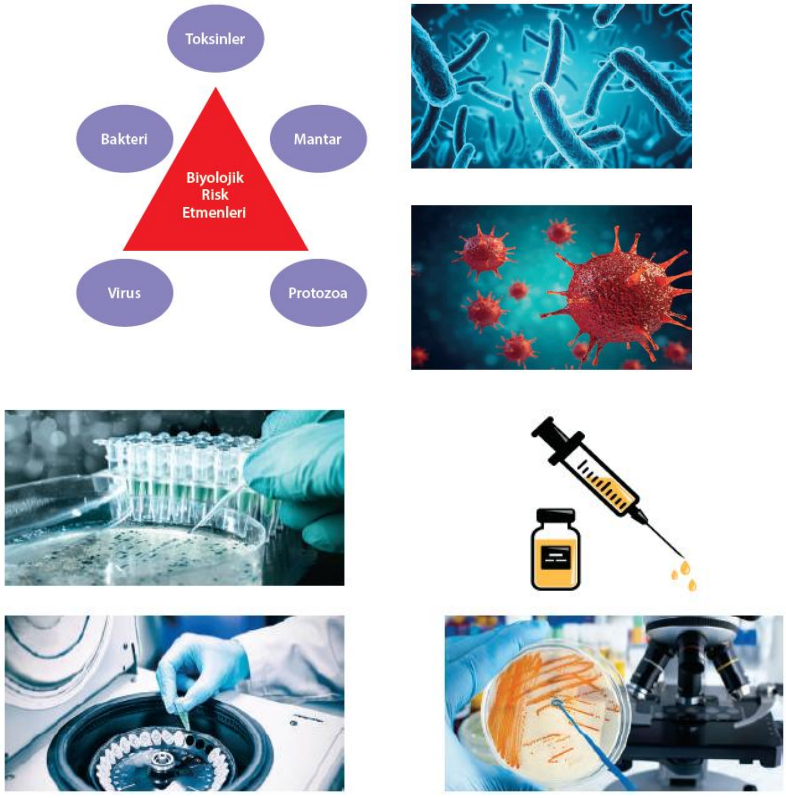
- Biyolojik risk etmenleri,
- Kimyasal risk etmenleri,
- Fiziksel risk etmenleri,
- Ergonomik ve psikososyal risk etmenleri,
- Tehlikeli atıklardan kaynaklı riskler,
- Yangın ve patlamadan kaynaklı riskler.

### 5.1. Biyolojik Risk Etmenleri

Laboratuvar ortamında en sık karşılaşılan biyolojik risk etmenleri; hücre kültürleri, bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitlerdir. Çeşitli enfeksiyonlara sebep olabilen bu ajanlara ek olarak; alerjiye neden olabilen, zehirlenme riski oluşturabilen genetik yapısı değiştirilmiş mikroorganizmalar, iç parazitler ve hücre kültürleri de çalışan sağlığını olumsuz etkileyebilir. Biyolojik etkenler, insanda hastalık yapma, topluma yayılma, korunma ve tedavi olanağının bulunup bulunmaması ölçütlerine göre dört risk grubuna ayrılır (Biyolojik Etkenler Yönetmeliği, 2013; Yerlikaya Yaran, 2024). Bu sınıflandırma Tablo 2'de özetlenmiştir.

| Risk Grubu | Tanım |
|---|---|
| **Grup 1** | İnsanda hastalık yapma olasılığı bulunmayan biyolojik etkenler. |
| **Grup 2** | İnsanda hastalığa yol açabilen, çalışanlara zarar verebilen; ancak topluma yayılma olasılığı düşük ve etkili korunma ile tedavi olanağı bulunan etkenler. |
| **Grup 3** | İnsanda ağır hastalıklara neden olan, çalışanlar için ciddi tehlike oluşturan, topluma yayılma riski bulunan; ancak genellikle etkili korunma ve tedavi olanağı bulunan etkenler. |
| **Grup 4** | İnsanda ağır hastalıklara neden olan, çalışanlar için ciddi tehlike oluşturan, topluma yayılma riski yüksek olan ve genellikle etkili korunma ile tedavi olanağı bulunmayan etkenler. |

**Tablo 2.** Biyolojik etkenlerin risk gruplarına göre sınıflandırılması (Biyolojik Etkenler Yönetmeliği, 2013).




**Şekil 6.** Biyolojik risk etmenleri (Taylan Özkan vd.; 2017).

İş sağlığı ve güvenliği mevzuatında, Grup 3 ve Grup 4 biyolojik etkenlere ait korumaların devre dışı kalması hâlinde uygulanmak üzere acil eylem planı hazırlanması zorunludur. Herhangi bir kaza durumunda Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı'na bildirim esas alınır. Ayrıca Grup 2, 3 ve 4 etkenlerin ilk

kez kullanılacağı durumlarda, işe başlamadan en az 30 gün önce Bakanlığa bildirim yapılması gerekir (Biyolojik Etkenler Yönetmeliği, 2013).

Biyolojik risk etmenleri, laboratuvar ve diğer ortamlarda çalışanlara genellikle solunum yolu, deri teması, mukoza teması ve delici-kesici yaralanmalar yoluyla bulaşır. Mikroorganizma ekimi, pipetle çekim, santrifüjleme, kültür ve kan tüplerinin açılması ile homojenizasyon gibi işlemler sırasında aerosol oluşumu bulaşma riskini artırır. Kontamine ellerin ağza götürülmesi, biyolojik ajanların deriye teması, eşyaların ortak kullanımı, yiyecek-içecekle temas edilmesi ve laboratuvarda yiyecek-içecek bulundurulması ise, dolaylı ve doğrudan bulaş yollarıdır (Başustaoğlu ve Güney, 2012; Yerlikaya Yaran, 2024).

### 5.2. Kimyasal Risk Etmenleri

Laboratuvarlarda genellikle birden çok kimyasal madde ile çalışıldığından, bu maddelerden kaynaklanan tehlike ve riskler önemli yer tutar. Toksik gazlar, asidik ve bazik buharlar ile kaplardan dökülen ya da etrafa sıçrayan kimyasallar, zehirlenme, kanser, alerji ve solunum yolu sorunlarına yol açabilir. Solunan asit ve baz buharları vücudun temas ettikleri bölgelerinde tahriş edici etki gösterebilir. Bu nedenle laboratuvarlarda kullanılan her kimyasal için Güvenlik Bilgi Formu (GBF) bulundurulmalı ve güvenlik önlemleri buna göre alınmalıdır (Kimyasal Maddeler Yönetmeliği, 2013; Yerlikaya Yaran, 2024).

Laboratuvar ortamında kimyasal risklerin yoğunlaştığı işlemler genellikle malzemelerin depolanması, etüv ve gaz tüplerinin değiştirilmesi, bazı besiyerlerine ekim, jel elektroforezi, cihaz bakımı, reaktif hazırlanması ve zemin temizliğidir. Kullanılan kimyasalların kullanım biçimi laboratuvardan laboratuvara ve kişiden kişiye değiştiğinden, etki düzeyleri ve riskleri de farklılık gösterir (Yerlikaya Yaran, 2024).

### 5.3. Fiziksel Risk Etmenleri

Fiziksel açıdan sağlıksız bir laboratuvar ortamı, verimsiz çalışmaya, çalışanlarda yorgunluğa, bıkkınlığa ve isteksizliğe yol açar. Laboratuvar ortamında en yaygın fiziksel riskler; termal konforsuzluk, yetersiz aydınlatma, toz, gürültü, titreşim, zeminden kaynaklı tehlikeler, elektrikli aletler, radyasyon ve kesici-delici aletlerdir. Uygun fiziksel koşulların sağlandığı bir laboratuvarda çalışanlar daha verimli ve istekli çalışabilir, işe bağlılık, memnuniyet ve merak artar, iş stresi azalır (Yerlikaya Yaran, 2024).

#### Gürültü

Gürültü, çalışanları ve çevredekileri rahatsız eden istenmeyen ses olarak nitelendirilir ve desibel (dB) birimiyle ölçülür. Laboratuvarda gürültü genellikle mikser, santrifüj, otoklav, çalkalamalı inkübatör ve sonikatör gibi mekanik cihazlardan kaynaklanır. Bu cihazlar tek başlarına çok yüksek düzeyde ses çıkarmasa da birlikte çalıştırıldıklarında toplu gürültüye neden olur. Gürültünün

rahatsızlık verici düzeye ulaştığı eşik yaklaşık 85 dB olup, 120 dB düzeyindeki sesler işitme kaybına yol açabilir. Gürültü, işitsel zararının yanı sıra, bireylerde öfke ve sinire yol açarak, biyolojik dengeyi de bozabilir ve iş kazası ile meslek hastalıklarına zemin hazırlar (Çalışanların Gürültü ile İlgili Risklerden Korunmalarına Dair Yönetmelik, 2013; Yerlikaya Yaran, 2024).

**Aydınlatma**

Yeterli aydınlatma, laboratuvarda yapılan mikroskobik incelemelerin ve testlerin daha doğru sonuç vermesini ve göz sağlığının korunmasını sağlar. Deney sırasında kullanılan farklı enerjiye sahip ışık çeşitleri (örneğin floresan mikroskopta uyarım ışığı, agaroz jel görüntüleme ünitelerinde UV ışık) göz sağlığı açısından önem taşır. Uygun ısı ve ışık kaynaklarının kullanımı, olası iş kazası ve meslek hastalıklarının önüne geçebilir (İşyeri Bina ve Eklentileri Yönetmeliği, 2013).

**Isı ve Havalandırma**

Çalışılan ortamdaki sıcaklık, uygun ve sağlıklı çalışma için belirli değerlerde tutulmalıdır. Ortam sıcaklığı ayarlanırken mevsim koşulları ile cihazların çalışırken yaydıkları ısı da hesaba katılmalıdır. Ortam sıcaklığı, çalışanı bunaltmayacak, performansı düşürmeyecek değerde olmalı, ısı arttığında nem düşük tutulmalıdır. Isı ve nem ayarlaması ile birlikte uygun havalandırma da hem çalışan sağlığı hem de cihazların düzgün çalışması için gereklidir. Havalandırma sistemi mekanik olarak iş sağlığı ve güvenliğine uygun kurulmalıdır (İşyeri Bina ve Eklentileri Yönetmeliği, 2013; Yerlikaya Yaran, 2024).

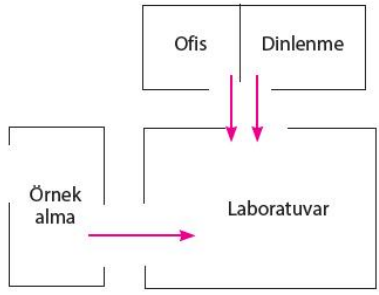
**Titreşim, Kesici-Delici Aletler ve Zemin**

Mikser, otoklav, sonikatör, sallayıcılı platform ve çalkalamalı inkübatör gibi cihazlar el-kol ve tüm vücut titreşimine kaynak oluşturur. Titreşim eşik değerin üzerine çıktığında çalışanlarda fiziksel, biyolojik ve ruhsal etkilere yol açabilir (Çalışanların Titreşimle İlgili Risklerden Korunmalarına Dair Yönetmelik, 2013; Yerlikaya Yaran, 2024). Neşter, makas, bıçak, lanset, bistüri, iğne, iğne özesi ve cam malzemeler parmak kesilmesi, deri tahribatı ve delinmelere yol açabildiğinden, tüm kesici-delici atıkların biyogüvenlik kurallarına uygun biçimde uzaklaştırılması gerekir. Sıvı dökülmeleri ve kimyasal sıçramaları sonucu ıslanan zemin ile sabitlenmemiş kablolar ve düzensiz eşyalar, düşme ve yaralanma riskini artırır (Çalışanların Titreşimle İlgili Risklerden Korunmalarına Dair Yönetmelik, 2013; Yerlikaya Yaran, 2024).



**Şekil 7.** İş sağlığı ve güvenliğine uygun laboratuvar tasarımı (Taylan Özkan vd.; 2017).






**Şekil 8.** Düzenli raf sistemi ve laboratuvar yerleşimi (Taylan Özkan vd.; 2017).

### Radyasyon

Laboratuvar çalışanlarının etkilendiği bir diğer fiziksel risk etmeni, iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan ışınların oluşturduğu radyasyondur. İyonlaştırıcı radyasyon (alfa ve beta ışınları) kanserojen etkiye sahip olup, üreme sisteminde bozulmalar, kan değerlerinde anormallikler, görme zayıflaması, deri ve sindirim sistemi rahatsızlıklarına yol açabilir. İyonlaştırıcı olmayan radyasyona neden olan kızılötesi ve morötesi ışınlar ise, deride yanıklara ve cilt kanseri gibi ciddi hastalıklara neden olabilir (Sağlık Bakanlığı, 2021; Yerlikaya Yaran, 2024).

## 5.4. Ergonomik Risk Etmenleri

Ergonominin temel amacı, çalışan ile çalışma ortamı arasında uyum sağlamaktır. Teknolojinin hızla değişmesi ve makineleşmeyle üretim hızı artmakta, bu durum çalışanlar üzerinde baskı oluşturarak verimliliği de olumsuz etkileyebilmektedir. Ergonominin hedefi, işin gereklilikleri ile personelin yetenekleri arasında denge kurmak, iş sağlığı ve güvenliğini sağlamak, verimi ve iş kalitesini artırmaktır (Atasoy ve ark., 2010; Yerlikaya Yaran, 2024).

Laboratuvar ortamında işle ilgili fiziksel aktiviteler sonucunda kas ve iskelet sistemi rahatsızlıkları gelişebilir. Bu rahatsızlıklara yol açan başlıca etmenler; aşırı ve tekrarlayan hareketler, ergonomik olmayan yanlış duruşlar ve aşırı baskılı yüklenmelerdir. Vücudun en fazla risk altında bulunan bölgeleri boyun, sırt, bel, omuzlar, dirsekler, el bilekleri ve parmaklardır. Moleküler biyoloji laboratuvarlarının temel ergonomik stres kaynakları, çok sık pipetleme, mikroskop kullanımına bağlı zorlanma, uygun olmayan tezgâh yükseklikleri, mikrotom ve biyogüvenlik kabinleridir. Bu risklerin en aza indirilmesi için ekipmanların yönetmelikte belirtilen standartlarda kurulması ve çalışanların ergonomik çalışma kurallarına uyması gerekir (Atasoy ve ark., 2010; Gültaç vd., 2024).

### 5.5. Psikososyal Risk Etmenleri

Çalışanların içinde bulunduğu psikolojik ve ruhsal durum, algılama ve karar verme yeteneklerini etkilediğinden, psikolojik baskının yoğun olduğu ortamlarda kaza olasılığı artar. Diğer risk etmenlerinin aksine psikososyal riskler belirgin biçimde fark edilemeyebilir. Bu yüzden değerlendirme ve çözüm yöntemleri de kesin biçimde tanımlanmadığından bu risklerle mücadele çoğu zaman yetersiz kalır. Bu nedenle psikososyal riskler Uluslararası Çalışma Örgütü'nün (ILO) meslek hastalıkları listesine eklenmiştir (Yerlikaya Yaran, 2024).

Psikososyal risklere neden olan başlıca etmenler; aşırı iş yükü, uzun mesai saatleri, monoton çalışma, düşük ücret, olumsuz çalışma koşulları, stres, yıldırma (mobbing), hiyerarşi, yetersiz ekipman ve olumsuz kurum kültürüdür. İş stresi; depresyon, migren, baş ağrısı, yorgunluk, anksiyete bozukluğu, kardiyovasküler ve sindirim sistemi rahatsızlıkları gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Stres altında en fazla kalan meslek grupları arasında hemşireler, diş hekimleri, doktorlar ve laboratuvar çalışanları yer alır (Yerlikaya Yaran, 2024). Sağlık hizmetinin doğru ve kaliteli sunulabilmesi için iş stresinin ve buna bağlı psikososyal riskin azaltılması en önemli önlemlerdendir. Alan araştırmaları, laboratuvar çalışanlarının biyolojik ajanlarla çalışmaya bağlı geleceğe yönelik sağlık kaygısının orta düzeyde olduğunu göstermektedir. Bu durum psikososyal desteğin ve etkili risk iletişiminin önemine işaret etmektedir (Gültaç vd., 2024).

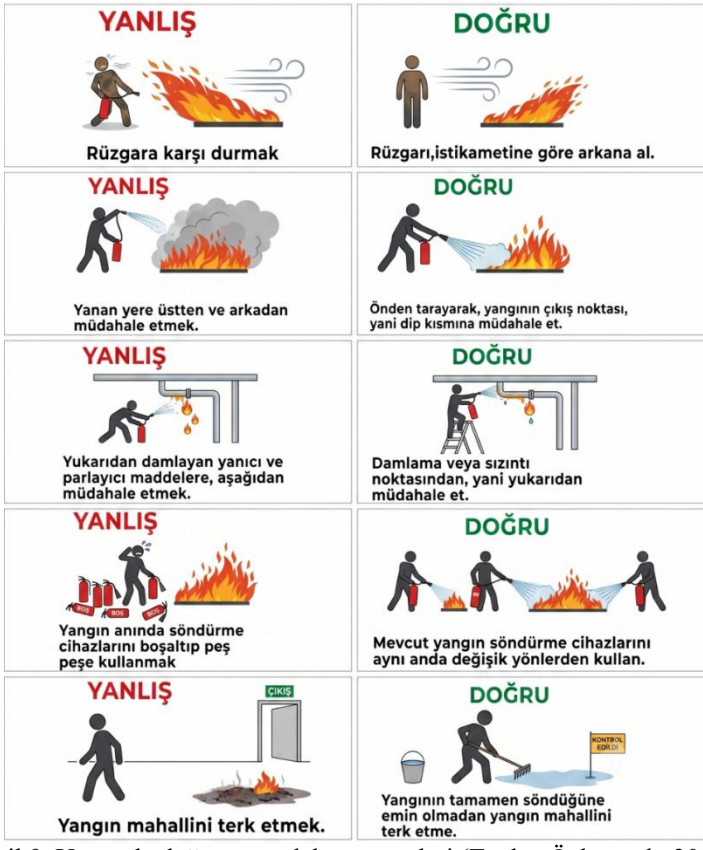
### 5.6. Tehlikeli Atıklardan Kaynaklı Riskler

Laboratuvarlarda uygulanan işlemler ve kullanılan malzemeler sonucunda çeşitli atıklar ortaya çıkar. Verilen hizmet ve yapılan uygulamalar arttıkça atık miktarı da artar. Dünya Sağlık Örgütü, sağlık sektöründe oluşan atıkları evsel, tıbbi, tehlikeli ve radyolojik olmak üzere dört ana başlıkta sınıflandırmaktadır. Laboratuvarda oluşan atık miktarı, laboratuvar çeşidine, kullanılan maddelerin yapısına, yapılan işlemlere, günlük örnek sayısına ve atık yönetimine göre değişir (Gül ve ark., 2013).

Laboratuvarda oluşan tıbbi atıklara doğrudan veya dolaylı temas; kanserojenik, teratojenik ve mutajenik zararlara yol açabilir. Tıbbi ve kimyasal atıkların doğru şekilde ayrıştırılması, uygun biçimde depolanması ve bertaraf edilmesi, yalnızca çalışanlar için değil, doğal yaşam ve çevre için de önem taşır. Uygun bir atık yönetimi, çalışanların daha verimli ve sağlıklı bir ortamda çalışmasını sağlarken, olası iş kazası ve meslek hastalıklarını da önler (Patil ve Shekdar, 2001; Sağlık Bakanlığı, 2019).

### 5.7. Yangından Kaynaklı Riskler

Emniyetli sınıflandırma kurallarına göre depolanmayan ve kullanılmayan kimyasal maddeler; yanma, patlama ve parlamalara, dolayısıyla yaralanma ve hatta ölüme yol açabilir. Bu risklere karşı yangın söndürme ve tahliye planı hazırlanmalı, çalışanlar bu konuda eğitilmeli ve kullanılan kimyasalların Güvenlik Bilgi Formları iyi bilinmelidir. Olası yangın riskine karşı laboratuvarların mümkün olduğunca yanmaz malzemeden yapılması, uygun şekilde havalandırılması ve elektrik kaçaklarına karşı düzenli bakımlarının yapılması gerekir (Sağlık Bakanlığı, 2019; Yerlikaya Yaran, 2024).



Şekil 9. Yangınla doğru mücadele yöntemleri (Taylan Özkan vd.; 2017).

## 6. Moleküler Biyoloji ve Genetik Laboratuvarında Tehlike ve Risk Kontrolü

Moleküler biyoloji ve genetik laboratuvarları yalnızca genetik çalışmaları için değil, bakteri, mantar, maya ve virüs kültürü oluşturulması ile yapılan deneylerin uygun görüntüleme sistemleriyle onaylanması için de kullanılır. Her uygulamada çeşitli risk ve tehlikeler bulunur. Bu risk ve tehlikeler araştırmacı ve çalışanların iş kazası ya da meslek hastalığı geçirmesine yol açabilir. Çalışanların korunması için önlemler alınmalı ve bu önlemlerin etkinliği risk değerlendirmesiyle denetlenmelidir. Risk değerlendirmesi, ortama en uygun yöntemle ve çeşitli başlık ve bölümlere göre ayrı ayrı yapılır. Çalışan, çevre ve ortam bir arada gözetilir. Mühendislik kontrolleri, kişisel koruyucu donanım kullanımı ve tehlike oluşturan unsurun daha az tehlikeli olanla değiştirilmesi başlıca kontrol yöntemleridir (WHO, 2020; Sağlık Bakanlığı, 2021).

Laboratuvarda uygulama yapılan malzemenin hacmi ve incelenen örneklerin bulaşması gibi etmenler de risk oluşturabilir. Laboratuvara yeni bir cihaz alındığında, yeni bir çalışan geldiğinde, farklı bir işlem yapıldığında veya çalışma yöntemleri değiştirildiğinde mevcut risk değerlendirmesinin mutlaka güncellenmesi gerekir. Bu bağlamda risk değerlendirmesi statik bir belge değil, dinamik bir süreç olarak ele alınmalıdır (WHO, 2020). Laboratuvar biyogüvenliği açısından giriş ve çıkışların yalnızca yetkili kişilere uygun ve yönetmeliğe uygun biçimde tasarlanması, her çalışan için ayrı giyinme-soyunma alanı ve dolabı bulunması, gerekli kişisel koruyucu donanımların bulundurulup kullanılması, el ve göz temizliği için duşların bulundurulması, ortamın ergonomik olması ve uyarı-bilgilendirme levhalarının yer alması, iş sağlığı ve güvenliği için önem taşıyan biyogüvenlik uygulamalarıdır (Sağlık Bakanlığı, 2021).

## 7. Biyogüvenlik

Biyogüvenlik (biosafety); enfeksiyöz ajanlarla veya bunların genetik ya da toksik bileşenleriyle yapılan çalışmalar kapsamında, laboratuvar çalışanlarını ve çalışılan materyali korumanın yanında toplumun diğer bireylerinin ve çevrenin güvenliğini de sağlamak amacıyla laboratuvar tasarımını, cihaz/ekipmanı ve uygulamaları kapsayan işlemlerin tümüdür (WHO, 2020). Bakteri, parazit, mantar ve virüsleri içeren mikroorganizmalar, bunların toksinleri ve prionlar insan sağlığını tehdit eden biyolojik tehlikeler olarak bilinir. Ayrıca mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışılan deney hayvanları da biyolojik tehlikeler içinde yer alır (Sağlık Bakanlığı, 2019).

| Grup | İnsanlarda Hastalık Yapma | Çalışanlara Zarar Verme | Topluma Yayılma Olasılığı | Etkili Korunma/ Tedavi |
|---|---|---|---|---|
| BGD 1 | Yok | Yok | Yok | Var |
| BGD 2 | Var | Var | Yok | Var |
| BGD 3 | Var | Var | Var | Var |
| BGD 4 | Var | Var | Var | Yok |

Şekil 10. Biyogüvenlik düzeylerinin özellikleri (Taylan Özkan vd.; 2017).

Moleküler biyoloji ve genetik laboratuvarları, hem klinik araştırmalar hem de genel araştırma uygulama alanları içermesi nedeniyle en yüksek biyolojik risk taşıyan çalışma ortamları arasında yer alır. Bu laboratuvarlarda çalışanlar, biyolojik etkenlerin çevreye taşınmasında da önemli rol oynayabilir. Bu nedenle üst düzey biyogüvenlik önlemlerinin alınması gerekir. Biyogüvenlik önlemlerinin doğru uygulanabilmesi için laboratuvar tasarımının iyi yapılmış olması, İSG faaliyetlerinin eksiksiz yürütülmesi ve uygun risk analiz yöntemleriyle hazırlanmış gerçekçi bir risk değerlendirmesinin sürekli güncellenmesi esastır (Sağlık Bakanlığı, 2021).

### 7.1. Biyogüvenlik Düzeyleri

Geleneksel yaklaşımda mikroorganizmalar risk gruplarına, laboratuvarlar ise, buna karşılık gelen dört biyogüvenlik düzeyine (BGD-1 ilâ BGD-4) ayrılır. Bu düzeyler, çalışılan etkenin tehlikesine göre artan sıkılıkta önlemler öngörür (Tablo 3). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı rehberleri ile ABD (CDC/BMBL) gibi pek çok ulusal düzenlemede bu dört düzeyli sistem kullanılmaya devam etmektedir. Moleküler biyoloji ve genetik laboratuvarlarında genel olarak en az Biyogüvenlik Düzeyi 2 (BGD-2) önlemleri esas alınmalı, temel gereklilik olarak çalışanın yapacağı işlemler ve alınacak önlemler konusunda eğitimli ve bilgili olması sağlanmalıdır (Sağlık Bakanlığı, 2021; Başustaoğlu ve Güney, 2012).

| Düzey | İşlenebilecek Etkenler | Temel Önlemler |
|---|---|---|
| **BGD-1** | Sağlıklı erişkinlerde hastalık yapma olasılığı bulunmayan etkenler. | İyi mikrobiyolojik uygulamalar; standart önlük ve eldiven. |
| **BGD-2** | Orta düzeyde hastalık yapabilen; solunum, sindirim veya deri yoluyla bulaşabilen etkenler. | Erişim denetimi, biyogüvenlik kabini (aerosol oluşturan işlemlerde), biyotehlike işaretleri. |
| **BGD-3** | Solunum yoluyla ağır ya da ölümcül hastalığa yol açabilen etkenler. | Denetimli erişim, yönlü hava akışı, özel havalandırma, solunum koruyucu KKD. |
| **BGD-4** | Hava yoluyla bulaşan, aşırı tehlikeli ve genellikle tedavisi olmayan ölümcül etkenler. | Maksimum çevreleme; tam koruyucu tulum veya sınıf III kabin, izole tesis. |

**Tablo 3.** Risk gruplarına göre biyogüvenlik düzeyleri (WHO, 2020 ve Sağlık Bakanlığı, 2021 temel alınarak düzenlenmiştir).

### 7.2. Risk Temelli Yaklaşıma Geçiş

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 yılında yayımladığı dördüncü baskı Laboratuvar Biyogüvenliği El Kitabı, önemli bir kavramsal güncelleme getirmiştir. Önceki baskılarda etkenin risk grubunun laboratuvarın biyogüvenlik düzeyine doğrudan karşılık geldiği yönünde bir algı oluşmuşken, dördüncü baskı bu katı eşlemenin yanıltıcı olabileceğini vurgular. Kılavuza göre bir senaryonun gerçek riski yalnızca işlenen etkene değil, aynı zamanda yürütülen işleme ve personelin yetkinliğine de bağlıdır (WHO, 2020). Bu nedenle güncel yaklaşım, kaynakların gerçek riskle orantılı ve sürdürülebilir biçimde kullanılmasını sağlayan, kanıta dayalı ve şeffaf bir risk değerlendirmesini merkeze alır. Alınan önlemler, temel gereklilikler, yükseltilmiş kontrol önlemleri ve maksimum çevreleme önlemleri biçiminde kademelendirilir. Bu yaklaşım, dört düzeyli sistemi ortadan kaldırmaz; onu, her işlem için ayrı yapılan risk değerlendirmesiyle tamamlar ve özellikle kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda her laboratuvarın kendi koşullarına uygun önlemler geliştirmesine olanak tanır.

## 8. Kişisel Koruyucu Donanımlar

Laboratuvarlarda meydana gelen kazaların çoğu insan hatalarından kaynaklanır ve bunlar laboratuvar güvenlik kurallarına uyularak büyük ölçüde önlenebilir. Oluşabilecek kazaların tamamen ortadan kaldırılması veya etkilerinin azaltılması için, mevcut standartlara ve yapılacak işe uygun kişisel koruyucu donanımlar (KKD) kullanılmalıdır (Sağlık Bakanlığı, 2019). Kişisel Koruyucu Donanım Yönetmeliği'ne göre KKD; bir veya birden fazla sağlık ve güvenlik tehlikesine karşı korunmak amacıyla kişilerce giyilen ya da taşınan cihaz, alet veya malzemedir. Daha basit ifadeyle KKD, kişi ile tehlike arasında bir bariyer oluşturur. Ancak KKD, tehlike kontrol piramidinin en alt basamağında yer alır; tek başına tam koruma sağlamaz, diğer koruyucu önlemleri tamamlar (Kişisel Koruyucu Donanım Yönetmeliği, 2013; WHO, 2020).




**Şekil 11**. Tehlike kontrol piramidi (Taylan Özkan vd.; 2017).

### 8.1. Kişisel Koruyucu Donanım Seçimi ve Risk Değerlendirmesi

Çalışma sırasında tehlikelerden korunmak için, yapılan işleme uygun koruyucu donanım seçilmesi şarttır. KKD seçiminden önce her işlem için ayrı risk değerlendirmesi yapılmalı, tehlikeye neden olabilecek noktalar belirlenmeli ve gerekli KKD belirlenmelidir. KKD seçiminde, tehlikenin türü (biyolojik, kimyasal, fiziksel vb.), işin niteliği (aerosol oluşturan işlemler, kesici-delici alet kullanımı vb.), bulaş veya maruz kalma yolu (solunum, deri, mukoza), maruz kalma olasılığı ve kişisel özellikler (lateks alerjisi, kontakt lens kullanımı vb.) dikkate alınmalıdır (Sağlık Bakanlığı, 2019).

### 8.2. Laboratuvar Önlüğü

Laboratuvar önlüğü, kimyasalların yakıcı ve delici etkilerine, mikroorganizmaların bulaş riskine ve günlük kıyafetlerin kirlenmesine karşı koruma sağlar. Ek olarak, enfeksiyon etkenlerinin cilde temasını önler. Böylece kimyasalların ve mikroorganizmaların laboratuvar dışına yayılmasını engelleyerek toplumu ve çevreyi de korur (Sağlık Bakanlığı, 2019). Önlük kullanımında dikkat edilmesi gerekenler şunlardır:

- Önlük giyme ve çıkarma işlemleri laboratuvarın dışında yapılmalıdır.
- Önlükler diz boyunda ve önden kapanabilir olmalı, pamuk veya polyester-pamuk karışımından yapılmalıdır.
- Kimyasallarla çalışırken sıvı geçirgenliği az önlükler kullanılmalı, yanıcı sıvılarla çalışırken yangına dayanıklı iş elbisesi, önlüğü delebilecek kimyasallarla çalışırken ise PVC koruyucu önlük (apron) giyilmelidir.
- Bulaş durumunda önlük hemen çıkarılıp, temiz önlük giyilmelidir; Önlükler evde yıkanmamalı ve günlük kıyafetlerle aynı dolapta bulundurulmamalıdır.



**Şekil 12.** Laboratuvar önlüğü (Taylan Özkan vd.; 2017).

### 8.3. Laboratuvar Eldivenleri

Laboratuvar eldivenleri, kimyasalların tahriş edici etkilerinden veya mikroorganizmaların enfeksiyon risklerinden korunmak amacıyla kullanılır. Tüm tehlikelere karşı tam koruma sağlayan tek bir eldiven türü bulunmadığı için, yapılan işleme ve öngörülen riske uygun eldiven seçimi önemlidir (Sağlık

Bakanlığı, 2019). Eldiven seçim ve kullanımında dikkat edilecek başlıca hususlar şunlardır:

- Kullanılan kimyasalla uyumlu malzemeden üretilmiş ve yapılacak işleme uygun olmalıdır.
- Kimyasalın konsantrasyonu, sıcaklığı, temas süresi ve sıklığı göz önünde bulundurulmalıdır.
- Kullanımdan önce yırtık ya da deformasyon açısından kontrol edilmeli, kirlendiğinde veya yırtıldığında değiştirilmelidir.
- Eldivenli ellerle temiz alanlara dokunulmamalı, eldivenler yıkanıp, dezenfekte edilmemeli ve laboratuvar dışında kullanılmamalıdır.
-



Şekil 13. Soğuk/sıcak hassasiyeti için eldivenler ve lateks eldivenler (Taylan Özkan vd.; 2017).

Doğru eldiven seçimi kadar, kullanım sonrası doğru çıkarma da önemli bir güvenlik aşamasıdır. Birinci eldiven ağız kısmından tutulup, tersine çevrilerek çıkarılır ve diğer eldivenli elin içine yerleştirilir; ardından ikinci eldiven de ağız kısmından tutulup, tersine çevrilerek çıkarılır. Böylece ilk eldiven ikincinin içinde kalır. İşlem bittikten sonra eldivenler kullanım yerine göre kimyasal madde veya tıbbi atık olarak değerlendirilir ve eller mutlaka yıkanır (Sağlık Bakanlığı, 2019).



Şekil 14. Kullanılmış eldivenin çıkarılma şekli (Taylan Özkan vd.; 2017).

### 8.4. Maskeler ve Respiratörler

Maskeler; sıçramalardan, aerosollerin solunmasından ve kimyasal gazlarından korunmak amacıyla kullanılır ve genel olarak cerrahi maskeler ile

respiratörler olmak üzere ikiye ayrılır. Cerrahi maskeler, kullanıcıyı sıçrama ve vücut sıvıları gibi tehlikelerden korumak için fiziksel bariyer oluşturur. Fakat yüze tam oturmadıkları ve 5 µm'den küçük partikülleri tutamadıkları için aerosollere karşı kişisel koruyucu donanım olarak kabul edilmezler. Respiratörler ise, laboratuvar ortamında solunum yoluyla maruz kalınabilecek tehlikelere (mikroorganizmalar ve kimyasallar) karşı tasarlanmıştır. Havadaki partiküllerin filtrelenmesi, havanın kimyasal olarak temizlenmesi veya dışarıdan temiz hava sağlanması biçiminde çalışabilirler (Sağlık Bakanlığı, 2019).



**Şekil 15**. Cerrahi maskeler ve respiratörler (Taylan Özkan vd.; 2017).

**Partikül Respiratörleri**

Partikül respiratörleri yalnızca toz, duman ve sis gibi parçacıklara karşı koruma sağlar. Kimyasallara, gazlara veya buhara karşı koruma sağlamaz. Bu maskelerin üzerinde yer alan N, R, P grupları (%95, %99 ve %99,97 alt gruplarıyla) veya FFP (FFP1, 2, 3) kodları, sırasıyla ABD ve Avrupa Birliği'nde kullanılan iki farklı kodlama sistemidir. Yaygın olarak bilinen FFP2 respiratörünün eşdeğeri N-95'tir. Partikül respiratörler tek kullanımlıktır ya da tek kullanımlık filtre içerir, renksizleştiğinde, hasar gördüğünde veya solunum güçlüğü oluştuğunda değiştirilmelidir (Sağlık Bakanlığı, 2019).

**Kimyasal Kartuşlu veya Gaz Respiratörleri**

Gaz maskeleri, nefes alınırken kimyasal gazları havadan temizledikleri için hava temizleyici respiratörler olarak da bilinir. Tam veya yarım yüz maskesi biçiminde olup, kartuş veya kutu içerirler. Doğru filtrenin seçilmesi karmaşık bir süreç oluşturabilir. Tüm maddelere karşı koruma sağlayan tek bir filtre bulunmadığı için, maruz kalınabilecek tehlikelerin bilinmesi kritik önemdedir. Gazın kokusu duyulduğu anda filtrenin ömrü tükenmiş demektir ve yenisiyle değiştirilmelidir. Filtreler hava geçirmez paketlerde, temiz ve kuru ortamda saklanmalı, son kullanma tarihleri kontrol edilmelidir. Elektrikli hava arındırıcı respiratörler (PAPR) ve bağımsız solunum cihazları (SCBA) ise, daha yüksek koruma gerektiren durumlarda kullanılır (Sağlık Bakanlığı, 2019).



Şekil 16. Kartuşlu respiratörler ve N-95 maskesi (Taylan Özkan vd.; 2017).

### 8.5. Yüz ve Göz Koruyucular

Laboratuvarlar, biyolojik, kimyasal, mekanik ve radyasyon kaynaklı tehlikelerin yanı sıra buhar, sıvı, gaz ve yüksek sıcaklık gibi etmenlerin bulunduğu ortamlardır. En hassas ve önemli organlardan biri olan gözlerin bu tehlikelerden korunması için koruyucu gözlükler ve yüz siperlikleri kullanılır. Bu araçlar; biyolojik ve kimyasal maddelere ve travmatik zedelenmelere karşı bariyer oluşturur (Sağlık Bakanlığı, 2019).



**Şekil 17.** Göz koruyucu gözlükler ve yüz siperlikleri (Taylan Özkan vd.; 2017).

### 8.6. Kişisel Koruyucu Donanımın Giyilmesi ve Çıkarılması

Laboratuvarlarda önlük, koruyucu gözlük ve galoş başta olmak üzere, yapılan işe uygun KKD'lerin kullanılması zorunludur. Kontaminasyonu veya kimyasal bulaşı önlemek için KKD'lerin giyilme ve çıkarılma sıralamasına dikkat edilmelidir. Çıkarma işlemi giyme işleminin tam tersi sırayla yapılmalıdır. Ofis, kafeterya ve çay ocağı gibi ortak alanlarda KKD ile dolaşmak, biyolojik veya kimyasal bulaşın yayılması açısından uygun değildir (Kişisel Koruyucu Donanım Yönetmeliği, 2013; Sağlık Bakanlığı, 2019).




**Şekil 18**. Kişisel koruyucu donanım giyme sırası (Taylan Özkan vd.; 2017).

## 9. Acil Durum Eylem Planları

Laboratuvarlarda meydana gelebilecek acil durumlara hızlı ve etkili müdahale edebilmek için önceden hazırlanmış eylem planları bulunmalı ve bu planlar tüm çalışanlarca bilinmelidir. Sık karşılaşılan acil durumlarda izlenmesi gereken temel adımlar Tablo 4'te özetlenmiştir (İşyerlerinde Acil Durumlar Hakkında Yönetmelik, 2013; Sağlık Bakanlığı, 2019).

| **Acil Durum** | **Yapılması Gerekenler** |
|---|---|
| **Yangın** | Yangın alarmına basın; elektrikleri kesip laboratuvarı tahliye edin; gerekiyorsa 112'yi arayın; çevredeki yanıcı maddeleri uzaklaştırın; küçük yangınlarda söndürücü kullanın, kontrol edilemiyorsa kapıları kapatarak bölgeyi terk edin; laboratuvar sorumlusuna ve üst yönetime haber verin. |
| **Kimyasal/biyolojik dökülme** | Diğer personeli ortamdan uzaklaştırın; dökülen maddenin özelliklerini öğrenin; uygun dökülme kiti ile temizleyin; kullanılan kitleri uygun atık talimatlarına göre ayrıştırın; kaza tutanağı ve bildirim formunu doldurup sorumluya teslim edin. |
| **Yaralanma** | Küçük yaralanmalarda ilk yardım dolabından müdahale edin; kişiye zarar gelmeyeceğinden emin olmadan hareket ettirmeyin; sıçramalarda göz ve vücut duşunu kullanın; gerekiyorsa 112'yi, zehirlenmede 114'ü (UZEM) arayın; kaza formunu doldurun. |
| **Gaz kokusu** | Elektriği kesin ve personeli tahliye edin; çakmak-kibrit yakmayın, elektrikli cihaz ve telefon kullanmayın; gaz vanalarını kapatın; kapı ve pencereleri açarak havalandırın; doğal gaz kaçağında 187'yi arayın. |
| **Elektrik kaçağı** | Bölgenin elektrik şalterini kapatın; yalıtkan ve kuru bir cismin üzerine çıkın; çarpılan kişiye yalnızca yalıtkan bir cisimle müdahale ederek kaynaktan uzaklaştırın; bilinci kontrol edin, gerekiyorsa 112'yi arayın. |
| Deprem | Panik yapmayın; korozif kimyasallardan uzaklaşın; ağırlık merkezi düşük eşyaların yanına çök-kapan-tutun; sarsıntı bitene kadar bekleyin; asansör kullanmayın; sonrasında gaz ve elektrik vanalarını kapatın, yanıcı madde kullanmayın. |

**Tablo 4.** Laboratuvar acil durum eylem planları (Sağlık Bakanlığı, 2019).

## 10. Güvenlik Sembolleri ve Kimyasal Etiketleme

Laboratuvar çalışanları, sağlık hizmeti sunumu sırasında çeşitli mesleki risklere maruz kalır. Enfeksiyonlar ve kimyasal maddeler en önemli risklerdir. Laboratuvar güvenliği, tehlikelerin ortadan kaldırılmasını amaçlayan bir risk değerlendirmesini esas alır ve buna uygun altyapı ile kuralları belirler. Maksimum koruma için uygun koruyucu donanımların seçimi ve doğru kullanımına ek olarak, tehlike ve risk düzeylerinin işaretlenmesi, yasaklama, uyarı, bilgi verme ve yönlendirme sembollerinin uygun yerlere doğru biçimde yerleştirilmesi de güvenliğin tamamlayıcı unsurlarındandır (Başustaoğlu ve Güney, 2012).




**Şekil 19.** Güvenlik sembolleri, acil durum numaraları ve etiket örneği (Taylan Özkan vd.; 2017).

Kimyasal maddelerin etiketlenmesinde ise Türkiye, Avrupa Birliği'nin CLP mevzuatı ile uyumlu SEA Yönetmeliği'ni (Maddelerin ve Karışımların Sınıflandırılması, Etiketlenmesi ve Ambalajlanması Hakkında Yönetmelik) uygular. Bu düzenlemeyle birlikte, eski sistemdeki turuncu zeminli tehlike sembolleri ile R ve S ibareleri yerini; yeni zararlılık işaretlerine (piktogramlara), zararlılık (H) ve önlem (P) ifadelerine bırakmıştır (SEA Yönetmeliği, 2013). Küresel Uyumlaştırılmış Sistem (GHS) temelli bu sınıflandırma; kimyasalları fiziksel, sağlık ve çevresel zararlılıklarına göre gruplandırır. Etiket üzerinde piktogram, uyarı kelimesi ("Tehlike" veya "Dikkat"), zararlılık ve önlem ifadeleri birlikte yer alır. Başlıca zararlılık işaretleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

| **Zararlılık İşareti (Kod)** | **Temsil Ettiği Tehlike** |
|---|---|
| **Patlayıcı (GHS01)** | Patlayıcı maddeler, kendiliğinden tepkimeye giren maddeler ve bazı organik peroksitler. |
| **Alevlenir (GHS02)** | Alevlenir gaz, sıvı ve katılar; kendiliğinden tepkimeye giren maddeler ve organik peroksitler. |
| **Oksitleyici (GHS03)** | Yanmayı hızlandıran ya da başlatan oksitleyici gaz, sıvı ve katılar. |
| **Basınçlı gaz (GHS04)** | Basınç altındaki (sıkıştırılmış, sıvılaştırılmış veya çözünmüş) gazlar. |
| **Aşındırıcı (GHS05)** | Deri aşınması/tahrişi, ciddi göz hasarı ve metaller için aşındırıcı etki. |
| **Akut toksik (GHS06)** | Soluma, yutma veya deri teması ile ciddi zehirlenmeye yol açabilen maddeler. |
| **Uyarı — ünlem (GHS07)** | Daha düşük düzeyli akut toksisite, cilt/göz tahrişi, hassaslaştırma ve tek maruziyette organ etkisi. |
| **Sağlık tehlikesi (GHS08)** | Kanserojenlik, mutajenite, üreme toksisitesi, solunum hassaslaştırması ve hedef organ toksisitesi. |
| **Çevre (GHS09)** | Sucul ortam için zararlı, çevreye toksik etki gösteren maddeler. |

**Tablo 5.** GHS/SEA kapsamındaki zararlılık işaretleri ve temsil ettikleri tehlikeler (SEA Yönetmeliği, 2013).

## 11. Sonuç ve Öneriler

29.06.2012 tarihinde 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu'nun çıkarılıp, 01.01.2013 itibarıyla uygulamaya konulması ve buna bağlı yönetmeliklerin yürürlüğe girmesiyle, ülkemizde iş sağlığı ve güvenliği mevzuatı modern hükümlerle zenginleşmiş ve toplumda İSG kültürü bilinci oluşturulmaya çalışılmıştır (İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu, 2012). Moleküler biyoloji ve genetik laboratuvarları, biyolojik ve kimyasal risklerin yoğunlaştığı, dolayısıyla üst düzey biyogüvenlik önlemleri gerektiren çalışma ortamlarıdır. Güncel literatür, laboratuvar kazalarının önemli bir bölümünün insan hatası kaynaklı ve önlenebilir olduğunu; iğne batması yaralanmaları ile kişisel koruyucu donanımın

etkisiz kullanımının başlıca risk faktörleri olduğunu ortaya koymaktadır (Blacksell vd., 2024; Zavaleta-Monestel vd., 2025). Dünya Sağlık Örgütü'nün risk temelli yaklaşımı ise, önlemlerin statik listeler yerine her işlem için güncellenen dinamik risk değerlendirmelerine dayandırılmasını önermektedir (WHO, 2020). Bu değerlendirmeler ışığında laboratuvar güvenliğinin sürdürülebilir hale getirilmesi için aşağıdaki öneriler öne çıkmaktadır:

1. Laboratuvar risk analizleri yapılmadan önce mevcut yerin saha gözetimi yapılmalı, kontrol listeleri oluşturulmalı ve buna göre uygun risk analiz yöntemi seçilmelidir.
2. İş sağlığı ve güvenliği bilinci ve çalışmaları tüm çalışanlarda oluşturulmalıdır.
3. Çalışanlar, öğretim üyeleri ve öğrenciler ile birlikte ziyaret amaçlı gelen kişilerin de laboratuvar güvenliği kurallarına uyması sağlanmalıdır.
4. Laboratuvardaki tüm bireyler gerekli kişisel koruyucu donanımları kullanmalıdır.
5. Temizlik ve hijyen kurallarına uyulmalıdır.
6. Acil eylem planı ve risk değerlendirme raporları tüm çalışanlar tarafından bilinmelidir.
7. Acil eylem planı ve acil durum haberleşme hattı planları herkesin görebileceği yere asılmalıdır.
8. Stajyer ve öğrenciler dâhil tüm çalışanlara iş sağlığı ve güvenliği eğitimi verilmelidir.
9. Kimyasal ve biyolojik hijyen planı oluşturulmalıdır.
10. İlk yardım eğitimi verilmelidir.
11. Yangın söndürücü sayısı yeterli düzeye çıkarılmalıdır.
12. Kimyasal ve biyolojik maddeler uygun biçimde sınıflandırılmalıdır.
13. Çalışma masaları, sandalyeleri ve tezgâhları ergonomik olarak tasarlanmalıdır.
14. Ortamdaki malzemeler düzenli olarak depolanmalıdır.
15. Güvenli makine kullanım bilgisi verilmelidir.
16. Laboratuvarda düzenli olarak iş sağlığı ve güvenliği denetimi yapılmalıdır.
17. Sorumluların laboratuvar denetimini düzenli olarak gerçekleştirmesi gereklidir.

18. Mümkün olduğunca yalnız çalışmadan kaçınılmalıdır.

Sonuç olarak laboratuvar güvenliği, yalnızca mevzuata uyumla değil, risk temelli, güncel ve dinamik bir güvenlik kültürünün tüm çalışanlarca benimsenmesiyle sağlanabilir. “Laboratuvar güvenliğine uy, sağlığını koru” ilkesi, bu kültürün en özlü ifadesidir.

## Kaynakça


Atasoy, A., Keskin, F., Başkesen, N. ve Tekingündüz, S. (2010). Laboratuvar çalışanlarında işe bağlı kas-iskelet sistemi sorunları ve ergonomik risklerinin değerlendirilmesi. Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi, 1(2), 90–113.

Başustaoğlu, A. C. ve Güney, M. (Ed.). (2012). Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında biyogüvenlik (KLİMUD Yayınları No: 2). Ankara: Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği.

Biyolojik Etkenlere Maruziyet Risklerinin Önlenmesi Hakkında Yönetmelik. (2013, 15 Haziran). Resmî Gazete (Sayı: 28678). Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, Ankara.

Blacksell, S. D., Dhawan, S., Kusumoto, M., Le, K. K., Summermatter, K., O'Keefe, J., … Kozlovac, J. P. (2024). Laboratory-acquired infections and pathogen escapes worldwide between 2000 and 2021: A scoping review. The Lancet Microbe, 5(2), e194–e202. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00319-1

Çalışanların Gürültü ile İlgili Risklerden Korunmalarına Dair Yönetmelik. (2013, 28 Temmuz). Resmî Gazete (Sayı: 28721). Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, Ankara.

Çalışanların Titreşimle İlgili Risklerden Korunmalarına Dair Yönetmelik. (2013, 22 Ağustos). Resmî Gazete (Sayı: 28743). Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, Ankara.

Gül, Y., İssi, M. ve Baykalır, B. G. (2013). Araştırma laboratuvarlarında biyogüvenlik, zoonotik hastalıklar ve tıbbi atıkların bertarafı. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 8(1), 81–96.

Gültaç, A. S., Gürel Ömür, N. ve Ağar, A. (2024). Laboratuvar çalışanlarının iş sağlığı ve güvenliği kapsamında biyolojik riskler hakkında algı düzeylerinin belirlenmesi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 13(2), 850–859. https://doi.org/10.37989/gumussagbil.1137529

İlkyardım Yönetmeliği. (2015, 29 Temmuz). Resmî Gazete (Sayı: 29429). Sağlık Bakanlığı, Ankara.

İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu (Kanun No. 6331). (2012, 30 Haziran). Resmî Gazete (Sayı: 28339). Ankara.

İşyeri Bina ve Eklentilerinde Alınacak Sağlık ve Güvenlik Önlemlerine İlişkin Yönetmelik. (2013, 17 Temmuz). Resmî Gazete (Sayı: 28710). Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, Ankara.

İşyerlerinde Acil Durumlar Hakkında Yönetmelik. (2013, 18 Haziran). Resmî Gazete (Sayı: 28681). Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, Ankara.

Karaman, M. (2011). Temel laboratuvar güvenliği ve ülkemizdeki duruma genel bakış. Journal of Clinical and Analytical Medicine, 2(3), 130–134.

Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik. (2013, 12 Ağustos). Resmî Gazete (Sayı: 28733). Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, Ankara.

Kişisel Koruyucu Donanımların İşyerlerinde Kullanılması Hakkında Yönetmelik. (2013, 2 Temmuz). Resmî Gazete (Sayı: 28695). Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, Ankara.

Maddelerin ve Karışımların Sınıflandırılması, Etiketlenmesi ve Ambalajlanması Hakkında Yönetmelik (SEA). (2013, 11 Aralık). Resmî Gazete (Sayı: 28848, mükerrer). Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, Ankara.

Monsieurs, K. G., Nolan, J. P., Bossaert, L. L., Greif, R., Maconochie, I. K., Nikolaou, N. I., … Zideman, D. A. (2015). European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. Resuscitation, 95, 1–80. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.038

Özkılıç, Ö. (2005). İş sağlığı ve güvenliği yönetim sistemleri ve risk değerlendirme metodolojileri. Ankara: TİSK Yayınları.

Patil, A. D. ve Shekdar, A. V. (2001). Health-care waste management in India. Journal of Environmental Management, 63(2), 211–220. https://doi.org/10.1006/jema.2001.0453

T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2019). Laboratuvar güvenliği el kitabı. Tüketici Güvenliği ve Halk Sağlığı Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı, Ankara.

T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2021). Ulusal mikrobiyoloji standartları: Laboratuvar güvenliği rehberi (2. versiyon). Ankara.

Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği. (2013, 9 Ekim). Resmî Gazete (Sayı: 28790). Sağlık Bakanlığı, Ankara.

Taylan Özkan, (2017). Laboratuvar Çalışanları için Biyogüvenlik kuralları kitap. Hipokrat Yayıncılık.

World Health Organization. (2020). Laboratory biosafety manual (4th ed.). Geneva: World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789240011311

Yerlikaya Yaran, B. (2024). Laboratuvar çalışanlarının mesleki risk faktörleri: Artvin'de işçi sağlığı ve iş güvenliği uygulamalarına ilişkin bir değerlendirme. Çalışma ve Toplum, 1(80), 13–66. https://doi.org/10.54752/ct.1421756

Zavaleta-Monestel, E., Rojas-Chinchilla, C., Anchía-Alfaro, A., Quesada-Loría, D., García-Montero, J., Arguedas-Chacón, S. ve Hanley-Vargas, G. (2025). Tracking the threat, 50 years of laboratory-acquired infections: A systematic review. Acta Microbiologica Hellenica, 70(2), 11. https://doi.org/10.3390/amh70020011

# BÖLÜM 6

## Bitkilerde Morfolojik ve Moleküler Verilerle Tür Sınırlarının Belirlenmesi: *Isatis cappadocica* Desv. Tür Kompleksi Örneği

***Kurtuluş Özgişi[1]***
***Atila Ocak[2]***
***İsmühan Potoğlu Erkara[3]***
***Onur Koyuncu[4]***
***Okan Sezer[5]***
***Derviş Öztürk[6]***
***Ömer Koray Yaylacı[7]***

[1] Doç Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 26040 Meşelik, Eskişehir, Türkiye, ORCID:0000-0002-7344-6666
[2] Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 26040 Meşelik, Eskişehir, Türkiye, ORCID:0000-0003-1149-1194
[3] Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 26040 Meşelik, Eskişehir, Türkiye, ORCID:0000-0001-5780-4999
[4] Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 26040 Meşelik, Eskişehir, Türkiye, ORCID:0000-0002-0364-6638
[5] Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 26040 Meşelik, Eskişehir, Türkiye, ORCID:0000-0001-7304-1346
[6] Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Mahmudiye Atçılık Meslek Yüksekokulu, Bitkisel Ve Hayvansal Üretim Bölümü, Atçılık Ve Antrenörlüğü Pr., Eskişehir, Türkiye, ORCID:0000-0001-7189-7407
[7] Öğr. Gör. Dr., Anadolu Üniversitesi Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezi, Yunus Emre Kampüsü, 26470 Tepebaşı / Eskişehir, ORCID:0000-0002-1846-9646

## GİRİŞ

Bir organizmanın doğru bir şekilde tanımlanması ve teşhis edilmesi, sadece biyolojik çeşitliliği değerlendirmek ve korumak için değil, aynı zamanda diğer biyoloji temelli disiplinler için de (tıp, eczacılık, fizyoloji vb.) oldukça önemlidir. Bir türün doğru teşhisi ve tür sınırlarının net bir şekilde belirlenmesi biyolojik disiplinler arasındaki uyumsuzluğu gidermenin yanı sıra ilgili takson ile yakın akrabaları arasındaki evrimsel süreçlerin anlaşılmasına katkıda bulunur. Ancak farklı araştırmacılar tarafından birçok farklı tür kavramı ileri sürüldüğü için tür sınırlarının belirlenmesinde uygun tür sınırlandırma yönteminin seçilmesi taksonomistleri ve diğer disiplinler ile ilgilenen bilim insanlarını oldukça zorlayan bir kavram olarak değerlendirilmektedir (Koch ve German 2013; Hu vd. 2015; Ding vd. 2019).

Araştırmacılar genellikle çalışma alanlarına ve amaçlarına en uygun tür kavramını benimsese de taksonomideki pratik kullanımı ve iyi sonuçlar vermesi nedeniyle morfolojik (fenetik) tür kavramı en yaygın olarak kullanılan tür kavramıdır (Sokal ve Crovello, 1970). Tür sınırlandırmada geleneksel yaklaşım olarak kabul gören bu tür sınırlandırma kavramında popülasyon gruplarının diğer popülasyonlardan farklı bir tür olarak değerlendirilebilmesi için fenotipik özellikler esas alınmaktadır (Sokal ve Crovello, 1970). Popülasyonu oluşturan bireylerin sürekli ve tutarlı morfolojik karakterleri çalışılan grup için evrimsel temellere dayalı ve bilgilendirici kanıt olarak değerlendirilerek sınıflandırılmada kullanılmaktadır.

Morfolojik tür kavramı, pratik kullanımı ve birçok canlı grubunda doğru sonuçlar verdiği için tür sınırlamada en sık kullanılan yöntem olmakla birlikte morfolojik tür kavramını gerçekleştirecek araştırmacının çalışılan grup/gruplar üzerinde uzmanlaşmış olması doğru teşhis gerçekleştirilebilmesi için oldukça önemli bir noktadır. Diğer taraftan bazı canlı gruplarının morfolojik karakterlerinde görülen varyasyon (fenotipik plastisite) veya konvergent evrim nedeniyle grubun uzmanı araştırmacıların bile bazı durumlarda yanlış teşhis gerçekleştirebilmeleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Morfolojik tür kavramından oldukça farklı bir tür kavramı olan ekolojik tür kavramı Van Valen (1976) tarafından önerilmiştir. Bu tür kavramında canlıların içerisinde bulundukları habiatların ekolojik verileri de kullanılmakta ve türlerin morfolojik benzerliklerinin yanı sıra aynı ekolojik isteklere sahip olan soy hatları oldukları ileriye sürülmektedir. Van Valen (1976)'a göre zaman içerisinde ekolojik değişimler ortak atalarda farklılaşmaya neden olmakta ve farklı soyların oluştuğu belirtilmektedir. Ekolojik tür kavramı türler hakkında bazı bilgiler sunsa da (Jonsell ve Jonsell 1984), Andersson (1990), tek tek türleri sınırlamak için yalnızca ekolojik kriterlerin kullanılmasının yetersiz olduğunu belirtmiştir.

Son dönemde Moleküler Biyoloji disiplininde ki gelişimlere bağlı olarak gerçekleştirilen çalışmalar morfolojik ve ekolojik verilere dayalı tür

sınırlandırma çalışmalarının genetik olarak farklı soyları bir araya getirebildiğini göstermiştir (Rosindell vd. 2010). Bu tip durumlarda Cracraft (1983) tarafından ortaya atılan filogenetik tür kavramı, sıklıkla kullanılan tür kavramı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Filogenetik tür kavramı, yakından ilişkili soylardan bağımsız olarak gelişen monofiletik bir soyun, iyi sınırlandırılmış bir tür olduğunu varsaymaktadır (Cracraft, 1983). Moleküler biyoloji, teknoloji ve biyoinformatikteki gelişmeler, organizmaların ortak atalarının daha kolay belirlenmesine ve soyların saptanmasına olanak sağlamıştır. Öte yandan, moleküler verilerdeki yetersiz genetik farklılaşmalar nedeniyle monofiletik kümelerin tespit edilmesi ve doğru bir tür sınırlandırma işleminin gerçekleştirilmesi zor olabilmektedir.

Yukarıda bahsedildiği gibi, her tür kavramının hem avantajları hem de dezavantajları bulunmaktadır. Bu gibi durumlarda, farklı tür kavramlarından elde edilen verilerin bütünleşik olarak değerlendirildiği bütünleşmiş bir kavram, tür sınırlarının doğru bir şekilde tespit edilebilmesinin en iyi yoludur.

Brassicales takımı içerisinde monofiletik yapısıyla en yüksek taksonomik çeşitliliğe sahip olan Turpgiller (Brassicaceae = Cruciferae) familyası, dünya genelinde 341 cins ve 3997 tür ile temsil edilmektedir (Al-Shehbaz ve German, 2016; BrassiBase, 2026). Ekonomik ve ticari açıdan geniş bir spektruma sahip olan bu familya; tarımsal değeri yüksek gıda bitkilerini, süs florasını ve modern bitki biyolojisinde moleküler ve genetik araştırmaların temel model sistemini oluşturan *Arabidopsis thaliana* (L.) Heynh. taksonunu bünyesinde barındırmaktadır (Al-Shehbaz vd., 2006; Bailey vd., 2006).

Çalışma kapsamında incelenen *Isatis* L. (Çivitotu) cinsi Brassicaceae familyası Soy 2'de Isatideae tribusu içerisinde yer almaktadır ve dünyada sahip olduğu 94 takson (Brassibase, 2026) ile turpgiller (Brassicaceae) familyasının en büyük cinslerden birisidir (Moazzeni vd., 2010).

Cinsin sınıflandırmasında birçok Brassicaceae üyesinde olduğu gibi meyve karakteri sıklıkla kullanılan karakterler arasında yer almaktadır. Ayrıca taban ve gövde yaprağının yapısı, tüy karakteri, tohum şekli ve yüzeyi de cinsin sınıflandırmasında oldukça sık kullanılan karakterler arasındadır (Moazzeni vd., 2007; Beilstein vd., 2006). Meyve şekli ve meyvenin tüy durumu her ne kadar sınıflandırmada ki en baskın karakterse de Brassicaceae üyelerinin meyve yapısındaki konvergensi sınıflandırmada karışıklıklara neden olabilmektedir (Hall vd., 2011). Diğer Brassicaceae üyelerinde olduğu gibi meyve yapısındaki farklılıklar *Isatis* cinsi içerisinde de sistematik problemlere neden olmaktadır. Meyve yapısındaki bu varyasyon bazı durumlarda o kadar sıklıkla görülmektedir ki diğer morfolojik karakterler (gövde ve taban yaprağı, tüy, tohum sayısı ve yüzeyi vb. ) açısından bariz şekilde farklılık gösteren taksonlarda bile ara formlar gözlemlenebilmektedir (Davis, 1965; Hedge, 1968). Meyve karakteri açısından ara formların doğada sıklıkla gözlemlenmesi cinsin evrimleşmesinde

hibridizasyonun oldukça etkili bir mekanizma olduğunu göstermektedir (Moazzeni vd., 2010). Cins içerisinde meyve karakteri açısından en fazla polimorfizm gösteren grup istisnasız olarak *Isatis cappadocica* Desv. tür kompleksinin oluşturduğu gruptur (Davis, 1965; Hedge, 1968; Jafri, 1973).

*Isatis cappadocica* türü dünyada, yedi tanesi Türkiye'de doğal yayılış gösteren, toplam dokuz takson ile temsil edilmektedir (Davis, 1965; Brassibase, 2026). Tür Tournefort tarafından Flora'ya göre Kapadokya bölgesinden (Erzincan-Gümüşhane çevresi) toplamış ve Desvaux tarafından 1815 yılında yeni tür olarak bilim dünyasına tanıtılmıştır. Ancak Boissier 1867 yılında *I. cappadocica* türünü *Isatis latisiliqua* Steven türünün sinonimi haline getirmiştir. Ancak Davis (1965) geçekleştirdiği çalışmada *I. cappadocica* ve *I. latisiliqua* türlerinin birbirinden farklı iki tür olduklarını belirtmiştir. Aynı şekilde Davis (1965), Boissier (1867) tarafından farklı tür olarak belirtilen *I. alyssifolia* Boiss. türününde *I. cappadocica* türünün bir alt türü olduğunu belirtmiş ve bu türü *I. cappadocica* subsp. *alyssifolia* (Boiss.) P.H. Davis taksonunun sinonimi olarak değerlendirmiştir. Türkiye'ye endemik olan bu taksonun farklı toplamalarında meyve yapısındaki tüy durumunun farklılık gösterdiği belirtilmiştir (Davis, 1965). *I. cappadocica* subsp. *alyssifolia* taksonunun ilkin toplanmalarında meyvede tüy bulunurken sonraki dönemlerde toplanan örneklerde meyvenin tüysüz olduğu belirtilmişse de daha geniş meyve yapısı ve meyve yapısındaki kalınlaşmış orta damar ile diğer taksonlardan kolaylıkla ayırt edilebildiği belirtilmiştir (Davis, 1965).

İran florasında yer alan ancak Türkiye'den herhangi bir kaydı verilmeyen *I. cappadocica* subsp. *besseri* (Trautv.) Hedge & Lamond türü Yıldırımlı (2000) tarafından Hakkari civarından toplanmış ve Türkiye Flora'sının 11. cildinde *I. besseri* Trautv. adı altında tür statüsünde ele alınmıştır. Ancak gerek Davis (1965) gerekse Brassibase'e (2026) göre bu tür *I. cappadocica* subsp. *besseri* taksonu olarak alttür statüsünde ele alınmıştır.

Davis (1965) yine Trautv (1845)'un Azerbaycan'dan yeni tür olarak ele aldığı *I. steveniana* Trautv. türünü *I. cappadocica* subsp. *steveniana* (Trautv.) Davis taksonu olarak ele almış ve incelediği herbaryum materyallerinden bu taksonun Kars, Erzurum, Van ve hatta Niğde çevresinde doğal yayılış gösterdiğini belirtmiştir. Davis (1965), ayrıca bu taksonun yakın akrabası olan *I. cappadocica* subsp. *subradiata* (Rupr.) P.H. Davis taksonundan ayırt etmekte kullanılan tüy yapısının (*I. steveniana* Trautv: Dalgalı yumuşak tüylü; *I. subradiata* Rupr: tüysüz veya silli) Türkiye'de ki örneklerin ayrımında kullanılamadığını belirtmiştir (Türkiye'den meyvesi tüysüz *I. steveniana* örnekleri mevcuttur). Ancak Davis (1965) bu iki türün meyve şeklinin farklı olduğunu belirtmiş ve bunları farklı taksonlar olarak değerlendirmiştir. Davis (1965) incelediği *I. cappadocica* subsp. *subradiata* taksonlarına ait örneklerin meyve şekli ve büyüklüğünde farklılıklar gözlemlemiş ve meyvesi daha küçük ve elips şeklinde

olan (diğer örneklerde ters yumurtamsı) Niğde ve Kahramanmaraş örneklerini *I. cappadocica* subsp. *subradiata* var. *gudrunensis* (Boiss.) Davis taksonu şeklinde değerlendirmiştir. Aslında meyve şekli ve boyutu farklı olan bu Niğde ve Kahramanmaraş örnekleri daha önce Candolle (1821) tarafından *Isatis leiocarpa* DC. türü olarak bilim dünyasına tanıtılmıştır ancak Davis (1965)'in yaklaşımına göre bu taksonlar *I. cappadocica* subsp. *subradiata* var. *gudrunensis* taksonu olarak değerlendirilmelidir. Ancak Brassibase (2026)'e göre meyve şeklinde ve büyüklüğündeki bu farklılığın varyete seviyesinde bir türaltı kategorisine gerek duyulacak seviyede olmadığı belirtilmiş ve bu takson sadece alttür seviyesinde *I. cappadocica* subsp. *subradiata* şeklinde değerlendirilmiştir.

*I. cappadocica* subsp. *macrocarpa* (Jaub. & Spach) P.H. Davis taksonu yine Davis (1965) tarafından *I. platycarpa* var. *macrocarpa* Jaub. & Spach taksonunun transferi ile bilim dünyasına tanıtılmıştır. Ancak Davis (1965) bu taksonun da diğer taksonlarda olduğu gibi ara formlarının olabildiğini belitrmiş ve bu taksonun *I. cappadocica* subsp. *besseri* ve *I. cappadocica* subsp. *subradiata* taksonları arasında bir forma sahip olduğunu belirtmiştir.

Tek bir lokaliteden kaydı bilinen Türkiye'ye endemik bir takson olan *I. cappadocica* subsp. *nurhakensis* Davis taksonu dar kanat yapısı ve kama şeklinde meyvesi ile diğer taksonlardan kolaylıkla ayrılmaktadır (Davis, 1965). Ancak Davis (1965) bu taksonun kama şekilli meyve yapısı dışında ki bütün karakterlerinin Kahramanmaraş ve Niğde çevresinde dağılım gösteren *I. cappadocica* subsp. *subradiata* taksonuna benzediğini belirtmiştir. Diğer karakterlerde ki benzerliğin fazlalığı Davis (1965)'in bu taksonu farklı bir tür olarak ele almasını engellemiş *I. cappadocica* subsp. *nurhakensis* taksonu şeklinde bir kategoride incelemesine neden olmuştur. Sonuç olarak Davis (1965) bu tür kompleksinin, meyve yapısındaki varyasyonları da göz önünde bulundurarak, Türkiye'de beş alttür ve iki varyete ile temsil edildiğini belirtmiştir. Ancak Davis (1965) *I. cappadocica* subsp. *besseri* taksonunu farklı bir takson olarak ele almamış fakat Türkiye'den kaydını bilmediği için bu taksona Türkiye Florası'nda yer vermemiştir. Bu kapsamda Davis (1965)'in konseptine göre kompleks ülkemizde altı alttür ve iki varyete ile temsil edilmektedir. Mutlu (2012)'da Brasibase (2021)'in yaklaşımı gibi bu kompleksinin varyete kategorisinde temsil edilecek seviyede bir taksona sahip olmadığını belirtmiş ve kompleksin Türkiye'de yedi alttür ile temsil edildiğini belirtmiştir.

Farklı araştırmacılar tarafından *I. cappadocica* tür kompleksinin takson sayısının farklı olarak kabul edilmesinin yanı sıra kompleks içerisinde taksonomik kategorilerin belirlenmesinde de problemler olduğu görülmektedir. Davis (1965)'in Candolle (1821), Boissier (1867), Trautv (1845) gibi farklı araştırmacıların farklı türler olarak ele aldığı türleri tek bir tür altında alttür ve varyete kategorisinde ele alması; Mutlu (2012)'ve Brasibase (2021)'in bu kompleksin varyete kategorisinde temsil edilecek seviyede bir taksona sahip

olmadığını belirtmesi; cinsin ve tür kompleksinin sınıflandırmasında sıklıkla kullanılan karakterlerde ki varyasyonun varlığı grubun tür sınırlarının tekrar çizilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Varyasyon gösteren morfolojik karakterlerin yanı sıra popülasyon ve birey bazında elde edilecek moleküler verilerin farklı yaklaşımlar kullanılarak değerlendirilmesi ile grubun takson sayısındaki problemlerinin yanı sıra taksonomik kategoride ki problemleri de bu çalışma ile giderilmeye çalışılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

### 2.1. Arazi Çalışması ve Örneklem Bilgisi

Çalışma kapsamında incelenen türler 2019-2020 yılları arasında gerçekleştirilen arazi çalışmaları ile toplanmıştır. Arazi çalışmaları gerçekleştirilmeden önce incelenecek türlerin yayılış alanları ilgili literatürlerden tespit edilmiştir. Literatür çalışmalarının yanı sıra incelenecek örneklerin literatürde bulunmayan farklı dağılımlarının tespiti; ilgili türlerin habitat tercihleri ve fenolojisinin tespit edilebilmesi için Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu (ANK), Gazi Üniversitesi Herbaryumu (GAZI), Hacettepe Üniversitesi Herbaryumu (HUB), Kew Herbaryumu (K) ve Edinburgh Herbaryumu (E) doğrudan ziyaret edilmiş ve örnekler hakkında bilgi edinilmiştir.

### 2.2. Morfolojik / Klasik Taksonomik Çalışmalar

Arazi çalışması neticesinde farklı fenolojik dönemlerde (çiçeklenme dönemi, olgun meyveli dönem ve tohum dönemi) toplanan örnekler ilgili literatürlerdeki (Davis, 1965; Candolle, 1821; Boissier, 1867; Trautv, 1845 vd.) teşhis anahtarları ve betimler esas alınarak teşhis edilmiştir. Yine belirtilen literatürlerdeki (Davis, 1965; Candolle, 1821; Boissier, 1867; Trautv, 1845 vd.) ayırt edici (diagnostik) karakterler (taban/gövde yaprağı şekli; tüylülük durumu; taban yaprağının gövdeye bağlanma şekli (kulakçık varlığı/yokluğu ve şekli); meyve en/boy oranı; şekli; tüy durumu; kanat yapısı vb.) ölçülerek morfometrik analizler için veri seti oluşturulmuştur.

Ölçümler Leica EZ4 stereomikroskop kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ayırt edici karakterlere dayalı oluşturulan veri seti PAST (Paleontological Statistics Software Package For Education and Data Analysis) yazılımı (Hammer vd. 2001) kullanılarak temel bileşen analizi (TBA; PCA: Principal component analysis)'ne tabi tutulmuş ve işlevsel taksonomik birimler (İTB veya OTU: operational taxonomic unit)'in benzerlik ve farklılıkları tespit edilmiştir.

### 2.3. Tohum Mikro/Makro Morfolojisi

Olgun tohum örneklerinin özellikleri (en; boy; renk ve diğer mikromorfolojik özellikler gibi) Leica EZ4 stereo mikroskop yardımıyla belirlenmiştir. Her takson için en az 20 farklı tohum örneği ZEISS SteREO Discovery.V12 stereo mikroskop yardımıyla ölçülmüş (en ve boy uzunlukları) ve elde edilen veriler

diğer ayırt edici karakterlere dayalı oluşturulan veri seti ile birleştirilmiş ve temel bileşen analizi (TBA; PCA: Principal component analysis)'ne tabi tutulmuştur.

SEM analizleri için tohumlar stabların üzerine yerleştirilmiş ve altınla kaplanan tohum örneklerinin mikromorfolojik (genel tohum yüzeyi anatomisi; antiklinal ve periklinal hücreduvarı özellikleri gibi) özellikleri tespit edilmiştir. Tohumların mikromorfolojik karakterlerinin belirlenmesinde Moazzeni vd. (2007) ve Kasem vd. (2011)'nin terminolojileri kullanılmıştır.

### 2.4. DNA Analizi

Saha çalışmalarından elde edilerek silika jelde muhafaza edilen taze yaprak dokuları ile herbaryum örneklerinden sağlanan kurutulmuş materyaller, moleküler analizlere hazırlanmıştır. Çekirdek DNA'sına ait ITS (ITS1, 5.8S rRNA, ITS2) ile kloroplast DNA'sına ait *trnL* (UAA) geni ve *trnL-F* ara (spacer) bölgelerinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemiyle çoğaltılması hedeflenmiştir. Bu doğrultuda, toplam genomik DNA izolasyonu öncesinde hücresel bütünlüğü bozmak amacıyla örneklere sıvı azot ortamında mekanik homojenizasyon uygulanmıştır. Bu işlem kapsamında, yaklaşık 20 mg kuru yaprak dokusu steril havanda sıvı azot ilavesiyle toz haline getirilmiş ve 2 mL'lik mikrosantrifüj tüplerine aktarılmıştır.

Genomik DNA ekstraksiyonu, ticari "QIAGEN DNeasy Plant Mini Kit" standardı uyarınca gerçekleştirilmiştir.

### 2.5. Çekirdek ve Kloroplast Gen Bölgelerinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile Amplifikasyonu

Hedeflenen çekirdek ve plastit genom dizilerinin çoğaltılmasında Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) tekniğinden yararlanılmıştır. Reaksiyon sürecinde, kalıp DNA üzerindeki ilgili bölgelere özgül olarak bağlanan tek zincirli oligonükleotit primerler kullanılmıştır. Ön çalışmalar Brassicaceae familyası taksonlarında bu primerlerin yüksek özgüllükle çalıştığını gösterdiğinden, mevcut primer dizilerinde herhangi bir modifikasyona gidilmemiş ve yeni primer tasarımına ihtiyaç duyulmamıştır. Araştırmada kullanılan primerlere ait sekans bilgileri ve literatür referansları Tablo 1'de sunulmuştur.

Amplifikasyon reaksiyonlarında; dNTP karışımı, $MgCl_2$ ve *Taq* DNA Polimeraz enzimini uygun tampon koşullarında içeren hazır reaksiyon karışımı (Thermo Scientific 2X PCR Master Mix) tercih edilmiştir.

Hazırlanan reaksiyon karışımları termal döngü (Thermal Cycler) cihazına yerleştirilerek, hedeflenen gen bölgesine özgü optimizasyon protokollerine (Warwick vd., 2004; Ansell vd., 2007) göre amplifiye edilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Amplifikasyon İşlemlerinde Kullanılan Primer Dizileri ve Literatür Referansları

| Hedef DNA Bölgesi | Primer Adı | Nükleotit Dizisi (5' → 3') | Referans |
|---|---|---|---|
| **nrDNA (ITS)** | ITS1 | TCCGTAGGTGAACCTGCGG | White vd. (1990) |
| **nrDNA (ITS)** | ITS4 | TCCTCCGCTTATTGATATGC | White vd. (1990) |
| **cpDNA (*trnL-F*)** | trnL-F (c) | CGAAATCGGTAGACGCTACG | Taberlet vd. (1991) |
| **cpDNA (*trnL-F*)** | trnL-F (f) | ATTTGAACTGGTGACACGAG | Taberlet vd. (1991) |

### 2.6. PZR Ürünlerinin Agaroz Jelde Kontrolü, İki Yönlü Dizilenmesi ve Dizi Hizalaması

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılan hedef nükleotid dizilerinin büyüklük ve özgüllük açısından doğrulanması, dizileme aşamasından önce agaroz jel elektroforezi yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Çoğaltılan amplikonların baz büyüklükleri, eş zamanlı yürütülen referans DNA merdiveni (DNA ladder) ile karşılaştırılarak teyit edilmiştir.

Dizileme reaksiyonları, PCR aşamasında kullanılan ileri (forward) ve geri (reverse) primer çiftleri ile her iki yönde (çift taraflı) gerçekleştirilmiştir. Dizileme sürecinin ardından elde edilen kromatogramlar ve nükleotid verileri CodonCode Aligner (v.3.5.6) yazılımı ile incelenerek ham okumalar görsel olarak kontrol edilmiş ve konsensüs diziler oluşturulmuştur. FASTA formatında dışa aktarılan bu konsensüs diziler; tür içi, türler arası, popülasyon içi ve popülasyonlar arası düzeyde çoklu dizi hizalamalarına (MSA) tabi tutulmuştur. Hizalama süreçleri MEGA 5 (Tamura vd., 2011) yazılımına entegre edilen

MUSCLE algoritması (Edgar, 2004) kullanılarak yürütülmüş ve manuel düzeltmelerle nihai dizi matrisleri elde edilmiştir.

### 2.7. Tür Sınırlandırma (Species Delimitation) ve Filogenetik Analizler

Veri setlerinden hareketle tür sınırlarını belirlemek ve incelenen gen bölgelerinin kaç farklı taksonomik birimi temsil ettiğini ortaya koymak amacıyla hem ağaçtan bağımsız hem de ağaca dayalı biyoinformatik yaklaşımlar uygulanmıştır. Bu kapsamda, ağaçtan bağımsız yöntem olarak İstatistiksel Parsimoni Şebeke (Statistical Parsimony Network) (Clement vd., 2000), ağaca dayalı yöntem olarak ise Genel Karma Yule Koalesent Modeli (Generalized Mixed Yule Coalescent, GMYC) (Fujisawa ve Barraclough, 2013) tercih edilmiştir.

İstatistiksel parsimoni şebeke (TCS) analizleri TCS v.1.21 (Clement vd., 2000) yazılımında yürütülmüş; %90–99 arasında değişen cut-off eşik değerlerinde haplotip ağları kurgulanarak İşlevsel Taksonomik Birimler (İTB / OTU: Operational Taxonomic Unit) tespit edilmiştir.

GMYC modelinde tür sınırlandırması, köklendirilmiş bir ağaç topolojisinde gruba özgü atasallık derecesinin ölçülmesine dayandığından, ağaca dayalı analizler öncesinde Bayesiyan çıkarımsal gen ağaçları kurgulanmıştır. Bayesiyan ve Maksimum Olasılık (ML) analizlerinde kullanılacak en uygun nükleotid sübititüsyon modelleri, Akaike Bilgi Kriteri (AIC) ve Bayesiyan Bilgi Kriteri (BIC) doğrultusunda jModelTest v.0.1.1 (Posada, 2008) ve PartitionFinder (Lanfear vd., 2012) yazılımlarıyla belirlenmiştir.

Çalışmada tür sınırlandırmasında kullanılan ultrametrik ağaçların yanı sıra, taksonlar arası filogenetik akrabalık ilişkilerini ortaya koymak amacıyla Bayesiyan Çıkarım (BI) ve Maksimum Olasılık (Maximum Likelihood, ML) yöntemleri uygulanmıştır:

- Bayesiyan Çıkarım Analizleri: MrBayes v.3.2 (Ronquist vd., 2012) programında, belirlenen evrimsel model (GTR + G) altında gerçekleştirilmiştir. Analizler, her biri 4 zincirden oluşan iki bağımsız Metropolis-Coupled Markov Chain Monte Carlo çalıştırılması halinde 10 milyon jenerasyon boyunca sürdürülmüş ve her 1000 jenerasyonda bir ağaç örneklemesi yapılmıştır. Elde edilen 10.000 gen ağacının konvergens ve olasılık parametreleri Tracer v.1.5 (Rambaut ve Drummond, 2007) yazılımıyla denetlenmiş, örneklenen ağaçların ilk %25'lik kısmı "burn-in" olarak elenmiştir. Kalan ağaçlardan Çoğunluk Kuralı Konsensüs Ağacı (Majority-Rule Consensus Tree) türetilmiş ve dalların ardıl olasılık (Posterior Probability) değerleri ağaç topolojisi üzerinde gösterilmiştir.

- Maksimum Olasılık (ML) Analizleri: raxmlGUI v.0.95 (Silvestro ve Michalak, 2012) grafik arayüzü ve RAxML v.7.2.8 (Stamatakis vd., 2008) yazılımı kullanılarak yürütülmüştür. GTR + G sübititüsyon modeli altında "rapid bootstrap" algoritması seçilmiş, 10.000 bootstrap replikasyonu ile topolojik güvenilirlik değerlendirilmiştir.

GMYC modeli kapsamındaki tür sınırlandırma uygulamaları için Bayesiyan analizleriyle elde edilen ultrametrik ağaçlar R istatistiksel analiz ortamında çalışan SPLITS paketine (Ezard vd., 2009) aktarılmıştır. Takson sınırları, GMYC modeli uyarınca tek ve çok eşikli (single and multiple threshold) yaklaşımlarla (Fujisawa ve Barraclough, 2013) değerlendirilmiştir.

Toplanan tüm filogenetik gen ağaçları ve tür sınırlandırma topolojileri FigTree v.1.4.2 (Rambaut, 2014) yazılımı vasıtasıyla görselleştirilip düzenlenmiş; elde edilen bootstrap destek değerleri ile ardıl olasılık oranları nihai ağaçlar üzerine işlenmiştir.

### 2.8. Genetik Çeşitlilik ve Popülasyon Genetiği

*Isatis cappadocica* tür kompleksine ait üyelerin ve bu taksonların farklı popülasyonlarına ait genetik çeşitlilik hesaplamaları DnaSP (Librado ve Rozas, 2009) programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Genetik çeşitlilik ve popülasyon genetiği çalışmalarına başlamadan önce aynı türün farklı lokalitelerinden toplanan bireyler coğrafik yakınlıkları göz önünde bulundurularak daha büyük popülasyon gruplarına dönüştürülmüştür.

Türlere ve popülasyon gruplarına ait Nükleotid çeşitliliği ($\pi$), değişken bölge sayısı (DB), özgün haplotip sayısı (HS), haplotip çeşitliliği (HÇ) ayrı ayrı hesaplanmıştır. Popülasyonlar arasında ki farklılaşmaya neden olan evrimsel mekanizmaların hangileri olabileceğini ve nükleotid çeşitliliğinin nötraliteden uzaklaşıp uzaklaşmadığını test etmek için Tajima'nın D (1989) ve Fu'nun Fs değerleri (1997) DnaSP (Librado ve Rozas, 2009) programı kullanılarak her iki veri seti için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

### 2.9. Ekolojik Tür Kavramı Çalışmaları

Ekolojik tür kavramı test etmek için Worldclim (http://www.worldclim.org.)'den elde edilen 19 biyoiklimsel (BIO1 = Yıllık Ortalama Sıcaklık; BIO2 = Ortalama Günlük Sıcaklık Aralığı; BIO3 = İzotermallik; BIO4 = Mevsimsel Sıcaklık; BIO5 = En Sıcak Ayın Maksimum Sıcaklığı; BIO6 = En Soğuk Ayın Minimum Sıcaklığı; BIO7 = Yıllık Sıcaklık Aralığı; BIO8 = En Yağışlı Üç Ayın Ortalama Sıcaklığı; BIO9 = En Kurak Üç Ayın Ortalama Sıcaklığı; BIO10 = En Sıcak Üç Ayın Ortalama Sıcaklığı; BIO11 = En Soğuk Üç Ayın Ortalama Sıcaklığı; BIO12 = Yıllık Yağış; BIO13 = En Yağışlı Ayın Yağış Miktarı; BIO14 = En Kurak Ayın Yağış Miktarı; BIO15 = Mevsimsel Yağış; BIO16 = En yağışlı Üç Ayın Yağış Miktarı; BIO17 = En Kurak Üç Ayın Yağış

Miktarı; BIO18 = En Sıcak Üç Ayın Yağış Miktarı; BIO19 = En Soğuk Üç Ayın Yağış Miktarı) değişken kullanılmıştır.

Tüm değişkenler Worldclim (http://www.worldclim.org.)'den 30 saniyelik çözünürlükte indirilmiş ve ilgili taksonların lokalitelerine ait biyo-iklimsel veriler DIVA-GIS 7.5.0 (http://www.diva-gis) programı kullanılarak tespit edilmiştir. Her bir lokalite için DIVA-GIS'ten elde edilen biyo-iklimsel veriler PAST yazılımı (Hammer vd. 2001) kullanılarak temel bileşen analizi (TBA; PCA: Principal component analysis)'ne tabi tutulmuştur.

## BULGULAR

### 3.1. Arazi Çalışması ve Örneklem Bilgisi

Proje çalışması kapsamında Türkiye'de doğal olarak yetişen *Isatis cappadocica* tür kompleksine ait üyelerin toplanması için, 2019-2020 yılları arasında, tarafımızca 20 farklı lokaliteye arazi çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Arazi çalışmaları ile toplanan taksonların yanı sıra herbaryumlardan temin edilen örneklerde araştırmaya dâhil edilmiştir. Çalışma kapsamında incelenen taksonlar:

***Isatis cappadocica* subsp. *cappadocica* Desv.: Azerbaycan**, 70 km. South of Alireza-Abad c. 16 km. N of Qareh Aghaj, Steep loose rocky slopes, 500-550 m., 23 May. 1971, *Jennifer Lamond 321,* (E!); Kaleibar protected region below veinagh, rocky slopes, 500-900 m., 15.5.1975, *Wendelbo &Assadi,* (E!); Zanjan-Bijar,10 km. after Halab,Marjine of fields, soil slopes, 1420 m., 31.05.1974, *Wendelbo, Shirdelpur, Assadi 11892,* (E!); **İran,** Tehran, Kechme Tolchal, Yatch-Keleb Shaliren, 2000-2500 m., 2.07.1973, *Terme et Zater 30617* (E!); **Türkiye, A4, Ankara,** Kızılcahamam, Soğuksu Milli Parkı, Yanık Sırtı, Taşlı Yerler, 1250-1300 m., 12.5.1990, *Ö. Eyüboğlu 1339*, (GAZI!); Kızılcahamam Soğuksu Milli Parkı Girişi Yol Kenarları, 1000 m., 14.05.2018, *K.Ozgisi1025* (OUFE) **Çankırı**, Yapraklı Dağ, 21.6.1990, *Y Akman 15237*, (ANK!); **A6, Sivas**, Yıldızeli, çakmakçı Geçidi Çevresi, 1720 m., Bozkır, 30.7.1996, *Ali A. Dönmez 5341*, (HUB!) **A7, Gümüşhane,** Szanschak, Wang: im montosis, *Sintenis 55996* (E!); Alucra Üstü, Karagöl Dağı, 2000-2200 m., 20.06.2019, *K.Ozgisi1115* (OUFE) **A8 Erzurum**, Norman, güney Mevkii, Bayır,1700-2200 m.,27.5.1984, *Ş. Yıldırımlı 6255*, (GAZI!); Oltu, Gökçedere Köyü, Ramlı Yayla berisi, *P. slyvestris* orman açıklığı, Güney Yamaç, 2050-2100 m., 29.5.1984, *Ş Yıldırımlı 6319*, (HUB!) **B6, Sivas**, Şarkışla-Çemerek Yolu, Çemerek'e 10 km. kala, sağ sahil, c. 1300 m., Jips, 7.6.1980, *T. Ekim 4958*, (ANK!) **B9, Van**, Bahçesaray, Karabet Geçidi, Yol Kenarı, 2300 m, 20.07.2002, *M. Koyuncu & N. Adıgüzel 4359*, (E!); Land to the N. of Van Kale, just W of the city of Van 1700 m., 18 July 1978, *R. M. Nesbitt 1200,* (GAZI!); Van-Erçek 15. Km, kayalık yamaçlar, 1750 m., 30.05.1993, *Y. ALTAN 4824*, (GAZI!); C4, Konya, Ermenek, Göktepe kasabası, Koçaşlı Köyü, Çamseki Dağı, Kuzey yamaç, hareketli kayalık, 1500-1900 m., 16.5.1985, *H. Sümbül 3267*, (HUB!)

***Isatis cappadocica* Desv. subsp. *steveniana* (Trautv.) P. H. Davis: Azerbaycan,** Qoutur to Khvoy , a few km from Qoutur, steep rocky slopes, c. 1950 m.,10 June 1971, *Jennifer Lamond 4005,* (E!); **İran**, Persia borealis in valle Scheheristanck montium Elburs, c. 2200m., 1.6.1902, *J. et A. Bornmüller 6292*, (E!); **Türkiye, A9, Kars**, 7 km from Karakurt to Sarıkamış, sandy slopes in *Artemisia* steppe, 1780 m., 14 July 1966, *Davis 46477*, (E!); **B7, Tunceli**, Munzur Da., above Ovacik, 2400 m, 16.7.1957, *Davis 31205*, (E!); **B8 Erzurum;** Pasinler to Horasan, 1650 m, 12.6.1957, *Davis 29392*, (E!); Tortum, Norman Çıkışı, 7 km., Dardaganuk Mevkii, 1600 m., 26.5.1984, *Ş. Yıldırımlı 6228*, (GAZI!); Tortum Şelalesi Çevresi, 750-950 m., 01.06.1984, *Ş. Yıldırımlı 6390*, (GAZI!) **B9, Van**, Çatak, Çatak Yolu, 2 km. N. of Micingersuyu river, Eroded shale hills, 1900 m., 25 July 1954, *Davis 23237 & O. Pounin,* (E!); N. Side of Erek Dağ, above Değirmenköy, Rocky igneous slopes, 2100-2250 m., 6 June 1966, *Davis 44463,* (E!); 17 km from Özalp to Van, N. slopes in steppe, 2100 m., 5 June 1966, (E!); 8 km. from Van to Gürpınar, Steppe, 9 June 1966, *Davis 44726*, (E!); **C10, Hakkari,** Bajirge, dry stony slopes, 1700-1800 m., 18 June 1966, Davis 45283, (E!)

***Isatis cappadocica* subsp. *subradiata* var. *subradiata* (Rupr.) P.H. Davis**: **İran**, Tehran, Karadj Valley, Kanderan, 2550-3000 m., 15.7.1972, *Terme 30630*, (E!); Elburz Mts. S. of Kandevan Pass, Open extremly steep, N. facing slope in stony clay, 2440 m., 22 June 1966, *Coll. J. C. Archibald 2331*, (E!) **Türkiye, B9**, Van, 5 km N of Çatak, River Bank, 1750 m, 25 July 1954, *Davis 23268,* (E!); 5 km. W. of Yüksekova, upland plain, gravel deposits; steep slopes of road cutting, sparse intermittent cover of roadside weeds, 1850 m., 25 June 1976, *A.R. Mitchell C. M. &W. 2847*, (E!); Mollakasım Köyü, kültür tarlaları, (*Triticum* sp. içerisi), 1750 m., 25.7.1993, *Y.ALTAN 5403*, (GAZI!); **C3, Isparta**, Eğridir, Yaka Köyü, Kapız Dere Üstü, P. nigra & J. exelsa orman kenarı alanı, kayalık yer, 1300-1500 m., 25.5.1985, *Ş. Yıldırımlı 8027-6*, (GAZI!); **Antalya,** Elmalı, Çığlıkara sedir ormanı, misafirhane önündeki don çukurunun kuzey kenarı, c. 1760 m., Kalker, 4.7.1974, *E. Yurdakul*, (ANK!); Kızlarsivrisi aşağısı orman açıklıkları, 21.5.2019, *K.Ozgisi1215* (OUFE) **C5, Adana**, Karsantı, Eğni Bölgesi, Tahtalı serisi, Ağaçlama sahası, C. 1150 m., Serpantin, 24.6.1973, *E Yurdakulol 26B*, (ANK!)

***Isatis cappadocica* subsp. *subradiata* var. *gudrunensis* (Boiss.) P.H. Davis: Irak,** distr. Erbil, Mons Helgurd ad confines Persiae, ca. 36º40' N, 44º50' E, in valle supra pagum Nowada, ca. 2000-2600 m., 10-14.8.1957, *K. H. Rechinger,* (E!); **İran**, Elburz Mts. N. of Kandevan Pass, in very stony dry clays ot volcanic scree open positions, 3110 m., 25 June 1966, *J. C. Archibald 2483*, (E!); Bakhtiari country, Kuhreng, 2250 m., 1.6.1960, 32º27' N, 50º07' E, *Per Wendelbo 1724*, (E!); **Türkiye, B6, Sivas,** Gemerek, Karababa Dağı, Karasivri Tepenin doğu yamaçları, 39º28'23.4" K, 36º06'30.7" D, 1900-2000 m., *Festuca-Astragalus* stepi, 20.V.2007, *B. Özüdoğru 1111*, (HUB!); Şarkışla, Diğnendim Tepe,

39º33'49" K, 36º09'22" D, 1600-1900 m., P. slyvestris orman açıklığı, 16.VII.2008, *B. Özüdoğru 2181*, (HUB!); **C9, Hakkari,** Elkiyayla, Da., above pass between Marunis and Beytüşşebap, Rocky limestone slopes, 2400-2550 m., 21 June 1966, *Davis 45296*, (E!); **C10, Hakkari**, 26 km. from Yüksekova to Şemdinli, Rocky slopes, 2000 m., 15 June 1966, *Davis 45121*, (E!); Sat Dağı between Varagöz and Sat Gölü, rocky igneous slopes, 2300- 2500 m., 28 June 1966, *Davis 45515*, (E!); Bajirge, Dry stony slopes, 1700- 1800 m., 18 June 1966, *Davis 45264*, (E!)

***Isatis cappadocica* subsp. *nurihakensis* P.H. Davis: Türkiye, B6/C6, Kahramanmaraş,** Elbistan, Nurhak, Nurhak dağı, Hocaseki mevkii, 2380, 2400 m., 22.6.1982, *H. Mısırdalı*, (E!); Nurihak Dağ-Elbistan, on steep limestone rocks, c. 2500 m., 17 June 1960, *Coll. Stainton & Henderson 5640*, (Holo, E!), Nurhak Dağı, Karadede Yaylası Yukarısı, 2300 m., 19.07.2020, *K.Ozgisi1410* (OUFE)

***Isatis cappadocica* subsp. *macrocarpa* (Jaub. & Spach) P.H. Davis: İran,** Fars, Ardekam, Kakan Montis, 26.5.1969, *Terme et Tjadjar 20144,* (E!); **Türkiye, A8, Erzurum,** Erzurum-İspir karayolu, 50 km., Eğerti Köyü, Kelkaya Mevkii, 2000-2200 m., step, 19.VII.1990, *Aytaç& Duman A3168*, (GAZI!); Dumlu Dağları, 1800 m., step-kaya, *Özçelik 6187*, (GAZI!); **B6, Sivas,** Gemerek, Karababa Dağı, Ağsuyun dere, 39º28'59.8" K, 36º05'41.9" D, 1800 m., kurumuş dere yatağı, kayalıklar 9.VI.2007, *B. Özüdoğru 1252*, (HUB!); **C6, Kahramanmaraş,** Çağlayancerit, Öksüz Dağı, 1100-1250 m., 4.VII.1991, Hareketli Çağıllık, *H. Duman & Z. Aytaç 1991*, (GAZI !); Öksüz Dağı, 1400-1500 m., 14.VI.1987, Hareketli Çakıllı Yamaçlar, *H. Duman 1988*, (GAZI!); Çağlayancerit, Öksüz Dağı, Akdut Mevkii, 1100-1250 m., 4.7.1991, hareketli, çakıllı kuzey yamaçlar, *H. Duman & Z. Aytaç 3905*, (HUB!); Çağlayancerit, Öksüz Dağı, Kuzey Yamaç, Kayalık Alanlar, 1200 m., 20.07.2020, *K.Ozgisi1416* (OUFE)

***Isatis cappadocica* subsp. *alyssifolia* (Boiss.) P.H. Davis: İran,** between Sanandaj and Arez road to Dezh Shahpur (Marivan), roadside below Arez, c. 2000 m., 5 July 1971, Jennifer Lamond 4507, (E!); **Türkiye, B7, Erzincan**, Keşiş Dağ, above Cimin, Rocky igneous slopes, 2500-2600 m., 26.7.1957, *Davis 31671* (E!); foot of Keşiş Dağ, above Cimin, rocky igneous places, 26.7.1957, *Davis 316698* (E!); Keşiş Dağı, 21.07.2019, *K.Ozgisi1275* (OUFE); Çayırlı, Spikör Geçidi, 21.07.2019, *K.Ozgisi1250* (OUFE); **C2, Antalya**, Elmalı, Göltarla Güneyi, 1100-1350 m., 13.VII.1993, *Cedrus libani* açıklığı, çağıllık, *H. Duman & F. Karavelioğulları 5139*, (GAZI!); **C2/3, Antalya**, in rupestribus montis Ballouklardan Lyciae, 26 May. 1860, *Bourgeau* (Iso. E!); **C3, Isparta**, eğridir, kapuzda, Yaka Köyü'nün 2 km. güneyi, derin kalker vadisi, *P nigra & J. excelsa* karışık ormanı, c. 1800 m., 20.V.1973, *H Peşmen 3520, Pamukçuoğlu & Erik,* (ANK!); **C4, Konya**, Taşkent, Dere Boyunca, Kulakbendi-Ditren-Aktaş-Kireç

Ocağı-Eşenin Suyu-Sugözü-Ekşi elma yaylası mevkileri, *Abies-Cedrus* ormanı , biraz sitep, 1500-1750 m., 22.7.1985, *Ş Yıldırımlı 8482*, (HUB!); Taşkent, Aktaş Yaylası, *Abies* orman açıklığı, 1600 m., 10.07.2019, *K.Ozgisi1225* (OUFE)

***Isatis cappadocica* subsp. *besseri* (Trautv.) Hedge & Lamond: Türkiye, C10, Hakkari,** 8 km. from Şemdinli to Yüksekova, Rocky limestone pass,1900 m., 16 June 1966, *Davis 44991*, (E!); 23 km. from Bejirge to Yüksekova, Shaley slopes, 2150 m., 18 June 1966, *Davis 45209*, (E!).

### 3.2. Morfolojik / Klasik Taksonomik Çalışmalar

*Isatis cappadocica* tür kompleksine ait taksonların benzerlik ve farklılıklarını tespit etmek için ayırt edici (diagnostik) karakterler (taban/gövde yaprağı şekli; tüylülük durumu; taban yaprağının gövdeye bağlanma şekli (kulakçık varlığı/yokluğu ve şekli); meyve en/boy oranı; şekli; tüy durumu; kanat yapısı vb.) her takson için birden fazla örnek kullanılarak tespit edilmiştir. Temel bileşen analizi (TBA; PCA: Principal component analysis) için farklı örneklerden toplamda 450 ölçüm gerçekleştirilmiş ve işlevsel taksonomik birimler (İTB veya OTU: operational taxonomic unit) bu ölçümler neticesinde elde edilen veri seti kullanılarak tespit edilmiştir.

Gerçekleştirilen morfolojik çalışmalar neticesinde *Isatis cappadocica* taksonlarının tamamının taban yapraklarının ters mızraksı (oblanceolate), ters yumurtamsı (obovate) olduğu tespit edilmiştir. Gelişimin erken dönemlerinde taksonların taban yaprakları ve gövdenin alt kısımlarının basit tüylü olduğu ancak gelişimin geç döneminde (özellikle meyve döneminde) bu tüylerin döküldüğü gerçekleştirilen arazi çalışmaları neticesinde tespit edilmiştir.

Bütün taksonların gövde yaprakları tüysüz ve mızraksı-yumurtamsı şekle sahip olmakla birlikte *I. cappadocica* subsp. *cappadocica* taksonu dışında diğer taksonların gövde yapraklarının tabanı yuvarlak kulakçık ile gövdeye bağlanmaktadır. *I. cappadocica* subsp. *cappadocica* taksonunun gövde yaprağı ise sivri kulakçıklı bir tabana sahiptir.

Meyve eni en küçük olan takson *I. cappadocica* subsp. *subradiata* var. *gudrunensis* (0.40 cm.) iken en geniş meyveye sahip olan takson *I. cappadocica* subsp. *alyssifolia* (1.81 cm.)'dır. Meyve boyu en küçük olan takson *I. cappadocica* subsp. *cappadocica* (0.83 cm.) iken en uzun meyveye sahip olan takson *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* (3.19 cm.) taksonudur.

Taksonların birçoğunda meyve yumurtamsı veya ters yumurtamsı olmakla birlikte *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* taksonunun meyvesi elips şeklindedir. Meyvelerin uç kısımları birçok taksonda yuvarlak olmakla birlikte *I. cappadocica* subsp. *besseri* taksonunun meyve ucu sivri (acute) şeklindedir. Bu durum (acute uçlu meyve yapısı) *I. cappadocica* subsp. *besseri* taksonunun yumurtamsı olan meyve şeklinin kalpsi meyve şekline benzemesine neden

olmaktadır. Kalpsi ve yumurtamsı meyve aynı popülasyonun farklı bireylerinde gözlemlendiği gibi aynı bireyin farklı çiçek durumlarında da görülmektedir.

Taban yaprakları ve gövdenin alt kısımlarında olduğu gibi gelişimin erken dönemlerinde taksonların meyveleri genellikle tüylü olmakla birlikte olgun meyvelerde tüyler dökülmektedir. Ancak *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* taksonunda olgunlaşan meyve de tüyler dökülmemektedir.

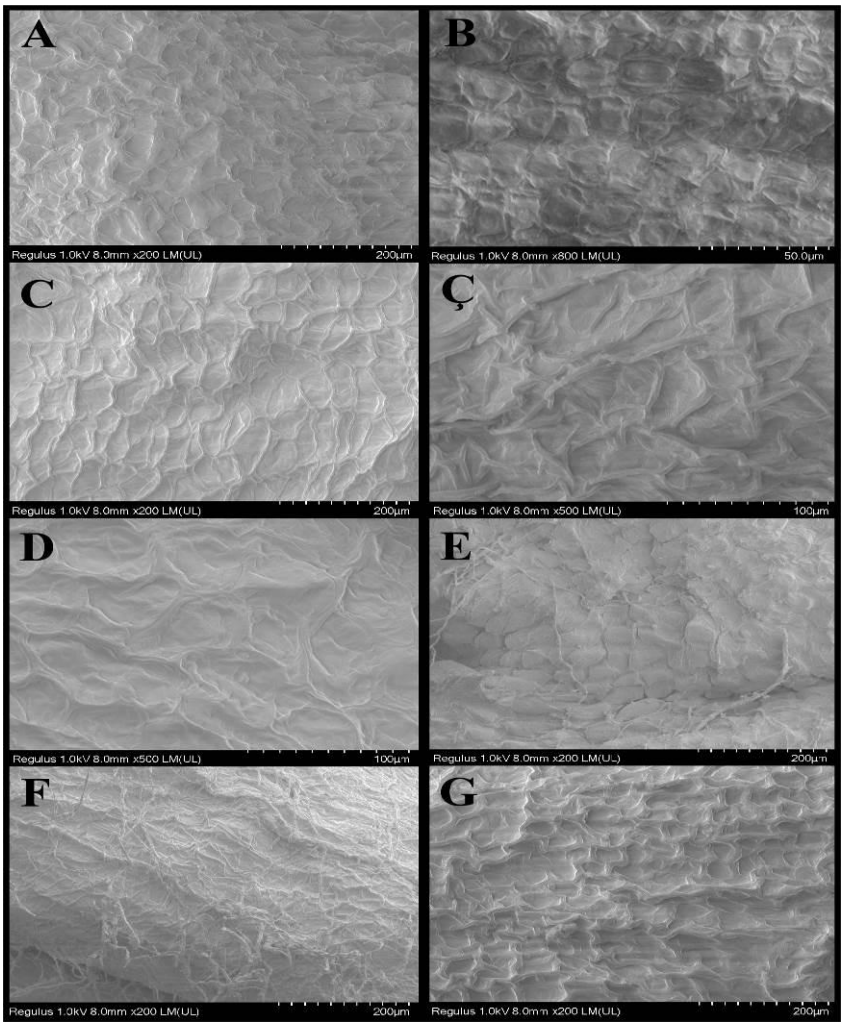
Meyve kanatları genellikle lokülus'dan daha geniş olmakla birlikte *I. cappadocica* subsp. *steveniana* ve *I. cappadocica* subsp. *macrocarpa* taksonları dışındaki taksonlarda genellikle düz kenarlı bir yapıya sahiptir. *I. cappadocica* subsp. *macrocarpa*'nın bazı örneklerinde kanat kenarı düz olmakla birlikte *I. cappadocica* subsp. *steveniana* taksonunun bütün popülasyonlarında belirgin ve yoğun dalgalı kanat yapısı mevcuttur (Şekil 1).

Taksonların tamamı yumurtamsı (oblong) tohuma sahip olmakla birlikte en küçük tohum (1.8-2.1 X 3.2-4.4 mm.) *I. cappadocica* subsp. *cappadocica* taksonunda iken en büyük tohum (2.2-2.8 X 3.4-5.7 mm.) *I. cappadocica* subsp. *macrocarpa* taksonundadır. Tohum yüzeyinin mikro-morfolojik özellikleri incelendiğinde tohumların reticulate – areolate yüzey şekline sahip olduğu görülmektedir (Şekil 2).

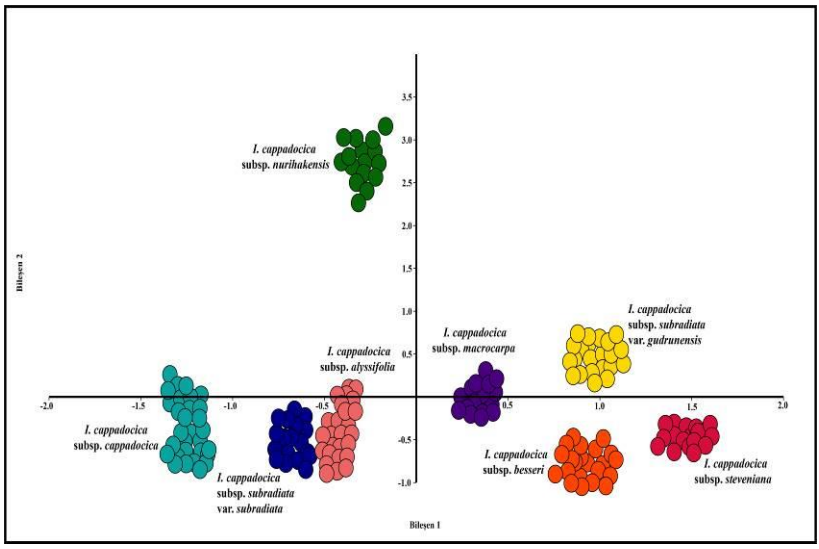
Temel bileşen analizi (TBA; PCA: Principal component analysis)'ne göre birinci bileşen taksonları birbirinden % 43.94 oranında ayırırken ikinci bileşen taksonları birbirinden % 20,26'lık bir oran ile ayırmaktadır. TBA analizi *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* taksonunu sahip olduğu eliptik ve tüylü meyve yapısıyla diğer taksonlardan ayrılmaktadır (Şekil 3). Diğer taksonlar meyve şekli ve tüylülük durumundan ziyade meyve büyüklüğüne göre birbirinden ayrılmaktadır. Ancak *I. cappadocica* subsp. *macrocarpa* ve *I. cappadocica* subsp. *steveniana* taksonları diğer taksonlardan sahip oldukları dalgalı kanat şekliyle ayrılmaktadır. Morfolojik olarak birbirlerine yakın olması beklenen *I. cappadocica* subsp. *subradiata* var. *subradiata* ve *I. cappadocica* subsp. *subradiata* var. *gudrunensis* taksonları TBA analizine göre birbirlerinden oldukça farklı noktalarda gruplanmıştır. Bileşenler incelendiğinde bu duruma yol açan temel etmenin *I. cappadocica* subsp. *subradiata* var. *subradiata*'nın daha yuvarlak meyveye sahip olması iken *I. cappadocica* subsp. *subradiata* var. *gudrunensis* taksonunun daha uzun ve yumurtamsı meyve yapısına sahip olmasıdır (Şekil 3).




**Şekil 1.** *Isatis cappadocica* tür kompleksi üyelerinin meyve morfolojileri **A).** subsp. *cappadocica* **B).** subsp. *alyssifolia* **C).** subsp. *macrocarpa* **Ç).** subsp. *steveniana* **D).** subsp. *subradiata* var. *gudrunensis* **E).** subsp. *subradiata* var. *subradiata* **F).** subsp. *nurihakensis* **G).** subsp. *besseri*




**Şekil 2.** *Isatis cappadocica* tür kompleksi üyelerinin tohum mikro-morfolojileri **A)**. subsp. *alyssifolia* **B).** subsp. *besseri* **C).** subsp. *cappadocica* **Ç)**. subsp. *subradiata* var. *gudrunensis* **D).** subsp. *macrocarpa* **E).** subsp. *nurihakensis* **F).** subsp. *steveniana* **G).** subsp. *subradiata* var. *subradiata*




**Şekli 3.** Morfolojik karakter ölçümüne dayalı Temel bileşen analizi (TBA; PCA: Principal component analysis) ve benzerlik ve farklılıklara dayalı elde edilen İşlevsel taksonomik birimler (İTB veya OTU: operational taxonomic unit).

### 3.3. Sekans Analizleri, Dizi Hizalama ve Tür Sınırlandırma (Species Delimitation) Bulguları

PZR ile çoğaltılan çekirdek nükleotid (nrDNA: ITS1, 5.8S rRNA, ITS2) ve kloroplast genomu (*trnL-F* ara bölgesi ve *trnL* geni) amplikonları sanger yöntemiyle sekanslanmıştır. *Isatis cappadocica* tür kompleksi taksonlarından elde edilen ham sekans kromatogramları (.abi formatında) CodonCode Aligner (CodonCode Corporation) yazılımı vasıtasıyla kontrol edilmiş ve ikili hizalamaları tamamlanmıştır.

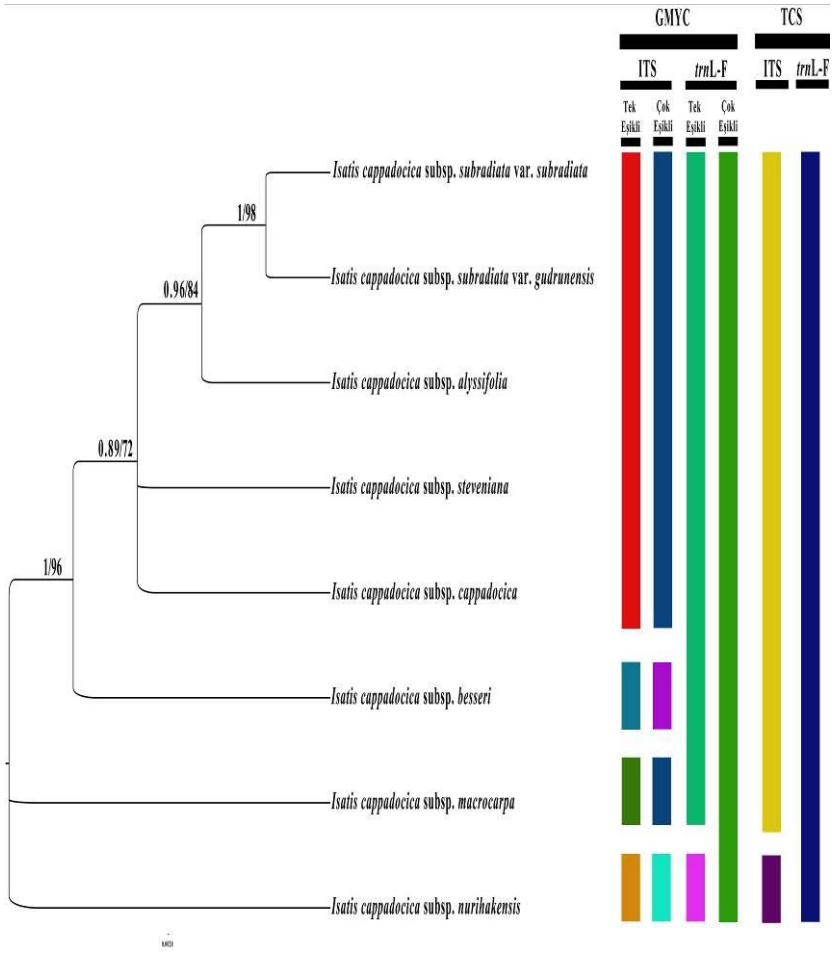
Çift yönlü doğrulanan diziler MEGA v.6 (Molecular Evolutionary Genetics Analysis) ortamına aktarılarak çoklu hizalama işlemine tabi tutulmuştur. Hizalama matrislerinin analizi sonucunda, çekirdek ITS bölgesinin toplam 618 bp uzunluğunda olduğu belirlenmiştir. Bu dizilerin 602 bp'lik kısmının korunan (conserved) bölge, 16 bp'lik kısmının değişken bölge olduğu ve değişken alanların 8 bp'lik kısmının istatistiksel olarak bilgilendirici (parsimony informative) karakter taşıdığı tespit edilmiştir. Plastit *trnL-F* bölgesinin ise 760 bp uzunlukta olduğu; bu uzunluğun 757 bp'lik kısmının korunan, 3 bp'lik kısmının değişken ve bu değişken alanların 2 bp'lik kısmının bilgilendirici karakter niteliğinde olduğu saptanmıştır.

Takson sınırlandırma (species delimitation) uygulamalarından önce ihtiyaç duyulan ultrametrik filogenetik ağaç topolojileri; BEAGLE kütüphanesiyle (Ayres vd., 2012) desteklenen BEAST v.1.10 (Suchard vd., 2018) yazılımında Bayesiyan çıkarım yöntemiyle kurgulanmıştır. Analiz öncesinde her iki gen

bölgesi (ITS ve *trnL-F*) için en uygun nükleotid sübstitüsyon modelleri Akaike Bilgi Kriteri (AIC) uyarınca MEGA v.5 (Tamura vd., 2011) programında test edilmiş ve hem çekirdek hem kloroplast veri seti için en ideal evrimsel model GTR + G olarak belirlenmiştir.

*I. cappadocica* tür kompleksi üyeleri üzerinde yürütülen farklı tür sınırlandırma yaklaşımlarının bulguları aşağıda özetlenmiştir:

- Çekirdek ITS Veri Seti GMYC Analizleri:
    - Tek Eşikli (Single Threshold) GMYC: Kompleksin dört farklı taksonomik birimden (OTU) oluştuğunu ortaya koymuştur. Bu modele göre *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis*, *I. cappadocica* subsp. *macrocarpa* ve *I. cappadocica* subsp. *besseri* bağımsız birer taksonomik birim olarak ayrışırken, kompleks bünyesindeki diğer tüm taksonlar tek bir grup altında toplanmıştır (Şekil 4).
    - Çok Eşikli (Multiple Threshold) GMYC: Kompleks bünyesinde üç ayrı taksonomik birim tanımlamıştır. Bu yaklaşımda *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* ve *I. cappadocica* subsp. *besseri* ayrı birer takson olarak ayrışmış, kalan taksonların tamamı ise tek bir taksonomik grup içerisinde değerlendirilmiştir (Şekil 4).
- Kloroplast *trnL-F* Veri Seti GMYC Analizleri:
    - Tek Eşikli GMYC**:** *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* alt türünü ayrı bir grup olarak sınırlandırırken, geriye kalan tüm taksonları tek bir taksonomik birim altında birleştirmiştir (Şekil 4).
    - Çok Eşikli GMYC: *I. cappadocica* tür kompleksi üyelerinin tamamının ayrışmayarak tek bir taksonomik birimi temsil ettiğini göstermiştir (Şekil 4).
- İstatistiksel Parsimoni Şebeke (TCS) Analizleri:
    - ITS Veri Seti: *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* taksonunu münferit bir birim olarak ayırmış, geriye kalan üyeleri tek bir grupta toplayarak kompleksi toplam iki taksonomik birim olarak yapılandırmıştır (Şekil 4).
    - *trnL-F* Veri Seti: Plastit veri seti uyarınca gerçekleştirilen TCS ağ analizi, kompleks üyelerinin tamamını ayrışmamış tek bir taksonomik birim olarak değerlendirmiştir (Şekil 4).




**Şekli 4.** Türkiye'de yetişen *I. cappadocica* tür kompleksi üyelerinin filogentik ilişkisini gösteren, ITS ve *trn*L-F veri setine dayalı ultrametrik filogenetik ağaç. Tek, Çok Eşikli GMYC ve TCS metotlarına dayalı tür sınırlandırma çalışmaları sonucu elde edilen aynı taksonomik birimler aynı renkli; farklı taksonomik birimler ise farklı renkli olacak şekilde ağaç üzerinde belirtilmiştir. Nodlardaki sayısal değerler sırasıyla ardıl olasılık (posterior probabilty) değerlerini ve bootstrap değerlerini belirtmektedir.

### 3.4. Genetik Çeşitlilik ve Popülasyon Genetiği

*Isatis cappadocica* tür kompleksi taksonlarının genetik çeşitlilik kalıplarını belirlemek amacıyla nrDNA (ITS) ve cpDNA (*trnL-F*) veri setleri bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Analizler öncesinde geniş coğrafi yayılışa sahip taksonlar, coğrafi yakınlıkları dikkate alınarak daha kapsamlı popülasyon grupları altında birleştirilmiştir. Her bir popülasyon grubu için değişken bölge sayısı (DB), özgün haplotip sayısı (HS), haplotip çeşitliliği (HÇ) ve nükleotid çeşitliliği ($\pi$) değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca, incelenen nükleotid dizilimlerindeki evrimsel süreçlerin nötral beklentiden sapma gösterip

göstermediğini test etmek amacıyla Tajima'nın *D* ve Fu'nun $F_S$ nötralite istatistikleri uygulanmıştır (Tajima, 1989; Fu, 1997).

Çekirdek ITS veri matrisi üzerinden yürütülen populasyon genetiği analizlerinde, en yüksek haplotip çeşitliliği HÇ = 0,81578 değeri ile *I. cappadocica* subsp. *cappadocica* taksonunda tespit edilmiştir. Bu taksonu HÇ = 0,71227 değeri ile *I. cappadocica* subsp. *besseri* izlemiştir. En düşük haplotip varyasyonu ise HÇ = 0,52380 ile *I. cappadocica* subsp. *alyssifolia* taksonunda kaydedilmiştir (Tablo 2).

Polimorfik alanların alel frekans dağılımını özetleyen Tajima'nın *D* testinde elde edilen negatif ve istatistiksel olarak anlamlı değerler, popülasyondaki nadir varyantların bolluğuna; dolayısıyla yakın dönemde gerçekleşen bir popülasyon genişlemesine (demografik büyüme) veya pozitif seçilime işaret eder. Buna karşın pozitif *D* değerleri, orta frekanstaki polimorfizmlerin fazlalığına dayanarak dengeleyici seçilime (balancing selection) veya belirgin bir popülasyon yapılanmasına (subdivision) vurgu yapmaktadır (Pybus ve Shapiro, 2009). *I. cappadocica* popülasyon grupları arasında gerçekleştirilen nötralite analizleri sonucunda, gerek Tajima'nın *D* gerekse Fu'nun $F_S$ parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir sapma gösteren gruba rastlanmamıştır (Tablo 2). Elde edilen bu bulgular, incelenen popülasyon gruplarının moleküler evrimsel süreçlerde nötral beklentiden uzaklaşmadığını ortaya koymaktadır.

**Tablo 2.** Çekirdek ITS Veri Setine Dayalı Genetik Çeşitlilik İndeksleri ve Nötralite Testi (Tajima'nın *D*'si, Fu'nun *Fs*'si) ait sonuçlar. N=toplam sekans sayısı; SU=sekans uzunluğu; DB= değişken bölge sayısı; HS=Haplotip sayısı; HÇ=Haplotip çeşitliliği; π=nükleotid çeşitliliği.

| **Tür** | **N** | **SU** | **DB** | **HS** | **HÇ** | **π** | **D** | **Fs** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***I. cappadocica* subsp. *cappadocica*** | 4 | 618 | 16 | 2 | 0.81578 | 0.0456 | 0.46853 | 0.13802 |
| İç Anadolu | 2 | 618 | 5 | 1 | 0.76910 | 0.00283 | 0.71254 | 1.32124 |
| Doğu Anadolu | 2 | 618 | 7 | 1 | 0.72333 | 0.00548 | 0.65831 | 1.06312 |
| ***I. cappadocica* Desv. subsp. *steveniana*** | 2 | 618 | 6 | 1 | 0.56386 | 0.00204 | 0.36500 | 0.05872 |
| ***I. cappadocica* subsp.** | 4 | 618 | 12 | 2 | 0.60527 | 0.03290 | 0.71463 | 0.67723 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***subradiata* var. *subradiata*** | | | | | | | | |
| Akdeniz | 2 | 618 | 4 | 1 | 0.41587 | 0.08275 | 0.24897 | 0.04762 |
| Doğu Anadolu | 2 | 618 | 2 | 1 | 0.64230 | 0.05383 | 0.46010 | 0.57044 |
| ***I. cappadocica* subsp. *subradiata* var. *gudrunensis*** | 2 | 618 | 3 | 1 | 0.66210 | 0.00371 | 0.45300 | 0.48176 |
| ***I. cappadocica* subsp. *nurihakensis*** | 2 | 618 | 13 | 1 | 0.56418 | 0.05147 | 0.82410 | 0.68726 |
| ***I. cappadocica* subsp. *macrocarpa*** | 2 | 618 | 4 | 1 | 0.44714 | 0.025160 | 0.51000 | 0.36142 |
| ***I. cappadocica* subsp. *alyssifolia*** | 4 | 618 | 7 | 2 | 0.52380 | 0.03512 | 0.74550 | 0.21415 |
| Akdeniz | 2 | 618 | 3 | 1 | 0.33500 | 0.02170 | 0.44010 | 0.31944 |
| Doğu Anadolu | 2 | 618 | 3 | 1 | 0.28420 | 0.03100 | 0.37250 | 0.20850 |
| ***I. cappadocica* subsp. *besseri*** | 2 | 618 | 7 | 1 | 0.71227 | 0.03485 | 0.26845 | 0.29195 |

760 baz çifti uzunluğunda ki *trn*L-F veri setine dayalı genetik çeşitlilik çalışmaları neticesinde ise en fazla haplotit çeşitliliğinin (0.82000) *I. cappadocica* subsp. *cappadocica* taksonunda olduğu görülmektedir. İkinci sırada *I. cappadocica* subsp. *subradiata* var. *gudrunensis* (0.70825) taksonu yer alırken *I. cappadocica* Desv. subsp. *steveniana* ve *I. cappadocica* subsp. *macrocarpa* taksonlarının *trn*L-F veri setine dayalı haplotit çeşitliliğinin sıfır (0.0000) olduğu

tespit edilmiştir (Tablo 3). ITS veri setine benzer şekilde *trn*L-F veri setine dayalı analizler neticesinde de Tajima'nın *D* ve Fu'nun $F_S$ değerleri açısından popülasyon gruplarının nötraliteden uzaklaşmadığı görülmektedir (Tablo 3).

**Tablo 3.** *trnL-F* verisi kullanılarak hesaplanan genetik çeşitlilik indeksleri ve nötralite testlerine (Tajima'nın *D*'si, Fu'nun *Fs*'si) ait sonuçlar. N=toplam sekans sayısı; SU=sekans uzunluğu; DB= değişken bölge sayısı; HS=Haplotip sayısı; HÇ=Haplotip çeşitliliği; π=nükleotid çeşitliliği.

| Tür | N | SU | DB | HS | HÇ | π | D | Fs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***I. cappadocica* subsp. *cappadocica*** | 4 | 760 | 2 | 2 | 0.82000 | 0.0045 | 0.97140 | 0.80110 |
| İç Anadolu | 2 | 760 | 2 | 1 | 0.61710 | 0.0070 | 0.72500 | 0.54500 |
| Doğu Anadolu | 2 | 760 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - |
| ***I. cappadocica* Desv. subsp. *steveniana*** | 2 | 760 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - |
| ***I. cappadocica* subsp. *subradiata* var. *subradiata*** | 4 | 760 | 2 | 1 | 0.60527 | 0.03290 | 0.71463 | 0.67723 |
| Akdeniz | 2 | 760 | 1 | 1 | 0.76823 | 0.04570 | 0.18000 | 0.03510 |
| Doğu Anadolu | 2 | 760 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - |
| ***I. cappadocica* subsp. *subradiata* var. *gudrunensis*** | 2 | 760 | 1 | 1 | 0.70825 | 0.00257 | 0.43050 | 0.27160 |
| ***I. cappadocica* subsp. *nurihakensis*** | 2 | 760 | 1 | 1 | 0.50500 | 0.04535 | 0.70315 | 0.60526 |

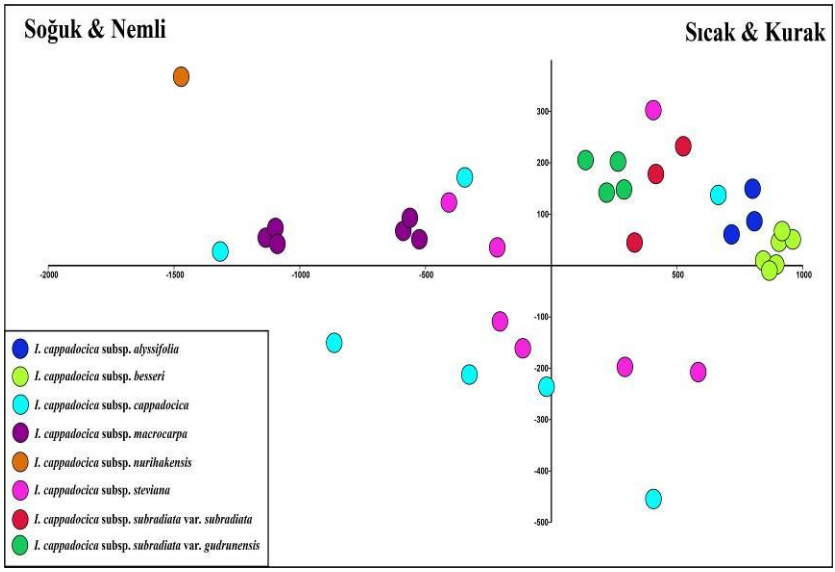
| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***I. cappadocica* subsp. *macrocarpa*** | 2 | 760 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - |
| ***I. cappadocica* subsp. *alyssifolia*** | 4 | 760 | 1 | 2 | 0.40250 | 0.03015 | 0.60450 | 0.18275 |
| Akdeniz | 2 | 760 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - |
| Doğu Anadolu | 2 | 760 | 1 | 1 | 0.35200 | 0.02000 | 0.28450 | 0.15750 |
| ***I. cappadocica* subsp. *besseri*** | 2 | 760 | 1 | 1 | 0.35210 | 0.02470 | 0.24355 | 0.17500 |

### 3.5. Ekolojik Tür Kavramı Çalışmaları

Ekolojik tür kavramı test etmek için Worldclim (http://www.worldclim.org.)'den elde edilen 19 biyoiklimsel değişken kullanılmış ve elde edilen veri seti temel bileşen analizi (TBA; PCA: Principal component analysis)'ne tabi tutulmuştur.

Temel bileşenler analizine göre incelenen taksonlardan *I. cappadocica* subsp. *cappadocica* taksonu iklimsel değişkenlere tolerasyonu en geniş taksondur (Şekil 5). İncelenen taksonlardan *I. cappadocica* subsp. *alyssifolia* ve *I. cappadocica* subsp. *besseri* taksonları iklimsel açıdan sıcak ve kurak habitatları tercih ederken iklimsel açıdan en soğuk ve nemli habitatlarda yetişen takson *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* taksonudur.

*I. cappadocica* subsp. *subradiata* var. *subradiata* ve *I. cappadocica* subsp. *subradiata* var. *gudrunensis* taksonlarının iklimsel açıdan benzer istekleri olmakla birlikte *I. cappadocica* subsp. *steveniana* taksonu iklimsel açıdan hem nemli hem de kurak ortamlarda doğal yayılış gösterebilmektedir (Şekil 5)




**Şekil 5.** 19 Biyoiklimsel parametreye ait temel bileşen analizi (TBA; PCA: Principal component analysis).

## TARIŞMA ve SONUÇ

Gerçekleştirilen bu çalışma ile Türkiye'de yetişen *I. cappadocica* tür kompleksi üyelerinin hem klasik taksonomik çalışmalar hem de moleküler çalışmalar tür sınırları belirlenmeye çalışılmıştır.

Arazi çalışmaları ile toplanan örnekler ve herbaryum çalışmaları sırasında incelenen örnekler klasik taksonomide (gerek *Isatis* cinsi üyelerini gerekse *I. cappadocica* tür kompleksi üyelerini morfolojik olarak birbirlerinden ayırmada) sıklıkla kullanılan meyve karakterinde aynı tür/takson içerisinde bile farklılıklar olduğunu göstermiştir. Brassicaceae üyelerinin meyve yapısındaki konvergensinin varlığı gösterilmiş olmakla birlikte (Hall vd.., 2011; Huang vd. 2015) morfolojik karakterlerinde görülen varyasyon (fenotipik plastisite) da grup üyelerinin tür sınırlarının belirlenmesinde problemlere neden olmaktadır.

İncelediğimiz *I. cappadocica* tür kompleksi üyelerinin morfolojilerinde en göze çarpan morfolojik varyasyon tüy durumudur. Gelişimin erken dönemlerinde taksonların taban yaprakları ve gövdenin alt kısımlarının basit tüylü olduğu ancak gelişimin geç döneminde (özellikle meyve döneminde) bu tüylerin döküldüğü gerçekleştirilen arazi çalışmaları neticesinde tespit edilmiştir. Gelişimin farklı evrelerinde bireyden bireye değişebilen bu durum cins veya tür kompleksi ile taksonomik bir karar vermeden önce popülasyonun tüm bireylerinin farklı fenolojik dönemlerde incelenmesi ve daha sonra taksonomik bir çıkarsama yapılması gerekliliğini göstermektedir.

Tüy durumuna benzer şekilde tür kompleksi üyeleri hakkında taksonomik bir karar vermeden önce detaylı incelenmesi gereken bir diğer morfolojik karakter ise meyve şeklidir. Türkiye Florası'na göre (Davis, 1965) *I. cappadocica* tür kompleksi üyeleri birbirinden meyve şekli ve kanat yapısı ile ayrılmaktadır. Ancak gerçekleştirdiğimiz arazi/herbaryum çalışmaları bu karakterinde oldukça varyasyona sahip olabileceğini göstermiştir. Kompleks üyeleri genellikle yumurtamsı veya ters yumurtamsı mevye yapısına sahip olmakla birlikte *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* taksonu diğerlerinden elips şeklinde meyve ile ayrılmaktadır. Gerçekleştirdiğimiz morfometrik analizlerde bu taksonun diğer taksonlardan farklı olduğunu göstermektedir.

Aslında *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* taksonunun diğer taksonlardan morfolojik olarak farklılık gösterdiği 1984 yılında Davis & H. Mısırdalı tarafından tespit edilmiştir. *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* taksonunun tip örneği incelendiğinde (E 00386040 nolu örnek) 1984 yılında Davis & H. Mısırdalı'nın tip örneği etiketinde düzenleme yaptıkları ve ilgili taksonun statüsünü *I. nurihakensis* (Davis) Davis et. Mıs. subsp. *nurihakensis* olarak değiştirdikleri görülmektedir. Ancak gerçekleştirdiğimiz çalışmalar neticesinde bu statü değişikliğini belirten hiçbir yayının olmadığını ve yazarların bu değişikliği sadece tip etiketi üzerinde gerçekleştirildiği görülmektedir. Davis & H. Mısırdalı yine 1984 yılında Hakkari Zap Vadi'si çevresinden toplanmış bir örneği (*Davis 45362*) *I. nurihakensis* (Davis) Davis et. Mıs. subsp. *hakkarica* Davis et. Mıs. taksonu olarak değerlendirmiş ancak bütün çalışmalara rağmen bu örneğin de protoloğuna hiçbir yerde rastlanamamıştır.

Bahsedilen nedenler çerçevesinde *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* taksonunun morfolojik olarak diğer taksonlardan farklı olduğu açık bir şekilde görülmektedir. Ancak çalışmada kullandığımız genetik belirteçlerin tür sınırlarını belirlemede yeterli olmadığı göz önünde bulundurulmuş ve bu çalışmamızda ilgili taksonun statüsünde bir değişiklik yapılmamıştır. İlerleyen dönemlerde daha fazla sayıda ve akrabalık ilişkilerini daha iyi çözümleyen genetik belirteçler kullanılarak ilgili taksonun statü değişikliği tarafımızca gerçekleştirilecektir.

Çalışılan taksonları birbirinden ayırmada kullanılan bir diğer morfolojik karakter olan meyve kanat yapısı özellikle *I. cappadocica* subsp. *steveniana* taksonunda oldukça karakteristik bir yapıdadır. İlgili taksonun meyve kanadında ki dalgalı yapı (undulate) *I. cappadocica* subsp. *steveniana* taksonunu kanat kenarı düz olan diğer taksonlardan ayırmada kullanılan önemli bir karakterdir.

Meyve kanat kenarlarında ki dalgalı yapı incelenen örnekler arasında *I. cappadocica* subsp. *macrocarpa* taksonunda da gözlemlenebilmektedir. Ancak bu taksonun hafif dalgalı ve daha büyük yumurtamsı (ovate) meyve yapısı ilgili taksonu diğer taksonlardan (dalgalı meyve kenarına sahip olan *I. cappadocica*

subsp. *steveniana* daha küçük ve eliptik meyve yapısına sahiptir) ayırmada kullanılan en önemli karakterlerdendir.

Çekirdek DNA'sına ait ITS bölgesinden elde edilen veri setine dayalı tür sınırlandırma çalışmaları incelendiğinde *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* taksonunun diğer taksonlardan farklı olduğu görülmektedir. Ancak kloroplast DNA'sına ait *trnL-F* bölgesinden elde edilen veri seti (GMYC çok eşikli ve TCS tür sınırlandırma analizlerinde) ilgili *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* taksonunu diğer taksonlardan ayırmada yetersiz kalmaktadır. Bu durum *trnL-F* bölgesin ITS bölgesine oranla daha fazla korunmasından kaynaklanabileceği gibi genetik farklılaşma için yeterli miktarda zaman geçmemesinden de kaynaklanabilmektedir. Her iki durumda da kullanılan veri seti ile incelenen taksonları farklı birer takson olarak değerlendirmek hatalı bir yaklaşım olacaktır. Mevcut moleküler veri setine bakılarak yapılabilecek en doğru açıklama ilgili taksonların genetik farklılaşmasını Tamamlanmamış Soy Hatları (İLS; Incomplete Lineage Sorting) olarak değerlendirmek daha doğru bir yaklaşımdır.

Mevcut örnekler kullanılarak daha fazla sayıda gen bölgesinin de analizlere dahil edilmesi yada yeni nesil sekanslama yöntemleri (ddRADseq vb.) kullanılarak elde edilecek yeni bulgular ile moleküler veriye dayalı tür sınırlandırma çalışmaları daha net sonuçlar verecektir.

Coğrafik yakınlıkları göz önünde bulundurularak daha büyük popülasyon gruplarına dönüştürülmüş gruplar arasında ki genetik çeşitliliği saptayabilmek için ITS ve *trnL-F* veri setleri ayrı ayrı analiz edilmiştir. Tajima'nın *D* testi polimorfik pozisyonların frekanslarındaki dağılımları özetlemektedir. Elde edilen sonuçlarda anlamlılık sergileyen negatif değerler popülasyonlarda nadir değişkenleri, pozitif değerler ise orta düzeyde frekansa sahip pozisyonların fazla bulunduğunu belirtmektedir. Bu nedenle negatif *D* değeri son dönemde gözlenen bir pozitif seçilime ya da hızlı bir büyüme sergileyen populasyona işaret ederken pozitif *D* değeri populasyon yapılanmasının varlığına ya da dengeleyici seçilime işaret etmektedir (Pybus ve Shapiro, 2009). Çalışma kapsamında popülasyon grupları arasında gerçekleştirilen nötralite testleri neticesinde Tajima'nın *D* ve Fu'nun $F_S$ değerleri açısından anlamlı bir popülasyon grubuna rastlanmamıştır. Bu durum popülasyon gruplarının nötraliteden uzaklaşmadığını göstermektedir.

Elde edilen moleküler veriler doğrultusunda *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* ve *I. cappadocica* subsp. *macrocarpa* taksonaları birbirinden ve diğerlerinden farklı birer işlevsel taksonomik birim (İTB veya OTU: operational taxonomic unit) iken diğer taksonların tamamı tek bir İTB olarak değerlendirilmektedir. Ancak morfolojik veriler neticesinde elde edilen bulgular incelenen taksonlardan sadece *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* taksonunun diğer bütün taksonlardan farklı olduğunu göstermektedir. Taksonların ekolojik istekleri incelendiğinde ise taksonlar arasında bariz bir farklılığın bulunmadığı tespit edilmiştir. Sadece *I. cappadocica* subsp. *nurihakensis* taksonu iklimsel

olarak daha soğuk ve nemli habitatları tercih etmesi nedeniyle diğer taksonlardan ayrılmaktadır. Ancak bu farklılık taksonomik olarak net bir karar vermek için yeterli olmamaktadır.

Taksonomik olarak net bir çıkarsama yapılmadan önce daha fazla sayıda farklı moleküler belirteçlerin kullanılması incelenen grubun taksonomik problemlerini gidermede daha faydalı olacaktır.

**TEŞEKKÜR:** Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 201919029 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

## KAYNAKÇA


Al-Shehbaz, I. A., & German, D. A. (2016). Three new genera in the tribe Euclidieae (Brassicaceae). *Novon: A Journal for Botanical Nomenclature*, *25*(1), 12–17.

Al-Shehbaz, I. A., Beilstein, M. A., & Kellogg, E. A. (2006). Systematics and phylogeny of the Brassicaceae (Cruciferae): An overview. *Plant Systematics and Evolution*, *259*(2), 89–120.

Ansell, S. W., Schneider, H., Pedersen, N., Grundmann, M., Russell, S. J., & Vogel, J. C. (2007). Recombination diversifies chloroplast *trnF* pseudogenes in *Arabidopsis lyrata*. *Journal of Evolutionary Biology*, *20*(6), 2400–2411.

Bailey, C. D., Koch, M. A., Mayer, M., Mummenhoff, K., O'Kane, S. L., Jr., Warwick, S. I., ... Al-Shehbaz, I. A. (2006). Toward a global phylogeny of the Brassicaceae. *Molecular Biology and Evolution*, *23*(11), 2142–2160.

Beilstein, M. A., Al-Shehbaz, I. A., & Kellogg, E. A. (2006). Brassicaceae phylogeny and trichome evolution. *American Journal of Botany*, *93*(4), 607–619.

Boissier, E. (1867). *Flora Orientalis* (Cilt 1, R. Buser, Ed., Supplement). H. Georg.

BrassiBase. (2026). *Tools and biological resources to study characters and traits in the Brassicaceae*. Erişim adresi: https://brassibase.cos.uni-heidelberg.de/ (Erişim tarihi: 14.09.2026).

Candolle, A. P. de. (1821). Cruciferae. *Regni Vegetabilis Systema Naturale* içinde (Cilt 2, s. 139–700). Treuttel et Würtz.

Cracraft, J. (1983). Species concepts and speciation analysis. R. F. Johnston (Ed.), *Current Ornithology* içinde (Cilt 1, s. 159–187). Springer.

Clement, M., Posada, D., & Crandall, K. A. (2000). TCS: A computer program to estimate gene genealogies. *Molecular Ecology*, *9*(10), 1657–1660.

Davis, P. H. (Ed.). (1965–1985). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands* (Cilt 1–9). Edinburgh University Press.

Ding, X., Xiao, J. H., Li, L., Conran, J. G., & Li, J. (2019). Congruent species delimitation of two controversial gold-thread nanmu tree species based on morphological and restriction site-associated DNA sequencing data. *Journal of Systematics and Evolution*, *57*(3), 234–246.

Drummond, A. J., Suchard, M. A., Xie, D., & Rambaut, A. (2012). Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7. *Molecular Biology and Evolution*, *29*(8), 1969–1973.

Edgar, R. C. (2004). MUSCLE: Multiple sequence alignment with high accuracy and high throughput. *Nucleic Acids Research*, *32*(5), 1792–1797.

Ezard, T., Fujisawa, T., & Barraclough, T. G. (2009). *Splits: Species' limits by threshold statistics* (R paket sürümü 1.0-11/r29) [Yazılım].

Franzke, A., Lysak, M. A., Al-Shehbaz, I. A., Koch, M. A., & Mummenhoff, K. (2011). Cabbage family affairs: The evolutionary history of Brassicaceae. *Trends in Plant Science*, *16*(2), 108–116.

Fu, Y. X. (1997). Statistical tests of neutrality of mutations against population growth, hitchhiking and background selection. *Genetics*, *147*(2), 915–925.

Fujisawa, T., & Barraclough, T. G. (2013). Delimiting species using single-locus data and the Generalized Mixed Yule Coalescent approach: A revised method and evaluation on simulated data sets. *Systematic Biology*, *62*(5), 707–724.

Hall, J. C., Tisdale, T. E., Donohue, K., Wheeler, A., Al-Yahya, M. A., & Kramer, E. M. (2011). Convergent evolution of a complex fruit structure in the tribe Brassiceae (Brassicaceae). *American Journal of Botany*, *98*(12), 1989–2003.

Hammer, Ø., Harper, D. A. T., & Ryan, P. D. (2001). PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontologia Electronica*, *4*(1), 1–9.

Hayek, A. (1911). *Entwurf eines Cruciferen-Systems auf phylogenetischer Grundlage*. A. Hölder.

Hedge, I. C. (1968). *Draba* L. K. H. Rechinger (Ed.), *Flora Iranica* içinde (Cilt 57, s. 1–24). Akademische Druck- u. Verlagsanstalt.

Hu, H., Al-Shehbaz, I. A., Sun, Y., Hao, G., Wang, Q., & Liu, J. (2015). Species delimitation in *Orychophragmus* (Brassicaceae) based on chloroplast and nuclear DNA barcodes. *Taxon*, *64*(4), 714–726.

Jafri, S. M. H. (1973). Brassicaceae. E. Nasir & S. I. Ali (Ed.), *Flora of West Pakistan* içinde (Cilt 55). Ferozsons.

Janchen, E. (1942). Das System der Cruciferen. *Österreichische Botanische Zeitschrift*, *91*(1), 1–28.

Kasem, W. T., Ghareeb, A., & Marwa, E. (2011). Seed morphology and seed coat sculpturing of 32 taxa of family Brassicaceae. *Journal of American Science*, *7*(2), 166–178.

Koch, M. A., & German, D. A. (2013). Taxonomy and systematics are key to biological information: *Arabidopsis*, *Eutrema* (*Thellungiella*), *Noccaea* and *Schrenkiella* (*Brassicaceae*) as examples. *Frontiers in Plant Science*, *4*, 267. https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00267

Koch, M., & Mummenhoff, K. (2001). *Thlaspi* s. str. (Brassicaceae) versus *Thlaspi* s. l.: Morphological and anatomical characters in the light of ITS nrDNA sequence data. *Plant Systematics and Evolution*, *227*(3), 209–225.

Lanfear, R., Calcott, B., Ho, S. Y., & Guindon, S. (2012). PartitionFinder: Combined selection of partitioning schemes and substitution models for phylogenetic analyses. *Molecular Biology and Evolution*, *29*(6), 1695–1701.

Librado, P., & Rozas, J. (2009). DnaSP v5: A software for comprehensive analysis of DNA polymorphism data. *Bioinformatics*, *25*(11), 1451–1452.

Moazzeni, H., Zarre, S., Al-Shehbaz, I. A., & Mummenhoff, K. (2007). Seed-coat microsculpturing and its systematic application in *Isatis* (Brassicaceae) and allied genera in Iran. *Flora - Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants*, *202*(6), 447–454.

Moazzeni, H., Zarre, S., Al-Shehbaz, I. A., & Mummenhoff, K. (2010). Phylogeny of *Isatis* (Brassicaceae) and allied genera based on ITS sequences of nuclear ribosomal DNA and morphological characters. *Flora - Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants*, *205*(5), 337–343.

Mummenhoff, K., Franzke, A., & Koch, M. (1997). Molecular data reveal convergence in fruit characters used in the classification of *Thlaspi* s. l. (Brassicaceae). *Botanical Journal of the Linnean Society*, *125*(3), 183–199.

Mutlu, B. (2012). Brassicaceae. A. Güner, S. Aslan, T. Ekim, M. Vural, & M. T. Babaç (Ed.), *Türkiye bitkileri listesi (Damarlı bitkiler)* içinde (s. 260–285). Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayınları.

Posada, D. (2008). jModelTest: Phylogenetic model averaging. *Molecular Biology and Evolution*, *25*(7), 1253–1256.

Price, R. A., Palmer, J. D., & Al-Shehbaz, I. A. (1994). Systematic relationships of *Arabidopsis*: A molecular and morphological perspective. E. M. Meyerowitz & C. R. Somerville (Ed.), *Arabidopsis* içinde (s. 7–19). Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Pybus, O. G., & Shapiro, B. (2009). Natural selection and adaptation of molecular sequences. P. Lemey, M. Salemi, & A.-M. Vandamme (Ed.), *The phylogenetic handbook: A practical approach to phylogenetic analysis and hypothesis testing* içinde (2. bs., s. 407–418). Cambridge University Press.

Rambaut, A. (2014). *FigTree v1.4.2* [Yazılım]. Erişim adresi: http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/

Rambaut, A., & Drummond, A. J. (2007). *Tracer v1.5* [Yazılım]. Erişim adresi: http://beast.bio.ed.ac.uk/Tracer

Ronquist, F., Teslenko, M., Van Der Mark, P., Ayres, D. L., Darling, A., Höhna, S., ... Huelsenbeck, J. P. (2012). MrBayes 3.2: Efficient Bayesian phylogenetic inference and model choice across a large model space. *Systematic Biology*, *61*(3), 539–542.

Rosindell, J., Cornell, S. J., Hubbell, S. P., & Etienne, R. S. (2010). Protracted speciation revitalizes the neutral theory of biodiversity. *Ecology Letters*, *13*(6), 716–727.

Schulz, O. E. (1936). Cruciferae. A. Engler & K. Prantl (Ed.), *Die natürlichen Pflanzenfamilien* içinde (Cilt 17b, s. 227–658). Duncker & Humblot.

Silvestro, D., & Michalak, I. (2012). raxmlGUI: A graphical front-end for RAxML. *Organisms Diversity & Evolution*, *12*(4), 335–337.

Sokal, R. R., & Crovello, T. J. (1970). The biological species concept: A critical evaluation. *The American Naturalist*, *104*(936), 127–153.

Stamatakis, A., Hoover, P., & Rougemont, J. (2008). A rapid bootstrap algorithm for the RAxML web servers. *Systematic Biology*, *57*(5), 758–771.

Taberlet, P., Gielly, L., Pautou, G., & Bouvet, J. (1991). Universal primers for amplification of three non-coding regions of chloroplast DNA. *Plant Molecular Biology*, *17*(5), 1105–1109.

Tajima, F. (1989). Statistical method for testing the neutral mutation hypothesis by DNA polymorphism. *Genetics*, *123*(3), 585–595.

Tamura, K., Peterson, D., Peterson, N., Stecher, G., Nei, M., & Kumar, S. (2011). MEGA5: Molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Molecular Biology and Evolution*, *28*(10), 2731–2739.

Trautvetter, E. R. von. (1845). Über die Gattung *Isatis*. *Mémoires Présentés à l'Académie Impériale des Sciences de Saint-Pétersbourg par Divers Savans*, *4*, 809–828.

Van Valen, L. (1976). Ecological species, multispecies, and oaks. *Taxon*, *25*(2/3), 233–239.

Warwick, S. I., Mummenhoff, K., Sauder, C. A., Koch, M. A., & Al-Shehbaz, I. A. (2010). Closing the gaps: Phylogenetic relationships in the Brassicaceae based on DNA sequence data of nuclear ribosomal ITS region. *Plant Systematics and Evolution*, *285*(3), 209–232.

White, T. J., Bruns, T., Lee, S., & Taylor, J. (1990). Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. M. A. Innis, D. H. Gelfand, J. J. Sninsky, & T. J. White (Ed.), *PCR protocols: A guide to methods and applications* içinde (s. 315–322). Academic Press.

Yıldırımlı, Ş. (2000). *Isatis* L. P. H. Davis, R. R. Mill, & K. Tan (Ed.), *Flora of Turkey and the East Aegean Islands* içinde (Cilt 11, 2. Ek, s. 30–33). Edinburgh University Press.

Zunk, K., Mummenhoff, K., & Hurka, H. (1999). Phylogenetic relationships in tribe Lepidieae (Brassicaceae) based on chloroplast DNA restriction site variation. *Canadian Journal of Botany*, *77*(10), 1504–1512.

# BÖLÜM 7

## Böcek Taksonomisinde Yapay Zekâ: Görüntü İşleme Tabanlı Tür Teşhisinden Akıllı Taksonomiye

*Zübeyde Nur Yalçın*[1]
*Sakin Vural Varlı*[2]

[1] Dr., Balıkesir Üniversitesi, 0000-0001-6160-2222
[2] Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi, 0000-0002-9851-3490

## 1. GİRİŞ

Böcekler, biyolojik çeşitliliğin önemli bir bölümünü oluşturan ve ekosistemlerde tozlaşma, ayrıştırma, besin zincirlerinde enerji aktarımı, biyolojik mücadele ve çevresel değişimlerin izlenmesi gibi çok sayıda ekolojik işlev üstlenen canlı gruplarından biridir (Amarathunga et al., 2021; Ong & Hamid, 2022; Yin et al., 2026). Bununla birlikte, böcek çeşitliliğinin büyüklüğü, türler arasındaki morfolojik benzerlikler, eşeysel dimorfizm, yaşam evreleri arasındaki farklılıklar ve kriptik türlerin varlığı, doğru ve güvenilir tür teşhisini büyük oranda güçleştirmektedir. Geleneksel böcek taksonomisi önemli ölçüde uzman bilgisine, morfolojik karakterlerin ayrıntılı incelenmesine ve teşhis anahtarlarının kullanımına dayanmaktadır. Bu süreç özellikle çok sayıda örneğin değerlendirilmesi gerektiğinde zaman ve uzmanlık açısından önemli bir yük oluşturmaktadır (Valan et al., 2019; Gao et al., 2024; Nanni et al., 2025).

Böceklerin dijital görüntüler üzerinden otomatik olarak tanımlanma fikri yeni olmamakla birlikte, son yıllarda yapay zekâ (Artificial Intelligence, AI), makine öğrenmesi (Machine Learning, ML) ve derin öğrenme (Deep Learning, DL) yöntemlerindeki gelişmeler bu alanda önemli bir dönüşüm meydana getirmiştir. Özellikle bilgisayarlı görü tabanlı yöntemler, böcek görüntülerindeki renk, şekil, doku ve morfolojik örüntüleri otomatik olarak analiz ederek bireylerin belirli taksonomik gruplara sınıflandırılmasına olanak sağlamaktadır (Ong & Hamid, 2022; Gao et al., 2024; Cazzetta et al., 2026; Chakrabarty et al., 2026). 2010–2020 dönemindeki görüntü tabanlı böcek teşhis çalışmalarını inceleyen sistematik bir derleme, bu alandaki araştırmaların giderek geleneksel özellik çıkarma ve makine öğrenmesi yaklaşımlarından derin öğrenme tabanlı yöntemlere yöneldiğini ortaya koymuştur (Amarathunga et al., 2021).

Bu dönüşümün temelinde, özellikle evrişimsel sinir ağlarının (CNN, Convolutional Neural Networks) görüntülerden ayırt edici özellikleri doğrudan öğrenebilme kapasitesi bulunmaktadır. Geleneksel görüntü sınıflandırma yaklaşımlarında renk, şekil ve doku gibi özelliklerin önceden tanımlanması gerekirken, derin öğrenme modelleri bu özellikleri eğitim süreci sırasında görüntülerden otomatik olarak çıkarabilmektedir (Valan et al., 2019; Deb et al., 2026). Böcek görüntülerine yönelik çalışmalar, bu yaklaşımın farklı taksonomik düzeylerde sınıflandırma amacıyla kullanılabileceğini göstermiştir. Örneğin, farklı derin öğrenme mimarilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada böceklerin takım, familya ve cins düzeyinde sınıflandırılması değerlendirilmiş ve farklı taksonomik düzeylerde en yüksek performansı sağlayan modellerin değişebileceği gösterilmiştir (Ong & Hamid, 2022).

Günümüzde yapay zekânın böcek teşhisindeki kullanım alanı yalnızca laboratuvar koşullarında elde edilen standart görüntülerin sınıflandırılmasıyla

sınırlı değildir. Dijital kameralar, mobil cihazlar ve farklı tuzak sistemleri aracılığıyla elde edilen görüntülerin otomatik olarak işlenmesi; zararlı böceklerin izlenmesi, biyolojik çeşitlilik araştırmaları ve ekolojik izleme açısından önemli olanaklar sunmaktadır (Amarathunga et al., 2021; Gao et al., 2024). Bununla birlikte, görüntüleme koşullarındaki değişkenlik ve veri setlerinin sınırlılıkları yapay zekâ modellerinin gerçek saha koşullarındaki genellenebilirliğini etkileyebilmektedir. Özellikle ışık koşulları, karmaşık arka planlar, bireylerin birbirleriyle örtüşmesi, görüntü kalitesi ve çözünürlüğü, görüntüleme açısı ve veri setlerindeki taksonomik veya coğrafi dengesizlikler, otomatik böcek tespitinin doğruluğunu sınırlayan başlıca faktörler arasında gösterilmektedir (Júnior & Rieder, 2020; Gao et al., 2024; Aminu et al., 2026).

Bu nedenle yapay zekânın taksonomideki rolünü yalnızca "fotoğraftan türü bulma" düzeyinde değerlendirmek yetersizdir. Taksonomik araştırmalarda farklı veri kaynaklarının birlikte değerlendirilmesine dayanan integratif taksonomi yaklaşımı, tür sınırlarının belirlenmesinde birden fazla bağımsız kanıtın kullanılmasını esas almaktadır. Bu kapsamda morfolojik ve moleküler karakterlerin yanı sıra ekolojik, davranışsal ve diğer fenotipik özellikler de tür sınırlandırma süreçlerinde değerlendirilebilmektedir (Yeates et al., 2011). Farklı veri kaynaklarının birbirini tamamlayacak şekilde kullanılması, yalnızca tek bir karakter grubuna dayanan tür hipotezlerinin sınanmasına ve özellikle morfolojik açıdan benzer veya tür sınırları belirsiz grupların daha güvenilir biçimde değerlendirilmesine katkı sağlayabilir (Schlick-Steiner et al., 2010; Yeates et al., 2011). Bu yaklaşımın yapay zekâ ile birleştirilmesi ise farklı veri türlerinden elde edilen örüntülerin daha sistematik biçimde analiz edilmesi ve tür sınırlandırma süreçlerinin desteklenmesi açısından yeni olanaklar sunmaktadır (Karbstein et al., 2024).

Bu çerçevede yapay zekâ, böcek taksonomisinde yalnızca otomatik tür teşhisi sağlayan bir teknoloji olarak değil, görüntülerin sınıflandırılması, morfolojik özelliklerin çıkarılması, benzer örneklerin gruplanması ve tür adaylarının belirlenmesi gibi süreçleri destekleyen hesaplamalı bir araç olarak değerlendirilebilir. Bu yaklaşım, taksonomik uzmanlığın yerini almak yerine, büyük miktardaki verinin daha hızlı ve sistematik biçimde değerlendirilmesine katkı sağlayabilir (Valan et al., 2021; Karbstein et al., 2024; Nanni et al., 2025).

Bu bölümde, öncelikle böcek taksonomisinde geleneksel tür teşhisinin temel özellikleri ve sınırlılıkları ele alınacak; ardından makine öğrenmesi ve derin öğrenmenin temel prensipleri ile görüntü tabanlı böcek teşhisinde kullanılan yöntemler değerlendirilecektir. Daha sonra CNN, nesne tespit modelleri ve yeni nesil görüntü modellerinin böcek taksonomisindeki uygulamaları incelenecek; yapay zekânın morfolojik karakterlerin otomatik çıkarılması ve integratif

taksonomide kullanılma potansiyeli tartışılacaktır. Son olarak veri yanlılığı, model genellenebilirliği, açıklanabilirlik, taksonomik doğrulama ve etik sorunlar çerçevesinde yapay zekâ destekli "akıllı taksonomi" yaklaşımının geleceği değerlendirilecektir.

## 2. Böcek Taksonomisinde Geleneksel Tür Teşhisi ve Karşılaşılan Sorunlar

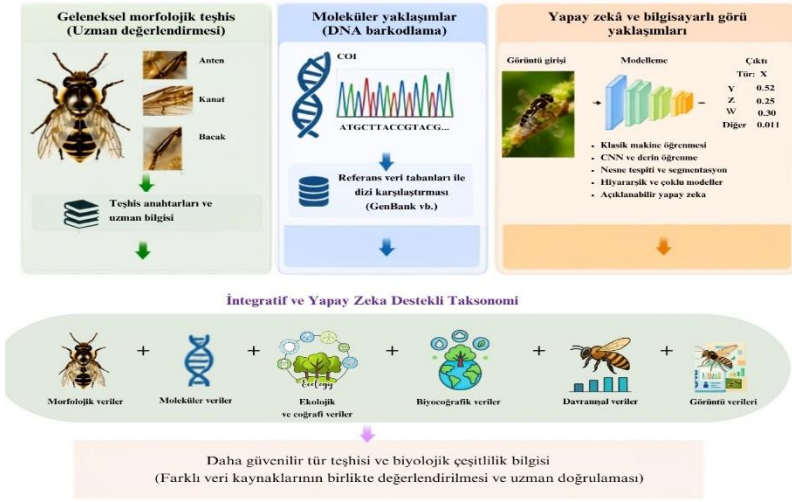
Böceklerde tür teşhisi uzun yıllar boyunca temel olarak morfolojik karakterlerin incelenmesine ve bu karakterlerin teşhis anahtarları aracılığıyla karşılaştırılmasına dayanmıştır. Vücut yapısı, kanat özellikleri, anten ve bacak morfolojisi, renklenme, kıllanma ve çeşitli ölçümsel karakterler türlerin birbirinden ayrılmasında önemli kanıtlar sağlamaktadır (Gullan & Cranston, 2014). Bununla birlikte, morfolojik teşhis yalnızca belirli karakterlerin gözlenmesini değil, bu karakterlerin taksonomik açıdan doğru yorumlanmasını da gerektirmektedir. Bu durum, özellikle morfolojik olarak birbirine son derece benzeyen ve yalnızca ince tanısal karakterlerle ayrılabilen türlerin teşhisinde uzman deneyimini kritik hâle getirmektedir (Badirli et al., 2023). Nitekim böceklerin hızlı ve güvenilir biçimde tanımlanmasına yönelik otomatik yöntemlerin geliştirilmesinin temel gerekçelerinden biri, tür teşhisinde uzmanlık gereksiniminin yüksek olması ve çok sayıda örneğin değerlendirilmesinin zaman ve emek açısından maliyetli olabilmesidir (Valan et al., 2019; Valan et al., 2021; Badirli et al., 2023).

Geleneksel morfolojik yaklaşımın bir diğer önemli sınırlılığı, tür içi varyasyonun ve farklı biyolojik durumların teşhisini zorlaştırabilmesidir. Aynı türe ait bireyler arasında morfolojik farklılıklar görülebilirken, farklı türler de bazı durumlarda oldukça benzer dış morfolojik özellikler gösterebilmektedir. Bu durum, özellikle kriptik veya morfolojik olarak birbirine çok benzeyen türlerin bulunduğu gruplarda tür sınırlarının yalnızca morfolojik karakterlere dayanarak belirlenmesini güçleştirmektedir (Packer et al., 2009). Moleküler verilerin taksonomik teşhiste kullanılmaya başlanması bu açıdan önemli bir tamamlayıcı yaklaşım sağlamış; özellikle DNA barkodlama, morfolojik olarak zor ayırt edilen taksonların tanımlanması ve tür çeşitliliğinin değerlendirilmesi için önemli olanaklar sunmuştur (Hebert et al., 2003; Salis et al., 2024). Bununla birlikte, DNA barkodlamanın da evrensel bir çözüm olmadığı; taksonomik grup, coğrafi uzaklık ve genetik varyasyon gibi faktörlerin tür atamalarını etkileyebildiği gösterilmiştir (Salis et al., 2024). Bu nedenle tür sınırlarının daha güvenilir biçimde değerlendirilmesinde morfolojik, moleküler, ekolojik ve diğer bağımsız kanıtların birlikte ele alınması önerilmektedir (Will et al., 2005; Yeates et al., 2011).

Bu sınırlılıklar, tür sınırlarının farklı ve bağımsız kanıt kaynaklarının birlikte değerlendirilmesiyle ele alındığı integratif taksonomi yaklaşımına olan ihtiyacı artırmıştır. Özellikle çok sayıda örneğin değerlendirilmesi ve taksonomik verilerin çeşitlenmesi, geleneksel teşhis süreçlerinin daha sistematik ve ölçeklenebilir yöntemlerle desteklenmesine yönelik ihtiyacı artırmıştır (Valan et al., 2019).

## 3. Böcek Taksonomisinde Yapay Zekâ ve Bilgisayarlı Görü Yaklaşımları

Böcek taksonomisinde tür teşhisi, geleneksel morfolojik yaklaşımlardan moleküler yöntemlere ve günümüzde giderek yaygınlaşan yapay zekâ ve bilgisayarlı görü uygulamalarına doğru genişleyen bir yaklaşım çerçevesinde ele alınmaktadır (Şekil 1).




**Şekil 1:** Böcek taksonomisinde geleneksel, moleküler ve yapay zekâ tabanlı yaklaşımların genel çerçevesi ve integratif kullanım olanakları.

### 3.1. Makine Öğrenmesi ve Derin Öğrenme Yaklaşımları

Yapay zekâ, verilerden örüntüler öğrenerek belirli görevleri gerçekleştiren hesaplamalı yöntemleri kapsarken, makine öğrenmesi bu örüntülerin veriler üzerinden öğrenilmesini ve sınıflandırma modellerinin oluşturulmasını sağlamaktadır. Derin öğrenme ise çok katmanlı yapay sinir ağları aracılığıyla karmaşık veri temsillerinin öğrenilmesine dayanmaktadır. Böcek taksonomisinde bu yöntemler özellikle görüntülerin sınıflandırılması ve taksonomik gruplar arasındaki görsel farklılıkların modellenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Görüntü tabanlı uygulamalarda evrişimli sinir ağları (CNN), görüntülerdeki şekil, doku,

renk ve diğer görsel örüntülerin hiyerarşik temsillerini öğrenebilmeleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında, farklı mimarilerin taksonomik düzeye ve veri yapısına göre değişen performans gösterebildiği bildirilmiştir (Xia et al., 2018; Valan et al., 2019; Ong & Hamid, 2022).

Derin öğrenme modellerinin eğitimi çoğu zaman geniş veri setleri ve yüksek hesaplama kapasitesi gerektirdiğinden, transfer learning yaklaşımı böcek taksonomisinde önemli bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Önceden büyük görüntü veri setleri üzerinde eğitilmiş modellerin taksonomik görüntülere uyarlanması, sınırlı sayıda örneğin bulunduğu veri setlerinde de sınıflandırma modellerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilmektedir (Xia et al., 2018; Valan et al., 2019; Ong & Hamid, 2022).

### 3.2. Görüntü İşleme Tabanlı Böcek Tür Teşhisi

Görüntü İşleme Tabanlı yapay zekâ uygulamalarının böcek taksonomisindeki kullanımına ilişkin çalışmalar, tür, cins ve familya gibi farklı taksonomik düzeylerde otomatik sınıflandırmanın uygulanabilirliğini ortaya koymuştur. Valan et al. (2019), CNN tabanlı özellik aktarımı kullanarak farklı böcek gruplarında uzman düzeyine ulaşan sınıflandırma performansı göstermiş ve özellikle morfolojik açıdan birbirine benzeyen türlerin ayrılabileceğini ortaya koymuştur. Benzer şekilde Ong & Hamid (2022), farklı derin öğrenme algoritmalarını karşılaştırarak böceklerin taksonomik sınıflandırılmasında derin öğrenme yöntemlerinin uygulanabilirliğini göstermiştir. Daha ileri bir yaklaşım olarak Badirli et al. (2023), görüntü verilerini DNA barkod bilgisiyle birleştiren hiyerarşik bir model geliştirerek hem tanımlanmış türlerin sınıflandırılmasını hem de eğitim veri setinde bulunmayan örneklerin cins düzeyinde değerlendirilmesini sağlamıştır.

Güncel çalışmalar ise yalnızca sınıflandırma doğruluğuna değil, modelin hangi görsel özelliklere dayanarak karar verdiğinin anlaşılmasına da odaklanmaktadır; örneğin Deb et al. (2026), böcek zararlıları ve yararlı böceklerin tanımlanmasında özellik seçimi ve açıklanabilir CNN yaklaşımını birlikte kullanmıştır. Bu çalışmalar, görüntü tabanlı yapay zekânın böcek teşhisinde yalnızca otomatik sınıflandırma değil, farklı veri kaynaklarının ve model açıklanabilirliğinin birlikte değerlendirildiği daha kapsamlı sistemlere doğru geliştiğini göstermektedir (Deb et al., 2026).

Müze koleksiyonları, görüntü işleme tabanlı tür teşhisi için önemli veri kaynaklarından biridir. Hansen et al. (2020), İngiliz Adaları'ndan 361 Carabidae türüne ait 65.841 müze örneğinin görüntülerini kullanarak önceden eğitilmiş bir CNN modelini tür ve cins düzeyinde sınıflandırma amacıyla uyarlamış ve modelin bazı taksonlarda tür düzeyinde başarılı sonuçlar verebildiğini göstermiştir. Bununla birlikte, sınıflandırma başarısının türlerin vücut büyüklüğü ve aynı cins içerisindeki tür sayısı gibi özelliklere göre değişmesi, görüntü tabanlı teşhisin tüm taksonlar için eşit derecede kolay olmadığını da ortaya koymaktadır.

Diğer taraftan, görüntü işleme tabanlı böcek teşhisinin başarısı kullanılan eğitim verilerinin niteliği ve temsil gücüyle de ilişkilidir. Özellikle farklı taksonların yeterli biçimde temsil edilmesi ve görüntülerin uygun koşullarda elde edilmesi, geliştirilen modellerin yeni örneklere uygulanabilirliği açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle yapay zekâ tabanlı görüntü analizlerinin taksonomik çalışmalarda kullanılması, yalnızca yüksek sınıflandırma doğruluğuna değil, aynı zamanda güvenilir veri setlerinin oluşturulmasına ve elde edilen sonuçların taksonomik uzmanlıkla değerlendirilmesine dayanmalıdır (Gao et al., 2024).

### 3.3. Nesne Tespiti ve Görüntü Segmentasyonu

Derin öğrenme tabanlı görüntü analizinde taksonomik tanımlama, yalnızca görüntünün ait olduğu sınıfın belirlenmesine yönelik sınıflandırma problemleriyle sınırlı olmayıp, görüntü içerisindeki bireylerin konumlarının ve görüntüde kapladıkları alanların belirlenmesini de kapsayabilmektedir. Görüntü sınıflandırma, görüntünün önceden tanımlanmış bir taksonomik kategoriye atanmasına odaklanırken, nesne tespiti aynı görüntü içerisinde bulunan bireylerin konumlarını ve sınıflarını birlikte belirlemeye olanak sağlamaktadır. Bu özellik, özellikle doğal ortam, ışık tuzağı veya örnekleme alanlarından elde edilen ve birden fazla bireyin aynı karede yer alabildiği görüntüler açısından önem taşımaktadır. Bunun ötesinde görüntü segmentasyonu, hedef organizmanın görüntü içerisindeki sınırlarının piksel düzeyinde belirlenmesini sağlayarak bireyin arka plandan ayrıştırılmasına ve morfolojik özelliklerinin daha ayrıntılı biçimde analiz edilmesine olanak vermektedir. Bu amaçlarla geliştirilen Faster R-CNN gibi nesne tespit modelleri ile Mask R-CNN gibi nesne tespiti ve örnek (instance) segmentasyonunu birlikte gerçekleştiren yaklaşımlar, böceklerin görüntü içerisindeki konum ve sınır bilgilerinin belirlenmesinde kullanılabilmektedir (Ren et al., 2016; He et al., 2017; Amarathunga et al., 2021).

### 3.4. CNN ve Yeni Nesil Derin Öğrenme Mimarileri

Görüntü işleme tabanlı teşhiste kullanılan yöntemlerin ötesinde, model mimarisinin seçimi de sınıflandırma başarısını ve taksonomik genellenebilirliği etkileyen temel unsurlardan biridir. Bu nedenle, böcek görüntülerinin taksonomik sınıflandırılmasında farklı derin öğrenme mimarilerinin performansları karşılaştırmalı olarak araştırılmaktadır**.** Örneğin Ong & Hamid (2022), böcek görüntülerinin takım, familya ve cins düzeylerinde sınıflandırılması amacıyla dört farklı derin evrişimli sinir ağı (DCNN) mimarisini karşılaştırmıştır. Çalışmada, kullanılan modellerin performanslarının taksonomik düzeye göre değiştiği ve özellikle InceptionV3 mimarisinin takım ve familya düzeyindeki sınıflandırmada en başarılı sonuçları verdiği bildirilmiştir. Bu çalışma, farklı derin öğrenme mimarilerinin böcek taksonomisindeki performanslarının taksonomik düzeye bağlı olarak değişebileceğini göstermesi açısından önem taşımaktadır.

Taksonomik sınıflandırmada derin öğrenme modellerinin birden fazla hiyerarşik düzeyi aynı anda değerlendirebildiği de gösterilmiştir. Bjerge et al. (2023), 41.731 böcek görüntüsünden oluşan bir veri setinde ResNet ve EfficientNet tabanlı modeller kullanarak böcekleri farklı taksonomik düzeylerde eş zamanlı olarak sınıflandırmıştır. Takım, familya ve tür düzeylerinin birlikte ele alındığı bu hiyerarşik yaklaşımda, taksonomik bilginin modele dahil edilmesinin özellikle üst taksonomik basamaklardaki sınıflandırma başarısını artırdığı vurgulanmıştır. Ek olarak bu çalışmada, eğitim veri setinde yer almayan türlerin üst taksonomik düzeylerde doğru biçimde sınıflandırılabildiği, ancak alt taksonomik kademelerde belirsizliğin arttığı ifade edilmiştir. Bu durum, özellikle biyolojik çeşitliliğin yüksek olduğu ve tüm türlerin eğitim veri setlerinde temsil edilmesinin güç olduğu gruplarda, eğitimde bulunmayan türlerin üst taksonomik düzeylerde tanımlanmasına olanak sağlayan yaklaşımların önemini ortaya koymaktadır.

CNN tabanlı standart yaklaşımların yanı sıra, farklı görüntüleme koşullarından elde edilen verilerin birlikte değerlendirilmesine dayanan multimodal derin öğrenme uygulamaları da geliştirilmektedir. Wang et al. (2026), 92 suikastçı böcek türüne (Reduviidae) ait 11.915 uzman onaylı görüntüyü ConvNeXt-B mimarisiyle analiz etmiştir. Çalışmada; standart, döner tabla ve ekolojik görüntülerin birleştirilmesinin tür tanıma performansını artırdığı ve daha önce modele tanıtılmayan türlerin doğru cinslere hiyerarşik olarak atanmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Ekolojik ortam görüntülerinin modele entegrasyonu sınıflandırma başarısında ilave bir artış sağlarken, uygulanan Grad-CAM analizleri farklı görüntü tiplerinin bir arada kullanılmasının modelin taksonomik açıdan ayırt edici tanısal özelliklere odaklanmasını sağladığını ortaya koymuştur (Wang et al., 2026).

Son yıllarda görüntü verilerinin moleküler bilgilerle entegre edildiği hibrit yaklaşımlar da öne çıkmaktadır. Örneğin Nanni et al. (2025), böcek görüntülerinden elde edilen görsel nitelikler ile DNA barkod verilerini bir araya getiren transformer tabanlı bir mimari geliştirmiştir. Evrişimsel ve dikkat tabanlı sinir ağları ile destek vektör makinelerinin (SVM, Support Vector Machine) de değerlendirildiği çalışmada; dört böcek takımından 1.040 türü kapsayan veri seti üzerinde yapılan testler, bu multimodal yaklaşımın tanımlanmış türlerin sınıflandırılmasında ve eğitim setinde bulunmayan türlerin cins düzeyinde doğru gruplandırılmasında yüksek başarı sunduğunu göstermiştir.

Modellerin taksonomik sınıflandırma performansının değerlendirilmesinde doğruluk (accuracy), kesinlik (precision), duyarlılık (recall) ve F1-skoru gibi ölçütler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, taksonomik veri setlerinde sınıflar arasındaki örnek sayılarının farklı olması, yalnızca genel doğruluk değerinin model performansını yeterince yansıtmasını engelleyebilmektedir. Bu nedenle sınıf bazlı performans ölçütlerinin ve karışıklık

matrislerinin birlikte değerlendirilmesi, modelin hangi taksonlarda başarılı olduğunu ve hangi taksonlar arasında sınıflandırma hatalarının yoğunlaştığını ortaya koymak açısından önem taşımaktadır (Hansen et al., 2020; Fujisawa et al., 2023).

### 3.5. Morfolojik Karakterlerin Otomatik Çıkarılması ve Açıklanabilir Yapay Zekâ

Doğa tarihi koleksiyonlarının dijitalleştirilmesi, çok sayıda örneğin görüntü işleme tabanlı olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu kapsamda Zhao et al. (2023), örneklerin morfolojik özelliklerini otomatik olarak çıkarmak ve bu özellikleri sayısal temsillere dönüştürmek amacıyla Phenotype Encoding Network (PENet) adlı derin öğrenme tabanlı bir model geliştirmiştir. Araştırmada, Scarabaeidae familyasının altı altfamilyasındaki cinslerin %60'ından fazlasını kapsayan 6.566 görüntülük yeni bir böcek veri setinin de bulunduğu altı veri seti kullanılmıştır. PENet'in özellik çıkarımı ve görüntü geri getirme performansı değerlendirilmiş; kullanıcı tarafından girilen bir örnek görüntüsüne morfolojik olarak benzer örneklerin veri setinden verimli biçimde elde edilebildiği gösterilmiştir. Ayrıca PENet tarafından oluşturulan temsiller kullanılarak yapılan analizlerde, bu temsillerin kategoriler arasındaki fenetik uzaklıkları ve ilişkileri belirli ölçüde yansıtabildiği bildirilmiştir (Zhao et al., 2023).

Bununla birlikte, bir modelin doğru sınıflandırma yapması kadar bu sınıflandırmada hangi özelliklerin etkili olduğunun belirlenmesi de açıklanabilir yapay zekâ (Explainable Artificial Intelligence, XAI) uygulamalarında önem taşımaktadır. Deb et al. (2026), CNN tabanlı özellik çıkarımını SHAP (SHapley Additive exPlanations) ve Permutation Feature Importance (PFI) yöntemleriyle birleştiren bir özellik seçimi yaklaşımı geliştirmiştir. Çalışmada el ile oluşturulan ve CNN'den elde edilen özellikler ayrı ayrı sıralanmış, her iki yöntemde de önemli bulunan özelliklerin kesişimi alınarak daha küçük ve açıklanabilir bir özellik kümesi oluşturulmuştur. Dört sınıflı böcek veri setinde önerilen hibrit yaklaşım %96.7 genel doğruluk sağlamış; özellik sayısı 11'e indirildiğinde yaklaşık %90 doğruluk korunmuştur. Çalışmada ayrıca alan, yuvarlaklık, uzunluk/çevre oranı, kompaktlık ve dairesellik gibi bazı şekil özelliklerinin sınıflandırma üzerinde daha yüksek katkıya sahip olduğu gösterilmiştir (Deb et al., 2026).

Morfolojik özelliklerin otomatik olarak çıkarılması ile model kararlarının açıklanması birlikte değerlendirildiğinde, yapay zekâ tabanlı sistemler yalnızca örnekleri belirli sınıflara atayan araçlar olmaktan çıkarak görüntülerdeki ayırt edici özelliklerin incelenmesine yönelik yardımcı araçlar olarak da kullanılabilmektedir. Özellikle PENet çalışmasında otomatik olarak oluşturulan özellik temsillerinin morfolojik benzerliklerin belirlenmesi ve örneklerin geri getirilmesinde kullanılabilmesi, XAI çalışmalarında ise model tarafından

kullanılan özelliklerin önem derecelerinin incelenebilmesi, bu yaklaşımların taksonomik araştırmalarda farklı kullanım alanlarına sahip olduğunu göstermektedir (Zhao et al., 2023; Deb et al., 2026).

## 4. İntegratif Taksonomi ve "Akıllı Taksonomi"

İntegratif taksonomi, türlerin tanımlanması ve sınırlarının belirlenmesinde yalnızca tek bir karakter grubuna bağlı kalmak yerine, morfolojik, moleküler, filogenetik, ekolojik, biyocoğrafik ve davranışsal kanıtların birlikte değerlendirilmesini esas alan bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım, özellikle morfolojik olarak birbirine oldukça benzeyen türlerin ve olası kriptik türlerin ayrılması ile tür sınırlarının daha güvenilir biçimde değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır (Dayrat, 2005; Padial et al., 2010). Bu kapsamda DNA temelli analizler ve filogenetik yaklaşımlar, morfolojik değerlendirmeyi tamamlayan ve tür sınırlarının test edilmesine katkı sağlayan önemli moleküler araçlardır. Bununla birlikte, farklı moleküler belirteçler ve tür sınırlandırma yöntemlerinden elde edilen sonuçların her zaman uyumlu olmayabileceği ve örnekleme ile yöntem seçimine bağlı yanlılıkların sonuçları etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Padial et al., 2010; Ahrens, 2024).

Son yıllarda bu çoklu veri yaklaşımına yapay zekâ ve makine öğrenmesi yöntemlerinin eklenmesi, taksonomik süreçlerin daha hızlı, tekrarlanabilir ve veri odaklı yürütülmesine yönelik yeni olanaklar ortaya çıkarmıştır. Özellikle görüntü tabanlı tür tanımlama, morfometrik özelliklerin otomatik olarak çıkarılması, moleküler verilerin analiz edilmesi ve farklı veri kaynaklarının birlikte değerlendirilmesi, geleneksel taksonomik uzmanlığın hesaplamalı yöntemlerle desteklenmesini mümkün kılmaktadır (Karbstein et al., 2024). Bu yaklaşım, Karbstein et al. (2024) tarafından "Species Delimitation 4.0" olarak kavramsallaştırılan ve modern tür sınırlandırma yaklaşımlarında yeni teknolojilerin kullanımını gündeme getiren çerçeve ile ilişkilendirilebilir.

Bu bağlamda, bu çalışmada "akıllı taksonomi" olarak adlandırılan yaklaşım, yapay zekânın klasik taksonomik süreçlerin yerine geçtiği tamamen otomatik bir sistem olarak değil, uzman bilgisi ile morfolojik, moleküler ve diğer biyolojik verilerin hesaplamalı yöntemlerle birlikte değerlendirilmesini sağlayan bir karar destek çerçevesi olarak ele alınmaktadır. Bu nedenle akıllı taksonomi, yeni bir taksonomik kanıt türünden ziyade, mevcut biyolojik kanıtların yapay zekâ destekli analiz ve karar süreçleriyle bütünleştirilmesini ifade etmektedir. Yapay zekânın farklı veri kaynaklarındaki örüntüleri belirleme ve karmaşık verileri analiz etme kapasitesi, integratif taksonominin tür keşfi ve tür sınırlandırmadaki kullanım olanaklarını genişletebilir (Karbstein et al., 2024). Özellikle böceklerde görüntü tabanlı makine öğrenmesi ve derin öğrenme yöntemleri, tür tanımlama süreçlerinin hızlandırılmasına ve büyük veri setlerinin değerlendirilmesine katkı sağlayabilir (Gao et al., 2024). Bununla birlikte, yapay zekâ tarafından üretilen sınıflandırma sonuçlarının taksonomik kanıt olarak kabul edilebilmesi için

bağımsız morfolojik, moleküler ve diğer biyolojik verilerle sınanması gerekir (Karbstein et al., 2024).

## 5. Sınırlılıklar, Veri Yanlılığı ve Etik Sorunlar

Yapay zekâ destekli taksonomik sistemlerin başarısı, yalnızca kullanılan algoritma veya model mimarisine değil, aynı zamanda eğitim verilerinin niteliğine, temsil gücüne ve modelin karşılaşacağı görüntülerin özelliklerine de bağlıdır. Özellikle türler arasındaki örnek sayılarının dengesiz olması, eğitim verilerinin sınırlı veya belirli koşullarla sınırlı kalması ve modelin eğitim sırasında karşılaşmadığı örneklerle test edilmesi, elde edilen sonuçların güvenilirliğini ve genellenebilirliğini etkileyebilmektedir (Blair et al., 2024; Simović et al., 2025). Bu nedenle yapay zekâ destekli taksonomik yaklaşımlar değerlendirilirken yalnızca sınıflandırma doğruluğuna değil, veri kalitesi, veri yanlılığı, farklı görüntüleme koşullarına uyum ve taksonomik çıktıların doğrulanması gibi unsurlara da dikkat edilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, bu sistemlerin başarısı kullanılan eğitim verilerinin miktarı, kalitesi ve temsil dengesiyle yakından ilişkilidir. Özellikle sınıfların eşit temsil edilmemesi ve bazı türlerin az sayıda örnekle temsil edilmesi, sınıflandırma performansını olumsuz etkileyebilmektedir (Van Horn et al., 2018; Blair et al., 2024).

Bir diğer önemli sınırlılık, modellerin eğitim verilerinde bulunmayan türler ve farklı görüntüleme koşulları karşısındaki genellenebilirliğidir. Eğitim sırasında görülmeyen türlerle karşılaşılması, özellikle tür çeşitliliğinin yüksek olduğu biyolojik gruplarda, modellerin eğitim dağılımı dışındaki örnekleri güvenilir biçimde sınıflandırabilmesi açısından önemli bir güçlük oluşturmaktadır (Fujisawa et al., 2023; Chen et al., 2025). Benzer şekilde, farklı görüntüleme koşullarında elde edilen görüntüler arasındaki domain farklılıkları da model performansını etkileyebilmektedir (Fujisawa et al., 2023). Aydınlatmanın spektral özellikleri de görüntü tabanlı böcek tespitinde dikkate alınması gereken bir değişkendir; farklı LED dalga boylarının kullanılması, böceklerin görüntü üzerindeki görünürlüğünü ve buna bağlı olarak derin öğrenme modellerinin tespit performansını etkileyebilmektedir (Aminu et al., 2026). Nitekim laboratuvar görüntüleriyle eğitilen modellerin doğal ortamdan elde edilen *in-situ* görüntüler üzerindeki performansında belirgin düşüşler gözlenmiş ve bu durum *domain shift* probleminin önemini ortaya koymuştur (Rayeed et al., 2025). Bu nedenle yapay zekâ tabanlı taksonomik modellerin farklı veri kaynakları ve gerçek arazi koşullarında doğrulanması önem taşımaktadır.

Veri yanlılığı, özellikle taksonomik ve coğrafi açıdan dikkate alınması gereken önemli bir sınırlılıktır. Biyolojik çeşitlilik veri tabanlarında bazı taksonların diğerlerine göre daha fazla temsil edilmesi, mevcut bilgi birikimindeki eşitsizlikleri yansıtabilmektedir (Troudet et al., 2017). Bu yanlılık yapay zekâ modellerinin eğitim verilerine de yansıyabilmekte ve özellikle az sayıda örnekle temsil edilen türlerde sınıflandırma performansını

düşürebilmektedir. Sucul böceklerin otomatik tanımlanması üzerine yapılan bir çalışmada, güçlü sınıf dengesizliğinin model doğruluğunu azalttığı ve veri setinin dengelenmesinin performansı iyileştirebildiği gösterilmiştir (Simović et al., 2025). Bu nedenle farklı türleri, coğrafi bölgeleri ve mümkün olduğunca morfolojik varyasyonları temsil eden dengeli veri setlerinin oluşturulması önem taşımaktadır.

Bunun yanında nadir veya hassas türlerin kesin lokalite bilgilerinin paylaşılması, koruma açısından bazı riskler oluşturabilir. Bu nedenle biyolojik çeşitlilik verilerinin paylaşımında veri erişilebilirliği ile türlerin korunması arasındaki denge gözetilmelidir (Tulloch et al., 2018). Yapay zekâ tarafından üretilen taksonomik çıktıların bağımsız biyolojik kanıtlarla doğrulanması ve gerektiğinde uzman değerlendirmesiyle yeniden incelenmesi önem taşımaktadır (Van Dam & Štarhová Serbina, 2026).

## 6. Gelecek Perspektifi ve Sonuç

Yapay zekâ ve bilgisayarlı görü teknolojilerinin gelişmesi, böcek taksonomisinde tür teşhisinin hızlandırılması, büyük veri setlerinin değerlendirilmesi ve biyolojik çeşitliliğin izlenmesi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır. Gelecekte daha dengeli ve temsili veri setlerinin oluşturulması, farklı coğrafi bölgelerden ve doğal ortam koşullarından elde edilen görüntülerin kullanılması ve modellerin farklı veri kaynakları üzerinde doğrulanması, bu teknolojilerin güvenilirliğini artıracaktır.

Bunun yanında görüntü verilerinin morfolojik, moleküler ve ekolojik bilgilerle birlikte değerlendirilmesi, yapay zekânın integratif taksonomi içerisindeki kullanım alanını genişletebilir. Açıklanabilir yapay zekâ ve uzman denetimli sistemlerin geliştirilmesi ise model kararlarının daha güvenilir ve değerlendirilebilir hâle gelmesine katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak yapay zekâ, böcek taksonomisinde uzmanlığın yerini alan bir teknoloji olmaktan ziyade, tür teşhisini destekleyen ve taksonomik araştırmaların hızını ve kapsamını artıran güçlü bir araç olarak değerlendirilmelidir. Bu teknolojinin gelecekteki başarısı, yalnızca model performansına değil; veri kalitesine, bilimsel doğrulamaya ve taksonomistlerin süreç içerisindeki etkin rolüne bağlı olacaktır.

## KAYNAKLAR


Ahrens, D. (2024). Species diagnosis and DNA taxonomy. In *DNA Barcoding: Methods and Protocols* (pp. 33-52). New York, NY, Springer US.

Amarathunga, D. C., Grundy, J., Parry, H., & Dorin, A. (2021). Methods of insect image capture and classification: A systematic literature review. *Smart Agricultural Technology*, *1*, 100023.

Aminu, R., Cook, S. M., Ljungberg, D., Hensel, O., & Nasirahmadi, A. (2026). Effects of different LED light wavelengths on deep learning-based insect detection in arable crops. *Computers and Electronics in Agriculture*, *251*, 111997.

Badirli, S., Picard, C. J., Mohler, G., Richertf, F., Akata, Z., & Dundar, M. (2023). *Classifying the unknown: Insect identification with deep hierarchical Bayesian learning*. *Methods in Ecology and Evolution*, 14, 1515–1530.

Bjerge, K., Geissmann, Q., Alison, J., Mann, H. M., Høye, T. T., Dyrmann, M., & Karstoft, H. (2023). Hierarchical classification of insects with multitask learning and anomaly detection. *Ecological Informatics*, *77*, 102278.

Blair, J. D., Gaynor, K. M., Palmer, M. S., & Marshall, K. E. (2024). A gentle introduction to computer vision-based specimen classification in ecological datasets. *Journal of Animal Ecology*, *93*(2), 147-158.

Cazzetta, A., Zangaro, F., Marcucci, F., Julius, O. T., Rainò, M., Shauer, M., Massaro, R., Semeraro, T., Basset, A., & Pinna, M. (2026). Applying Artificial Intelligence (AI) Innovative Tools for Ecological Research and Monitoring of Transitional Water Ecosystems: A Systematic Review. *Environments*, *13*(4), 193.

Chakrabarty, S., Deb, C. K., Marwaha, S., Haque, M. A., Kamil, D., Bheemanahalli, R., & Shashank, P. R. (2026). Application of artificial intelligence in insect pest identification-A review. *Artificial Intelligence in Agriculture*, *16*(1), 44-61.

Chen, Y., Lang, N., Schmidt, B. C., Jain, A., Basset, Y., Beery, S., Larrivée, M., & Rolnick, D. (2025). Open-Insect: Benchmarking open-set recognition of novel species in biodiversity monitoring. *Advances in Neural Information Processing Systems, 38*, 61897–61933.

Dayrat, B. (2005). Towards integrative taxonomy. *Biological Journal of the Linnean Society*, *85*(3), 407-417.

Deb, N., Rahman, T., Moniruzzaman, M., Bin Obadi, A. S., Jizat, N. M., Al-Bawri, S. S., & Rahman, A. A. M. (2026). Integrating feature selection and explainable CNN for identification and classification of pests and beneficial insects. *Scientific Reports*, *16*(1), 2721.

Fujisawa, T., Noguerales, V., Meramveliotakis, E., Papadopoulou, A. & Vogler, A.P. (2023). Image-based taxonomic classification of bulk insect biodiversity

samples using deep learning and domain adaptation. *Systematic Entomology*, *48*(3), 387–401.

Gao, Y., Xue, X., Qin, G., Li, K., Liu, J., Zhang, Y., & Li, X. (2024). Application of machine learning in automatic image identification of insects-a review. *Ecological Informatics*, *80*, 102539.

Gullan, P. J., & Cranston, P. S. (2014). *The insects: An outline of entomology (5th ed*.). West Sussex, Wiley-Blackwell.

Hansen, O. L., Svenning, J. C., Olsen, K., Dupont, S., Garner, B. H., Iosifidis, A., ... & Høye, T. T. (2020). Species-level image classification with convolutional neural network enables insect identification from habitus images. *Ecology and Evolution*, *10*(2), 737-747.

He, K., Gkioxari, G., Dollár, P., & Girshick, R. (2017). Mask r-cnn. In *Proceedings of the IEEE international conference on computer vision* (pp. 2961-2969).

Hebert, P. D., Cywinska, A., Ball, S. L., & DeWaard, J. R. (2003). Biological identifications through DNA barcodes. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences, 270*(1512), 313–321.

Júnior, T. D. C., & Rieder, R. (2020). Automatic identification of insects from digital images: A survey. *Computers and Electronics in Agriculture*, *178*, 105784.

Karbstein, K., Kösters, L., Hodač, L., Hofmann, M., Hörandl, E., Tomasello, S., Wagner, N. D., Emerson, B. C., Albach, D. C., Scheu, S., Bradler, S., de Vries, J., Irisarri, I., Li, H., Soltis, P., Mäder, P., & Wäldchen, J. (2024). Species delimitation 4.0: integrative taxonomy meets artificial intelligence. *Trends in Ecology & Evolution*, *39*(8), 771–784.

Nanni, L., Maritan, N., Fusaro, D., Brahnam, S., Meneguolo, F. B., & Sgaravatto, M. (2025). Insect identification by combining different neural networks. *Expert Systems with Applications*, *273*, 126935.

Ong, S. Q., & Hamid, S. A. (2022). Next generation insect taxonomic classification by comparing different deep learning algorithms. *PloS One*, *17*(12), e0279094.

Packer, L., Gibbs, J., Sheffield, C., & Hanner, R. (2009). DNA barcoding and the mediocrity of morphology. *Molecular Ecology Resources*, *9*, 42-50.

Padial, J. M., Miralles, A., De la Riva, I., & Vences, M. (2010). The integrative future of taxonomy. *Frontiers in Zoology*, *7*(1), 16.

Rayeed, S. M., East, A., Stevens, S., Record, S., & Stewart, C. V. (2025). Fine-Grained Beetle Taxonomy with Vision Models: A Benchmark on Long-Tailed and Domain-Adaptive Classification**.** *Proceedings of the IEEE/CVF International Conference on Computer Vision (ICCV) Workshops*, 5152–5158.

Ren, S., He, K., Girshick, R., & Sun, J. (2016). Faster R-CNN: Towards Real-Time Object Detection with Region Proposal Networks. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, *39*(6), 1137–1149.

Salis, R., Sunde, J., Gubonin, N., Franzén, M., & Forsman, A. (2024). Performance of DNA metabarcoding, standard barcoding and morphological approaches in the identification of insect biodiversity. *Molecular Ecology Resources*, *24*, e14018.

Schlick-Steiner, B. C., Steiner, F. M., Seifert, B., Stauffer, C., Christian, E., & Crozier, R. H. (2010). Integrative taxonomy: a multisource approach to exploring biodiversity. *Annual Review of Entomology*, *55*(2010), 421-438.

Simović, P., Milosavljević, A., Stojanović, K., Savić-Zdravković, D., Petrović, A., Predić, B., & Milošević, D. (2025). The Effects of Data Quality on Deep Learning Performance for Aquatic Insect Identification: Advances for Biomonitoring Studies. *Water, 17*(1), 21.

Troudet, J., Grandcolas, P., Blin, A., Vignes-Lebbe, R., & Legendre, F. (2017). Taxonomic bias in biodiversity data and societal preferences. *Scientific Reports*, *7*(1), 9132.

Tulloch, A. I., Auerbach, N., Avery-Gomm, S., Bayraktarov, E., Butt, N., Dickman, C. R., ... & Watson, J. E. (2018). A decision tree for assessing the risks and benefits of publishing biodiversity data. *Nature Ecology & Evolution*, *2*(8), 1209-1217.

Valan, M., Makonyi, K., Maki, A., Vondráček, D., & Ronquist, F. (2019). Automated taxonomic identification of insects with expert-level accuracy using effective feature transfer from convolutional networks. *Systematic Biology*, *68*(6), 876-895.

Valan, M., Vondráček, D. and Ronquist, F. (2021), Awakening a taxonomist's third eye: exploring the utility of computer vision and deep learning in insect systematics. *Systematic Entomology, 46*, 757-766.

Van Dam, A. R., & Štarhová Serbina, L. (2026). Descriptron: artificial intelligence for automating taxonomic species descriptions with a user-friendly software package. *Systematic Entomology*, *51*(1), e70005.

Van Horn, G., Mac Aodha, O., Song, Y., Cui, Y., Sun, C., Shepard, A., ... & Belongie, S. (2018, June). The inaturalist species classification and detection dataset. In *2018 IEEE/CVF conference on computer vision and pattern recognition* (pp. 8769-8778).

Wang, X., Liu, H., Chen, Z., Zhao, Y., Liu, Y., Xiong, H., Duan, Y., Song, F., Cai, W., Li, X. and Li, H. (2026), Multi-angle, cross-domain fusion strategy enhances automated insect identification and hierarchical categorization: a case study on assassin bugs (Hemiptera: Reduviidae). *Cladistics, 42,* 358-373.

Will, K. W., Mishler, B. D., & Wheeler, Q. D. (2005). The perils of DNA barcoding and the need for integrative taxonomy. *Systematic Biology*, *54*(5), 844–851.

Xia, D., Chen, P., Wang, B., Zhang, J., & Xie, C. (2018). Insect Detection and Classification Based on an Improved Convolutional Neural Network. *Sensors, 18*(12), 4169.

Yeates, D. K., Seago, A., Nelson, L., Cameron, S. L., Joseph, L. E. O., & Trueman, J. W. (2011). Integrative taxonomy, or iterative taxonomy?. *Systematic Entomology*, *36*(2), 209-217.

Yin, X., Zhou, Y., Zhao, X., Liu, Y., & Deng, Z. (2026). Insect indicators of the environment: A review of progress toward environmental monitoring. *Ecological Indicators, 186*, 114871.

Zhao, Z., Lu, Y., Tong, Y., Chen, X., & Bai, M. (2023). PENet: A phenotype encoding network for automatic extraction and representation of morphological discriminative features. *Methods in Ecology and Evolution*, *14*, 3035–3046.

# BÖLÜM 8

## Lotik Ekosistemlerin Bentik Makroomurgasızlar ve Chıronomidae Açısından İnceleme Yöntemleri; Hayıtlı Koyu ve Hayıtlı Deresi (Dikili-İzmir) Örneği Üzerinden Değerlendirme

*Tuğrul Öntürk*[1]

[1] Araştırma Görevlisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, ORCID: 0000-0002-6358-6112

## 1. GİRİŞ

Tatlısu ekosistemleri, yüzey alanları sınırlı olmasına rağmen yüksek habitat çeşitliliği ve ekosistem hizmetleri nedeniyle biyolojik çeşitlilik araştırmalarının temel çalışma alanlarından biridir. Akarsularda fiziksel ve kimyasal ölçümler suyun örnekleme anındaki durumunu ortaya koyarken, bentik makroomurgasız toplulukları çevresel koşulların daha uzun süreli biyolojik izini taşır. Hareket yeteneklerinin görece sınırlı olması, farklı taksonların organik yük, çözünmüş oksijen, akış hızı, substrat ve habitat bozulmasına farklı duyarlılık göstermesi, bu grubu biyolojik değerlendirmelerde özellikle değerli kılar (Dökümcü, 2013).

Bentik makroomurgasızlar; Mollusca, Annelida, Crustacea ve sucul böceklerin çok sayıda takımını kapsayan işlevsel olarak heterojen bir topluluktur. Besin ağında algler, detritus ve mikroorganizmalar ile balıklar ve diğer üst tüketiciler arasında enerji aktarımını sağlarlar. Diptera içerisinde Chironomidae larvaları, hem tür zenginliği hem de geniş ekolojik toleransları nedeniyle tatlısu bentozunun en yaygın bileşenlerindendir. Gümüldür Deresi çalışmasında da Chironomidae larvalarının sıcaklık, pH, tuzluluk, derinlik ve akış gibi geniş çevresel gradyanlara uyum gösterebildiği vurgulanmıştır (Ustaoğlu, Balık ve Taşdemir, 2005).

Hayıtlı Koyu ve onu besleyen küçük dere sistemi, Dikili kıyılarındaki karasal-tatlısu-deniz bağlantısını temsil eden küçük ölçekli bir ekoton olarak ele alınabilir. Bu tip kısa kıyı dereleri mevsimsel debi değişimleri, yaz kuraklığı, denizel tuzluluk etkisi, turizm baskısı ve kıyı kullanımındaki değişimlere karşı hassastır. Buna karşın küçük su yolları çoğu kez büyük akarsu havzalarına kıyasla daha az çalışılmıştır. Hayıtlı Deresi için erişilebilir kaynaklarda ayrıntılı bentik fauna envanteri saptanamaması, bu bilgi boşluğunu daha görünür kılmaktadır.

Bu bölümün amacı, Hayıtlı Koyu ve Hayıtlı Deresi'nin coğrafi-ekolojik bağlamını ortaya koymak; yakın coğrafyada gerçekleştirilmiş bentik makroomurgasız ve Chironomidae araştırmalarını sentezlemek; doğrudan Hayıtlı verisi ile karşılaştırmalı literatür verisini birbirinden açık biçimde ayırmak ve ileride yapılacak bir fauna-su kalitesi çalışması için uygulanabilir bir örnekleme çerçevesi önermektir.

Tatlısu biyolojik çeşitliliğinin korunması, yalnızca büyük nehirler, göller ve baraj gölleri üzerinden ele alındığında peyzajdaki küçük su yollarının işlevi görünmez kalabilmektedir. Oysa kısa kıyı dereleri, kaynak zonlarını, yüzeysel akışı, riparyan bitki örtüsünü ve denizel alıcı ortamı birbirine bağlayan doğrusal habitatlardır. Bu sistemler, havzaları küçük olduğu için hidrolojik değişimlere hızlı tepki verebilir; birkaç saatlik kuvvetli yağış, kısa süreli yüksek akım oluştururken uzun yaz kuraklığı akışın kesilmesine veya yalnızca gölgeli havuzların kalmasına neden olabilir. Bu nedenle küçük derelerde "ortalama durum" kavramı çoğu zaman ekolojik gerçekliği tek başına temsil etmez.

Örneklemenin akış durumunu, mevsimi ve mikrohabitatı birlikte kaydetmesi gerekir (Bonada ve Resh, 2013; Stubbington vd., 2018).

Biyolojik izleme açısından bentik makroomurgasızlar, fizikokimyasal ölçümlerin sağladığı anlık fotoğrafa zaman boyutu ekler. Topluluğun bileşimi, yaşam döngülerinin uzunluğu ve organizmaların hareket yeteneğinin görece sınırlı oluşu nedeniyle, kısa süreli ve tekrarlayan çevresel streslerin biyolojik izini taşıyabilir. Bununla birlikte tek bir indeks ya da tek bir "indikatör tür" bütün çevresel sorunları açıklayamaz. Avrupa Su Çerçeve Direktifi'nin yaklaşımı da bentik omurgasızların kompozisyon ve bolluğunu; hidrolojik rejim, kanal morfolojisi, substrat, sıcaklık, oksijen, tuzluluk ve besin tuzları gibi destekleyici unsurlarla birlikte değerlendirir. Bu bütünleşik yaklaşım Hayıtlı Deresi gibi veri boşluğunun yüksek olduğu küçük akarsular için özellikle uygundur (European Parliament and Council, 2000; Hering vd., 2004).

Bu bölümün ikinci amacı, "yakın alan" bilgisinin nasıl kullanılacağına dair metodolojik bir sınır çizmektir. Dikili'deki Karagöl ve Yelköprü çalışmaları coğrafi olarak değerlidir; Gümüldür, Gediz, Tahtalı ve Sangı çalışmaları İzmir ölçeğinde ekolojik ve yöntemsel bir arka plan sağlar; Istranca çalışması ise çok istasyonlu lotik örneklemenin ayrıntılı bir örneğidir. Buna karşın bu çalışmaların hiçbirindeki tür listesi Hayıtlı Deresi'ne bağlanamaz. Türlerin yayılışı yalnızca mesafeyle değil; akış sürekliliği, tuzluluk, kaynak tipi, substrat, gölgelenme, termal rejim, predasyon, dispersiyon ve tarihsel bağlantı gibi çok sayıda filtre tarafından belirlenir. Dolayısıyla bu bölümde bölgesel kayıtlar "olası tür listesi" değil, araştırma soruları geliştirmek için karşılaştırmalı kanıt olarak ele alınmaktadır.

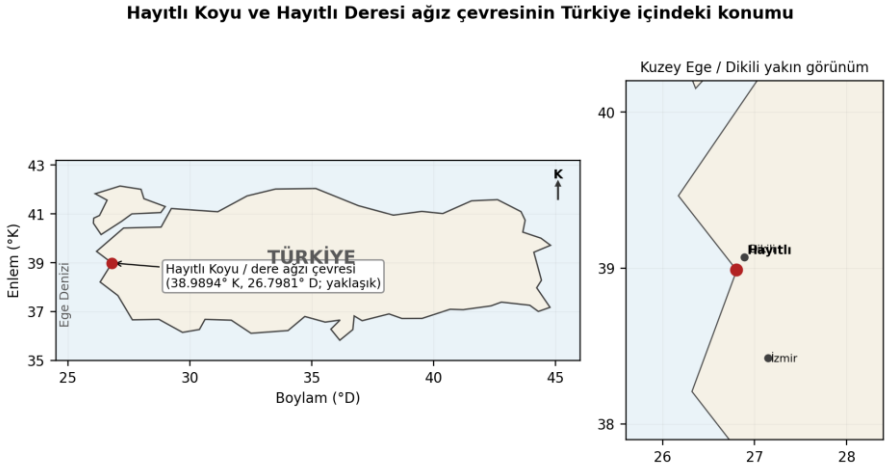
## 2. ÇALIŞMA ALANININ COĞRAFİ, JEOLOJİK VE HİDROLOJİK ÇERÇEVESİ

### 2.1. Konum ve kıyı bağlamı

Hayıtlı Koyu, İzmir ili Dikili ilçesi kıyılarında yer almakta olup çevrimiçi coğrafi veri tabanlarında yaklaşık 38.9894° K ve 26.7981° D koordinatlarıyla gösterilmektedir. Koy; Denizköy, Bademli, Kalem Adası ve Garip Adaları ile aynı kıyı peyzajı içinde bulunur. Dikili ilçesi İzmir'in kuzey kıyısında, termal kaynakları, zeytinlikleri ve kıyı turizmiyle bilinen bir alandır. Resmî turizm kaynakları ilçede Bademli ve çevresindeki termal kaynakları ve kıyı doğal değerlerini öne çıkarmaktadır.

Hayıtlı Deresi, Hayıtlı Koyu'na dökülen küçük bir akarsudur. Bu bölümde derenin uzunluğu, debisi, kaynak yükseltisi veya havza alanı gibi nicel özellikler için doğrulanmış bir ölçüm bulunmadığından bu değerler verilmemiştir. Bu ayrım önemlidir: coğrafi konum bilgisi güvenilir biçimde verilebilirken, hidrolojik büyüklüklerin arazi ölçümü ya da resmî havza verisi olmadan tahmin edilmesi bilimsel olarak uygun değildir.

Kıyıya ulaşan küçük derelerde ağız kesimi, tatlısu ile deniz suyunun dönemsel olarak etkileşebildiği dinamik bir zon oluşturabilir. Yazın debinin azalması, dalga etkisiyle ağızda kum seti gelişmesi veya deniz suyunun kısa mesafeli içeri girişi; iletkenlik, tuzluluk, çözünmüş oksijen ve sediment yapısında belirgin değişimlere yol açabilir. Bu nedenle Hayıtlı Deresi'nde yapılacak biyolojik çalışmada üst kesim ile koy ağzının ayrı istasyonlar olarak ele alınması gerekir.




Şekil 1. Hayıtlı Koyu ve Hayıtlı Deresi ağız çevresinin Türkiye içindeki konumu ve Kuzey Ege yakın görünümü. *Kaynak: Natural Earth 1:110m ülke sınırları temel alınarak bu bölüm için çizilmiştir. Hayıtlı Koyu için yaklaşık 38,9894° K ve 26,7981° D konum bilgisi çevrimiçi coğrafi veri tabanlarından alınmıştır.*

Konum haritasında kullanılan yaklaşık 38,9894° K ve 26,7981° D noktası Hayıtlı Koyu için çevrimiçi coğrafi veri tabanlarında verilen lokaliteyi temsil eder. Bir dere ekseninin, kaynağının ya da örnekleme istasyonunun hassas GPS koordinatı olarak değerlendirilmemelidir.

Bilimsel saha çalışmasının ilk aşaması, dere hattının GNSS/GPS ile yürüyerek izlenmesi; kaynak veya başlangıç noktalarının, kalıcı havuzların, menfezlerin, olası yan kolların ve ağız kesiminin koordinatlandırılması olmalıdır. Bu ayrım, özellikle küçük kıyı derelerinde çevrimiçi haritaların su yolu geometrisini eksik ya da mevsime bağlı göstermesi nedeniyle önemlidir.

Koyun bir alıcı ortam olması, dere araştırmasını yalnızca limnolojik bir çalışma olmaktan çıkarıp kıyı ekotonu araştırmasına dönüştürür. Dere tarafından taşınan ince sediment, yaprak döküntüsü ve çözünmüş maddeler kıyı zonuna ulaşırken; ters yönde dalga etkisi, tuzlu su girişi ve kum seti gelişimi ağız kesiminin hidromorfolojisini değiştirebilir. Ağız kesiminde aynı gün içinde dahi deniz durumu ve dere debisine bağlı değişim beklenebileceğinden, iletkenlik ve tuzluluk ölçümlerinin saat bilgisiyle kaydedilmesi ve mümkünse kısa süreli

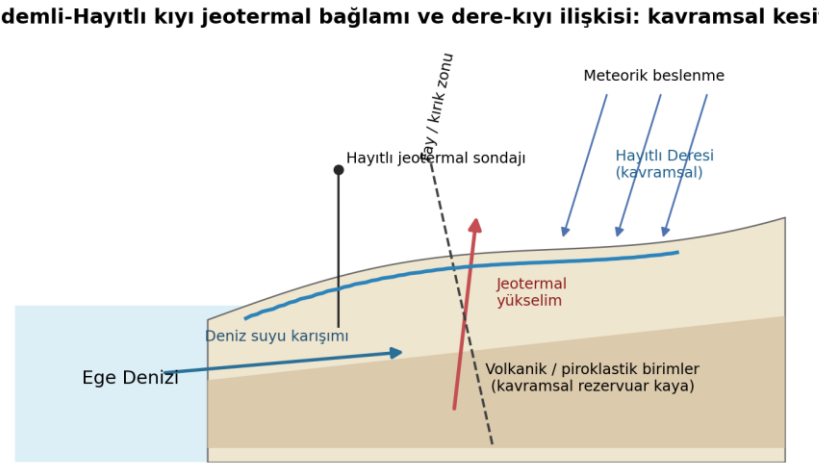
tekrarlanması yararlıdır. Bu yaklaşım, üst istasyonlarla kıyı istasyonu arasındaki doğal gradyanın antropojenik bir "kirlilik gradyanı" ile karıştırılmasını da önler.

2.2. Bademli-Hayıtlı jeolojik ve jeotermal bağlamı

Dikili kıyı kuşağının jeolojik arka planı volkanizma, kırık-fay sistemleri ve kıyı jeotermal dolaşımı ile birlikte değerlendirilmelidir. Somay Altaş ve Gemici (2023), Bademli jeotermal alanını Bademli kaynağı ve Hayıtlı alanı üzerinden incelemiş; kıyı jeotermal sisteminde piroklastik volkanik birimlerin rezervuar kaya niteliği taşıdığını ve genişlemeli tektoniğin oluşturduğu yapısal hatların derin dolaşımla ilişkili olduğunu belirtmiştir. Aynı çalışmada Hayıtlı adı, yüzey akarsuyundan farklı olarak bir jeotermal sondaj/lokalite için kullanılmaktadır. Bu terminolojik çakışma özellikle önemlidir: çünkü sondaj suyunun hidrojeokimyasal özellikleri doğrudan Hayıtlı Deresi'nin su kimyası olarak kullanılamaz.

Söz konusu jeotermal araştırmada Hayıtlı sondaj suyunun Na-Cl karakter gösterdiği ve kıyısal deniz suyu karışımından etkilendiği; izotop ve hidrojeokimyasal değerlendirmelerle deniz suyu katkısının yaklaşık yüzde 16 düzeyinde hesaplandığı bildirilmiştir (Somay Altaş ve Gemici, 2023). Bu sonuç, kıyıdaki yeraltısuyu-jeotermal sisteminin denizle hidrolik bağlantısına ilişkin güçlü bir bulgudur; ancak yüzeysel derenin aynı karışım oranına veya aynı iyon bileşimine sahip olduğunu göstermez. Hayıtlı Deresi'nde jeotermal ya da mineralli su katkısı olup olmadığı, ancak boyuna sıcaklık, elektriksel iletkenlik, ana iyonlar ve gerekiyorsa izotop ölçümleriyle test edilebilir.

Jeotermal bağlamın ekolojik önemi iki yönlüdür. Birincisi, doğal jeolojik kaynaklı çözünmüş madde yükü, elektriksel iletkenlik ve bazı element konsantrasyonlarını insan kaynaklı etkilerden bağımsız olarak yükseltebilir. İkincisi, lokal termal girdiler varsa su sıcaklığının mevsimsel rejimini değiştirebilir ve buna bağlı olarak çözünmüş oksijen, alg üretimi ve omurgasız fenolojisi üzerinde etkiler oluşabilir. Bu nedenle Hayıtlı'da yüksek iletkenlik veya sıcaklık saptanması durumunda yorum, "kirlenme" varsayımıyla başlamamalı; jeojenik, denizel ve antropojenik kaynakların ayrıştırılması hedeflenmelidir.




**Şekil 2**. Bademli-Hayıtlı kıyı jeotermal bağlamı ile Hayıtlı Deresi-koy bağlantısını birlikte gösteren kavramsal kesit. *Kaynak: Jeotermal sistemin piroklastik-volkanik rezervuar, yapısal dolaşım ve deniz suyu karışımı bileşenleri Somay Altaş ve Gemici (2023) çalışması temel alınarak oluşturulmuştur. Şekil ölçekli değildir ve dereye ait ölçülmüş yeraltısuyu bağlantısı göstermez.*

### 2.3. Bölgesel iklim, akış mevsimselliği ve habitat heterojenliği

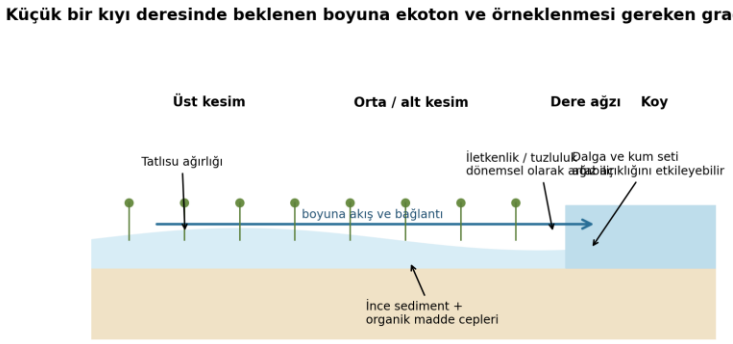
Batı Anadolu'nun Akdeniz iklimi etkisindeki kıyı kuşağında yağışların büyük bölümü sonbahar-kış döneminde gerçekleşirken yaz ayları sıcak ve kuraktır. Küçük akarsularda bu rejim, akımın mevsimsel olarak güçlü biçimde değişmesine ve bazı sığ kolların kesintili akış göstermesine neden olabilir. Istranca Deresi gibi farklı iklim kuşağındaki bir sistemde dahi bazı istasyonların yaz sonunda kuruduğunun rapor edilmesi, lotik çalışmalarda mevsimsel sürekliliğin doğrudan gözlenmesi gerektiğini gösterir (Dökümcü, 2013). Hayıtlı için bu olgu varsayım olarak değil, test edilmesi gereken bir saha değişkeni olarak ele alınmalıdır.

Akarsu tabanında kaya, blok, çakıl, kum, silt, organik detritus ve sucul bitkiler farklı mikrohabitatlar meydana getirir. Akış hızı arttıkça ince sedimentin taşınması, iri substratın baskınlaşması ve oksijenlenmenin artması beklenebilir; durgun veya yavaş akımlı kesimlerde ise ince sediment ve organik maddenin birikmesi mümkündür. Bentik makroomurgasızların dağılımı bu mikrohabitat mozaiğine duyarlıdır. Bu nedenle yalnızca 'istasyon' kavramına dayalı örnekleme, istasyon içindeki habitat çeşitliliği kaydedilmezse biyolojik örüntüyü eksik temsil edebilir.

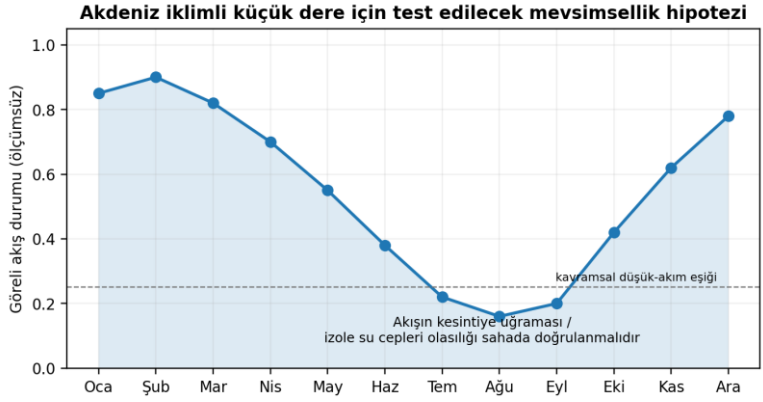
Akdeniz iklimli akarsularda hidrolojik yıl çoğu kez belirgin bir genişleme-daralma döngüsü sergiler. Yağışlı dönemde kanal boyunca bağlantı artabilir, yeni mikrohabitatlar su altında kalabilir ve taşınan organik materyal yeniden dağıtılabilir. Kurak dönemde ise akış hızı azalır, kanal parçalanabilir, izole

havuzlar oluşabilir ve su sıcaklığı ile iletkenlik artabilir. Bonada ve Resh (2013), Akdeniz iklimli akarsuların kuraklık ve taşkın gibi iki zıt bozulma rejimi arasında işlediğini vurgulamaktadır. Stubbington ve arkadaşları (2018) ise kesintili ve geçici akarsuların klasik sürekli-akarsu biyolojik değerlendirme yaklaşımlarıyla doğrudan sınıflandırılmasının yanıltıcı olabileceğini; akış durumunun değerlendirme sistemine açıkça dahil edilmesi gerektiğini belirtmektedir.

Hayıtlı Deresi'nin sürekli, mevsimsel kesintili veya epizodik akışlı olup olmadığı bu bölümün verileriyle bilinmemektedir. Bu nedenle "yazın kurur" ifadesi bir bulgu olarak kullanılamaz. Araştırmada her ziyarette akış durumu kategorik ve nicel biçimde kaydedilmelidir: sürekli akan kanal, zayıf akış, birbirinden ayrılmış havuzlar, yüzey suyu olmayan nemli kanal ve tamamen kuru kanal gibi sınıflar; mümkünse akışlı kanal uzunluğu ve havuz bağlantısı ile desteklenmelidir. Bu kayıt, biyolojik örneğin hangi hidrolojik bağlamda toplandığını açıklamak açısından temel meta-veridir.




**Şekil 3**. Hayıtlı Deresi gibi küçük bir kıyı akarsuyunda örneklenmesi gereken boyuna tatlısu-kıyı ekotonunun kavramsal gösterimi. *Hayıtlı Deresi'ne ait ölçülmüş profil değildir.*




**Şekil 4.** Akdeniz iklimli küçük bir dere için sınanması gereken mevsimsel akış hipotezinin kavramsal gösterimi. Görsel; Bonada ve Resh (2013), Stubbington vd. (2018) ve Borg Galea vd. (2019) çalışmalarındaki genel çerçeve temelinde bu bölüm için çizilmiştir; Hayıtlı Deresi debi verisi değildir.

### 2.4. Mikrohabitat ölçeğinin önemi

Akarsu biyotasının dağılımında "istasyon" çoğu zaman yeterince ince bir mekânsal birim olarak ele alınmamalıdır. Aynı 20-30 m'lik istasyon içinde hızlı akan çakıllı riffle, yaprak birikimli kenar cebi, kumlu birikim alanı, kök altı, makrofit yaması ve durgun havuz bir arada bulunabilir. Her mikrohabitat farklı hidrolik kuvvet, oksijen, besin ve saklanma koşulları sunar. AQEM yaklaşımının mikrohabitat-temsilli örnekleme mantığı, istasyonda bulunan habitatların alan içindeki oranına göre örnekleme çabasının dağıtılmasına dayanır (AQEM Consortium, 2002; Hering vd., 2003). Hayıtlı gibi kısa bir derede boyuna mesafe sınırlı olsa bile, mikrohabitat çeşitliliği yüksekse biyolojik heterojenlik de yüksek olabilir.

Bu nedenle arazi formunda yalnızca "substrat: taşlı" gibi tek bir kategori yerine, baskın ve ikincil substrat yüzdeleri kaydedilmelidir. Pelal/silt-kil, psammal/kum, akal/ince-orta çakıl, lithal/iri çakıl-taş-blok, phytal/makrofit-alg ve kaba/ince partikül organik madde gibi sınıflar saha ekibi tarafından tutarlı biçimde tanımlanabilir. Gümüldür Deresi'nde en fazla Chironomidae türünün çamurlu-kumlu ve makrofit gelişiminin belirgin olduğu istasyonda saptanmış olması, habitat mozaiğinin yalnızca hızlı akım-iri substrat ekseninde değerlendirilmemesi gerektiğine iyi bir bölgesel örnektir (Ustaoğlu vd., 2005).

## 3. BENTİK MAKROOMURGASIZLARIN EKOLOJİK ÖNEMİ VE BİYOLOJİK İZLEME

Bentik makroomurgasızlar, yaşam döngülerinin tamamını veya önemli bir bölümünü sucul ortamın tabanı, taş yüzeyleri, makrofitler ve kıyı zonu ile ilişkili geçiren omurgasızlardır. Akarsularda Ephemeroptera, Plecoptera, Trichoptera, Diptera, Coleoptera ve Hemiptera gibi böcek takımlarının yanı sıra Oligochaeta, Gastropoda, Bivalvia ve Crustacea üyeleri yaygın biçimde değerlendirilir. Topluluğun taksonomik bileşimi, bolluğu ve fonksiyonel yapısı; akım, substrat, organik madde, su sıcaklığı, oksijen ve kirletici baskılarla birlikte şekillenir.

Dökümcü'nün Istranca Deresi çalışması, biyolojik parametrelerin fizikokimyasal ölçümlerle birlikte yorumlanmasının su kalitesinin değerlendirilmesinde temel olduğunu vurgular. Çalışmada 18 istasyonda altı örnekleme döneminde 3480 birey incelenmiş; 15 takım, 66 familya, 80 cins ve 105 tür belirlenmiştir. Bu yüksek çeşitlilik, çok istasyonlu ve mevsimsel örneklemenin fauna envanterini genişletme gücünü göstermektedir. Aynı çalışma, akış hızı, derinlik, genişlik ve sediment tipinin biyolojik verilerle birlikte kaydedilmesini yöntemsel olarak öne çıkarır.

Karagöl (Dikili-İzmir) araştırması, Hayıtlı Koyu'na coğrafi yakınlığı nedeniyle özellikle önemlidir; ancak göl lentik, Hayıtlı Deresi ise lotik bir sistemdir. Karagöl'de dört Oligochaeta ve 13 Insecta taksonu olmak üzere toplam 17 takson belirlenmiş, profundal toplulukta Chaoboridae'nin sayısal baskınlığı

bildirilmiştir (Topkara, Taşdemir ve Yıldız, 2018). Bu bulgular Dikili çevresindeki bölgesel tür havuzuna ilişkin bir referans sağlar, fakat göl türlerinin Hayıtlı Deresi'nde bulunacağı sonucu çıkarılamaz.

Akarsularda özellikle Ephemeroptera-Plecoptera-Trichoptera (EPT) grupları çoğu biyolojik değerlendirme sisteminde oksijenli ve habitat bütünlüğü yüksek kesimlerle ilişkilendirilirken, bazı Oligochaeta ve Chironomidae taksonları organik maddece zengin ince sedimentlerde yüksek bolluklara ulaşabilir. Bununla birlikte familya düzeyindeki genellemeler tür düzeyinde dikkatle kullanılmalıdır; Chironomidae içinde temiz, hızlı akan sulardan yüksek organik yüklü habitatlara kadar çok farklı ekolojik tercihlere sahip taksonlar vardır.

### 3.1. Ekosistem işlevleri ve fonksiyonel gruplar

Bentik makroomurgasızlar yalnızca su kalitesi göstergesi değil, akarsu ekosisteminin enerji dönüşüm mekanizmasının önemli bileşenleridir. Parçalayıcılar kıyıdan gelen yaprak ve odunsu materyali işler; kazıyıcılar taş ve bitki yüzeyindeki perifitonu tüketir; toplayıcılar ince partikül organik maddeyi kullanır; filtreleyiciler akımla taşınan parçacıkları süzer; yırtıcılar ise diğer omurgasızlar üzerinde beslenir. Bu işlevsel beslenme gruplarının oranı kanal gölgelenmesi, organik madde girdisi, akış hızı ve habitat yapısına bağlı olarak değişebilir. Hayıtlı'da takson listesine ek olarak işlevsel özelliklerin kaydedilmesi, küçük bir kıyı deresinde enerji kaynaklarının boyuna nasıl değiştiğini anlamaya yardımcı olabilir.

İşlevsel yaklaşımın diğer avantajı, tür teşhisindeki belirsizliklere karşı daha dayanıklı bir ekolojik yorum sunabilmesidir. Özellikle Chironomidae ve Oligochaeta gibi tür düzeyinde teşhisi emek yoğun gruplarda, güvenilir cins veya üst takson düzeyindeki veriler yaşam biçimi, akım tercihi veya beslenme tipleriyle birleştirilebilir. Bununla birlikte trait veri tabanlarının coğrafi kapsamı ve türler arası değişkenlik dikkate alınmalı, eksik taksonomik çözünürlük "kesin ekolojik tercih" olarak sunulmamalıdır.

### 3.2. Biyolojik kalite değerlendirmesi: indekslerin gücü ve sınırları

Makroomurgasız değerlendirmelerinde takson zenginliği, toplam bolluk, EPT zenginliği, Shannon çeşitliliği, Simpson baskınlığı ve duyarlılık puanlarına dayalı BMWP/ASPT benzeri indeksler sık kullanılır. Bu ölçütler farklı sorulara yanıt verir: zenginlik topluluk genişliğini, göreli bolluk baskınlık yapısını, EPT bileşeni belirli böcek takımlarının varlığını, duyarlılık puanları ise organik kirlilik ve genel habitat kalitesiyle ilişkili tolerans bilgisini yansıtır. Bir metrikteki değişimin tek başına belirli bir stresöre bağlanmaması gerekir. Akış kesintisi, doğal tuzluluk, jeotermal etkiler veya yüksek sıcaklık bazı klasik "temiz su" taksonlarını doğal olarak azaltabilir.

Su Çerçeve Direktifi, nehirlerin ekolojik durumunu belirlerken bentik omurgasız faunasının kompozisyon ve bolluğunu temel biyolojik kalite

unsurlarından biri olarak tanımlar; hidromorfolojik ve fizikokimyasal özellikleri de bu biyolojik değerlendirmeyi destekleyen unsurlar arasında sayar (European Parliament and Council, 2000). AQEM projesi bu yaklaşımın uygulanması için Avrupa akarsu tiplerinde referans ve bozulmuş alanları karşılaştıran, çoklu metriklere dayalı bir çerçeve geliştirmiştir (Hering vd., 2003, 2004). Hayıtlı Deresi için amaç, ilk aşamada resmi bir ekolojik durum sınıfı vermekten çok, ileride böyle bir değerlendirmeye temel olabilecek standartlaştırılmış başlangıç verisi üretmek olmalıdır.

Geçici akarsu koşulları bu noktada özel önem taşır. Stubbington vd. (2018), sürekli akarsular için geliştirilmiş metriklerin kesintili akarsularda test edilmeden uygulanmasının akış kesintisini antropojenik bozulma gibi yorumlayabileceğine dikkat çekmektedir. Dolayısıyla Hayıtlı'da akışın doğal mevsimselliği ortaya konmadan düşük EPT oranı veya yüksek toleranslı takson bolluğu üzerinden su kalitesi hakkında tek nedenli sonuçlar üretilmemelidir. Referans koşulun tanımı, en az bir hidrolojik yılı ve mümkünse çok yıllı farklı yağış koşullarını içermelidir.

### 3.3. Taksonomik kalite güvencesi ve moleküler tamamlayıcı yöntemler

Taksonomik hata, biyolojik değerlendirmede ölçüm hatası kadar önemlidir. Örneklerin kodlanması, ayıklayan ve teşhis eden kişinin kaydedilmesi, belirsiz örneklerin fotoğraflanması ve voucher materyalin erişilebilir bir koleksiyonda saklanması, aynı materyalin ileride yeniden değerlendirilmesini sağlar. Dökümcü (2013), Istranca çalışmasında Chironomidae'nin yalnızca sınırlı bir alt kümesinin incelenmiş olması nedeniyle familyayı bazı nicel tablolardan bilinçli olarak çıkarmıştır. Bu tercih, eksik teşhis edilmiş bir grubun sayısal sonuçları yapay biçimde yönlendirmemesi açısından önemli bir kalite kontrol örneğidir.

DNA barkodlama ve metabarkodlama, özellikle larvaların morfolojik olarak ayrılmasının zor olduğu taksonlarda tamamlayıcı bir araç olabilir. Akdeniz sucul ekosistemlerinde bentik makroomurgasızların DNA temelli değerlendirilmesine ilişkin derlemeler, metabarkodlamanın çok sayıda taksonu eşzamanlı saptama potansiyelini vurgulamakla birlikte, referans kütüphanelerindeki boşluklar, primer yanlılığı, örnek işleme ve bolluk tahmini gibi sınırlılıkların sürdüğünü göstermektedir (Tzafesta vd., 2021). Hayıtlı çalışmasında en uygun yaklaşım, ilk envanterde morfolojik voucher koleksiyonunu temel almak; seçilmiş örneklerde DNA barkodlamayı doğrulama ve referans dizisi üretme amacıyla kullanmaktır.

## 4. CHIRONOMIDAE (DIPTERA): TAKSONOMİ, EKOLOJİ VE HAYITLI AÇISINDAN ÖNEMİ

Chironomidae, larval evresi çoğunlukla sucul olan ve erişkinleri sivrisineğe benzeyen ancak kan emmeyen Diptera familyasıdır. Larvalar göller, akarsular, kaynaklar, geçici sular ve hatta ekstrem sıcaklık veya tuzluluk koşullarındaki habitatlarda bulunabilir. Gümüldür Deresi çalışmasında familyanın geniş çevresel toleransı ve besin ağı içindeki önemi vurgulanmış; larvaların özellikle

balıklar için önemli bir besin kaynağı olduğu belirtilmiştir (Ustaoğlu ve ark., 2005).

Gümüldür Deresi'nde Nisan 1993-Mart 1994 arasında 10 istasyondan aylık örnekleme yapılmış ve 10 Chironomidae türü belirlenmiştir. Bunların beşi Orthocladiinae, beşi Chironominae altfamilyasına aittir. Bildirilen türler arasında *Cardiocladius capucinus, Cricotopus bicinctus, Halocladius fucicola, Paratrichocladius rufiventris, Eukiefferiella claripennis, Chironomus thummi, Chironomus anthracinus, Polypedilum aberrans, Dicrotendipes tritomus* ve *Micropsectra curvicornis* yer alır. En fazla türün çamurlu-kumlu ve sucul makrofitlerin gelişmiş olduğu 9. istasyonda saptanması, mikrohabitat yapısının Chironomidae çeşitliliği üzerindeki etkisini gösteren dikkat çekici bir bulgudur.

Gümüldür Deresi'nde ölçülen su sıcaklığı 10,8-25,9 °C, pH 7,24-8,20, çözünmüş oksijen 6,65-13,18 mg L-1 ve iletkenlik 402-756 µS aralığında bildirilmiştir. Bu değerler Hayıtlı Deresi için referans veya beklenen aralık olarak kullanılmamalıdır; iki sistem farklı havzalardır. Bununla birlikte aynı il sınırındaki bir akarsu çalışmasında hangi çevresel değişkenlerin Chironomidae örneklemesiyle birlikte ölçüldüğünü göstermesi bakımından yöntemsel açıdan değer taşımaktadır.

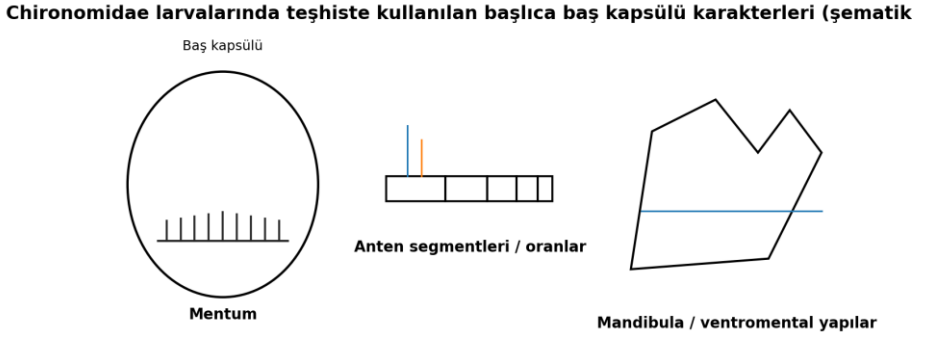
Tahtalı Baraj Gölü'nde Mayıs 2006-Nisan 2007 arasında yapılan aylık çalışmada 14 makrobentik takson saptanmış; bireylerin yaklaşık %82'sinin Chironomidae, %17'sinin Oligochaeta ve %1'inin Amphipoda olduğu bildirilmiştir (Taşdemir ve ark., 2010). Gümüldür Deresi ile Tahtalı Baraj Gölü arasında Chironomidae tür bileşiminin farklılaşması, akarsu ve rezervuar habitatlarının aynı bölgesel havzada dahi farklı topluluklar barındırabileceğini gösterir.

### 4.1. Yaşam döngüsü ve mikrohabitat kullanımı

Chironomidae yaşam döngüsü yumurta, çoğunlukla dört larval evre, pupa ve kısa ömürlü erişkin dönemlerinden oluşur. Larvalar sediment içinde tüp yapabilir, taş ve bitki yüzeylerine tutunabilir, ince organik maddece zengin ceplerde yaşayabilir veya hızlı akıntılı yüzeylerde özelleşebilir. Familyanın bu ekolojik genişliği, "Chironomidae yüksekse su kirlidir" şeklindeki basit yorumun bilimsel açıdan geçersiz olmasına yol açar. Bazı Chironomini üyeleri düşük oksijenli organik sedimentlerde yüksek bolluğa ulaşırken, çok sayıda Orthocladiinae türü serin, oksijenli ve akışlı habitatlarda bulunabilir. Bu nedenle tür ya da en azından cins/tribus düzeyindeki taksonomik çözünürlük, ekolojik yorumun kalitesini belirgin biçimde artırır (Armitage vd., 1995).

Kıyı akarsularında tuzluluk gradyanı familya içinde ayrıca önemlidir. Gümüldür Deresi çalışmasında *Halocladius fucicola* gibi kıyısal ve tuzluluğa toleranslı grupların bulunması, İzmir kıyılarındaki Chironomidae araştırmalarında tatlısu-deniz geçişinin göz ardı edilmemesi gerektiğini

göstermektedir (Ustaoğlu vd., 2005). Ancak bu türün Gümüldür'de kaydedilmiş olması Hayıtlı'da bulunacağını göstermez. Hayıtlı'da ağız istasyonunda tuzluluk ve elektriksel iletkenliğin ölçülmesi, elde edilecek larval topluluğun doğal kıyı gradyanı içinde yorumlanabilmesi için gereklidir.




Şekil 5. Chironomidae larvalarında cins ve tür teşhisinde kullanılan bazı baş kapsülü karakterlerinin şematik gösterimi. *Kaynak: Cranston (1982) ve Armitage vd. (1995) tarafından kullanılan genel morfolojik karakterler esas alınarak bu bölüm için çizilmiştir; teşhis anahtarı yerine kullanılamaz.*

### 4.2. Türkiye Chironomidae bilgisinin güncel durumu

Taşdemir ve Akyıldız'ın (2023) Türkiye Chironomidae kontrol listesi, literatür taramasına dayalı olarak 128 cinse ait 408 taksonu derlemiştir. Bunların 364'ü tür düzeyinde tanımlanmış kayıtlar olup, listede 11 altfamilyanın yedisinin Türkiye'den temsil edildiği bildirilmiştir. Nomen dubium ve species inquirenda kategorileri dışarıda bırakıldığında Orthocladiinae 172, Chironominae 133, Tanypodinae 40, Diamesinae 15, Prodiamesinae 2, Telmatogetoninae 1 ve Podonominae 1 tür ile temsil edilmektedir. Bu tablo, Türkiye'de familyanın bilinen çeşitliliğinin yüksekliğini gösterirken aynı zamanda tarihsel kayıtların taksonomik güncellenmesi gereksinimini de görünür kılmaktadır.

Kontrol listesi, Hayıtlı gibi az çalışılmış küçük akarsuların yeni dağılış kayıtları bakımından potansiyel taşıdığını düşündürür; ancak "yeni kayıt" ancak iyi korunmuş materyal, güvenilir morfolojik karakterler, güncel nomenklatür ve mümkünse uzman doğrulamasıyla ileri sürülmelidir. Eski literatürde kullanılan adların güncel sinonimlerle karşılaştırılması ve türlerin geçerli statüsünün kontrol edilmesi gerekir. Bu nedenle Hayıtlı projesinin taksonomik çıktıları yalnızca saha listesi olarak değil, voucher numarası, preparat kodu, fotoğraf ve gerektiğinde DNA barkodu ile izlenebilir kayıtlar şeklinde tasarlanmalıdır.

4.3. Gümüldür Deresi'nin yöntemsel ve faunistik önemi

Gümüldür Deresi araştırmasının Hayıtlı için en önemli yanı, aynı il sınırlarında kıyıya ulaşan bir akarsuda bir yıl boyunca aylık ve çok istasyonlu Chironomidae örneklemesinin nasıl yürütülebileceğini göstermesidir. On

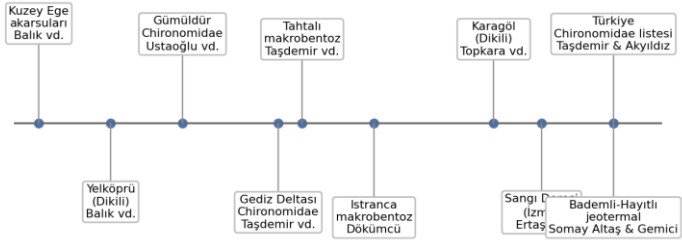
istasyon ve on iki aylık tasarım, hem boyuna zonasyonu hem de fenolojik değişimi yakalamıştır. Örnekleme araçlarının habitat yapısına göre değiştirilmesi, 0,5 mm elek ve yüzde 70 etanol kullanımı, larvaların morfolojik teşhise hazırlanması gibi ayrıntılar Hayıtlı protokolü için doğrudan yöntemsel referans niteliğindedir (Ustaoğlu vd., 2005).

Çalışmada bildirilen on türün istasyon ve aylar arasında eşit dağılmaması, bir defalık örneklemenin tür listesini ciddi biçimde eksik bırakabileceğini göstermektedir. Örneğin bazı türler yalnız birkaç istasyonda veya sınırlı aylarda gözlenirken, *Chironomus anthracinus* ve *Cricotopus bicinctus* daha geniş dağılım göstermiştir. Hayıtlı'da ilk yıl en az mevsimlik, tercihen iki aylık örnekleme yapılması bu nedenle yalnızca "daha çok veri" üretmek için değil, türlerin yaşam döngüsü ve akış mevsimselliğinin örneklenebilirlik üzerindeki etkisini azaltmak için gereklidir.

## 5. YAKIN VE KARŞILAŞTIRMALI LOKALİTELERDEN ÖNCEKİ ARAŞTIRMALAR

Hayıtlı Deresi'ne ait doğrulanmış bir bentik makroomurgasız tür listesi bulunmadığından, aşağıdaki tablo doğrudan 'Hayıtlı faunası' olarak değil, örnekleme tasarımına ve olası taksonomik kapsamın belirlenmesine yardımcı olacak karşılaştırmalı literatür özeti olarak hazırlanmıştır. Coğrafi yakınlık tek başına tür varlığını kanıtlamaz; habitat tipi, akım rejimi, substrat, su kimyası ve örnekleme mevsimi tür bileşimini belirgin biçimde değiştirebilir.

**Hayıtlı Koyu değerlendirmesinde kullanılan seçilmiş bölgesel literatürün zaman çizelgesi**




Şekil 6. Hayıtlı Koyu değerlendirmesinde kullanılan seçilmiş Kuzey Ege, İzmir ve Türkiye literatürünün zaman çizelgesi. **Bu görsel ilgili yayınların bibliyografik bilgileri kullanılarak hazırlanmıştır.*

| Lokalite | Sistem | Örnekleme | Başlıca sonuç | Hayıtlı için kullanım | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| Yelköprü Mağarası, Dikili | Kaynak/mağara çevresi | Ön çalışma | 12 sucul takson; üç takson Türkiye için yeni kayıt olarak raporlandı | Dikili çevresi için yerel fauna ve taksonomik karşılaştırma | Balık vd., 2002 |
| Karagöl, Dikili | Lentik, volkanik göl | 2012-2013; 4 mevsim; 3 istasyon | 4 Oligochaeta + 13 Insecta = 17 takson; profundalde Chaoboridae baskın | Dikili bölgesel tür havuzu; akarsu analoğu değildir | Topkara vd., 2018 |
| Gümüldür Deresi, İzmir | Lotik akarsu | Nis 1993-Mar 1994; 10 istasyon; aylık | 10 Chironomidae türü; 5 Orthocladiinae + 5 Chironominae | Kıyı akarsuyunda Chironomidae ve yöntem için güçlü analog | Ustaoğlu vd., 2005 |
| Tahtalı Baraj Gölü, İzmir | Rezervuar | May 2006-Nis 2007; 3 istasyon; aylık | 14 makrobentik takson; bireylerin yaklaşık %82'si Chironomidae | Lentik-rezervuar karşılaştırması | Taşdemir vd., 2010 |
| Gediz Deltası, İzmir | Delta / kıyısal sulak alan | Mevsimsel; 16 istasyon | Chironomidae dağılışı ile geniş fizikokimyasal gradyan birlikte değerlendirildi | Tuzluluk ve kıyı gradyanı için karşılaştırma | Taşdemir vd., 2009 |
| Sangı Deresi, İzmir | Lotik akarsu | Şub 2018-Mar 2019; 6 istasyon; aylık | Crustacea, Oligochaeta, Gastropoda ve Insecta; Insecta baskın grup | Güncel İzmir lotik makrobentoz karşılaştırması | Ertaş vd., 2020 |
| Istranca Deresi, İstanbul | Lotik akarsu ağı | 18 istasyon; 6 dönem; 105 örnek | 3480 birey; 15 takım, 66 familya, 80 cins, 105 tür | Çok istasyonlu protokol, hidromorfoloji ve kalite kontrol karşılaştırması | Dökümcü, 2013 |

Tablo 1. Hayıtlı Deresi için kullanılan seçilmiş bölgesel ve yöntemsel karşılaştırma çalışmaları. **Not: Çalışmaların taksonomik kapsamları ve örnekleme yöntemleri farklı olduğu için sonuçlar doğrudan çeşitlilik sıralaması olarak kullanılmamalıdır.*

### 5.1. Dikili ölçeğinde Karagöl ve Yelköprü

Karagöl, Dikili ilçesi sınırlarında yaklaşık 430 m yükseltide bulunan küçük bir volkanik göldür. Topkara ve arkadaşları (2018) gölde üç istasyonda Ekman çamur alma aleti ve kıyı kesimlerinde bentik el kepçesi kullanmıştır. Laboratuvarda 0,5 mm göz açıklıklı elek kullanılması, Chironomidae örneklerinin Euparal ile kalıcı preparat hâline getirilmesi ve tür düzeyinde teşhis yapılması, Hayıtlı çalışması için de uyarlanabilecek yöntemsel ayrıntılardır.

Karagöl'de *Chironomus plumosus, Glyptotendipes imbecilis* ve *Polypedilum nubifer* gibi Chironomidae taksonları ile *Chaoborus flavicans* bildirilmiştir. Sucul Coleoptera içinde *Hydroporus pubescens, Agabus nebulosus, Agabus conspersus* ve *Rhantus suturalis*; Hemiptera içinde *Notonecta marmorea viridis, Corixa affinis* ve *Sigara lateralis* kaydedilmiştir. Bunlar Hayıtlı Deresi için beklenen tür listesi değildir; ancak Dikili çevresindeki tatlısu habitatlarında bu grupların varlığını belgeleyen bölgesel kayıtlardır.

Yelköprü Mağarası ve yakın çevresinde yürütülen ön çalışma, Dikili'de yeraltısuyu/kaynak bağlantılı bir sucul habitatın faunasını belgeleyen daha erken

tarihli bir örnektir. Balık ve arkadaşları (2002) toplam 12 takson bildirmiş; *Thienemanniella xena, Orthocladius obumbratus* ve *Eusimulium angustitarse* türlerini o çalışma tarihinde Türkiye faunası için yeni kayıt olarak vermiştir. Yelköprü'nün mağara/kaynak koşulları Hayıtlı Deresi'nden farklı olsa da, Dikili çevresinde ayrıntılı örnekleme yapıldığında taksonomik açıdan dikkate değer kayıtların ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

Karagöl araştırmasının sayısal sonuçları da örnekleme tasarımının önemini ortaya koyar. Profundal bentik gruplarda ortalama 3288 birey $m^2$ hesaplanmış, bireylerin yaklaşık %77'si Chaoboridae, %15'i Oligochaeta ve %8'i Chironomidae olarak raporlanmıştır (Topkara vd., 2018). Mevsimler arasında toplam bolluk ve istasyonlar arasında grup dağılımı belirgin biçimde değişmiştir. Bu örnek, "bölgesel fauna" bilgisinin yalnız tür listesinden ibaret olmadığını; habitat, bolluk ve mevsim bilgisinin birlikte yorumlanması gerektiğini göstermektedir.

### 5.2. Gümüldür Deresi, Tahtalı Baraj Gölü ve Gediz Deltası

Gümüldür Deresi'nin Chironomidae faunası üzerine çalışma, Hayıtlı Deresi'ne en yakın yöntemsel analojilerden biridir. Aylık örnekleme ve 10 istasyonlu tasarım, mevsimselliği ve boyuna zonasyonu yakalamıştır. Örnekler Ekman-Birge grabı, farklı göz açıklıklarına sahip kepçeler ve 0,5 mm elek ile toplanmış; %70 alkolde korunmuştur. Bu yaklaşım, Hayıtlı'nın hem ince sedimentli hem de taşlı kesimleri varsa birden fazla örnekleme aracının gerekli olabileceğini göstermektedir.

Tahtalı Baraj Gölü çalışması, aynı havza çevresindeki lentik koşullarda Chironomidae'nin nicel olarak baskınlaşabildiğini ortaya koymuştur. Ancak Gümüldür Deresi'nde bildirilen türlerle rezervuardaki türlerin örtüşmemesi, yalnızca coğrafi yakınlığa dayalı fauna tahmininin sakıncalı olduğunu açıkça gösterir. Hayıtlı'da yapılacak araştırmanın temel ilkesi bu nedenle 'önce örnekle, sonra karşılaştır' olmalıdır.

Gediz Deltası çalışması, denizel etkiden tatlısuya uzanan geniş çevresel gradyanlarda Chironomidae araştırmasının önemini göstermektedir. Taşdemir ve arkadaşları (2009) 16 istasyonda mevsimsel örneklemeyle familyanın dağılışını çevresel değişkenlerle birlikte ele almıştır. Delta sistemi Hayıtlı Deresi'nden ölçek ve habitat bakımından farklıdır; ancak ağız kesiminde tuzluluğun ve oksijenin tür bileşimini nasıl şekillendirebileceğini düşünmek için uygun bir kıyısal karşılaştırmadır. Özellikle dere ağzında deniz suyu girişinin dönemsel olması durumunda, yalnız tatlısu indekslerine dayalı tek eksenli değerlendirme yetersiz kalabilir.

Tahtalı Baraj Gölü'nde bildirilen makrobentik topluluk, aynı coğrafi bölgedeki lentik koşulların Chironomidae bolluğunu nasıl artırabildiğine örnektir. Mayıs 2006-Nisan 2007 arasındaki aylık örneklemede 14 takson

belirlenmiş ve toplam bireylerin yaklaşık %82'sinin Chironomidae olduğu raporlanmıştır (Taşdemir vd., 2010). Bu oran Hayıtlı için bir beklenti olarak değerlendirilmememlidir. Tam tersine Gümüldür akarsuyu ile Tahtalı rezervuarının farklı tür bileşimleri, coğrafi yakınlığın habitat filtresinin yerini tutmadığını açık biçimde gösterir.

### 5.3. Sangı Deresi ve İzmir'de güncel lotik karşılaştırma

Sangı Deresi'nde Ertaş, Kızılkaya ve Yorulmaz (2020) tarafından Şubat 2018-Mart 2019 arasında altı istasyondan aylık bentik makroomurgasız örnekleri toplanmıştır. Çalışmada Crustacea, Oligochaeta, Gastropoda ve Insecta grupları belirlenmiş ve en baskın grubun Insecta olduğu bildirilmiştir. Sangı çalışması, İzmir'de güncel bir lotik envanterin aylık tasarımla yürütülmüş olması bakımından Hayıtlı için önemlidir. Aynı zamanda tür temelli çeşitlilik indeksleri ve Bray-Curtis benzerliği gibi topluluk analizlerinin, bir akarsu boyunca istasyonlar arası yapıyı değerlendirmede nasıl kullanılabileceğini göstermektedir.

İzmir'deki akarsular üzerinde yürütülen daha eski biyolojik kalite çalışmaları, düşük su kalitesine sahip sistemlerde makroomurgasız topluluklarının farklılaştığını ortaya koymuştur. Örneğin Küçük Menderes'in aşağı kesimlerinde aylık örnekleme ve biyotik indeksler kullanılarak belirgin kirlilik baskısı raporlanmıştır (Balık vd., 2006). Hayıtlı için ölçülmüş kirlilik verisi olmadığından bu sonuçlar alana aktarılmamalıdır; fakat olası atıksu veya organik yük etkilerinin test edilmesinde hangi tür fizikokimyasal ve biyolojik göstergelerin birlikte kullanılabileceğine yöntemsel örnek sağlar.

### 5.4. Istranca Deresi: çok istasyonlu lotik çalışma için yöntemsel karşılaştırma

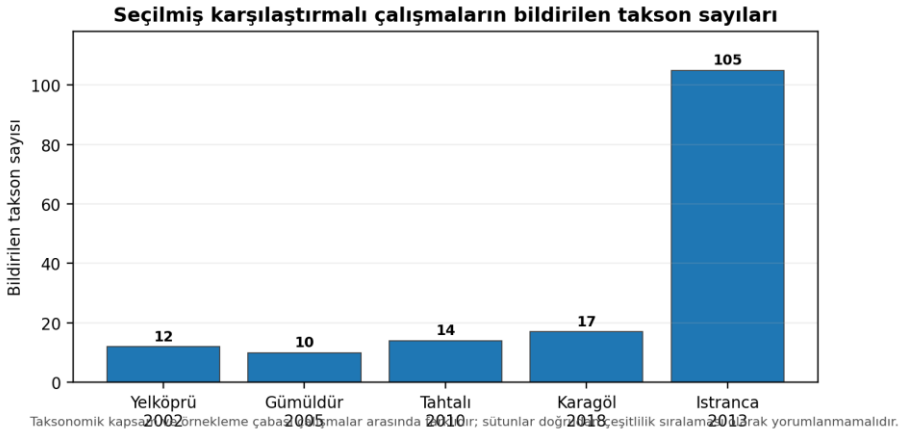
Dökümcü'nün (2013) Istranca Deresi araştırması coğrafi olarak uzak olmakla birlikte, küçük ve orta ölçekli çok sayıda lotik istasyonun aynı protokolle incelenmesi bakımından güçlü bir yöntemsel karşılaştırmadır. Çalışmada 18 istasyon altı dönemde örneklenmiş, 105 örnekten 3480 birey değerlendirilmiş ve 15 takım, 66 familya, 80 cins ve 105 tür belirlenmiştir. Su sıcaklığı, pH, iletkenlik, tuzluluk ve çözünmüş oksijen arazi cihazlarıyla; genişlik, derinlik, akış hızı ve sediment cinsi ise hidromorfolojik değişkenler olarak kaydedilmiştir. Bu çok katmanlı veri yaklaşımı Hayıtlı için de örnek alınmalıdır.

Istranca çalışmasındaki mevsimsel kuruma gözlemi ayrıca dikkat çekicidir. Ağustos örneklemesinde bazı istasyonların kuruduğu, bir istasyonda örnekleme yapılamadığı bildirilmiştir. Bu olgu Hayıtlı için doğrudan kanıt değildir; farklı iklim ve havza koşullarındaki lotik sistemlerde dahi "istasyonun her ziyarette su içerdiği" varsayımının güvenilir olmadığını gösteren yöntemsel bir uyarıdır. Hayıtlı'da kuru bir istasyon biyolojik "sıfır" olarak değil, ayrı bir akış durumu olarak kaydedilmeli ve yeniden ıslanma sonrası kolonizasyon süreci mümkünse izlenmelidir.

## 5.5. Karşılaştırmalı takson kayıtları: aktarım değil referans

| Takson | Karşılaştırmalı lokalite | Altfamilya | Yorum |
|---|---|---|---|
| *Cardiocladius capucinus* | Gümüldür Deresi | Orthocladiinae | Bölgesel literatür kaydı; Hayıtlı kaydı değildir |
| *Cricotopus bicinctus* | Gümüldür Deresi | Orthocladiinae | Geniş ekolojik toleranslı cins içinde bölgesel kayıt |
| *Halocladius fucicola* | Gümüldür Deresi | Orthocladiinae | Kıyısal/tuzluluk bağlamı açısından karşılaştırmalı önem |
| *Paratrichocladius rufiventris* | Gümüldür Deresi | Orthocladiinae | Bölgesel karşılaştırma |
| *Eukiefferiella claripennis* | Gümüldür Deresi | Orthocladiinae | Bölgesel karşılaştırma |
| *Chironomus thummi* | Gümüldür Deresi | Chironominae | Bölgesel karşılaştırma |
| *Chironomus anthracinus* | Gümüldür Deresi | Chironominae | Bölgesel karşılaştırma |
| *Polypedilum aberrans* | Gümüldür Deresi | Chironominae | Bölgesel karşılaştırma |
| *Dicrotendipes tritomus* | Gümüldür Deresi | Chironominae | Bölgesel karşılaştırma |
| *Micropsectra curvicornis* | Gümüldür Deresi | Chironominae | Bölgesel karşılaştırma |
| *Chironomus plumosus* | Karagöl, Dikili | Chironominae | Lentik göl kaydı; Hayıtlı'ya aktarılmaz |
| *Glyptotendipes imbecilis* | Karagöl, Dikili | Chironominae | Lentik göl kaydı; Hayıtlı'ya aktarılmaz |
| *Polypedilum nubifer* | Karagöl, Dikili | Chironominae | Lentik göl kaydı; Hayıtlı'ya aktarılmaz |
| *Thienemanniella xena* | Yelköprü, Dikili | Orthocladiinae | Mağara/kaynak çevresi kaydı; Hayıtlı'ya aktarılmaz |
| *Orthocladius obumbratus* | Yelköprü, Dikili | Orthocladiinae | Mağara/kaynak çevresi kaydı; Hayıtlı'ya aktarılmaz |

Tablo 2. Hayıtlı çalışmasında teşhis sırasında karşılaştırma amacıyla dikkate alınabilecek seçilmiş bölgesel Chironomidae kayıtları. *Kaynaklar: Ustaoğlu vd. (2005), Topkara vd. (2018), Balık vd. (2002). Listedeki hiçbir tür Hayıtlı Deresi için incelenmiş ve doğrulanmış kayıt değildir.*




Şekil 7. Seçilmiş karşılaştırmalı çalışmaların bildirdiği takson sayılarının görsel özeti.

*Kaynak: Balık vd. (2002), Ustaoğlu vd. (2005), Taşdemir vd. (2010), Topkara vd. (2018) ve Dökümcü (2013). Taksonomik kapsamlar farklı olduğundan sütunlar doğrudan çeşitlilik sıralaması olarak yorumlanmamalıdır.*

## 6. AKDENİZ İKLİMLİ GEÇİCİ AKARSULAR PERSPEKTİFİ

Akdeniz iklimli nehir ve dereler, yağışın mevsimsel yoğunlaşması ve yaz kuraklığı nedeniyle dünya üzerindeki diğer sürekli akarsu sistemlerinden farklı bir bozulma ve bağlantı rejimi sergiler. Bonada ve Resh (2013), bu sistemlerin kuraklık ve taşkın döngülerine uyum sağlayan biyota barındırdığını, buna karşın su kullanımı, kanal değişikliği ve kirlilik gibi insan etkilerinin doğal değişkenlikle üst üste binmesi nedeniyle yönetimin zorlaştığını belirtmektedir. Hayıtlı Deresi'nin akış sürekliliği henüz bilinmediği için, bu literatür "derenin geçici olduğu" sonucunu vermek amacıyla değil, geçicilik olasılığını doğru biçimde araştırma tasarımına dahil etmek amacıyla kullanılmalıdır.

Stubbington ve arkadaşlarının (2018) Avrupa geçici akarsuları için yaptığı değerlendirme, akış durumunun biyolojik örnekleme sonuçlarını doğrudan etkilediğini göstermektedir. Sürekli akışlı dönem, parçalanmış havuz dönemi ve kuru kanal dönemi birbirinden farklı biyolojik topluluklar ve tespit olasılıkları üretir. Bu nedenle Hayıtlı'da takson zenginliğinin mevsimler arasında değişmesi saptanırsa, önce akış alanı ve bağlantı kaybı gibi doğal hidrolojik mekanizmalar değerlendirilmelidir. Aynı biçimde, kuruma sonrası yeniden ıslanma dönemleri hızlı kolonizasyon ve sürüklenme ile kısa süreli yüksek bolluklara yol açabilir.

Borg Galea ve arkadaşları (2019), Akdeniz geçici akarsularının izlenmesinde akış durumunun mekânsal-zamansal haritalanmasının ve hidrolojik, jeomorfolojik, biyolojik bileşenler arasındaki süreç zincirlerinin birlikte değerlendirilmesinin önemini vurgular. Küçük bir sistemde bu yaklaşım pahalı teknolojilere bağlı değildir: sabit fotoğraf noktaları, basit kanal ıslaklık haritaları, tekrarlı GPS izleri ve belirli referans kesitlerde su genişliği ölçümleri çok değerli olabilir. Drone veya yüksek çözünürlüklü fotogrametri ise gerekli izinler ve teknik olanaklar varsa, özellikle yazın ıslak kanal uzunluğunun belirlenmesinde tamamlayıcı araç olarak kullanılabilir.

İklim değişikliği literatürü, Akdeniz havzalarında sıcaklık artışı ve yağış rejimindeki değişimin akarsu biyotası üzerinde hem doğrudan termal hem de dolaylı hidrolojik baskılar oluşturabileceğini göstermektedir. Filipe, Lawrence ve Bonada (2013), Akdeniz iklim bölgelerindeki akarsu biyotasının iklim değişikliğine duyarlılığını değerlendirirken dağılış daralması, bağlantı kaybı ve sığınak habitatların önemine dikkat çekmektedir. Hayıtlı gibi kısa kıyı derelerinde gölgeli kalıcı havuzlar veya kaynak etkili kesimler bulunuyorsa, bunlar kurak dönemde orantısız derecede önemli sığınaklar olabilir. Bu hipotez, yaz örneklemesinde suyun kaldığı mikrohabitatların ayrıntılı haritalanmasıyla test edilmelidir.

## 7. HAYITLI DERESİ İÇİN ÖNERİLEN ARAŞTIRMA TASARIMI

### 7.1. Araştırma soruları ve sınanabilir hipotezler

İlk Hayıtlı çalışmasının yalnızca "hangi türler var?" sorusuna indirgenmemesi önerilir. Fauna envanteri temel bir çıktı olmakla birlikte, küçük bir kıyı akarsuyunun ekolojik işleyişini açıklayabilmek için hidrolojik süreklilik, boyuna tuzluluk gradyanı, mikrohabitat çeşitliliği ve mevsimsellik birlikte sınanmalıdır. Önceden tanımlanmış hipotezler örnekleme çabasını dengeler ve sonradan veriye göre hikâye üretme riskini azaltır. Aşağıdaki hipotezler bulgu değil, arazi verisiyle doğrulanması veya reddedilmesi gereken çalışma önerileridir.

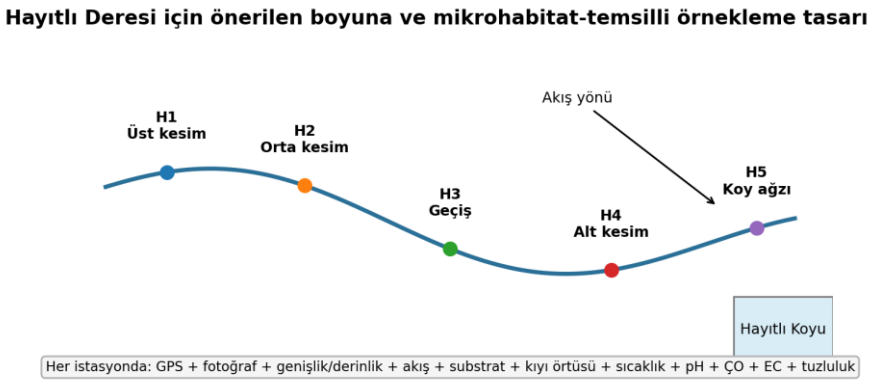
| Kod | Hipotez | Öngörü | Gerekli veri |
|---|---|---|---|
| H1 | Ağız kesiminde denizel etki dönemsel olarak artar. | H5 istasyonunda düşük debi döneminde EC/tuzluluk üst istasyonlardan daha yüksek olabilir. | EC, tuzluluk, su seviyesi, deniz durumu; aynı gün üst-alt istasyon karşılaştırması |
| H2 | Mikrohabitat heterojenliği takson zenginliğini artırır. | Birden fazla substrat ve akım tipini içeren istasyonlarda toplam zenginlik daha yüksek olabilir. | Substrat yüzdeleri, akış sınıfları, makrofit/kök örtüsü, takson zenginliği |
| H3 | Yaz düşük akımı topluluk yapısını değiştirir. | Akış alanı daraldıkça bolluk ve takson bileşimi değişebilir; bazı EPT taksonları azalabilir. | Akış durumu, ıslak kanal alanı, sıcaklık, ÇO, mevsimsel fauna |
| H4 | Jeojenik/denizel iyon katkısı su kimyasını etkileyebilir. | Yüksek EC saptanırsa ana iyon örüntüsü jeojenik ve denizel kaynakların ayrımına yardımcı olabilir. | EC, sıcaklık, Cl-, Na+, alkalinite; gerekirse izotop/jeokimya |
| H5 | Chironomidae tür/cins bileşimi habitat gradyanına yanıt verir. | İnce sediment-makrofit ve hızlı taşlı habitatlarda farklı takson bileşimi beklenir. | Mikrohabitat-temsilli Chironomidae örnekleri, baş preparatı, çevresel değişkenler |

Tablo 3. Hayıtlı Deresi için önerilen temel araştırma hipotezleri. **Not: Bu hipotezler literatür temelli çalışma önerileridir; Hayıtlı'ya ait mevcut bulgular değildir.*

### 7.2. İstasyon seçimi ve zamanlama

İlk arazi keşfinde derenin kaynağa yakın üst kesimi, orta kesimi, kıyıya yaklaşan geçiş zonu, alt kesimi ve koy ağzı temsil edilecek şekilde en az dört-beş istasyon belirlenmesi önerilir. Derenin çok kısa olması durumunda istasyon sayısı azaltılabilir; buna karşılık farklı kaynak gözleri veya yan kollar varsa istasyon sayısı artırılmalıdır. İstasyonların GPS koordinatları, yükselti, kanal genişliği, ortalama derinlik, gölgelenme, kıyı bitki örtüsü ve antropojenik baskılar standart saha formuna kaydedilmelidir.

Akdeniz ikliminin güçlü mevsimselliğini yakalamak için en az dört mevsim örnekleme yapılmalıdır. Daha güçlü bir fauna envanteri için aylık veya iki aylık örnekleme tercih edilir. Özellikle yaz sonu düşük debi dönemi ve kış-ilkbahar yüksek akım dönemi ayrı ayrı temsil edilmelidir. Eğer dere yazın kısmen kuruyorsa, kalıcı su cepleri ve kesintili kesimler ayrıca haritalanmalıdır.




Şekil 8. Hayıtlı Deresi için önerilen beş istasyonlu boyuna ve mikrohabitat-temsilli örnekleme tasarımı*.

**H1-H5 konumları arazi keşfi sonrasında gerçek GPS koordinatlarına göre kesinleştirilmelidir.*

| İstasyon | Temsil ettiği bölüm | Ana amaç | Özel not |
|---|---|---|---|
| H1 | Üst kesim / kaynak etkili bölüm | Deniz etkisinden uzak referans; gölgelenme ve başlangıç hidromorfolojisi | Gerçek kaynak noktası arazi keşfiyle belirlenmeli |
| H2 | Orta kesim | Boyuna değişim ve baskın mikrohabitatların temsili | Riffle-pool veya çakıl-kum mozaiği varsa çoklu alt örnek |
| H3 | Geçiş zonu | Akışın yavaşladığı / sedimentin inceldiği olası kesim | Kesintili akış varsa havuz bağlantısı kaydı |
| H4 | Alt kesim | Kıyısal baskılar ve ağız öncesi su kimyasının temsili | Yol, yapı, atıksu, rekreasyon gibi baskılar kayıt altına alınmalı |
| H5 | Koy ağzı | Tatlısu-deniz etkileşimi, tuzluluk ve sediment gradyanı | Gelgit sınırlı olsa da dalga/kum seti ve deniz suyu girişi kaydedilmeli |

Tablo 4. Önerilen istasyonların işlevsel tanımları.

### 7.3. Fizikokimyasal ve hidromorfolojik ölçümler

Her istasyonda su sıcaklığı, pH, elektriksel iletkenlik, çözünmüş oksijen ve mümkünse tuzluluk aynı anda ölçülmelidir. Koy ağzında denizel etkinin değerlendirilmesi için iletkenlik ve tuzluluk özellikle kritiktir. Akış hızı, kanal genişliği ve enine kesit boyunca derinlik ölçümleri; substrat sınıflamasıyla birlikte kaydedilmelidir. Besin tuzları (nitrat, nitrit, amonyum, ortofosfat), toplam askıda katı madde ve organik madde ölçümleri çalışma kapsamını su kalitesi değerlendirmesine genişletecektir.

Ölçümlerin kalite güvencesi için cihaz kalibrasyon kayıtları tutulmalı; pH ve iletkenlik sensörleri her arazi öncesinde uygun standartlarla kontrol edilmelidir. Çözünmüş oksijen sensörünün sıcaklık ve atmosfer basıncı düzeltmesi cihaz prosedürüne göre yapılmalı; özellikle sığ ve güneş alan havuzlarda gün içi fotosentez-solunum döngüsünün yüksek değişkenlik yaratabileceği dikkate alınmalıdır. Aynı istasyon farklı saatlerde örnekleniyorsa saat bilgisi zorunlu

meta-veri olmalıdır. Mümkünse ana istasyonlardan birinde sıcaklık için veri kaydedici kullanılması, anlık ölçümlerin kaçırdığı günlük ve mevsimsel termal değişkenliği ortaya çıkarır.

Hidromorfolojik değerlendirme, biyolojik verilerin yorumlanmasını güçlendirecektir. Kanal genişliği, ıslak genişlik, maksimum ve ortalama derinlik, akış hızı, gölgelenme yüzdesi, kıyı stabilitesi, su üstü ve su içi bitki örtüsü, kaba odunsu materyal ve substrat fraksiyonları standart biçimde kaydedilmelidir. Dökümcü (2013) Istranca'da genişliğe bağlı aralıklarla enine kesit derinliği ve akış hızı ölçerek istasyon geometrisini nicel hale getirmiştir. Hayıtlı daha küçükse daha sık ölçüm noktalarıyla aynı ilke uygulanabilir.

| Değişken | Birim | Yöntem | Sıklık | Yorum amacı |
|---|---|---|---|---|
| Su sıcaklığı | °C | Çok parametreli prob / termometre | Her istasyon, her ziyaret | Termal rejim; jeojenik/meteorolojik etkiler |
| pH | - | Kalibre elektrot | Her istasyon, her ziyaret | Asit-baz durumu |
| Elektriksel iletkenlik | µS cm-1 | EC probu | Her istasyon, her ziyaret | Çözünmüş iyonlar; kıyı/jeojenik gradyan |
| Çözünmüş oksijen | mg L-1 ve % | Optik/elektrokimyasal prob | Her istasyon, her ziyaret | Solunum/fotosentez ve habitat kalitesi |
| Tuzluluk | PSU veya ‰ | EC/CTD türevi ölçüm | Özellikle H4-H5 | Denizel etki |
| Akış hızı | m s-1 | Akımölçer; zorunlu ise standardize yüzer cisim | Enine kesit | Habitat hidrolisi ve debi tahmini |
| Genişlik/derinlik | m / cm | Şerit metre + metre çubuğu | Enine kesit | Habitat hacmi ve kuruma takibi |
| Substrat | yüzde sınıfı | Görsel + tane boyu sınıfları | Mikrohabitat bazlı | Biyota-habitat ilişkisi |
| Besin tuzları | mg L-1 | Laboratuvar analizi | En az mevsimlik | N ve P yükü |
| Ana iyonlar | mg L-1 | İyon kromatografisi/uygun laboratuvar | Başlangıç + seçili dönem | Denizel/jeojenik kaynak ayrımı |

Tablo 5. Hayıtlı Deresi için önerilen fizikokimyasal ve hidromorfolojik veri seti.

*Not:Birimler SI kullanımına uygun verilmiştir; kesin cihaz ve laboratuvar yöntemi proje olanaklarına göre standardize edilmelidir.*

### 7.4. Bentik makroomurgasız örnekleme

Taşlı ve sığ akarsu kesimlerinde standart alanlı Surber örnekleyici veya belirli süreli bentik el kepçesi; ince sedimentli, daha derin ve durgun ceplerde Ekman-Birge grabı kullanılabilir. Her istasyonda farklı mikrohabitatları temsil eden tekrarlı örnekler alınması, tek bir kepçe örneğine göre daha güvenilir sonuç verir. Örnekler sahada 0,5 mm elekten geçirilebilir ve uygun koruyucuya alınabilir. Morfolojik teşhis amaçlı örneklerde %70-80 etanol pratik bir seçenektir; moleküler analiz planlanıyorsa daha yüksek konsantrasyonlu moleküler dereceli etanol ve soğuk zincir tercih edilmelidir.

Çoklu mikrohabitat yaklaşımında örnekleme alanı önceden tanımlanmalı ve habitat oranlarına göre alt örneklere bölünmelidir. Sığ ve taşlı kesimlerde Surber örnekleyici nicel yoğunluk hesabı için avantajlıdır. Kanal çok dar, düzensiz veya

büyük bloklu ise belirli süre ve alanı standardize edilmiş D-frame/el kepçesi daha uygulanabilir olabilir. İnce sedimentli ve su derinliği yeterli ceplerde Ekman-Birge benzeri grab örnekleyiciler kullanılabilir. Farklı araçlarla toplanan veriler aynı "birim alan" gibi birleştirilmemeli; her yöntemin örnekleme alanı ve çabası ayrı kaydedilmelidir.

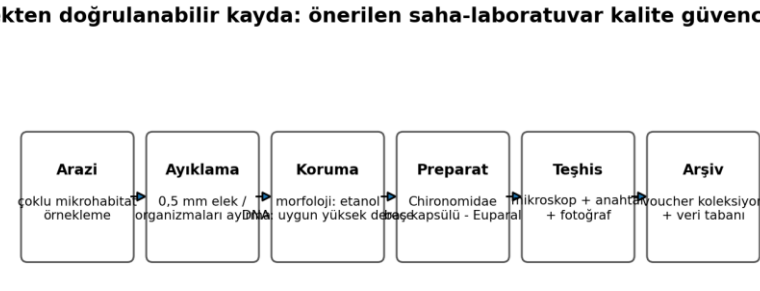
Örneklerin sahada kaba materyalden ayrılması zaman kazandırsa da küçük larvaların kaybına yol açabilir. Bu nedenle eleme basıncı ve elek göz açıklığı standardize edilmeli, organik materyal içeren numuneler laboratuvarda beyaz tepsilerde sistematik olarak ayıklanmalıdır. 0,5 mm elek, Karagöl ve Gümüldür çalışmalarında kullanılan ve makrobentoz için karşılaştırılabilirlik sağlayan bir eşiktir. Daha küçük erken instar Chironomidae veya meiofaunal hedefler varsa ek ince fraksiyon ayrı bir protokolle değerlendirilebilir.

### 7.5. Chironomidae preparasyonu, teşhisi ve koleksiyon

Chironomidae larvalarında baş kapsülü, mentum, mandibula, anten, ventromental plaklar ve premandibula gibi yapılar tür/cins teşhisinde kritik önemdedir. Gümüldür ve Karagöl çalışmalarında larval baş yapılarının Euparal ile kalıcı preparat hâline getirilmesi ve binoküler mikroskop altında incelenmesi kullanılmıştır. Hayıtlı materyalinde de larvaların önce morfotiplere ayrılması, daha sonra baş kapsülü preparatlarının hazırlanması önerilir. Tür düzeyi teşhisin mümkün olmadığı örnekler zorlanarak adlandırılmamalı; güvenilir cins veya familya düzeyinde raporlanmalıdır.

Larvalar önce vücut morfolojisi, renklenme, tüp/yuva ilişkisi ve baş kapsülü özelliklerine göre morfotiplere ayrılabilir. Baş kapsülünün gövdeden ayrılması, gerekirse uygun temizleme işlemi ve Euparal gibi kalıcı montaj ortamında lam-lamel arasına alınması; mentum, anten, mandibula ve ventromental plakların aynı düzlemde görülebileceği bir preparat hedeflenmelidir. Preparat kodu, istasyon, tarih, mikrohabitat ve örnek kavanozu koduyla ilişkilendirilmelidir. Karagöl ve Istranca çalışmalarındaki kalıcı preparat yaklaşımı, materyalin yeniden incelenebilmesi açısından iyi bir uygulamadır (Topkara vd., 2018; Dökümcü, 2013).

Tür teşhisinde Cranston (1982), Epler (1995), Şahin'in Türkiye çalışmaları ve güncel bölgesel/Palearktik anahtarlar birlikte kullanılmalı; adların geçerliliği güncel kontrol listeleri ve taksonomik veri tabanlarıyla kontrol edilmelidir. Özellikle tarihsel literatürdeki sinonimler doğrudan yeni kayıt gibi çoğaltılmamalıdır. Teşhis için yetersiz instar ya da hasarlı baş kapsülü bulunan örnekler "sp." veya güvenilir üst düzeyde raporlanmalı; belirsizlik veri tabanında ayrıca işaretlenmelidir.




Şekil 9. Hayıtlı projesinde örnekten doğrulanabilir bilimsel kayda kadar önerilen saha-laboratuvar kalite güvence akışı.

*Kaynak: Topkara vd. (2018), Ustaoğlu vd. (2005), Dökümcü (2013) ve Tzafesta vd. (2021) temelinde bu bölüm için hazırlanmıştır.*

### 7.6. Moleküler yöntemlerin isteğe bağlı entegrasyonu

Morfolojik teşhis, özellikle voucher üretimi ve ekolojik literatürle karşılaştırılabilirlik açısından temel yöntem olarak korunmalıdır. Bununla birlikte seçilmiş Chironomidae morfotiplerinde COI barkod dizileri üretilmesi, larva-erişkin eşleştirmeleri ve kriptik tür komplekslerinin ayrımı için yararlı olabilir. Numunenin DNA analizi planlanıyorsa formalin kullanımından kaçınılmalı; yüksek dereceli etanol ve uygun soğuk/saklama koşulları uygulanmalıdır. Aynı bireyden hem morfoloji hem DNA elde edilecekse doku alma ve voucher bütünlüğünü koruyan prosedürler önceden tanımlanmalıdır.

Metabarkodlama ise toplu çevresel örneklerde geniş takson taraması sağlayabilir, fakat morfolojik bolluk verisinin doğrudan yerine geçmez. Okuma sayısı ile birey sayısı arasında türden türe değişen ilişkiler, referans dizisi olmayan yerel türler ve primerlerin farklı taksonlara seçiciliği sonuçları etkileyebilir. Bu nedenle Hayıtlı'nın ilk envanterinde metabarkodlama, morfolojik veri setine paralel bir pilot çalışma şeklinde tasarlanırsa, yöntemler arasındaki uyum ve kaçırılan taksonlar değerlendirilebilir (Tzafesta vd., 2021).

### 7.7. Veri analizi, çok değişkenli yaklaşımlar ve raporlama

Temel analizler; takson zenginliği, toplam bolluk, istasyon ve mevsim bazında göreli bolluk, Shannon çeşitliliği, Simpson baskınlığı ve EPT zenginliği gibi ölçütleri içerebilir. Fizikokimyasal değişkenlerle topluluk bileşimi arasındaki ilişkiler uygun örneklem büyüklüğünde çok değişkenli ordinasyon yöntemleriyle değerlendirilebilir. Ancak küçük veri setlerinde karmaşık istatistiksel modeller yerine açık betimsel analizler ve güven aralıkları daha savunulabilir olabilir. Chironomidae için altfamilya ve tribus düzeyindeki dağılımlar ayrıca değerlendirilmelidir.

Analitik plan örneklem büyüklüğünden önce belirlenmelidir. İlk düzeyde her istasyon ve tarih için gözlenen takson zenginliği, toplam bolluk veya standartlaştırılmış yakalama çabası, EPT takson sayısı, Chironomidae altfamilya/cins dağılımı ve çeşitlilik indeksleri raporlanabilir. Çoklu örnekler varsa ortalama ile birlikte varyasyon veya güven aralığı gösterilmelidir. Nadir türlerin tek örnekle bulunması biyolojik olarak önemli olabilir; bu nedenle yalnız istatistiksel olarak baskın gruplara odaklanmak fauna envanterinin değerini azaltmamalıdır.

Topluluk kompozisyonu için Bray-Curtis benzerliği, NMDS veya PCoA gibi ordinasyon yöntemleri kullanılabilir. Çevresel değişkenlerle ilişki için veri yapısına göre RDA/CCA, distance-based yöntemler veya permütasyon testleri değerlendirilebilir. Ancak beş istasyon ve dört mevsim gibi küçük bir tasarımda yüksek sayıda açıklayıcı değişken aşırı uyuma neden olabilir. Ön analizde değişken korelasyonları kontrol edilmeli, ekolojik olarak anlamlı sınırlı bir değişken kümesi seçilmeli ve sonuçlar p-değerlerinin yanı sıra etki büyüklüğü ve görsel örüntülerle raporlanmalıdır.

| Metrik | İfade | Kullanım ve dikkat noktası |
|---|---|---|
| Takson zenginliği | S / örnek veya istasyon | Envanter genişliği; örnekleme çabasına duyarlı |
| Toplam/standart bolluk | birey m-2 veya CPUE | Yöntemler arası standardizasyon zorunlu |
| Shannon çeşitliliği | H′ | Zenginlik + eşitlik; düşük örneklerde dikkat |
| Simpson baskınlığı | D veya 1-D | Baskın türlerin etkisi |
| EPT zenginliği | Ephemeroptera+Plecoptera+Trichoptera | Sürekli/hızlı akış bağlamında yorum; geçici akış etkisi ayrılmalı |
| Chironomidae altfamilya/cins profili | oran / var-yok | Tuzluluk, sediment ve organik yük gradyanlarıyla birlikte yorum |
| Bray-Curtis benzerliği | 0-1 | İstasyon/mevsim topluluk farkı; Sangı çalışmasıyla yöntemsel paralellik |
| Akış durumu metriği | kategori + ıslak kanal uzunluğu | Geçicilik ve kuruma etkisini biyolojik veriden ayırma |

Tablo 6. Hayıtlı veri setinde kullanılabilecek temel topluluk ve hidrolojik metrikler.

### 7.8. Kalite kontrol, veri yönetimi ve tekrarlanabilirlik

Uzun dönemli izleme hedefleniyorsa saha ve laboratuvar prosedürleri ilk yıldan itibaren sürüm kontrollü bir protokolle yürütülmelidir. İstasyon kodları değişmemeli; koordinat, fotoğraf yönü ve erişim noktası standartlaştırılmalıdır. Her numune benzersiz örnek kodu taşımalı, örnek kodu saha formu, kavanoz etiketi, laboratuvar ayıklama listesi, preparat ve dijital fotoğrafla ilişkilendirilmelidir. Taxonomik veri tabanında "teşhis eden", "teşhis tarihi", "kullanılan anahtar" ve "güven düzeyi" alanları bulunması daha sonraki revizyonlarda önemli avantaj sağlar.

Veri kaybını azaltmak için ham saha formlarının taranmış kopyası, cihaz çıktı dosyaları, fotoğraflar ve analiz tabloları düzenli yedeklenmelidir. Coğrafi koordinatlar açık veri olarak paylaşılacaksa hassas koruma alanları ve özel mülkiyet gibi hususlar göz önüne alınmalıdır. Yayın aşamasında ham verinin

makine-okunur biçimde sunulması, takson adlarının otorite ve güncel statüsüyle verilmesi ve voucher materyalin hangi koleksiyonda saklandığının belirtilmesi çalışmanın tekrar kullanılabilirliğini belirgin biçimde artıracaktır.

## 8. HAYITLI İÇİN BEKLENEN ÖRÜNTÜLER: TEST EDİLECEK SENARYOLAR

Birincil saha verisi bulunmadığı için bu bölümde "Hayıtlı'da şu türler bulunur" veya "su kalitesi şöyledir" biçiminde bir sonuç üretmek bilimsel olarak uygun değildir. Buna karşın örnekleme tasarımını yönlendirecek senaryolar tanımlanabilir. Birinci senaryo, üst ve orta kesimlerin daha düşük iletkenlikli tatlısu karakterinde, ağız kesiminin ise düşük debide dönemsel olarak daha yüksek iletkenlik/tuzluluk göstermesidir. Bu örüntü gözlenirse, Chironomidae ve diğer taksonların ağız kesimindeki değişimi organik kirlilikten önce doğal kıyısal gradyan bağlamında değerlendirilmelidir.

İkinci senaryo, yaz sonuna doğru akış alanının daralmasıdır. Bu durumda hızlı akışa bağımlı taksonların örneklenebilirliği azalırken, izole havuzlar ve ince sediment cepleri farklı topluluklar barındırabilir. Kuruma gerçekleşmezse bu da önemli bir sonuçtur ve Hayıtlı'nın yerel hidrojeolojik beslenmesinin yaz akışını sürdürüp sürdürmediği sorusunu gündeme getirir. Jeotermal/yeraltısuyu kaynaklı kalıcı taban akışı olasılığı ancak sıcaklık, iyon kimyası ve hidrometrik verilerle sınanabilir; yalnız jeotermal alanın yakınlığı bu sonucu kanıtlamaz.

Üçüncü senaryo, mikrohabitat çeşitliliğinin boyuna mesafeden daha güçlü bir topluluk belirleyicisi olmasıdır. Gümüldür'de makrofitli ve çamurlu-kumlu bir istasyonun yüksek Chironomidae zenginliği göstermesi, Karagöl'de istasyonların bentik grup oranlarının farklılaşması ve Istranca'daki geniş habitat spektrumu bu hipotezi destekleyen karşılaştırmalı örneklerdir. Hayıtlı'da her istasyondan yalnız tek kepçe alınırsa bu mikrohabitat etkisi görünmez kalabilir; çoklu habitat örneklemesi bu nedenle araştırma tasarımının temel bileşeni olmalıdır.

Dördüncü senaryo, biyolojik topluluğun yıl içi fenolojik değişiminin güçlü olmasıdır. Chironomidae erişkin çıkışı, larval instar dağılımı ve sucul böceklerin yaşam döngüleri örnekleme zamanına duyarlıdır. Gümüldür'ün aylık verilerinde türlerin yıl içi bulunma durumlarının farklılaşması bu noktayı açıkça gösterir. Hayıtlı'da yalnız ilkbahar örneklemesi yapılması, yaz düşük akımına uyumlu taksonların ve kış/sonbahar döneminde bulunan türlerin kaçırılmasına neden olabilir.

## 9. OLASI BASKILAR, İKLİM RİSKLERİ VE KORUMA

Küçük kıyı derelerinde ekolojik bütünlüğü etkileyebilecek başlıca baskılar; su çekimi, dere yatağının fiziksel değiştirilmesi, yol ve yapılaşma, turizm döneminde artan katı atık ve atıksu yükü, kıyı bitki örtüsünün kaldırılması ve yaz kuraklığının şiddetlenmesidir. Hayıtlı Koyu çevresinde turizm ve rekreasyon kullanımı bulunduğu için, biyolojik örnekleme ile birlikte kıyı baskılarının görsel

ve nicel olarak kaydedilmesi yararlı olacaktır. Bununla birlikte bu bölümde Hayıtlı Deresi için ölçülmüş kirlilik düzeyi veya belirli bir baskının varlığına ilişkin doğrudan veri bulunmamaktadır.

Akarsu-koy bağlantısının korunması yalnızca tatlısu organizmaları açısından değil, organik madde ve besin taşınımı, kıyı ekotonları ve küçük ölçekli habitat sürekliliği açısından da önemlidir. Özellikle dere ağzında yapılacak fiziksel müdahaleler, çok kısa bir mesafede akım, sediment ve tuzluluk rejimini değiştirebilir. Bu nedenle izleme tasarımı yalnızca takson listesini değil, habitat bütünlüğünü de kapsamalıdır.

Uzun dönemli izleme açısından aynı istasyonların aynı mevsimlerde tekrarlanması kritik önemdedir. Tek yıllık bir fauna listesi başlangıç verisi sağlar; ancak kurak ve yağışlı yıllar arasındaki değişkenliği yakalamak için çok yıllı veri gerekir. Küçük akarsuların 'önemsiz' kabul edilerek izleme ağlarının dışında bırakılması, bölgesel biyoçeşitlilikteki değişimlerin erken işaretlerinin kaçırılmasına yol açabilir.

### 9.1. Baskı-durum-yanıt yaklaşımı

Koruma değerlendirmesinde baskılar doğrudan biyolojik sonuçlarla eşitlenmemelidir. Örneğin yol yakınlığı “bozulmuş fauna” demek değildir; yol yüzey akışı, sediment girdisi veya kanal daralması gibi ölçülebilir ara mekanizmalar üzerinden etki yaratabilir. Benzer biçimde yaz turizm yoğunluğu ancak katı atık, atıksu, kıyı örtüsü kaybı, araç geçişi veya su çekimi gibi somut değişkenlerle ilişkilendirildiğinde ekolojik analize girebilir. Bu nedenle her istasyonda standart bir baskı envanteri yapılması ve gözlemlerin fotoğrafla desteklenmesi önerilir.




Şekil 10. Hayıtlı Deresi için önerilen baskı-durum-biyolojik yanıt çerçevesi.

*Kaynak: Su Çerçeve Direktifi’nin bütünleşik kalite unsurları, Akdeniz geçici akarsu literatürü ve bu bölümdeki bölgesel karşılaştırmalar temelinde özgün olarak hazırlanmıştır.*

### 9.2. Su çekimi, yatak değişikliği ve kıyı kullanımı

Küçük akarsularda nispeten düşük miktarda su çekimi dahi yaz düşük akımında ıslak kanal alanını orantısız biçimde azaltabilir. Bu nedenle görülen boru, pompa, küçük bent, menfez veya kanal saptırmaları yalnız var/yok biçiminde değil, mümkünse konum ve fotoğrafla kaydedilmelidir. Kanalın betonlanması, kıyı duvarı yapılması veya riparyan bitki örtüsünün kaldırılması akış hızını, gölgelenmeyi, organik madde girdisini ve substrat tutulumunu değiştirebilir. Biyolojik etki değerlendirmesi, bu habitat değişimlerini ölçmeden yalnız takson listesine dayandırılmamalıdır.

Koy tarafında rekreasyon ve turizm baskıları mevsimsel olabilir. Yazın insan kullanımının artmasıyla atık, araç trafiği, kıyı erişim patikaları ve kum/kıyı düzenlemeleri yoğunlaşabilir. Ancak bu olası baskılar için doğrudan Hayıtlı verisi bulunmamaktadır. İlk saha keşfinde baskı haritası hazırlanması, sonraki yıllarda aynı fotoğraf noktalarının tekrarlanması ve biyolojik değişimlerin habitat değişimleriyle eşleştirilmesi, yalnız nitel gözlemlerden daha güçlü bir koruma veri seti oluşturacaktır.

### 9.3. Jeotermal ve doğal hidrojeokimyasal sinyallerin ayrıştırılması

Bademli-Hayıtlı jeotermal alanının varlığı, doğal hidrojeokimyasal sinyallerin koruma değerlendirmesinde dikkate alınmasını gerektirir. Somay Altaş ve Gemici (2023), termal sularda deniz suyu karışımı ve volkanik kayaçlarla etkileşim sonucu belirli elementlerin zenginleşebildiğini göstermiştir. Eğer Hayıtlı Deresi'nde olağandışı iletkenlik, sıcaklık veya element konsantrasyonları gözlenirse, potansiyel insan kaynaklı kirleticiler ile doğal jeojenik kaynakların ayrımı için uygun hidrojeokimyasal analizler yapılmalıdır. Bu ayrım yapılmadan yüksek bir konsantrasyonu doğrudan çevresel ihlal olarak tanımlamak hatalı olabilir.

### 9.4. İklim değişikliği ve uzun dönem izleme

Tek yıllık çalışma, tür envanteri ve başlangıç koşulu için değerlidir; ancak yağışlı ve kurak yıllar arasındaki farkı ayıramaz. Akdeniz iklimli sistemlerde yıllar arası hidrolojik değişkenlik topluluk kompozisyonunda belirgin dalgalanmalara neden olabilir. Bu nedenle en az üç yıllık bir izleme dizisi, ilk yılın "normal" olup olmadığına ilişkin daha güçlü bir bağlam sağlar. Uzun dönem programı yılda dört biyolojik ziyaret ve daha sık otomatik sıcaklık/akış gözlemleri gibi maliyet etkin bir hibrit tasarımla sürdürülebilir.

İzlemenin koruma değeri, yalnız değişimi saptamak değil, değişimin hangi eşikten sonra geri dönüşsüz habitat kaybına dönüştüğünü anlamaktır. Kalıcı su cepleri, gölgeli riparyan koridorlar, kaynak çıkışları veya denizel etkiden korunmuş üst kesimler kurak dönem refugialarını olarak işlev görüyorsa, fiziksel koruma öncelikleri bu alanlara yöneltilebilir. Buna karşılık ilk saha çalışması

böyle refugialaların varlığını doğrulamadan koruma alanı sınırı önermek için yeterli değildir.

| Baskı/sürücü | Ölçülebilir durum değişkeni | Olası biyolojik yanıt | İzleme yaklaşımı |
|---|---|---|---|
| Akış azalması / su çekimi | Islak kanal alanı, akış hızı, bağlantı | Akışa bağlı taksonlarda azalma; havuz taksonlarında göreli artış | Aynı kesitte tekrar ölçüm + biyota |
| Organik / besin yükü | ÇO, NH4+, NO3-, PO4-P, ince organik sediment | Toleranslı gruplarda artış; oksijen duyarlı gruplarda azalma olasılığı | Kimya + topluluk; tek familyaya dayanmama |
| Deniz suyu girişi | EC, tuzluluk, Cl-, ağız morfolojisi | Tatlısu taksonlarında azalma, halotolerant bileşim | H1-H5 boyuna gradyan; düşük/yüksek akım karşılaştırması |
| Kanal/riparyan değişikliği | Gölgeleme, substrat, kıyı stabilitesi | Mikrohabitat ve işlevsel çeşitlilikte değişim | Fotoğraf noktaları + habitat yüzdeleri |
| Termal/jeojenik etki | Sıcaklık, EC, ana iyonlar, seçilmiş elementler | Doğal kimyasal gradyan; türlerin termal/tuzluluk seçilimi | Jeotermal su ile dere suyunu ayrı örnekleme |
| İklim kuraklığı | Akış süresi, kuruma tarihi, su sıcaklığı | Fenoloji, yeniden kolonizasyon ve sığınak kullanımı | Çok yıllı akış durumu + mevsimsel biyota |

Tablo 7. Hayıtlı Deresi'nde değerlendirilmesi önerilen baskı ve doğal sürücüler için ölçüm çerçevesi.

*Not: Olası biyolojik yanıtlar hipotezdir; alan verisiyle doğrulanmadan Hayıtlı için sonuç olarak kullanılamaz.*

## 10. TARTIŞMA

Hayıtlı Deresi üzerine bir kitap bölümü hazırlanırken en önemli metodolojik sorun, lokaliteye özgü yayımlanmış biyolojik verinin sınırlı olmasıdır. Bu nedenle yakın çevredeki Karagöl ve İzmir'in güneyindeki Gümüldür-Tahtalı sistemi değerli karşılaştırmalar sağlasa da, bu çalışmaların sonuçlarını Hayıtlı'ya doğrudan aktarmak doğru değildir. Karagöl lentik ve volkanik bir göl, Gümüldür Deresi daha büyük bir akarsu sistemi, Tahtalı ise rezervuardır. Aynı familyaların bulunması beklenebilir olsa bile tür bileşimi ve baskınlık örüntüsü habitat tipine göre değişecektir.

Karagöl'de Chaoboridae'nin sayısal baskınlığı, Tahtalı Baraj Gölü'nde Chironomidae'nin yüksek oranı ve Gümüldür Deresi'nde farklı Chironomidae altfamilyalarının birlikte bulunması, bentik toplulukların çevresel filtrelere duyarlılığını göstermektedir. Özellikle Gümüldür Deresi'nde en zengin istasyonun çamurlu-kumlu ve makrofitli olması, 'hızlı ve taşlı akarsu kesimleri her zaman daha zengindir' gibi basit genellemelerin geçerli olmadığını hatırlatır. Mikrohabitat çeşitliliği, toplam zenginlik açısından tek bir fiziksel değişkenden daha açıklayıcı olabilir.

Istranca Deresi tezinde 18 istasyon ve çoklu mevsim yaklaşımıyla 105 tür saptanması, örnekleme çabasının fauna envanterinin kapsamını doğrudan etkilediğini ortaya koymaktadır. Hayıtlı gibi küçük bir sistemde daha az istasyon yeterli olabilir; ancak habitat heterojenliğinin yüksek olduğu kısa bir dere için

dahi mevsimsel tekrarlar vazgeçilmezdir. Bir veya iki ziyaretle oluşturulan liste, özellikle Chironomidae gibi fenolojisi güçlü gruplarda eksik kalacaktır.

Chironomidae'nin Hayıtlı çalışmasında merkezî bir grup olarak seçilmesi birkaç nedenle anlamlıdır: familya türce zengindir; larvalar farklı mikrohabitatlarda bulunur; baş kapsülü morfolojisi ile ayrıntılı teşhis yapılabilir ve çevresel değişkenlerle ilişkilendirilebilir. Buna karşılık teşhis zorluğu ve literatürdeki nomenklatürel değişiklikler nedeniyle referans koleksiyon oluşturulması ve gerektiğinde uzman doğrulaması önem taşır.

Sonuç olarak Hayıtlı Deresi için bilimsel olarak en savunulabilir yaklaşım, yakın lokalite literatürünü 'beklenen fauna' listesi üretmek için değil, örnekleme hipotezleri ve yöntemleri geliştirmek için kullanmaktır. İlk kapsamlı çalışma tamamlandığında Hayıtlı'nın özgün tür listesi, bu bölümde özetlenen Karagöl, Gümüldür ve Tahtalı verileriyle gerçek anlamda karşılaştırılabilir hâle gelecektir.

Genişletilmiş literatür taraması, Hayıtlı çevresinde üç bilgi katmanının birbirinden ayrılması gerektiğini göstermektedir. Birinci katman doğrudan coğrafi ve hidrojeolojik bağlamdır: Hayıtlı Koyu'nun konumu ile Bademli-Hayıtlı jeotermal alanı hakkında yayımlanmış veriler bu gruptadır. İkinci katman bölgesel biyolojik karşılaştırmalardır: Karagöl ve Yelköprü Dikili ölçeğinde; Gümüldür, Tahtalı, Gediz ve Sangı ise İzmir ve yakın çevredeki sucul fauna çalışmalarını temsil eder. Üçüncü katman yöntemsel-genel ekoloji literatürüdür: Istranca çok istasyonlu lotik örneklemeyi, AQEM/WFD biyolojik değerlendirme çerçevesini, Akdeniz geçici akarsu literatürü ise akış sürekliliği sorununu açıklar. Bu katmanları tek bir "Hayıtlı verisi" gibi birleştirmemek bölümün temel bilimsel ilkesidir.

Özellikle jeotermal bilgi bu ayrımın iyi bir örneğidir. Hayıtlı adı geçen bir sondajda deniz suyu karışımı ve Na-Cl su tipi belirlenmiş olması, yakın yüzey deresinin jeotermal olduğunun kanıtı değildir. Ancak bu bilgi neden iletkenlik, sıcaklık ve ana iyon ölçümlerinin Hayıtlı araştırmasında standart su kalitesi parametrelerinden daha geniş bir yorum gücüne sahip olabileceğini açıklar. Arazi verisi jeotermal katkı göstermiyorsa hipotez reddedilebilir; gösteriyorsa doğal kimyasal referansın tanımlanması için yeni hidrojeolojik sorular ortaya çıkar.

Chironomidae açısından yeni Türkiye kontrol listesi, familyanın ülke faunasındaki çeşitliliğinin önceki dönemlerdeki özetlerden daha geniş olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum küçük yerel çalışmaların değerini azaltmaz; tersine tarihsel kayıtların doğrulanması, dağılış boşluklarının doldurulması ve moleküler referansların geliştirilmesi için yerel voucher koleksiyonlarının önemini artırır. Hayıtlı örneklemesi doğru yürütülürse yalnız su kalitesi değerlendirmesi değil, Türkiye Chironomidae dağılış bilgisine katkı sağlayabilecek bir taksonomik veri seti oluşturabilir. Bununla birlikte yeni ülke kaydı iddiaları özellikle sıkı doğrulama gerektirir.

Makroomurgasız biyolojik değerlendirmesinin uygulanmasında en büyük kavramsal risk, doğal mevsimselliği bozulma ile karıştırmaktır. Hayıtlı'nın yazın akışının zayıflaması doğal bir hidrolojik özellik olabilir; aynı örüntü su çekimiyle de şiddetlenebilir. Bu iki mekanizmayı ayırmak için tek bir yaz ziyareti yeterli değildir. Akış durumu, su kullanımı işaretleri, önceki yağış koşulları, kaynak kesimlerinin sürekliliği ve çok yıllı tekrarlar birlikte değerlendirilmelidir. Geçici akarsularda klasik biyotik indekslerin koşulsuz uygulanmaması gerektiğine ilişkin literatür, Hayıtlı için özellikle önemlidir (Stubbington vd., 2018).

Son olarak görsel ve mekânsal kayıtlar, bu küçük sistemde nicel biyolojik veriler kadar değerlidir. Sabit fotoğraf noktaları, dere ekseni GPS izi, mikrohabitat fotoğrafları, ağız kesimindeki kum setinin durumu ve her örnekleme tarihindeki ıslak kanal sınırı, birkaç yıl sonra gerçekleşebilecek fiziksel değişimleri belgelemek için düşük maliyetli bir arşiv sağlar. Böyle bir arşiv, gelecekteki tür değişimlerinin yalnız "fauna değişti" şeklinde değil, habitat ve hidrolojideki eşzamanlı değişimlerle birlikte açıklanmasına olanak verir.

## 11. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hayıtlı Koyu ve Hayıtlı Deresi, Dikili kıyılarında küçük fakat ekolojik açıdan anlamlı bir tatlısu-kıyı geçiş sistemi olarak araştırılmaya uygundur. Mevcut kaynaklar Hayıtlı Deresi'ne özgü doğrulanmış bentik makroomurgasız envanteri sunmadığından, bu bölümde herhangi bir tür Hayıtlı için kayıt olarak ileri sürülmemiştir. Bunun yerine yakın ve karşılaştırılabilir sistemlerin sonuçları kullanılarak saha çalışmasının bilimsel zemini kurulmuştur.

Öncelikli araştırma hedefleri; derenin sürekli veya kesintili akış rejiminin belirlenmesi, boyuna fizikokimyasal gradyanın ortaya çıkarılması, mikrohabitatların haritalanması, mevsimsel bentik makroomurgasız envanterinin hazırlanması ve Chironomidae'nin mümkün olan en düşük taksonomik düzeyde teşhis edilmesidir. Koy ağzında iletkenlik ve tuzluluk ölçümleri, tatlısu-deniz etkileşiminin anlaşılması açısından özellikle önemlidir.

İlk araştırma en az dört mevsimi kapsamalı, örnekleme protokolü sonraki yıllarda aynen tekrarlanabilecek kadar standartlaştırılmalı ve voucher örnekler uygun bir bilimsel koleksiyonda saklanmalıdır. Böylece Hayıtlı Deresi için yalnızca tek seferlik bir tür listesi değil, uzun dönemli biyolojik izleme için referans veri seti oluşturulabilir.

Bu genişletilmiş değerlendirme, Hayıtlı Koyu-Deresi sisteminin araştırma değerinin yalnız potansiyel tür zenginliğinden kaynaklanmadığını ortaya koymaktadır. Alan, Kuzey Ege kıyısında küçük lotik sistem, kıyı ekotonu, jeotermal-hidrojeolojik bağlam ve Akdeniz iklimli akış mevsimselliğinin kesiştiği bir çalışma alanıdır. Bu özelliklerin her biri ayrı bir hipotez üretir; ancak bunların hiçbiri birincil saha ölçümü olmadan "mevcut durum" olarak sunulmamalıdır.

İlk yıl için en güçlü tasarım, H1-H5 boyunca en az dört mevsim, tercihen iki aylık tekrar; çoklu mikrohabitat bentik örneklemesi; aynı gün sıcaklık, pH, çözünmüş oksijen, iletkenlik, tuzluluk ve hidromorfoloji ölçümü; Chironomidae'nin kalıcı baş preparatlarıyla mümkün olan en düşük güvenilir takson düzeyinde teşhisi; voucher ve fotoğraf arşivi; baskı envanteri ve standart veri yönetimi bileşenlerini içermelidir. İkinci aşamada ana iyon/jeokimya, DNA barkodlama veya metabarkodlama ve otomatik sıcaklık/akış sensörleri araştırma sorusuna göre eklenebilir.

Bilimsel ve koruma açısından en kritik ürün, tek seferlik bir "tür listesi"nden ziyade tekrarlanabilir başlangıç veri seti olacaktır. Böyle bir veri seti gelecekteki kuraklık, kıyı kullanımı, su çekimi veya habitat düzenlemelerinin etkisini karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi mümkün kılar. Hayıtlı için yayımlanmış doğrudan bentik veri eksikliği bir zayıflık olmakla birlikte aynı zamanda iyi tasarlanmış ilk çalışmanın değerini artıran açık bir araştırma boşluğudur.

**NOT: VERİ SINIRLILIĞI VE YORUM SINIRLARI**

Bu bölüm birincil Hayıtlı Deresi saha verisi içermemektedir. Hayıtlı'ya özgü tür, bolluk, su kalitesi, debi, akış sürekliliği veya kirlilik düzeyi; doğrudan ölçüm ya da yayımlanmış güvenilir kayıt olmadan verilmemiştir. Karagöl, Yelköprü, Gümüldür Deresi, Tahtalı Baraj Gölü, Gediz Deltası, Sangı Deresi ve Istranca Deresi'ne ait sayısal veya taksonomik veriler yalnız karşılaştırmalı literatür bilgisi olarak sunulmuştur. Bademli-Hayıtlı jeotermal çalışmasındaki "Hayıtlı" verileri jeotermal sondaj/termal su sistemine aittir ve Hayıtlı Deresi yüzey suyu verisi değildir. Şekillerde gösterilen akış, hidrojeolojik bağlantı, istasyon yerleşimi ve baskı-yanıt ilişkileri kavramsal araştırma şemalarıdır. Arazi çalışması sonrasında bu bölüm gerçek istasyon koordinatları, habitat fotoğrafları, fizikokimyasal ölçümler, tür kayıtları ve istatistiksel analizlerle güncellenmelidir.

## KAYNAKLAR


AQEM Consortium. (2002). Manual for the application of the AQEM system: A comprehensive method to assess European streams using benthic macroinvertebrates, developed for the purpose of the Water Framework Directive (Version 1.0).

Armitage, P. D., Cranston, P. S., & Pinder, L. C. V. (Eds.). (1995). The Chironomidae: Biology and ecology of non-biting midges. London: Chapman & Hall.

Balık, S., Ustaoğlu, M. R., & Sarı, H. M. (1999). Kuzey Ege Bölgesi'ndeki akarsuların faunası üzerine ilk gözlemler. Ege Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Dergisi, 16(3-4), 289-299.

Balık, S., Ustaoğlu, M. R., Özbek, M., Taşdemir, A., & Topkara, E. T. (2002). A preliminary study on the aquatic fauna of Yelköprü Cave (Dikili, İzmir) and its vicinity. Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences, 19(1-2), 221-225. https://doi.org/10.12714/egejfas.2002.19.1.5000157144

Balık, S., Ustaoğlu, M. R., Özbek, M., Taşdemir, A., Topkara, E. T., & Sarı, H. M. (2006). [Aşağı Küçük Menderes sistemi üzerine bentik makroomurgasız ve biyotik indeks çalışması]. Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences. https://doi.org/10.12714/egejfas.2006.23.1.5000156691

Bonada, N., & Resh, V. H. (2013). Mediterranean-climate streams and rivers: Geographically separated but ecologically comparable freshwater systems. Hydrobiologia, 719, 1-29. https://doi.org/10.1007/s10750-013-1634-2

Borg Galea, A., Sadler, J. P., Hannah, D. M., Datry, T., & Dugdale, S. J. (2019). Mediterranean intermittent rivers and ephemeral streams: Challenges in monitoring complexity. Ecohydrology, 12, e2149. https://doi.org/10.1002/eco.2149

Cranston, P. S. (1982). A key to the larvae of the British Orthocladiinae (Chironomidae). Freshwater Biological Association Scientific Publication No. 45.

Dökümcü, N. (2013). Istranca Deresi (Durusu-İstanbul) bentik makroomurgasız faunasının tespiti [Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü].

Epler, J. H. (1995). Identification manual for the larval Chironomidae (Diptera) of Florida. Tallahassee, FL: Florida Department of Environmental Protection.

Ertaş, A., Kızılkaya, İ. T., & Yorulmaz, B. (2020). Determination of diversity and species composition of the benthic macroinvertebrates in Sangı Stream (İzmir, Turkey). Journal of Wildlife and Biodiversity, Special Issue, 19-30. https://doi.org/10.22120/jwb.2020.125757.1137

European Parliament and Council. (2000). Directive 2000/60/EC establishing a framework for Community action in the field of water policy. Official Journal of the European Communities, L327, 1-73.

Filipe, A. F., Lawrence, J. E., & Bonada, N. (2013). Vulnerability of stream biota to climate change in Mediterranean climate regions: A synthesis of ecological responses and conservation challenges. Hydrobiologia, 719, 331-351. https://doi.org/10.1007/s10750-012-1244-4

Hering, D., Buffagni, A., Moog, O., Sandin, L., Sommerhäuser, M., Stubauer, I., Feld, C., Johnson, R., Pinto, P., Skoulikidis, N., Verdonschot, P., & Zahrádková, S. (2003). The development of a system to assess the ecological quality of streams based on macroinvertebrates: Design of the sampling programme within the AQEM project. International Review of Hydrobiology, 88, 345-361. https://doi.org/10.1002/iroh.200390030

Hering, D., Moog, O., Sandin, L., & Verdonschot, P. F. M. (2004). Overview and application of the AQEM assessment system. Hydrobiologia, 516, 1-20. https://doi.org/10.1023/B:HYDR.0000025255.70009.a5

Mapcarta. (2026). Hayıtlı Koyu, İzmir Province, Türkiye. GeoNames/Wikidata tabanlı coğrafi konum sayfası. Erişim tarihi: 20 Eylül 2026.

Rosenberg, D. M., & Resh, V. H. (Eds.). (1993). Freshwater biomonitoring and benthic macroinvertebrates. New York: Chapman & Hall.

Somay Altaş, A. M., & Gemici, Ü. (2023). Hydrogeochemical pattern and environmental isotope hydrology of coastal Bademli geothermal area (BGA) in western Turkey (Dikili-İzmir): A new geothermal prospect. Turkish Journal of Earth Sciences, 32(1), 113-125. https://doi.org/10.55730/1300-0985.1830

Stubbington, R., Chadd, R., Cid, N., Csabai, Z., Miliša, M., Morais, M., Munné, A., Pařil, P., Pešić, V., Tziortzis, I., Verdonschot, R. C. M., & Datry, T. (2018). Biomonitoring of intermittent rivers and ephemeral streams in Europe: Current practice and priorities to enhance ecological status assessments. Science of the Total Environment, 618, 1096-1113. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.137

Şahin, Y. (1984). Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri akarsu ve göllerindeki Chironomidae (Diptera) larvalarının teşhisi ve dağılışları. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları.

Şahin, Y. (1987). Marmara, Ege Bölgeleri ve Sakarya Sistemi akarsuları Chironomidae (Diptera) larvaları ve yayılışları. Doğa Türk Zooloji Dergisi, 11(3), 179-188.

Şahin, Y. (1991). Türkiye Chironomidae potamofaunası. TÜBİTAK Temel Bilimler Araştırma Grubu Projesi (TBAG-869).

Taşdemir, A., Ustaoğlu, M. R., & Balık, S. (2009). Contributions to the knowledge of Chironomidae (Diptera) fauna of the Gediz Delta (Menemen-İzmir-Turkey). Journal of FisheriesSciences.com, 3(1), 32-39. https://doi.org/10.3153/jfscom.2009006

Taşdemir, A., Yıldız, S., Özbek, M., Ustaoğlu, M. R., & Balık, S. (2010). The macrobenthic (Oligochaeta, Chironomidae, Amphipoda) fauna of Tahtalı Reservoir (İzmir). Journal of FisheriesSciences.com, 4(4), 376-383. https://doi.org/10.3153/jfscom.2010040

Taşdemir, A., Ustaoğlu, M. R., & Balık, S. (2010). Chironomidae (Diptera-Insecta) fauna of Yuvarlakçay Stream (Muğla, Turkey). Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences, 27(2), 61-64. https://doi.org/10.12714/egejfas.2010.27.2.5000156494

Taşdemir, A., & Akyıldız, G. K. (2023). Checklist of the family Chironomidae (Order: Diptera) from Turkey. Zootaxa, 5318(3), 301-338. https://doi.org/10.11646/zootaxa.5318.3.1

Topkara, E. T., Taşdemir, A., & Yıldız, S. (2018). Karagöl (Dikili-İzmir)'ün bentik makroomurgasız faunası üzerine bir araştırma. Süleyman Demirel Üniversitesi Eğirdir Su Ürünleri Fakültesi Dergisi, 14(1), 34-41. https://doi.org/10.22392/egirdir.318317

Tzafesta, E., Zangaro, F., Specchia, V., & Pinna, M. (2021). An overview of DNA-based applications for the assessment of benthic macroinvertebrates biodiversity in Mediterranean aquatic ecosystems. Diversity, 13(3), 112. https://doi.org/10.3390/d13030112

Ustaoğlu, M. R., Balık, S., & Taşdemir, A. (2005). Chironomidae fauna (Diptera-Insecta) of Gümüldür Stream (İzmir). Turkish Journal of Zoology, 29(3), 269-274.

# BÖLÜM 9

## Pestisit Toksisitesinin Ferroptozis Üzerindeki Rolü

*Gülçin Yıldırım*[1]
*Görkem Kırmızıkaya Özmen*[2]
*Ökkeş Yılmaz*[3]

[1] Yüksek Lisans Öğrencisi, Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Elazığ, Türkiye, ORCID: 0009-0003-5401-5013
[2] Arş. Gör. Dr., Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Elazığ, Türkiye ORCID: 0000-0001-8516-4933
[3] Prof. Dr., Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Elazığ, Türkiye ORCID: 0000-0002-8276-4498

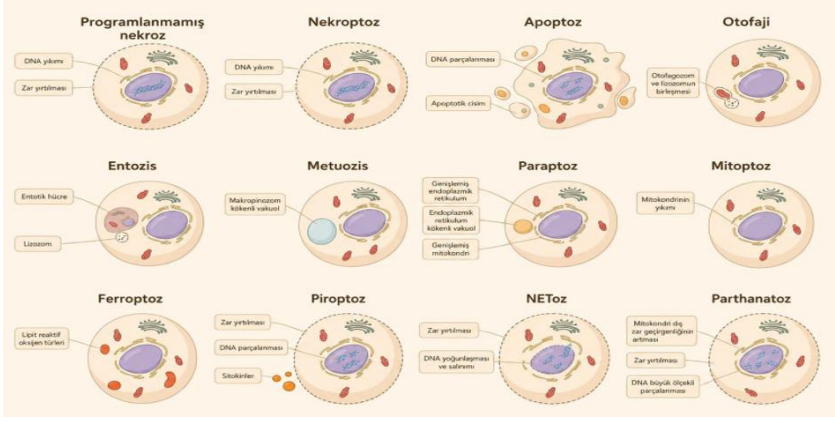
## 1.GİRİŞ

Hücre ölümü, hücre fonksiyonunun durmasına ve nihayetinde hücre ölümüne yol açan biyolojik bir süreçtir (Majno ve Joris, 1995). Başlıca görevi, işlevsiz, hasarlı ve zararlı hücreleri uzaklaştırarak doku homeostazını korumaktır (Galluzzi vd., 2018). İlk olarak 1965'te Lockshin ve Williams (1965) tarafından böcek sistemlerindeki gelişimsel hücre ölümlerini tanımlamak için kullanılan terim 'programlanmış hücre ölümü' kavramı olarak tanımlanmıştır. 'Apoptoz' terimi ise 1972'de Kerr ve meslektaşları tarafından literatüre kazandırılmıştır (Kerr vd., 1972). Kerr için bu, apoptoz araştırmasının başlangıcı anlamına gelmemiştir, çünkü 1965'teki ilk hücre ölümü yayınından beri sürekli olarak bu konuyu incelemiştir (Kerr, 1965), daha ziyade, yeni bir terminolojinin benimsenmesi anlamına gelmektedir, çünkü o zamana kadar 'büzülme nekrozu' gibi terimler kullanmıştır (Vaux, 2002). Apoptozun keşfi, hücre ölümü çalışmalarında temel bir dönüm noktası olmuştur ve çeşitli hücre ölümü türleri hakkındaki anlayışı genişletmiştir (Park vd., 2023).

Başlangıçta üç tip hücre ölümü vardı (Kroemer vd., 2009):

- Tip I hücre ölümü: Apoptoz
- Tip II hücre ölümü: Otofaji
- Tip III hücre ölümü: Nekroz

Hücre ölümü alanındaki araştırmaların ilerlemesiyle birlikte piroptoz, nekroptoz, parthanatoz, otofaji, onkoz ve ferroptozis gibi çeşitli hücre ölüm tipleri tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar arasında ferroptozis, morfolojik yapısı, biyokimyasal süreçleri ve genetik kontrol mekanizmaları açısından diğer hücre ölüm yollarından ayrılan özgün bir hücre ölümü şeklidir (Dixon vd., 2012; Yang ve Stockwell, 2008). Hücre ölümünün temel tipleri Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir.




**Şekil 1.** Hücre ölüm tipleri

## 2. FERROPTOZİS

### 2.1. Ferroptozisin Keşfi

2003 yılında Dolma ve arkadaşları, RAS eksprese eden kanser hücreleri üzerinde seçici olarak öldürücü etkiye sahip ve hücre ölüm şekli daha önce görülenlerden farklı olan yeni bir bileşik olan erastini keşfetmişlerdir. Nükleer morfolojik değişiklikler, DNA parçalanması ve kaspaz aktivasyonunun bulunmamasının yanı sıra bu süreç kaspaz inhibitörleri tarafından tersine çevrilememektedir. Daha sonra Yang ve Yagoda bu hücre ölüm modelinin demir şelatlayıcı ajanlar tarafından inhibe edilebileceğini ve bu hücre ölüm modeline neden olabilecek başka bir bileşik olan RSL3'ü bulmuşlardır. 2012 yılında Dixon ve arkadaşları, erastinin RAS mutasyonlu kanser hücrelerini öldürme mekanizmasını incelerken, bu hücre ölümüne özellikleri göz önünde bulundurularak resmi olarak ferroptozis adını vermişlerdir. Böylece ferroptozis, yeni bir hücre ölüm şekli olarak literatüre kazandırılmıştır (Dixon vd., 2012; Yang ve Stockwell, 2008; Yagoda vd., 2007; Dolma vd., 2003).

### 2.2. Ferroptozisin Tanımı

Ferroptoz, redoks aktif metal demiri gerektiren apoptoz dışı bir hücre ölümü mekanizmasıdır (Dixon vd., 2012; Galy vd., 2024). Serbest hücre içi demir veya demir içeren enzimler, oksijen ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) içeren lipitlerle reaksiyona girerek yüksek düzeyde membran lipit peroksitleri üretir; bu, ferroptozun diğer hücre ölümü biçimlerine göre tanımlayıcı özelliğidir (Conrad ve Pratt, 2019). Meydana gelen bu membran lipit peroksitleri, yüksek seviyelerde biriktiklerinde hücre için ölümcül olabilmektedir. Bu nedenle, biyosferde demir, oksijen ve yapısında PUFA bulunan lipitler içeren herhangi bir hücre ferroptoz geçirme riski altındadır (Ursini ve Maiorino, 2020; Conrad vd., 2018).

Ferroptoz sırasında, hücre içi redoks homeostazı dengesizleşir ve glutatyon (GSH) ve glutatyon peroksidaz 4 (GPX4) gibi antioksidanların seviyeleri azalırken, oksitleyici maddelerin (örneğin, iki değerlikli demir iyonları [$Fe^{2+}$] ve lipid reaktif oksijen türleri [ROS]) seviyeleri artmaya başlar (Friedmann Angeli vd., 2014; Li vd., 2020). Biyokimyasal olarak ferroptotik hücrede, hücre içi GSH tükenmesi ve GPX4 aktivitesinin azalması söz konusudur, lipid peroksitler GPX4 katalizli indirgeme reaksiyonu ile metabolize edilemez ve $Fe^{2+}$ lipidleri Fenton benzeri bir şekilde oksitleyerek büyük miktarda ROS üretir (Yang ve Stockwell, 2008; Friedmann Angeli vd., 2014). Lipid peroksit, kararsız demirin doğrudan oksidasyonu ve GPX4'ün inaktivasyonunun birleşik etkisi nedeniyle ferroptoza neden olur (Liang vd., 2019).

Ferroptozun önlenmesi için memeli hücrelerinde lipid peroksidasyonunun baskılanması gerekmektedir (Stockwell vd., 2017). Ferroptoz mekanizması üzerine yapılan araştırmaların derinleşmesiyle birlikte, demir şelatörlerine ek olarak ferrostatin-1 (Fer-1), liproxstatin-1 ve E vitamini gibi birçok spesifik

ferroptoz inhibitörü bulunmuştur. Bu maddeler, lipid peroksit oluşumunu engelleyerek ferroptozu inhibe edebilmektedir (Li vd., 2020).

Böylece ferroptotik hücre ölümü şekli literatürde yerini almıştır, ferroptozis (ferro = "demir iyonu ($Fe^{2+}$)", ptozis = "düşme") olarak adlandırılan, daha önce bilinmeyen bir hücre ölümü biçimi olduğu öne sürülmüştür; bu da hücresel demirin bu düzenlenmiş oksidatif hücre ölümü biçiminde kritik bir rol oynadığını düşündürmektedir (Dixon vd., 2012).

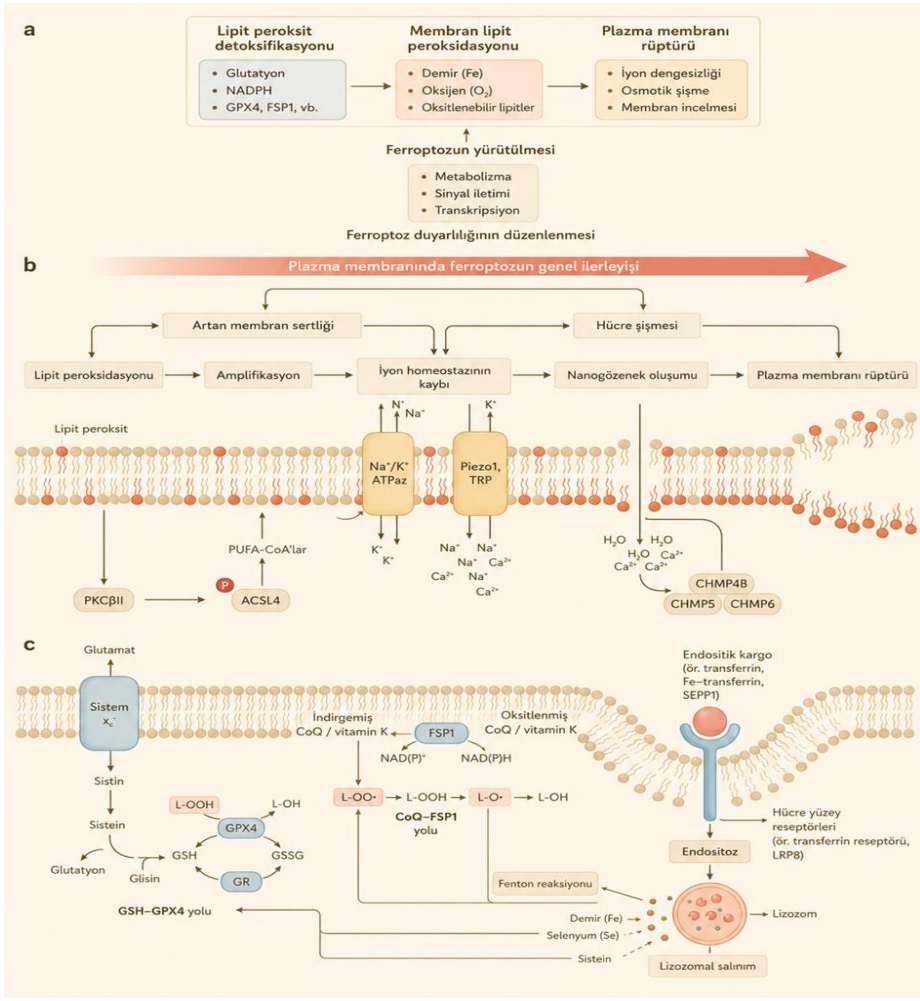
### 2.3. Ferroptozisin Morfolojik Özellikleri

Morfolojik özellikler olarak adlandırdığımız genellikle ışık veya elektron mikroskobuyla gözlemlenen hücre değişikliklerini ifade etmektedir. Ferroptoz, genellikle apoptozun morfolojik özelliklerinden (örneğin, hücre büzülmesi ve plazma zarında kabarcıklanma (Conrad vd., 2016) yoksun, düzenlenmiş bir nekroz türüdür (Chen vd., 2021). Buna karşılık, hücre büyümesi ve plazma zarının yırtılması gibi nekrotik morfoloji, çoğu ferroptotik hücrede yaygın olarak gözlemlenmektedir (Conrad vd., 2016). Elektron mikroskopi, ferroptotik hücrelerin mitokondriyal hacimde azalma, mitokondriyal membran yoğunluğunda artış ve mitokondriyal kristaların kaybolması gibi mitokondriyal ultrastrüktürde büyük bir değişiklik gösterdiğini ortaya koymaktadır (Yagoda vd., 2007).

Ferroptoz aktivatörleri DNA'da oksidatif hasara yol açsa da (Song vd., 2016), ferroptotik hücrelerin çekirdeği normal görünmektedir ve apoptotik hücrelerin morfolojik bir belirteci olan kromatin konsantrasyonundan yoksundur (Yagoda vd., 2007). Genel olarak, ferroptozun neden olduğu nekrotik morfoloji *in vitro* veya dokularda gözlemlenmiştir, ancak bu değişikliklere dayanarak ferroptozu diğer düzenlenmiş nekroz türlerinden ayırt etmek zordur (Chen vd., 2021).

### 2.4. Ferroptozisin Biyokimyasal Mekanizması

Ferroptoz mekanizmaları hücresel düzeyde incelenmiştir. İlk olarak, ölümcül plazma zarı yırtılmasına yol açan olaylar açıklanmaktadır. Ardından, farklı enzimlerin ve moleküllerin hücrenin farklı bölgelerinden ferroptoz duyarlılığını nasıl düzenlediğini ve son olarak, bu süreçlerin ferroptozu gerçekleştirmek veya önlemek için hücrenin farklı bölgeleri arasında nasıl entegre edilebileceğine dair örnekler sunulmaktadır (Dixon ve Olzmann, 2024). Ferroptozisin hücresel biyolojisi ve bu süreçte meydana gelen temel mekanizmalar üç aşama hâlinde Şekil 2'de gösterilmiştir.




**Şekil 2.** Ferroptozun hücresel biyolojisi (Dixon ve Olzmann, 2024)

**a)** Ferroptozisin gerçekleştirilmesi, ferroptozis duyarlılığının düzenlenmesinden ayırt edilebilmektedir. Ferroptozisin gerçekleştirilmesi, plazma zarının yırtılmasına ve hücre ölümüne yol açan membran lipit peroksidasyonunu içermektedir. Glutatyon (GSH)-glutatyon peroksidaz 4 (GPX4) ve NADPH-ferroptozis baskılayıcı protein 1 (FSP1) sistemleri, membran lipit peroksidasyonunu sınırlar ve ferroptozu inhibe eder. Ferroptozis duyarlılığı, hücrenin yüksek düzeyde membran lipit peroksit biriktirme eğilimine bağlıdır. Bir hücrenin yüksek düzeyde lipit peroksit biriktirip biriktirmeyeceği, hücredeki demir ve oksitlenebilir lipit miktarına ve hücresel oksidan üreten ve antioksidan sistemlerin durumuna bağlıdır. Ferroptozis duyarlılığının düzenlenmesi muhtemelen, membran lipit peroksidasyonu ve membran yırtılma mekanizmalarını etkileyen yüzlerce farklı metabolit, enzim ve diğer biyomolekülleri kapsamaktadır.

**b)** Plazma zarının yırtılması, ferroptoz sırasında hücre ölümüne yol açan temel olaydır. Bu olay, enzimatik olarak (örneğin, lipoksijenazlar yoluyla) ve radikal aracılı reaksiyonlar yoluyla enzimatik olmayan bir şekilde üretilebilen fosfolipid hidroperoksitlerin birikimini içermektedir. Fosfolipid peroksidasyonunun hücre için çeşitli sonuçları vardır; bunlar arasında iyon akışlarında değişiklikler (örneğin, Piezo aracılı $Ca^{2+}$ alımında artış, geçici reseptör potansiyeli (TRP) aracılı $Ca^{2+}$ ve $Na^{+}$ alımında artış ve $Na^{+}/K^{+}$ ATPaz aracılı $Na^{+}$ ihracatında ve $K^{+}$ alımında azalma), su girişi ve zar üzerinde biyofiziksel etkiler yer almaktadır. Hücre şişmesi ve artan zar sertliği, iyon kanallarını (örneğin, Piezo ve TRP) ileri beslemeli bir şekilde daha da aktive edebilir, iyon akışlarını daha da artırabilir ve plazma zarının yırtılmasını hızlandırabilir.

**c)** Önemli ferroptoz savunma mekanizmaları plazma zarında lokalize olmaktadır. Xc−antiporter sistemi, glutamat karşılığında sistini içeri alır. Sitoplazmada sistin hızla sisteine indirgenir. Sistein, (indirgenmiş) GSH sentezlemek için kullanılabilir. GSH, toksik fosfolipid peroksitleri (L-OOH) zararsız lipid alkollere (L-OH) dönüştürebilen bir enzim olan GPX4'ün kofaktörüdür. GPX4'e paralel olarak, oksidoredüktaz FSP1, radikal yakalayıcı antioksidanların (örneğin, koenzim Q10 (CoQ) veya K vitamini) indirgenmiş formunu yeniden oluşturmak için NAD(P)H kullanır; bu da elektronları fosfolipid peroksil radikallerine (LOO) vererek lipid peroksidasyon sürecini sonlandırır. Reseptör aracılı endositoz, ferroptoz duyarlılığını etkiler. Örneğin, transferrin reseptörü tarafından transferrin ile kompleks halindeki demirin alınması ferroptoz duyarlılığını artırırken, selenyum açısından zengin protein SEPP1'in ilgili reseptörü LDL reseptörüne bağlı protein 8 (LRP8) tarafından alınması ferroptoz duyarlılığını baskılar. Demir ve muhtemelen selenokistein formundaki selenyum daha sonra lizozomdan salınır. Demir, çözünür ve lipit peroksitlerle reaksiyona girerek lipit peroksidasyonunu destekleyen hidroksil ve lipit alkoksil radikalleri oluşturabilir. Lizozomdan salınan sistein ve selenyum sırasıyla GSH ve selenoprotein GPX4'ü sentezlemek için kullanılabilmektedir (Dixon ve Olzmann, 2024).

Ferroptozun gerçekleşmesini, ferroptoz duyarlılığını düzenleyen mekanizmalardan ayırt edebilmektedir ve bu süreç; membran lipit peroksidasyonunu, plazma membranı boyunca iyonların anormal hareketini, hücre şişmesini ve plazma membranının yırtılmasını içermektedir (Hirata vd., 2023). Hücrenin ferroptoza duyarlılığı lipit metabolizmasını, demir homeostazını, redoks düzenlemesini ve ilgili süreçleri kontrol eden moleküller ve yollar tarafından pozitif ve negatif olarak düzenlenmektedir. Buna göre, ferroptoza duyarlılık hücredeki yüzlerce enzim, reaksiyon ve molekül tarafından yönetilmektedir (Dixon ve Pratt, 2023).

## 2.5. Ferroptozisi Baskılayan ve Tetikleyen Sinyal Yolları

### 2.5.1. Baskılayan Sinyal Yollar

#### I) Sistem Xc GSH- GPX4 Sinyal Yolu

Sistem Xc-, fosfolipid çift katmanlarında yaygın olarak bulunan bir amino asit antitransporteridir. Hücrelerdeki önemli bir antioksidan sistemin parçasıdır ve SLC7A11 ve SLC3A2 olmak üzere iki alt birimden oluşan bir heterodimerdir. Sistin ve glutamat, sistem Xc- tarafından 1:1 oranında hücre içine ve dışına taşınır. Alınan sistein, hücrelerde GSH sentezinde rol oynayan sisteine indirgenir. GSH, glutatyon peroksidazların (GPX'ler) etkisi altında ROS'u ve reaktif azotu azaltır. Sistem Xc-'nin aktivitesinin inhibe edilmesi, sistin emilimini inhibe ederek GSH sentezini etkiler; bu da GPX aktivitesinde azalmaya, hücre antioksidan kapasitesinde azalmaya, lipid ROS birikimine ve sonuç olarak oksidatif hasara ve ferroptozise yol açmaktadır. Ek olarak, P53, SLC7A11 ekspresyonunu düşürerek sistem Xc-sistin alımını da engelleyebilmektedir ve böylece GPX4 aktivitesini etkileyerek hücre antioksidan kapasitesinde azalmaya, lipid ROS birikimine ve ferroptoza neden olabilmektedir (Jiang vd., 2015a; Jiang vd., 2015b).

#### II) FSP1- CoQ10- NAD(P)H Sinyal Yolu

Doll vd. (2019), ferroptozis üzerinde ilgili araştırmalar yapmışlar, ferroptozis üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olan, daha önce bilinmeyen bir antiferroptotik gen, yani FSP1'i bulmuşlardır. FSP1 nakavt hücre hatları, ferroptozis indükleyicilerine önemli ölçüde daha duyarlı olmaktadır ve FSP1'in aşırı ekspresyonu ile kurtarılabilmektedir. Daha ileri çalışmalar, FSP1'in miristoylasyonunun bu proteinin plazma zarına alınmasına aracılık ettiğini ve burada CoQ10'u (ubikinon-10 olarak da bilinir) indirgeyen bir oksidoredüktaz ve lipid peroksitlerin yayılmasını durduran lipofilik radikal yakalayıcı bir antioksidan olarak işlevini yerine getirdiğini göstermektedir. Bu çalışma, FSP1'in NAD(P)H tarafından CoQ10'un rejenerasyonunu katalize ettiğini ve FSP1-CoQ10-NAD(P)H yolunun, fosfolipid peroksidasyonunu ve ferroptozu baskılamak için GPX4 ve glutatyon ile iş birliği yapan bağımsız bir paralel sistem olduğunu göstermektedir.

#### III) GCH1- BH4 Sinyal Yolu

GTP siklohidrolaz 1'in (GCH1) aşırı ekspresyonunun, ferroptozis indükleyici RSL3, erastin veya GPX4 gen nakavtı ile tedavi edilen hücreler üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu, ancak hücreleri apoptozis indükleyicilerinden koruyamadığı bulunmuştur. GCH1'in ferroptozise direnç gösterdiği ve mekanizmasının, redoks aktivitesine sahip BH4 üretmek için GTP'yi katalize etmek olduğu görülebilmektedir. Ayrıca, sisteinaz ile tedavi edilen hücrelerde GCH1/BH4'ün aktivasyonu sinerjik olarak CoQ10 üretmektedir (Kraft vd., 2020).

### IV) DHODH-CoQH2 Sinyal Yolu

DHODH, mitokondriyal iç zarın dış yüzeyinde lokalize olan bir enzimdir (Vasan vd., 2020). Yukarıda bahsedilen yolların aksine, dihidroorotat dehidrogenaz (DHODH)-CoQH2 düzenleyici sistemi mitokondriyal lipid peroksidasyonunu ve dolayısıyla ferroptozu bloke etmektedir. DHODH, iç mitokondriyal zarın (IMM) dış yüzeyinde bulunmaktadır ve burada dihidroorotatın (DHO) orotata (OA) ubikinon aracılı oksidasyonunu katalize etmektedir ve aynı anda ferroptozu inhibe etmektedir (Mao vd., 2021). Bu sonuçlar, NADH-FSP1-CoQ10 ve GCH1/BH4 yollarının bağımsız olarak endojen antioksidan yollar olarak hareket ettiğini ve ferroptozu inhibe etmek için GPX4/GSH sistemi ile iş birliği yapabileceğini göstermektedir. Özetle, demir metabolizması, lipid metabolizması ve antioksidan sisteme özgü proteinlerdeki anormallikler, ferroptozise duyarlılıkla ilişkilendirilmektedir (Mao vd., 2023).

### 2.5.2. Tetikleyen Sinyal Yollar

### I) ACSL4-LPCAT3-PUFA-PL-ALOX Sinyal Yolu

Ferroptozis için üç ana düzenleyici yol bulunmaktadır. Çalışmalar, ferroptozisin, araşidonik asit (AA) ve epinefrin gibi belirli polifosforile fosfatidiletanolamin (PE) içeren çoklu doymamış yağ asitlerini (PUFA) seçici olarak tercihli bir şekilde oksitlediğini ve sonuçta lipid peroksidasyonuna yol açtığı doğrulanmıştır (Dixon vd., 2015; Kagan vd., 2017). Bu nedenle lipid peroksidasyon yolu, ferroptozisin düzenlenmesinde kilit rol oynamaktadır. Lipid bileşimini düzenleyen önemli bir enzim olan açil-CoA sentaz uzun zincirli aile üyesi 4 (ACSL4), ferroptozisin yürütülmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Lipit peroksidasyon yolunda, ACSL4, endoplazmik retikulum (ER) ile ilişkili oksijenasyon merkezinde oksitlenmiş PE üreterek ferroptozu teşvik eder ve ACSL4, AA veya adrenalinin (AdA) bağlanmasını katalize ederek AA veya AdA açil Co-A türevleri üretmektedir; bu türevler daha sonra lizofosfatidilkolin açiltransferaz 3 (LPCAT3) tarafından PE'ye esterleştirilmektedir (AA-PE ve AdA-PE). Daha sonra, AA-PE ve AdAPE, 15-lipoksijenaz (15-LOX) tarafından oksitlenerek lipid hidroperoksit üretir ve bu da nihayetinde ferroptoza yol açabilmektedir (Doll vd., 2017; Gao ve Jiang, 2018).

### II) Demir Metabolizması / NCOA4 Ferritinofaji Sinyal Yolu

Demir, serbest radikal oluşumunda ve lipid peroksidasyonunun yayılmasında rol oynayabilen redoks aktif bir metaldir. Bu nedenle, demir seviyeleri ferroptozise duyarlılığı artırabilir (Hassannia vd., 2019). Demir ayrıca mitokondriyal fonksiyon, sinaptik plastisite ve bilişsel fonksiyon gelişimi için de gereklidir. Aşırı hücre içi demir, DNA'yı tahrip ederek ve genom onarım sistemini bloke ederek yaşlanmayı hızlandırır ve bu süreç ferritin yaşlanması olarak tanımlanmıştır (Sfera vd., 2018). Vücuttaki demir homeostazı dengesiz olduğunda, nükleer reseptör koaktivatör 4 (NCOA4) aracılığıyla ferritin otofajisi

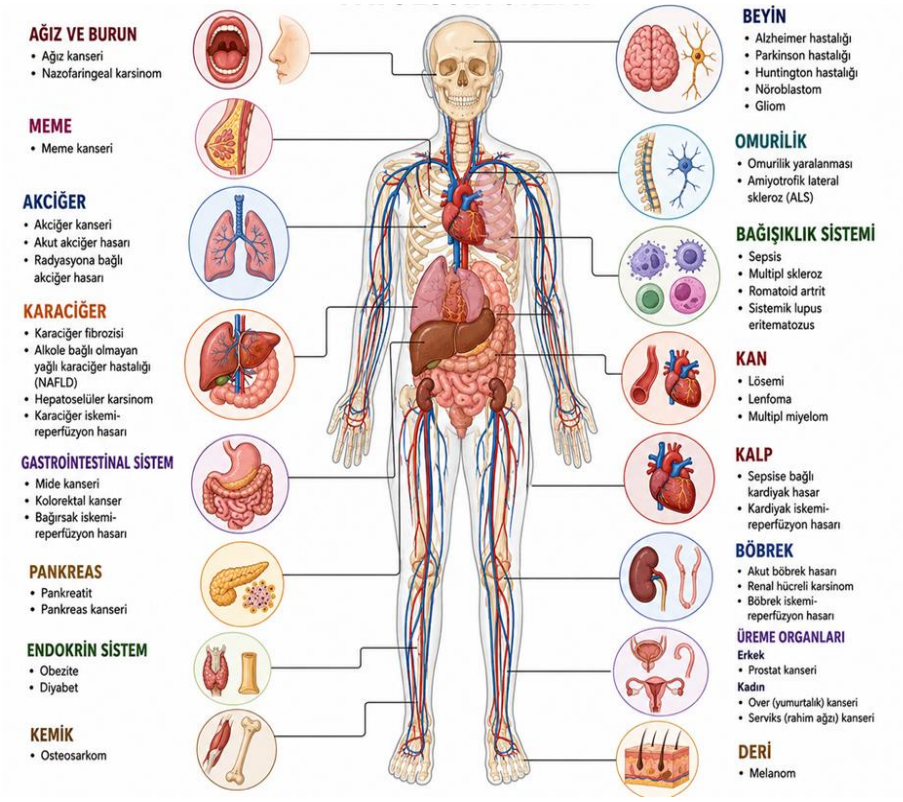
(yani ferritinofaji), ferritine bağlı demiri serbest bırakmaktadır (Kruer, 2013; Dowdle vd., 2014; Mancias vd., 2014; Gao vd., 2016) ve transferrin reseptörlerinin düzensizliği yoluyla kararsız demir havuzlarında (LIP) anormal bir artışa neden olmaktadır (hücre dışı ortamdan demir) (Gao vd., 2016; Hou vd., 2016). Serbest demir radikalleri ferroptozisin temel basamaklarından biridir. Bu durum ferroptozise zemin hazırlamaktadır.

**III) p53- SLC7A11 Sinyal Yolu**

P53 geni önemli bir tümör baskılayıcı gendir. P53 aracılı hücre döngüsü inhibisyonu, yaşlanma ve apoptoz, tümörlerin oluşumunda ve gelişiminde önemli roller oynar, ancak P53'ün ferroptozdaki rolü hala belirsizdir. Son zamanlarda, asetilasyon eksikliği olan P53 mutantlarının ferroptozu teşvik ettiği bulunmuştur (Jiang vd., 2015a). P53'ün SLC7A11 ekspresyonunu aşağı düzenleyerek sistem Xc- sistin alımını inhibe edebildiğini, böylece GPX4 aktivitesini etkilediğini ve antioksidan kapasitesinin azalmasına, ROS birikimine ve ferroptoza neden olduğu bulunmuştur (Jiang vd., 2015b).

**2.6. Ferroptozisin Dokulara Etkileri ve İlişkili Hastalıklar**

Ferroptoz ayrıca akut ve kronik hastalık durumlarında da aktive edilebilir (Stockwell, 2022). Dolayısıyla, bu mekanizmanın doğasını ve düzenlenmesini anlamaya yönelik büyük bir ilgi bulunmaktadır (Dixon ve Olzmann, 2024). Ferroptozun, demir bağımlı lipit peroksidasyonu tarafından yönlendirilen benzersiz hücre ölümü mekanizması nedeniyle toksikolojide önemli bir rol oynadığı son zamanlarda öne sürülmüştür. Bu mekanizma, toksikoloji için son derece önemli hale gelmiştir çünkü bazı toksinlere (örneğin, ağır metaller, çevresel kirleticiler, pestisitler ve endüstriyel kimyasallar) maruz kalma, oksidatif stresi yoğunlaştırarak karaciğer, böbrekler ve akciğerler gibi organlarda ferroptotik hücre hasarına veya ölümüne yol açabilir (Aschner vd., 2022). Birçok ilacın, özellikle kemoterapi ajanlarının, ROS oluşumunu artırdığı ve hücresel demir metabolizmasını bozarak ferroptoza neden olduğu gösterilmiştir (Su vd., 2020). Araştırmacılar, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, hepatik toksisite, böbrek hasarı gibi çeşitli hastalıkların ferroptoz ile ilişkili olduğunu kanıtlamışlardır (Yang vd., 2021; Ma vd., 2021). Aşırı veya kusurlu ferroptoz, patolojik hücre kaybına ve ayrıca malign süreçlere katkıda bulunabilir (Tang vd., 2021). Ferroptozisin farklı organ ve dokularda gelişimiyle ilişkilendirilen başlıca hastalıklar ve patolojik durumlar Şekil 3'te özetlenmiştir.




**Şekil 3.** Ferroptozisin farklı organ ve dokulardaki neden olabileceği hastalıklar (Chen vd., 2024)

### 2.6.1. Nörodejeneratif Bozukluklar

Çok sayıda kanıt, birçok nörodejeneratif hastalığın, merkezi sinir sisteminin veya periferik sinir sisteminin belirli bölgelerinde lokal demir birikimi ile karakterize olduğunu göstermektedir. Bu birikim genellikle hücresel demirin yeniden dağılımından kaynaklanır ve demir katalizi sonucu Fenton kimyasına yol açabilir. Çalışmalar, demir birikimi ve lipid peroksidasyonunun, glutatyon antioksidan savunma seviyelerinde azalma ile birlikte çeşitli nörolojik hastalıkların gelişimiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Li vd., 2020). Huntington hastalığı (HD), Alzheimer hastalığı (AD) ve Parkinson hastalığı (PD) gibi nörodejeneratif hastalıklar, nöronların ilerleyici dejenerasyonuna ve ölümüne neden olan tedavi edilemez durumlardır (Tang vd., 2021).

### 2.6.2. Kanser

Son yıllarda, kanserle ilgili genleri ve sinyal yollarını, özellikle KRAS mutasyonlarıyla ilişkili olanları hedef alan bileşikler üzerine yapılan kapsamlı araştırmalar, ferroptozis ile çeşitli kanserler arasında yakın bir ilişkiyi ortaya koymuştur. Kanser hücrelerinde tipik olarak gözlemlenen yüksek metabolik aktivite ve artmış ROS ve demir içeriği seviyeleri göz önüne alındığında (Tomat,

2023; Li vd., 2024), kanser hücrelerinin ferroptozis indüksiyonuna potansiyel olarak daha duyarlı olduğu düşünülmektedir (Chen vd., 2024).

### 2.6.3. Kalp

Kalp hasarı (örneğin, miyokard enfarktüsü, I/R veya antrasiklin bazlı kemoterapi nedeniyle oluşan) azalmış GPX4 ve artmış demir birikimi ile artmış ferroptotik yanıtla ilişkilidir (Baba vd., 2018). BACH veya toll benzeri reseptör 4 (TLR4) sinyalizasyonunun aktivasyonu, demir yüklenmesine, inflamasyona veya otofajiye neden olur ve bu da farelerde ferroptozis ile ilişkili kalp hasarına yol açar (Chen vd., 2019; Nishizawa vd., 2020; Li vd., 2019).

### 2.6.4. Karaciğer

Karaciğer hasarı ile hem kalıtsal hem de edinilmiş demir yüklenmesi arasındaki ilişki tartışılmazdır. Ferroptozis, ferritinofaji indüksiyonu hücresel demirin aktif mobilizasyonunu tetiklediği için demir yüklenmesine neden olabilir. Her durumda, kontrolsüz serbest demir karaciğer üzerinde toksik bir etki gösterir, hepatik hastalıkların ilerlemesini uyarır ve ciddi yan etkilere yol açar (Macías-Rodríguez vd., 2020).

### 2.6.5. Böbrek

Ferroptozis ile güçlü bir şekilde ilişkili başka bir organ böbrektir. Farelerde böbrek tübül hücrelerinde GPX4'ün koşullu susturulması, lipid oksidasyonuna bağlı akut böbrek hasarına neden olurken, liproxstatin-1 kullanımı, GPX4 işlevsizleştirilmiş farelerde I/R kaynaklı hepatik hasarı ve hücresel ferroptozisi hafifletmiştir (Friedmann Angeli vd., 2014). Benzer şekilde, ferroptozis, şiddetli I/R hasarı ve oksalat kristali kaynaklı akut böbrek hasarı fare modellerinde böbrek tübül hücre ölümünde baskındır (Linkermann vd., 2014).

Akut böbrek hasarı, hızlı başlangıçlı olup, muhtemelen ölü hücrelerden salınan ve komşu hücrelerin redoks kapasitesini etkileyen, henüz karakterize edilmemiş ölüm sinyallerinin salınımı nedeniyle, büyük hücre ölümü ve inflamatuar yanıtlarla birlikte görülür. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, trombosit aktive edici faktörün (PAF) ve PAF benzeri fosfolipidlerin biyofilm destabilizasyonuna aracılık ettiğini ve ferroptozis sinyallerini komşu hücrelere yaydığını göstermiştir (Chen vd., 2024).

### 2.6.6. Pankreas

Ferroptozis pankreas hastalıklarında da rol oynar. Sirkadiyen ritim geni ARNTL'nin koşullu olarak işlevsizleştirilmesi, l -arginin kaynaklı akut pankreatit ve HMGB1 salınımını artırır; bu durum liproxstatin-1 ile baskılanabilir (Liu vd., 2020). Dolayısıyla, sirkadiyen saatin bozulması, artan oksidatif stres ve ferroptotik hasar nedeniyle steril inflamasyon riskini şiddetlendirir (Tang vd., 2021).

## 2.7. Ferroptozisin Deneysel Doğrulanmasında Kullanılan Yöntemler

Ferroptozisin doğrulanmasında kullanılan başlıca biyokimyasal, moleküler ve morfolojik parametreler Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo1.** Ferroptozis doğrulanmasında kullanılan parametreler

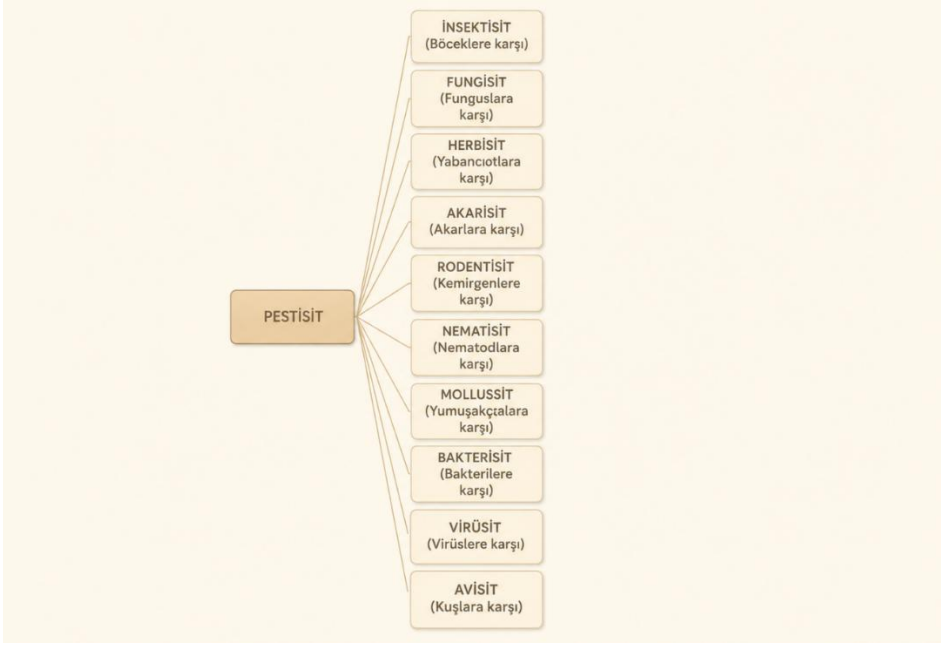
| Yöntem | Kullanılan Teknik | Ferroptozis Lehine Beklenen Bulgu | Açıklama | Referans |
|---|---|---|---|---|
| 1) Hücre Morfolojisi Analizi | Elektron mikroskobu | Mitokondrinin küçülmesi, mitokondriyal membran yoğunluğunun artması ve kristaların azalması/kaybolması | Ferroptozda apoptozdaki belirgin kromatin yoğunlaşması ve apoptotik cisimcikler genellikle beklenmez; en ayırt edici morfolojik bulgu mitokondriyal değişikliklerdir. | (Chen vd., 2021) |
| 2) Lipid Peroksidasyonu ve ROS Ölçümü | C11-BODIPY 581/591, LiperFluo, floresan mikroskobu ve akış sitometresi | Hücre membranında lipid ROS ve lipid peroksit birikiminin artması | Ferroptozun en önemli biyokimyasal göstergesi membran lipidlerinin oksidasyonudur; C11-BODIPY lipid peroksidasyonunu akış sitometrisiyle göstermek için yaygın kullanılır. | (Yan vd., 2021) |
| 3) MDA ve 4-HNE tayini | MDA/TBARS testi, ELISA, Western blot, immünofloresan veya immünohistokimya | MDA ve 4-HNE düzeylerinde artış | MDA ve 4-HNE lipid peroksidasyonunun son ürünleri olduğundan oksidatif membran hasarını destekleyen biyo belirteçlerdir. | (Chen vd., 2021), |
| 4) Hücre içi Demir Birikiminin Belirlenmesi | FerroOrange, Phen Green, calcein-AM, kolorimetrik demir tayini ve ICP-MS | Özellikle demir düzeyinde artış | Ferroptoz demire bağımlı olduğu için serbest demir havuzunun artması süreci desteklemektedir. | (Dixon vd., 2012) |
| 5) GPX4, GSH ve sistem Xc- belirteçleri | Western blot, ELISA, enzim aktivite testi ve GSH/GSSG ölçümü | GPX4 protein/aktivite azalması, GSH düzeyinde azalma ve SLC7A11/xCT baskılanması | GPX4, lipid peroksitleri temizleyen temel antioksidan savunma sistemidir; GPX4 veya GSH sisteminin bozulması lipid peroksit birikimini artırmaktadır. | (Friedmann Angeli vd., 2014) |
| 6) Gen ekspresyon analizi | RT-qPCR ve RNA analizi | PTGS2 ve/veya CHAC1 mRNA ekspresyonunda artış | PTGS2 ve CHAC1 mRNA artışı ferroptoz sürecini destekleyen moleküler belirteçlerdir; ancak tek başına kesin kanıt olarak değerlendirilmemelidir. | (Chen vd., 2021) |
| 7) Farmakolojik kurtarma deneyleri | Ferrostatin-1, Liprokstatin-1 ve demir şelatörleri | Hücre ölümünün azalması veya geri döndürülmesi | Lipid radikal tutucu antioksidanlar veya demir şelatörleri ile hücre ölümünün engellenmesi, ferroptozisin en güçlü deneysel kanıtlarından biridir. | (Dixon vd., 2012) |

## 3. PESTİSİTLERİN FERROTOZİS ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

### 3.1. Pestisitler

Gıda kaynaklarını, sağlığı veya yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen herhangi bir bitki, hayvan veya mikroorganizma zararlı olarak kabul edilmektedir. Çevre Koruma Ajansı (EPA), 3 otlardan ve diğer zararlılardan korumak, mahsul verimini iyileştirmek için çok çeşitli mahsullere uygulanan kimyasal ajanlar olarak özetlenmektedir (González García vd., 2022; Rani vd., 2021).

Avantajlarına rağmen, böcek ilaçları hala çevre ve insanlar için zararlıdır. Birçok bileşik toksik, biyolojik olarak biriken ve ekolojik olarak kararlı yapıya sahiptir. Bazı pestisitler uzun ömürlü oldukları için çevrede yıllarca kalabilmektedir (Pathak vd., 2022). Pestisit kalıntıları, hazır meyve suları, şarap, su, atıştırmalıklar ve kümes hayvanı yemleri gibi çok çeşitli yaygın yiyecek ve içeceklerde bulunabilmektedir. Sadece yıkama ve soyma işlemlerinin pestisit kalıntılarını ortadan kaldırmadığı anlaşılmıştır (Nicolopoulou-Stamati vd., 2016). Pestisitlerin hedef aldıkları organizma gruplarına göre sınıflandırılması Şekil 4'te şematik olarak gösterilmiştir.




**Şekil 4.** Pestisitlerin organizmalara göre gruplandırılması (Tiryaki vd., 2010)

Pestisitler, kontrol etmek için kullanılan zararlılara göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Örneğin, insektisitler böceklerin büyümesini veya hayatta kalmasını engeller, herbisitler yabani otları kontrol eder, rodentisitler fare gibi

kemirgenleri öldürür, avisitler kuş popülasyonunu kontrol eder ve fungisitler mantarları öldürmektedir (Pawar vd., 2013).

Pestisitlerin sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan yaklaşımlardan biri, kimyasal yapıları ve içerdikleri aktif bileşenlerin özelliklerinin esas alınmasıdır. Bu sınıflandırma sistemi, pestisitlerin kimyasal ve fiziksel özelliklerinin yanı sıra biyolojik etkinlikleri hakkında da kapsamlı bilgi sağlamakta ve farklı pestisit gruplarının karşılaştırılmasına olanak tanımaktadır. Uygulama yöntemine, uygulama sırasında alınacak önlemlere ve uygulama oranlarına karar verirken, pestisitlerin kimyasal ve fiziksel özelliklerine dair bilgi son derece önemlidir. Pestisitler sentetik ve doğal olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır. Sentetik pestisitler ayrıca organik (yapısal) ve inorganik olarak sınıflandırılmaktadır (Yadav vd., 2017).

### 3.2. Pestisitlerin Maruziyet Yolları ve Sağlık Etkileri

Pestisitlere maruziyet başlıca solunum, deri teması ve yutma yoluyla gerçekleşmektedir.

**Solunum:** Pestisitlerin uygulanması sırasında veya uygulama sonrasında havada bulunan kalıntılardan kaynaklanan aerosol, buhar veya toz partiküllerinin solunması yoluyla maruziyet gerçekleşebilmektedir.

**Deri teması:** Pestisitlerle doğrudan deri teması, özellikle tarım işçileri açısından önemli bir maruziyet yolunu oluşturmaktadır.

**Yutma:** Pestisitlerle kontamine olmuş gıda veya suyun tüketilmesi yoluyla maruziyet meydana gelebilmektedir. Ayrıca pestisitlerin uygun olmayan koşullarda saklanması, özellikle çocuklarda kazara yutma riskine neden olabilmektedir.

Pestisit maruziyetinin sağlık üzerindeki etkileri, maruziyetin dozu ve süresine bağlı olarak akut ve kronik etkiler şeklinde değerlendirilebilmektedir.

**Akut etkiler:** Yüksek dozlarda pestisitlere kısa süreli maruziyet; deri ve göz irritasyonu, baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı ve solunum problemleri gibi akut sağlık etkilerine neden olabilmektedir.

**Kronik etkiler:** Pestisitlere düşük düzeylerde dahi uzun süreli maruziyet çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilebilmektedir. Bu etkiler aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

- **Kanser:** Organoklorinler gibi bazı pestisitler kanserojen olarak sınıflandırılmaktadır.
- **Endokrin bozulma:** Organofosfatlar gibi bazı kimyasallar hormonal sistemlerin işleyişine müdahale edebilmektedir.

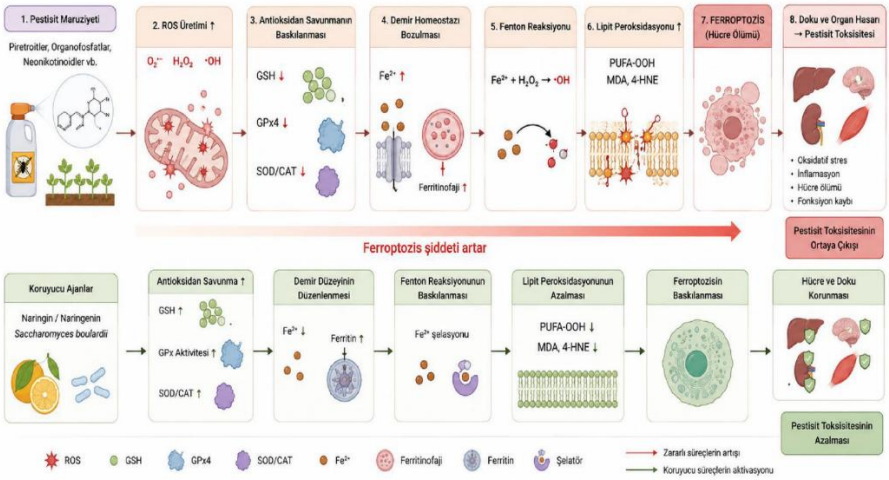
- **Nörolojik bozukluklar:** Pestisit maruziyeti; gelişimsel gecikmeler, bilişsel bozukluklar ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik durumlarla ilişkilendirilmektedir.
- **Üreme ve gelişimsel sorunlar:** Potansiyel etkiler arasında infertilite, düşük ve doğumsal kusurlar yer almaktadır.

Şiddetli pestisit zehirlenmesi vakalarında nöbet, koma ve ölüm gibi ciddi sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (Rodrigues vd., 2025).

### 3.3. Pestisitlerin Ferroptozisi Tetikleme Mekanizmaları

Ferroptozis; demir birikimi, lipid peroksidasyonu, GSH/GPX4 antioksidan savunmasının zayıflaması ve hücresel redoks dengesinin bozulması ile ilerleyen düzenlenmiş bir hücre ölümü mekanizmasıdır. Bu nedenle ferroptozis yalnızca temel bir hücre ölümü tipi olarak değil, aynı zamanda toksik maddelerin hücrede oluşturduğu hasarı açıklayan önemli bir moleküler mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Pestisitler de hücrelerde reaktif oksijen türleri (ROS) artışı, lipid peroksidasyonu, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve antioksidan savunma sistemlerinde azalma gibi değişikliklere yol açabilmektedir. Bu değişiklikler, ferroptozisin temel basamaklarıyla doğrudan örtüşmektedir. Bu nedenle son yıllarda pestisit toksisitesinin yalnızca oksidatif stres, apoptoz veya nekrozla değil; aynı zamanda ferroptotik hücre ölümüyle de açıklanabileceği özellikle paraquat, maneb, rotenon ve klorpirifos gibi bazı pestisitlerle yapılan çalışmalarda pestisit maruziyetinin ferroptozisi tetikleyebileceğini ve ferroptozisin pestisit kaynaklı organ hasarında öne çıkan bir mekanizma olabileceğini göstermektedir (Hou vd., 2019; Jiang vd., 2021; Liu vd., 2025; Sule vd., 2022).

Sonuç olarak ferroptozis, demir metabolizması, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki etkileşimlerle şekillenen özgün bir hücre ölümü mekanizmasıdır. Bu nedenle özellikle pestisitler gibi çevresel toksik maddelerin hücrede oluşturduğu oksidatif hasarın açıklanmasında önemli bir yere sahiptir. Pestisitlerin neden olduğu ROS artışı, mitokondriyal hasar, demir homeostazının bozulması ve lipid peroksidasyonu gibi süreçler ferroptozisi tetikleyebilmektedir. Bu sebeple ferroptozis, pestisit kaynaklı hücresel hasarın açıklanmasında ve toksikolojik etkilerin anlaşılmasında önemli bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır (Tang ve Kroemer, 2020). Pestisit maruziyetinin neden olduğu oksidatif stres, demir homeostazındaki bozulma ve lipid peroksidasyonu aracılığıyla ferroptozis gelişimine katkıda bulunan temel mekanizmalar Şekil 5'te şematik olarak gösterilmiştir.




**Şekil 5.** Pestisit toksisitesi sonucu ferroptozis oluşumu ve koruyucu ajanların etkisi

### 3.3.1. Demir Homeostazının Bozulması

Hücre içi demir homeostazı, vücudun normal fizyolojik fonksiyonlarının korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Hücre içi demir homeostazı, ağır ferritin (FtH), hafif ferritin (FtL), transferrin reseptörü 1 (TfR1), IRE'li (DMT1+IRE) veya IRE'siz (DMT1-IRE) iki değerlikli metal iyon taşıyıcı 1 ve FpN1 dahil olmak üzere demir metabolizmasıyla ilgili proteinler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenmektedir. Bu nedenle, bu proteinlerdeki değişiklikleri araştırılmıştır ve demir depolama proteinleri olan FtH ve FtL'nin ekspresyon seviyelerinin PQ ile muamele edilmiş SH-SY5Y hücrelerinin azaldığı bulunmuştur (Zuo vd., 2021).

PQ'nun sitoplazmada ve mitokondride demir birikimine önemli ölçüde neden olduğunu göstermiştir. Nükleer reseptör koaktivatörü 4 (NCOA4) ferritin proteinini tanımış NCOA4 aracılı ferritinofaji gerçekleşmiştir. Hücre içi serbest demiri ve demir yüklenmesini serbest bırakmak için özellikle ferritini içeren bir otofajik olgudur (Tang vd., 2018). PQ'nun NCOA4 ekspresyonunu yukarı düzenleyerek ve ferritinofaji yolunu başlatarak demir seviyelerini artırdığı bulunmuştur (Zuo vd., 2021). Bunun sonucunda pestisiti toksisitesi, demir homeostazının bozarak ferroptotik hücre ölümüne zemin hazırlamaktadır.

### 3.3.2. Antioksidan Savunmanın Baskılanması

Ferroptoz, ya ilgili taşıyıcıların düzenlenmesiyle ya da GPX4 sentezi ve aktivitesinde rol oynayan hücre içi antioksidan enzimlerin engellenmesiyle tetiklenmektedir (Tang ve Kroemer, 2020). Bu arada, GSH, GPX4 sentezi ve aktivitesine katılmak için önemli bir substrat görevi görmektedir [16]. GSH sentezi için gerekli olan, SLC7A11 aracılı sistin taşınması (Tang vd., 2021) ve GCLC tarafından modüle edilen sistein ve glutamat birleşimidir (Kang vd., 2021). Bu nedenle, sistin-GSH-GPX4 ekseni, LPO'yu düzenleyerek ferroptoz

için temel düğüm olarak kabul edilmektedir (Angeli vd., 2014). SLC7A11 geni baskılanır ve sistin salınımı engellenir. Bu nedenle, ferroptozun, muhtemelen GSH ve GPX4 biyosentezini inhibe ederek toksisiteye katılması mantıklıdır (Liu vd., 2023). Ana transkripsiyon faktörü olan Nrf2, yalnızca hücre içi redoks homeostazını korumakla kalmaz (Torrente ve DeNicola, 2022). Fizyolojik koşullarda, sitoplazmik Nrf2, genellikle negatif bir düzenleyici olan Keap1 ile eşleşerek ubikitin-proteazom yoluyla parçalanmaktadır (Park vd., 2022). Sadece fosforile edildiğinde Nrf2, Keap1'den ayrılabilir ve sitoplazmadan çekirdeğe taşınabilir ve daha sonra aşağı akış genlerinin ekspresyonunu artırabilir (Lu vd., 2021). Savunma sistemleri aktifleşebilir ama Keap1 tarafından baskılanırsa çekirdeğe gidemez. Bunun sonucunda ferroptotik hücre ölümü gerçekleşebilir. Özetle sadece glutatyon antioksidan savunma sistemi değil ferroptozu indükleyebilecek birçok savunma sistemi de baskılanabilmektedir.

### 3.3.3. Lipid Peroksidasyonunun Artması

Pestisit kaynaklı ferroptozda bozulan redoks homeostazı, hücrelerin fosfolipid metabolizmasının belirli özellikleriyle ilişkili lipid peroksidasyonuna karşı daha yüksek duyarlılığıyla da bağlantılı olabilmektedir. Örneğin, asetamidprid, ferroptozu tetikleyen fosfolipid peroksitlerin sentezinde artışa neden olan ACSL4 yukarı regülasyonunu teşvik etmiştir (Cai vd., 2023). Benzer şekilde, ACSL4 ve ALOX12 aracılı lipid peroksidasyonu, rotenon kaynaklı ferroptozu tetiklemiştir (Huang vd., 2025). Sonuç olarak, ROS ve lipid peroksitlerin oluşumuyla aracılık edilen oksidatif stres, pestisit kaynaklı ferroptoz için çok önemlidir. Lipid peroksidasyonun artışı ferroptozisin en sağlam basamağıdır.

Günümüzde, ferroptoz ve pestisit kaynaklı inflamasyon arasındaki bağlantılar hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu çalışmaların, pestisitlere maruz kalmayı takiben ferroptoz ve inflamasyon arasındaki neden-sonuç ilişkilerine dair sağlam kanıtlar sağlamadığını belirtmek önemlidir. Pestisit kaynaklı toksisitede inflamasyon ve ferroptoz arasındaki bağlantıları aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Khairullina vd., 2026). Pestisit maruziyeti ile ferroptozis arasındaki ilişkiyi ortaya koyan güncel çalışmalar ve bu çalışmalardan elde edilen temel bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Pestisit maruziyeti ve ferroptozis ilişkisine yönelik güncel çalışmalar

| Pestisit/Ajan | Model | Temel Bulgu | Referans |
|---|---|---|---|
| Emmamectin benzoate + mikroplastik | Sazan balığı orta bağırsak | ROS/ Ferroptozis yolu üzerinden inflamasyon ve bağırsak bariyer bozukluğu tespit edilmiştir. | (Shi vd., 2024) |
| Diquat | Endotel Hücreler | Mitokondriyal DNA-ZBP1/RIPK3 ekseniyle nekroptozis ve ferroptozis aktivasyonu tespit edilmiştir. | (Lai vd., 2024) |
| Rotenon | SH-SY5Y dopamin nöronları | ROS artışı, GPX4/Xct azalması ve ferroptozis ilişkili hücre ölümü tespit edilmiştir. | (Li vd., 2025) |
| Avermectin | Sazan balığı böbrek dokusu | Böbrek hasarı; inflamasyon, oksidatif stres, ferroptosiz ve otofaji artışı; silybin ile hafifleme tespit edilmiştir. | (Gan vd., 2024) |

### 3.4. Pestisit Kaynaklı Ferroptoziste Koruyucu Yaklaşımlar

Pestisite maruz kalan hücrenin; demir birikimi, antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliği ve lipid peroksidasyonunun artması sonucu ferroptozis ile hücre ölümünün gerçekleştiği anlatılmıştır. Bu sonucu bilim insanlarının antioksidanlar ve metal şelatlayıcılşar kullanarak hücre ölümlerini durdurduğu veya geri döndürdüğü tespit edilmiştir. Koruyucu antioksidan yaklaşımlar sonucu; ROS ve lipid peroksidasyonu azalmaktadır, GSH/GPX4 antioksidan savunma güçlendirilmiştir, Nrf2 antioksidan yolunu aktive edilmiştir ve demir birikimini ven Fenton reaksiyonunu sınırlandırılmıştır. Antioksidanların pestisit kaynaklı ferroptozise karşı koruyucu etkilerini ve bu süreçte rol oynayan temel mekanizmaları ortaya koyan çalışmalar Tablo 3'te özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Antioksidanların pestisit kaynaklı ferroptozise karşı koruyucu etkileri

| **Pestisit** | **Koruyucu Madde (Antioksidan)** | **Model** | **Temel Bulgular (Ferroptozise etkisi)** | **Referans** |
|---|---|---|---|---|
| Klorpirifos | Vitamin E (α-tokoferol) | Zebra Balığı (Karaciğer) | Nrf2, GSH ve GPx aktivitesini artırmıştır. Lipid peroksidasyon baskılanmıştır. Ferroptozis baskılanmıştır. | (Sen Gupta vd., 2024) |
| Diquat | Holly polifenol ekstraktı | Yavru domuz (Karaciğer) | GSH seviyesi artırılmıştır. MDA seviyesi azaltılmıştır. SLC7A11/GPX4 ekspresyonu arttırılmıştır. Ferroptotik hasar hafiflemiştir. | (He vd., 2020) |
| Diguat | Glisin | Yavru domuz (Bağırsak) | GSH ve GPX4 düzeyleri artmıştır. MDA seviyesi azaltılmıştır. TFR1 ekspresyonu azalmıştır. SLC7A11/GPX4 yolu desteklenerek ekspresyonu arttırılmıştır. Ferroptozis baskılanmıştır. | (Xu vd., 2022) |
| Avermektin | Kuersetin | Sazan balığı (Böbrek) | GPX4 ve SLC7A11 gibi anti-ferroptotik belirteçleri desteklemiştir. Avermektin kaynaklı nefrotoksisite ve ferroptozisi azaltmıştır. | (Xiang vd., 2024) |
| Avermektin | Silibin | Sazan balığı (Böbrek) | İnflamasyon, oksidatif stres, | (Gan vd., 2024) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | ferroptozi ve otofajiyi azaltmıştır. PPAR-y ilişkili yollar ve GPX4 bağlantılı ferroptozis düzenlenmesi ile koruyucu etki göstermektedir. | |
| İmidakloprid | Melatonin | Sazan balığı (Bağırsak) | İmidaklopridin neden olduğu pyroptozis ve ferroptozis azaltılmıştır. Koruyucu etki bağırsak mikrobiyotası kaynaklı peptidoglikan sinyali ile ilişkilendirilmiştir. | (Miao vd., 2024) |

## 4. SONUÇ

Ferroptozun çevresel kirleticilerle olan bağlantısı, toksik maddelerin organ/doku hasarına, nörotoksisiteye ve kronik hastalıklara nasıl neden olabileceğine dair yeni bir anlayış sağlamıştır. Bu hücre ölümü yolu, demir metabolizmasının ve lipid peroksidasyonunun toksikolojideki önemini vurgulamaktadır. Bununla birlikte, kirleticilerin etkisini azaltmak için potansiyel terapötik hedefler sunmaktadır. Ferroptoz, çevresel maruziyetler ve hücresel işlev bozukluğu arasında kritik bir bağlantı noktası görevi görmektedir. Çevresel kirleticilerin ferroptozu tetiklemedeki rolünü anlamak, yalnızca hastalık patogenezini anlamamızı geliştirmekle kalmaz, aynı zamanda halk sağlığını korumak için hedeflenmiş müdahalelerin geliştirilmesine de rehberlik etmektedir. Artan sanayileşme ve bu toksik maddelere ve partikül maddelere tekrarlanan maruziyetlerle birlikte, bugün ve gelecek nesiller için sağlıklı bir yaşam tarzını sürdürmek için doğru çözümleri anlamak, değerlendirmek ve bulmak daha da kritik hale gelmektedir.

## REFERANSLAR


Angeli, J. P. F., Proneth, B., Hammond, V. J., Tyurina, Y. Y., Tyurin, V. A., ODonnell, V. B., ... & Conrad, M. (2014). Inactivation of the Ferroptosis Regulator Gpx4 Triggers Acute Renal Failure in a Therapeutically Relevant Mechanism: 170. *Free Radical Biology and Medicine*, *76*, S77-S78. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.276

Aschner, M., Skalny, A. V., Martins, A. C., Sinitskii, A. I., Farina, M., Lu, R., Barbosa, F., Jr, Gluhcheva, Y. G., Santamaria, A., & Tinkov, A. A. (2022). Ferroptosis as a mechanism of non-ferrous metal toxicity. *Archives of toxicology*, *96*(9), 2391–2417. https://doi.org/10.1007/s00204-022-03317-y

Baba, Y., Higa, J. K., Shimada, B. K., Horiuchi, K. M., Suhara, T., Kobayashi, M., Woo, J. D., Aoyagi, H., Marh, K. S., Kitaoka, H., & Matsui, T. (2018). Protective effects of the mechanistic target of rapamycin against excess iron and ferroptosis in cardiomyocytes. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, *314*(3), H659–H668. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00452.2017

Cai, Q., Shen, Q., Zhu, W., Zhang, S., Ke, J., & Lu, Z. (2023). Paraquat-induced ferroptosis suppression via NRF2 expression regulation. *Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA*, *92*, 105655. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2023.105655

Chen, X., Comish, P. B., Tang, D., & Kang, R. (2021). Characteristics and Biomarkers of Ferroptosis. *Frontiers in cell and developmental biology*, *9*, 637162. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.637162

Chen, F., Kang, R., Tang, D., & Liu, J. (2024). Ferroptosis: principles and significance in health and disease. *Journal of hematology & oncology*, *17*(1), 41. https://doi.org/10.1186/s13045-024-01564-3

Chen, X., Xu, S., Zhao, C., & Liu, B. (2019). Role of TLR4/NADPH oxidase 4 pathway in promoting cell death through autophagy and ferroptosis during heart failure. *Biochemical and biophysical research communications*, *516*(1), 37–43. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.06.015

Conrad, M., & Pratt, D. A. (2019). The chemical basis of ferroptosis. *Nature chemical biology*, *15*(12), 1137–1147. https://doi.org/10.1038/s41589-019-0408-1

Conrad, M., Kagan, V. E., Bayir, H., Pagnussat, G. C., Head, B., Traber, M. G., & Stockwell, B. R. (2018). Regulation of lipid peroxidation and ferroptosis in diverse species. *Genes & development*, *32*(9-10), 602–619. https://doi.org/10.1101/gad.314674.118

Conrad, M., Angeli, J. P., Vandenabeele, P., & Stockwell, B. R. (2016). Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nature reviews. Drug discovery*, *15*(5), 348–366. https://doi.org/10.1038/nrd.2015.6

Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., Skouta, R., Zaitsev, E. M., Gleason, C. E., Patel, D. N., Bauer, A. J., Cantley, A. M., Yang, W. S., Morrison, B., 3rd, & Stockwell, B. R. (2012). Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, *149*(5), 1060–1072. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042

Dixon, S. J., & Olzmann, J. A. (2024). The cell biology of ferroptosis. *Nature reviews. Molecular cell biology*, *25*(6), 424–442. https://doi.org/10.1038/s41580-024-00703-5

Dixon, S. J., & Pratt, D. A. (2023). Ferroptosis: A flexible constellation of related biochemical mechanisms. *Molecular cell*, *83*(7), 1030–1042. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.03.005

Dixon, S. J., Winter, G. E., Musavi, L. S., Lee, E. D., Snijder, B., Rebsamen, M., Superti-Furga, G., & Stockwell, B. R. (2015). Human Haploid Cell Genetics Reveals Roles for Lipid Metabolism Genes in Nonapoptotic Cell Death. *ACS chemical biology*, *10*(7), 1604–1609. https://doi.org/10.1021/acschembio.5b00245

Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y. Y., Panzilius, E., Kobayashi, S., Ingold, I., Irmler, M., Beckers, J., Aichler, M., Walch, A., Prokisch, H., Trümbach, D., Mao, G., Qu, F., Bayir, H., Füllekrug, J., Scheel, C. H., Wurst, W., Schick, J. A., Kagan, V. E., … Conrad, M. (2017). ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nature chemical biology*, *13*(1), 91–98. https://doi.org/10.1038/nchembio.2239

Dolma, S., Lessnick, S. L., Hahn, W. C., & Stockwell, B. R. (2003). Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer cell*, *3*(3), 285–296. https://doi.org/10.1016/s1535-6108(03\00050-3)

Dowdle, W. E., Nyfeler, B., Nagel, J., Elling, R. A., Liu, S., Triantafellow, E., Menon, S., Wang, Z., Honda, A., Pardee, G., Cantwell, J., Luu, C., Cornella-Taracido, I., Harrington, E., Fekkes, P., Lei, H., Fang, Q., Digan, M. E., Burdick, D., Powers, A. F., … Murphy, L. O. (2014). Selective VPS34 inhibitor blocks autophagy and uncovers a role for NCOA4 in ferritin degradation and iron homeostasis in vivo. *Nature cell biology*, *16*(11), 1069–1079. https://doi.org/10.1038/ncb3053

Friedmann Angeli, J. P., Schneider, M., Proneth, B., Tyurina, Y. Y., Tyurin, V. A., Hammond, V. J., Herbach, N., Aichler, M., Walch, A., Eggenhofer, E., Basavarajappa, D., Rådmark, O., Kobayashi, S., Seibt, T., Beck, H., Neff, F., Esposito, I., Wanke, R., Förster, H., Yefremova, O., … Conrad, M. (2014). Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in

mice. *Nature cell biology*, *16*(12), 1180–1191. https://doi.org/10.1038/ncb3064

Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., Alnemri, E. S., Altucci, L., Amelio, I., Andrews, D. W., Annicchiarico-Petruzzelli, M., Antonov, A. V., Arama, E., Baehrecke, E. H., Barlev, N. A., Bazan, N. G., Bernassola, F., Bertrand, M. J. M., Bianchi, K., Blagosklonny, M. V., … Kroemer, G. (2018). Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell death and differentiation*, *25*(3), 486–541. https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4

Galy, B., Conrad, M., & Muckenthaler, M. (2024). Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis. *Nature reviews. Molecular cell biology*, *25*(2), 133–155. https://doi.org/10.1038/s41580-023-00648-1

Gan, J., Ji, X., Jin, X., Zhou, M., Yang, C., Chen, Z., Yin, C., & Dong, Z. (2024). Silybin protected from avermectin-induced carp (Cyprinus carpio) nephrotoxicity by regulating PPAR-γ-involved inflammation, oxidative stress, ferroptosis and autophagy. *Aquatic Toxicology, 273, Article 107011.* https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2024.107011

Gao, M., & Jiang, X. (2018). To eat or not to eat-the metabolic flavor of ferroptosis. *Current opinion in cell biology*, *51*, 58–64. https://doi.org/10.1016/j.ceb.2017.11.001

Gao, M., Monian, P., Pan, Q., Zhang, W., Xiang, J., & Jiang, X. (2016). Ferroptosis is an autophagic cell death process. *Cell research*, *26*(9), 1021–1032. https://doi.org/10.1038/cr.2016.95

González García, M., López Sánchez, J. I., Segovia Bravo, K. A., Cima Cabal, M. D., & Pérez-Santín, E. (2022). *Review: Presence, distribution and current pesticides used in Spanish agricultural practices*. **Science of the Total Environment, 845**, 157291. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157291

Hassannia, B., Vandenabeele, P., & Vanden Berghe, T. (2019). Targeting Ferroptosis to Iron Out Cancer. *Cancer cell*, *35*(6), 830–849. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.04.002

He, P., Hua, H., Tian, W., Zhu, H., Liu, Y., & Xu, X. (2020). Holly (Ilex latifolia Thunb.) polyphenols extracts alleviate hepatic damage by regulating ferroptosis following diquat challenge in a piglet model. *Frontiers in Nutrition, 7, Article 604328.* https://doi.org/10.3389/fnut.2020.604328

Hirata, Y., Cai, R., Volchuk, A., Steinberg, B. E., Saito, Y., Matsuzawa, A., Grinstein, S., & Freeman, S. A. (2023). Lipid peroxidation increases membrane tension, Piezo1 gating, and cation permeability to execute ferroptosis. *Current

biology: CB*, *33*(7), 1282–1294.e5. https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.02.060

Hou, W., Xie, Y., Song, X., Sun, X., Lotze, M. T., Zeh, H. J., 3rd, Kang, R., & Tang, D. (2016). Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy*, *12*(8), 1425–1428. https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1187366

Hou, L., Huang, R., Sun, F., Zhang, L., & Wang, Q. (2019). NADPH oxidase regulates paraquat and maneb-induced dopaminergic neurodegeneration through ferroptosis. *Toxicology, 417*, 64–73. https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.02.011

Huang, S., Li, W., Wang, D., Feng, H., Wang, B., Dong, X., Zhao, W., Liu, D., & Wang, Y. (2025). Maternal exposure to deltamethrin during pregnancy and lactation impairs hippocampal learning and memory function of male offspring by ferroptosis. *Ecotoxicology and environmental safety*, *290*, 117729. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.117729

Jiang, L., Hickman, J. H., Wang, S. J., & Gu, W. (2015a). Dynamic roles of p53-mediated metabolic activities in ROS-induced stress responses. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, *14*(18), 2881–2885. https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1068479

Jiang, L., Kon, N., Li, T., Wang, S. J., Su, T., Hibshoosh, H., Baer, R., & Gu, W. (2015b). Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature*, *520*(7545), 57–62. https://doi.org/10.1038/nature14344

Jiang, X., Stockwell, B. R., & Conrad, M. (2021). Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 22*, 266–282. https://doi.org/10.1038/s41580-020-00324-8

Kagan, V. E., Mao, G., Qu, F., Angeli, J. P., Doll, S., Croix, C. S., Dar, H. H., Liu, B., Tyurin, V. A., Ritov, V. B., Kapralov, A. A., Amoscato, A. A., Jiang, J., Anthonymuthu, T., Mohammadyani, D., Yang, Q., Proneth, B., Klein-Seetharaman, J., Watkins, S., Bahar, I., … Bayır, H. (2017). Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nature chemical biology*, *13*(1), 81–90. https://doi.org/10.1038/nchembio.2238

Kang, YP, Mockabee-Macias, A., Jiang, C., Falzone, A., Prieto-Farigua, N., Stone, E., ... ve DeNicola, GM (2021). Non-canonical glutamate-cysteine ligase activity protects against ferroptosis. *Cell Metabolism*, *33* (1), 174-189. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.12.007

Kerr, J. F., Wyllie, A. H., & Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British journal of cancer*, *26*(4), 239–257. https://doi.org/10.1038/bjc.1972.33

Kerr, J. F. (1965). A histochemical study of hypertrophy and ischaemic injury of rat liver with special reference to changes in lysosomes. *The Journal of

pathology and bacteriology*, *90*(2), 419–435. https://doi.org/10.1002/path.1700900210

Khairullina, Z., Kurmangaliyeva, S., Yussupov, R., Kelimberdiyeva, E., Tryfonyuk, L., Shapambayev, N., Seidakhmetova, A., Medetbekov, T., & Tkachenko, A. (2026). Pesticides Drive Liver Diseases Through Non-Apoptotic Regulated Cell Death Pathways. *Diseases (Basel, Switzerland)*, *14*(3), 96. https://doi.org/10.3390/diseases14030096

Kraft, V. A. N., Bezjian, C. T., Pfeiffer, S., Ringelstetter, L., Müller, C., Zandkarimi, F., Merl-Pham, J., Bao, X., Anastasov, N., Kössl, J., Brandner, S., Daniels, J. D., Schmitt-Kopplin, P., Hauck, S. M., Stockwell, B. R., Hadian, K., & Schick, J. A. (2020). GTP Cyclohydrolase 1/Tetrahydrobiopterin Counteract Ferroptosis through Lipid Remodeling. *ACS central science*, *6*(1), 41–53. https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b01063

Kroemer, G., Galluzzi, L., Vandenabeele, P., Abrams, J., Alnemri, E. S., Baehrecke, E. H., Blagosklonny, M. V., El-Deiry, W. S., Golstein, P., Green, D. R., Hengartner, M., Knight, R. A., Kumar, S., Lipton, S. A., Malorni, W., Nuñez, G., Peter, M. E., Tschopp, J., Yuan, J., Piacentini, M., … Nomenclature Committee on Cell Death 2009 (2009). Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell death and differentiation*, *16*(1), 3–11. https://doi.org/10.1038/cdd.2008.150

Kruer, M. C. (2013). The neuropathology of neurodegeneration with brain iron accumulation. *International review of neurobiology*, *110*, 165–194. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410502-7.00009-0

Lai, K., Wang, J., Lin, S., Chen, Z., Lin, G., Ye, K., Yuan, Y., Lin, Y., Zhong, C. Q., Wu, J., Ma, H., & Xu, Y. (2024). Sensing of mitochondrial DNA by ZBP1 promotes RIPK3-mediated necroptosis and ferroptosis in response to diquat poisoning. *Cell death and differentiation*, *31*(5), 635–650. https://doi.org/10.1038/s41418-024-01279-5

Li, J., Cao, F., Yin, H. L., Huang, Z. J., Lin, Z. T., Mao, N., Sun, B., & Wang, G. (2020). Ferroptosis: past, present and future. *Cell death & disease*, *11*(2), 88. https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2

Li, J., Lim, J. Y. S., Eu, J. Q., Chan, A. K. M. H., Goh, B. C., Wang, L., & Wong, A. L. (2024). Reactive Oxygen Species Modulation in the Current Landscape of Anticancer Therapies. *Antioxidants & redox signaling*, *41*(4-6), 322–341. https://doi.org/10.1089/ars.2023.0445

Li, W., Feng, G., Gauthier, J. M., Lokshina, I., Higashikubo, R., Evans, S., Liu, X., Hassan, A., Tanaka, S., Cicka, M., Hsiao, H. M., Ruiz-Perez, D., Bredemeyer, A., Gross, R. W., Mann, D. L., Tyurina, Y. Y.,Gelman, A. E., Kagan, V. E., Linkermann, A., Lavine, K. J., … Kreisel, D. (2019). Ferroptotic cell death and TLR4/Trif signaling initiate neutrophil recruitment

after heart transplantation. *The Journal of clinical investigation, 129(6), 2293–2304.* https://doi.org/10.1172/JCI126428

Li, X., Li, W., Xie, X., Fang, T., Yang, J., Shen, Y., Wang, Y., Wang, H., Tao, L., & Zhang, H. (2025). ROS regulate rotenone-induced SH-SY5Y dopamine neuron death through ferroptosis-mediated autophagy and apoptosis. *Molecular Neurobiology, 62(7), 9271–9289.* https://doi.org/10.1007/s12035-025-04824-6

Liang, C., Zhang, X., Yang, M., & Dong, X. (2019). Recent Progress in Ferroptosis Inducers for Cancer Therapy. *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)*, *31*(51), e1904197. https://doi.org/10.1002/adma.201904197

Linkermann, A., Skouta, R., Himmerkus, N., Mulay, S. R., Dewitz, C., De Zen, F., Prokai, A., Zuchtriegel, G., Krombach, F., Welz, P. S., Weinlich, R., Vanden Berghe, T., Vandenabeele, P., Pasparakis, M., Bleich, M., Weinberg, J. M., Reichel, C. A., Bräsen, J. H., Kunzendorf, U., Anders, H. J., … Krautwald, S. (2014). Synchronized renal tubular cell death involves ferroptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(47), 16836–16841. https://doi.org/10.1073/pnas.1415518111

Liu, Y., Wang, Y., Liu, J., Kang, R., & Tang, D. (2020). The circadian clock protects against ferroptosis-induced sterile inflammation. *Biochemical and biophysical research communications*, *525*(3), 620–625. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.142

Liu, J., Liu, Y., Zhang, Q., Luo, R., He, J., Su, H., Hou, L., Wang, Q., & Wang, Q. (2025). Rotenone induces ferroptosis and neurotoxicity through inhibition of SIRT1-Nrf2-ferroportin 1/GPX4 pathways in SH-SY5Y cells and mice. *Chemico-Biological Interactions, 421*, Article 111763. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111763

Liu, J., Yang, G., & Zhang, H. (2023). Glyphosate-triggered hepatocyte ferroptosis via suppressing Nrf2/GSH/GPX4 axis exacerbates hepatotoxicity. *Science of the Total Environment, 862*, 160839. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.160839

Lockshin, R. A., & Williams, C. M. (1965). Programmed cell death. IV. The influence of drugs on the breakdown of the intersegmental muscles of silkmoths. *Journal of insect physiology*, *11*(6), 803–809. https://doi.org/10.1016/0022-1910(65\90159-9)

Lu, J., Zhao, Y., Liu, M., Lu, J., & Guan, S. (2021). Towards improving human health: Nrf2 plays a critical role in regulating ferroptosis. *Food and Function*, *12 *(20), 9583-9606. https://doi.org/10.1039/d1fo01036k

Ma, D., Li, C., Jiang, P., Jiang, Y., Wang, J., & Zhang, D. (2021). Inhibition of Ferroptosis Attenuates Acute Kidney Injury in Rats with Severe Acute

Pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*, *66*(2), 483–492. https://doi.org/10.1007/s10620-020-06225-2

Macías-Rodríguez, RU, Inzaugarat, ME, Ruiz-Margáin, A., Nelson, LJ, Trautwein, C. ve Cubero, FJ (2020). Reclassification of Hepatic Cell Death During Liver Damage: Ferroptosis—A New Form of Non-Apoptotic Cell Death?*, *21* (5), 1651. https://doi.org/10.3390/ijms21051651

Majno, G., & Joris, I. (1995). Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *The American journal of pathology*, *146*(1), 3–15.

Mancias, J. D., Wang, X., Gygi, S. P., Harper, J. W., & Kimmelman, A. C. (2014). Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy. *Nature*, *509*(7498), 105–109. https://doi.org/10.1038/nature13148

Mao, C., Liu, X., Zhang, Y., Lei, G., Yan, Y., Lee, H., Koppula, P., Wu, S., Zhuang, L., Fang, B., Poyurovsky, M. V., Olszewski, K., & Gan, B. (2021). DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer. *Nature*, *593*(7860), 586–590. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03539-7

Mao, X., Liu, K., Shen, S., Meng, L., & Chen, S. (2023). Ferroptosis, a new form of cell death: mechanisms, biology and role in gynecological malignant tumor. *American journal of cancer research*, *13*(7), 2751–2762.

Miao, Z., Zhao, P., Cao, Q., Ding, Y., & Xu, S. (2024). Protective effect of melatonin on imidacloprid-induced pyroptosis and ferroptosis by mediating peptidoglycan in the gut of the common carp (Cyprinus carpio). *Pesticide Biochemistry and Physiology, 202, Article 105935.* https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2024.105935

Nicolopoulou-Stamati, P., Maipas, S., Kotampasi, C., Stamatis, P., & Hens, L. (2016). *Chemical pesticides and human health: The urgent need for a new concept in agriculture*. **Frontiers in Public Health, 4**, Article 148. https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00148

Nishizawa, H., Matsumoto, M., Shindo, T., Saigusa, D., Kato, H., Suzuki, K., Sato, M., Ishii, Y., Shimokawa, H., & Igarashi, K. (2020). Ferroptosis is controlled by the coordinated transcriptional regulation of glutathione and labile iron metabolism by the transcription factor BACH1. *The Journal of biological chemistry*, *295*(1), 69–82. https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009548

Park, W., Wei, S., Kim, B. S., Lee, J., Kim, J., Kim, H., & Lee, S. J. (2023). *Diversity and complexity of cell death: A historical review*. *Experimental & Molecular Medicine, 55*(8), 1573–1594. https://doi.org/10.1038/s12276-023-01078-x

Park, JS., Lee, YS. ve Bae, SH. (2022). PERK prevents hepatic lipotoxicity by activating the noncanonical KEAP1-Nrf2 pathway via the p62-ULK1 axis.

*Redox Biology*, *50*, 102235. https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102235

Pathak, V. M., Verma, V. K., Rawat, B. S., Kaur, B., Babu, N., Sharma, A., Dewali, S., Yadav, M., Kumari, R., Singh, S., Mohapatra, A., Pandey, V., Rana, N., & Cunill, J. M. (2022). *Current status of pesticide effects on environment, human health and its eco-friendly management as bioremediation: A comprehensive review*. *Frontiers in Microbiology, 13**, 962619. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.962619

Pawar, P., Kashyap, H., Malhotra, S., Sindhu, R. (2013). Hp-β-CD-Voriconazole In Situ Gelling System for Ocular Drug Delivery: In Vitro, Stability, and Antifungal Activities Assessment, *BioMed Research International*, 341218, 9, 2013. https://doi.org/10.1155/2013/341218

Rani, L., Thapa, K., Kanojia, N., Sharma, N., Singh, S., Grewal, A. S., Srivastav, A. L., & Kaushal, J. (2021). *An extensive review on the consequences of chemical pesticides on human health and environment*. **Journal of Cleaner Production, 283**, 124657. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.124657

Rodrigues, M. B., da Silva, C. A. M., Chong-Silva, D. C., & Chong-Neto, H. J. (2025). Pesticides and human health. *Jornal de pediatria*, *101 Suppl 1*(Suppl 1), S70–S76. https://doi.org/10.1016/j.jped.2024.11.008

Sen Gupta, P., Karmakar, S., Biswas, I., Ghosal, J., Banerjee, A., Roy, S., Mandal, D. P., & Bhattacharjee, S. (2024). Vitamin E alleviates chlorpyrifos induced glutathione depletion, lipid peroxidation and iron accumulation to inhibit ferroptosis in hepatocytes and mitigate toxicity in zebrafish. *Chemosphere, 359, Article 142252.* https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.142252

Sfera, A., Bullock, K., Price, A., Inderias, L., & Osorio, C. (2018). Ferrosenescence: The iron age of neurodegeneration?. *Mechanisms of ageing and development*, *174*, 63–75. https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.11.012

Shi, X., Xu, T., Gao, M., Bi, Y., Wang, J., Yin, Y., & Xu, S. (2024). Combined exposure of emamectin benzoate and microplastics induces tight junction disorder, immune disorder and inflammation in carp midgut via lysosome/ROS/ferroptosis pathway. *Water research*, *257*, 121660. https://doi.org/10.1016/j.watres.2024.121660

Song, X., Xie, Y., Kang, R., Hou, W., Sun, X., Epperly, M. W., Greenberger, J. S., & Tang, D. (2016). FANCD2 protects against bone marrow injury from ferroptosis. *Biochemical and biophysical research communications*, *480*(3), 443–449. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.068

Stockwell, B. R., Friedmann Angeli, J. P., Bayir, H., Bush, A. I., Conrad, M., Dixon, S. J., Fulda, S., Gascón, S., Hatzios, S. K., Kagan, V. E., Noel, K., Jiang, X., Linkermann, A., Murphy, M. E., Overholtzer, M., Oyagi, A., Pagnussat, G.

C., Park, J., Ran, Q., Rosenfeld, C. S., … Zhang, D. D. (2017). Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell*, *171*(2), 273–285. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021

Stockwell, B. R. (2022). Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. *Cell*, *185*(14), 2401–2421. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.003

Su, Y., Zhao, B., Zhou, L., Zhang, Z., Shen, Y., Lv, H., AlQudsy, L. H. H., & Shang, P. (2020). Ferroptosis, a novel pharmacological mechanism of anti-cancer drugs. *Cancer letters*, *483*, 127–136. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.015

Sule, R. O., Condon, L., & Gomes, A. V. (2022). A common feature of pesticides: Oxidative stress—The role of oxidative stress in pesticide-induced toxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022*, Article 5563759. https://doi.org/10.1155/2022/5563759

Tang, D., Chen, X., Kang, R., & Kroemer, G. (2021). Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell research*, *31*(2), 107–125. https://doi.org/10.1038/s41422-020-00441-1

Tang, D., & Kroemer, G. (2020). Ferroptosis. *Current Biology, 30*(21), R1292–R1297. https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.09.068

Tang, M., Chen, Z., Wu, D., & Chen, L. (2018). Ferritinophagy/ferroptosis: Iron-related newcomers in human diseases. *Journal of cellular physiology*, *233*(12), 9179–9190. https://doi.org/10.1002/jcp.26954

Tiryaki, O., Canhilal, R., & Horuz, S. (2010). Tarım ilaçları kullanımı ve riskleri. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 26(2), 154–169.*

Tomat, E. (2023). Targeting iron to contrast cancer progression. *Current opinion in chemical biology*, *74*, 102315. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2023.102315

Torrente, L., & DeNicola, GM (2022). Targeting NRF2 and its subprocesses: opportunities and challenges. *Annual review of pharmacology and toxicology*, *62*, 279-300. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-052220-104025

Ursini, F., & Maiorino, M. (2020). Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4. *Free radical biology & medicine*, *152*, 175–185. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027

Vasan, K., Werner, M., & Chandel, N. S. (2020). Mitochondrial Metabolism as a Target for Cancer Therapy. *Cell metabolism*, *32*(3), 341–352. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.019

Vaux, D. L. (2002). **Apoptosis timeline**. *Cell Death & Differentiation, 9*(4), 349–354. https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400990

Xiang, Y., Wang, Q., Li, M., Li, Y., Yan, W., Li, Y., Dong, J., & Liu, Y. (2024). Protective effects of dietary additive quercetin: Nephrotoxicity and ferroptosis induced by avermectin pesticide. *Toxicon, 246, Article 107789.* https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2024.107789

Xu, X., Wei, Y., Hua, H., Zhu, H., Xiao, K., Zhao, J., & Liu, Y. (2022). Glycine alleviated intestinal injury by inhibiting ferroptosis in piglets challenged with diquat. *Animals, 12(22), Article 3071.* https://doi.org/10.3390/ani12223071

Yadav, S., Kazanji, N., KC, N., Paudel, S., Falatko, J., Shoichet, S., Maddens, M., & Barnes, M. A. (2017). *Comparison of the accuracy of physical examination findings in initial progress notes between paper-based patient records and newly implemented electronic health records*. *Journal of the American Medical Informatics Association, 24*(1), 140–144. https://doi.org/10.1093/jamia/ocw067

Yagoda, N., von Rechenberg, M., Zaganjor, E., Bauer, A. J., Yang, W. S., Fridman, D. J., Wolpaw, A. J., Smukste, I., Peltier, J. M., Boniface, J. J., Smith, R., Lessnick, S. L., Sahasrabudhe, S., & Stockwell, B. R. (2007). RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature*, *447*(7146), 864–868. https://doi.org/10.1038/nature05859

Yan, H. F., Zou, T., Tuo, Q. Z., Xu, S., Li, H., Belaidi, A. A., & Lei, P. (2021). Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, *6*(1), 49. https://doi.org/10.1038/s41392-020-00428-9

Yang, W. S., & Stockwell, B. R. (2008). Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chemistry & biology*, *15*(3), 234–245. https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2008.02.010

Yang, K., Song, H., & Yin, D. (2021). PDSS2 Inhibits the Ferroptosis of Vascular Endothelial Cells in Atherosclerosis by Activating Nrf2. *Journal of cardiovascular pharmacology*, *77*(6), 767–776. https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001030

Zuo, Y., Xie, J., Li, X., Li, Y., Thirupathi, A., Zhang, J., Yu, P., Gao, G., Chang, Y., & Shi, Z. (2021). Ferritinophagy-Mediated Ferroptosis Involved in Paraquat-Induced Neurotoxicity of Dopaminergic Neurons: Implication for Neurotoxicity in PD. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2021*, 9961628. https://doi.org/10.1155/2021/9961628

# BÖLÜM 10

# 900-6000 MHz RF-EMF Maruziyetinde İnsan Oküler Dokularında Elektromanyetik Zayıflama, SAR ve Termal Yanıtın 1B Analitik-Nümerik Yaklaşımla Değerlendirilmesi

*Ömer Söğüt*[1]
*Furkan Emre Söğüt*[2]
*Mustafa Şahin*[3]

[1] Prof. Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, Avşar Kampüsü 46100 Onikişubat/Kahramanmaraş, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1987-1116
[2] Op. Dr. T.C. Sağlık Bakanlığı Çubuk Halil ŞIVGIN Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği / Polikliniği 06760 Çubuk/Ankara, Türkiye, ORCID ID: 0000-0003-4080 0814
[3] Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, Avşar Kampüsü 46100 Onikişubat/Kahramanmaraş, Türkiye,
ORCID ID: 0009-0008-7400-4959

## 1. GİRİŞ

Kablosuz iletişim sistemlerinin yaygınlaşması, insan vücudunun farklı frekanslardaki radyo frekansı elektromanyetik alanlara (RF-EMF) maruziyetinin değerlendirilmesini önemli bir dozimetri ve biyofizik araştırma alanı hâline getirmiştir. RF-EMF'nin biyolojik dokularla etkileşiminde, elektromanyetik enerjinin doku tarafından soğurulması ve bunun ısı üretimine katkısı temel fiziksel süreçler arasındadır. Soğurulma; frekansa, elektriksel iletkenliğe, bağıl dielektrik özelliklere, kaynak geometrisine, polarizasyona ve dokunun geometrik yapısına bağlıdır. SAR, birim kütle başına soğurulan RF gücünü W/kg cinsinden ifade eden temel bir dozimetrik büyüklüktür. Ancak SAR tek başına sıcaklık artışını belirlemez. Sıcaklık yanıtı ayrıca ısıl iletkenlik, özgül ısı kapasitesi, kan akımı, metabolik ısı üretimi, çevresel sınır koşulları ve maruziyet süresinin ortak etkisiyle oluşur (ICNIRP, 2020; Pennes, 1948). ICNIRP'nin 2020 kılavuzları 100 kHz-300 GHz aralığındaki maruziyetler için termal etkiler temelinde dozimetri yaklaşımını tanımlamakta ve 6 GHz üzerindeki lokal maruziyetlerde soğurulan güç yoğunluğu gibi yüzeysel soğurulma büyüklüklerine geçiş yapmaktadır. Bu nedenle, 6000 MHz, bu çalışmanın kapsamındaki üst sınır olarak ≤6 GHz SAR çerçevesinde ele alınmış, >6 GHz için ayrı bir soğurulan güç yoğunluğu hesabı yapılmamıştır (ICNIRP, 2020).

Göz, yüksek su içeriği ve farklı elektriksel ve termofiziksel özelliklere sahip çok katmanlı yapısı nedeniyle RF kaynaklı termal yanıtın modellenmesi açısından özel bir organdır. Hesaplamalı çalışmalar, oküler SAR ve sıcaklık artışının yalnızca frekansa değil; kaynak-göz geometrisi, polarizasyon, geliş açısı, göz anatomisi ve vasküler/termal özelliklere de bağlı olduğunu göstermektedir (Hirata ve ark., 2000; Hirata, 2005; Flyckt ve ark., 2007; Wessapan ve Rattanadecho, 2013; Wainwright, 2007). Daha yakın tarihli çalışmalar, ayrıntılı anatomik ve çevresel koşulların da önemini göstermektedir. Foroughimehr ve ark. (2024), 20–100 GHz aralığında anatomik insan gözü modeliyle FDTD hesaplamalarında kirpik ve göz kapağı çevresindeki alan dağılımının kornea yakınındaki soğurulmayı etkileyebildiğini bildirmiştir. Saigre ve ark. (2024), gerçekçi 3B göz geometrisi ve duyarlılık analizi kullanarak kan akımı ile çevresel koşulların oküler ısı dağılımında önemli rol oynadığını göstermiştir. Kojima ve ark. (2024) 60 GHz maruziyetinde çevre sıcaklığı ve bağıl nemin tavşan gözündeki deneysel oküler yanıtla ilişkisini incelemiş; Kojima ve ark. (2025) ise 28 GHz maruziyetinde tavşan gözlerinde korneal yanıt ve hasar eşiklerini değerlendirmiştir. Bu çalışmaların frekans, maruziyet düzeyi ve biyolojik yaklaşım koşulları mevcut 900-6000 MHz senaryosuyla doğrudan eşdeğer değildir; ancak oküler termal yanıtın yaklaşımı ve çevre koşullarına duyarlılığını göstermeleri bakımından önemlidir. ICNIRP'nin 2025 bilgi boşlukları bildirimi de oküler yapıların olumsuz etki eşikleri ve termal dozimetri konusunda araştırma gereksiniminin sürdüğünü belirtmektedir. Hirata ve ark. (2026) ise anatomik model, doku elektriksel özellikleri, dosimetrik büyüklük,

uzaysal ortalama ve termal parametre seçimlerinin hesaplamalı RF dozimetride yaklaşım değişkenliğine katkıda bulunduğunu vurgulamıştır. Bu çerçevede mevcut çalışmanın amacı, gerçek bir cihazın klinik riskini tahmin etmek değil; 900–6000 MHz aralığında idealize edilmiş bir RF giriş koşulu altında elektromanyetik zayıflama, lokal SAR ve geçici termal yanıt arasındaki ilişkiyi açık varsayımlı 1B analitik-nümerik bir referans yaklaşım ile nicel olarak incelemektir.

Bu çalışmada, 900-6000 MHz frekans aralığında idealize edilmiş bir RF-EMF maruziyet senaryosunun insan oküler dokularındaki elektromanyetik zayıflama, lokal özgül soğurma oranı (SAR) ve geçici termal yanıt üzerindeki etkileri 1B analitik-nümerik bir yaklaşım ile incelendi. Kornea, aköz humor, lens, vitreus ve retina ardışık homojen tabakalar olarak tanımlanmış; frekansa bağlı bağıl dielektrik geçirgenlik ve elektriksel iletkenlik parametreleri IT IS Tissue Properties Database V5.0'dan alınmıştır. 1.5 W nominal izotropik kaynak gücü ve 0.06 m kaynak-göz mesafesi, gerçek bir mobil telefon anteninin yakın alanını temsil etmeyen eşdeğer bir serbest-uzay giriş koşulu olarak kullanılmıştır. Sönüm katsayısı, elektrik alanının 1/e seviyesine düştüğü nüfuz derinliği, doku merkezlerindeki elektrik alan genliği ve lokal SAR hesaplanmış; SAR profilleri önce adyabatik sıcaklık artışı, ardından geçici 1B Pennes biyo-ısı yaklaşımı için RF kaynak terimi olarak kullanılmıştır. Yaklaşımda doku ara yüzü yansımaları, ayrıntılı 3B anten geometrisi, koroidal dolaşım, aköz humor taşınımı ve kornea yüzeyindeki evaporatif ısı kaybı açıkça temsil edilememiştir. Hesaplamalar, frekans arttıkça sönüm katsayısının artması ve elektromanyetik nüfuz derinliğinin azalması eğilimini ortaya koymuştur. 6000 MHz ve 600 s koşulunda kornea ve retina için merkezde hesaplanan lokal SAR sırasıyla 63.625 ve 0.0454W/kg olmuştur; bu değerler 10g ortalamalı SAR değildir ve maruziyet limitlerine doğrudan uygunluk değerlendirmesi olarak yorumlanmamalıdır. Aynı koşulda Pennes yaklaşımının maksimum sıcaklık artışları kornea, aköz humor, lens, vitreus ve retina için sırasıyla 3.059, 3.061, 2.838,1.934 ve 0.020°C olarak hesaplandı. Ağ ve zaman adımı inceltme testleri sayısal ayrıklaştırmanın etkisinin küçük olduğunu göstermiştir; ancak bu testler deneysel veya fizyolojik doğrulama değildir. Bulgular, çalışma varsayımları altında RF soğurulması ile oküler termal yanıt arasındaki ilişkiyi açıklayan hesaplama açısından yalın bir referans yaklaşım sunmakta, ancak gerçek cihaz maruziyeti veya klinik hasar riski hakkında doğrudan çıkarım yapılmasına izin vermemektedir.

## 2. YÖNTEM

### 2.1. Elektromanyetik Hesaplamalar

900, 1800, 2100, 2400, 2600, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500 ve 6000 MHz frekanslarında oküler dokulardaki elektromanyetik ve termal yanıtı incelemek amacıyla analitik hesaplamalar yapıldı. Kaynak yaklaşımı, gerçek bir akıllı telefon anteninin yakın alanını temsil eden tam dalga anten yaklaşımı olarak

değil, gözün ön yüzeyine uygulanan idealize bir eşdeğer giriş alanı olarak tanımlandı. Yaklaşımda 1.5 W nominal izotropik kaynak gücü ve 0.06 m kaynak-göz mesafesi kullanılarak izotropik serbest-uzay yayılımı varsayımıyla eşdeğer güç yoğunluğu ve elektrik alan genliği hesaplandı. Bu 1.5 W değeri gerçek bir telefonun gözdeki gerçek yayılan gücü olarak değil, tüm frekanslar için sabit tutulan sentetik yaklaşım girdisi olarak değerlendirilmelidir. Anten geometrisi, besleme yapısı, anten verimi, polarizasyon, yönlülük, gerçek yakın-alan dağılımı, baş ve yüz dokularıyla kaynak etkileşimi ve otomatik güç kontrolü modellenmedi. Dolayısıyla $E_0$, gerçek bir mobil telefon maruziyetinde ölçülmüş veya tam dalga çözümden elde edilmiş alan da değildir. Ayrıca kaynak-göz mesafesinin tek başına far-field koşulunu kanıtlamadığı ve antenin karakteristik boyutu ile dalga boyunun da yakın/uzak alan sınıflandırmasında gerekli olduğu dikkate alınmıştır (ICNIRP, 2020). Göz dokuları homojen, doğrusal ve izotropik kabul edildiği için biyolojik dokular için $\mu_r \approx 1$ alınarak $\mu=\mu_0=4\pi\times10^{-7}$ H/m olarak kabul edildi. Frekansa bağlı $\varepsilon_r$ ve $\sigma$ değerleri IT'IS Tissue Properties Database V5.0 ve ilgili literatür temelinde kullanıldı.

$$E(z) = E_0 e^{-\alpha z} = E_0 e^{-\frac{z}{\delta}} \tag{1}$$

burada $E_0$ (V/m), z=0 konumunda kornea ön yüzeyine tanımlanan giriş elektrik alanı genliğini, E(z) (V/m), z derinliğindeki elektrik alan genliğini, $\alpha$ (Np/m) elektrik alan genliğinin z yönündeki sönüm sabitini ve z (m) kornea ön yüzeyinden itibaren doku içindeki derinliği göstermektedir. Bu tek boyutlu yaklaşımda doku tabakaları arasındaki ara yüz yansımaları ve çoklu iç yansımalar açık olarak gösterildi. Elektrik alan her tabaka içinde yalnızca absorpsiyon/sönüm bileşeni dikkate alınarak üstel biçimde azaltılmıştır. Bu nedenle sonuçlar, ara yüz etkilerinin ihmal edildiği idealize tek yönlü zayıflama yaklaşımı için geçerlidir.

$$\alpha = \omega\sqrt{\frac{\mu\varepsilon}{2}}\left[\sqrt{1+\left(\frac{\sigma}{\omega\varepsilon}\right)^2}-1\right]^{1/2} \tag{2}$$

$$\omega = 2\pi f, \quad \mu = \mu_o\mu_r, \quad \varepsilon = \varepsilon_0\varepsilon_r \tag{3}$$

burada $\omega$ açısal frekansı, f frekansı, $\sigma$ elektriksel iletkenliği, $\mu$ manyetik geçirgenliği, $\mu_0$ boş uzayın manyetik geçirgenliğini ($4\pi\times10^{-7}$ H/m), $\mu_r$ bağıl manyetik geçirgenliği, $\varepsilon$ elektriksel geçirgenliği, $\varepsilon_0$ boş uzayın elektriksel geçirgenliğini ve $\varepsilon_r$ bağıl elektriksel geçirgenliği temsil etmektedir. Biyolojik dokular için $\mu_r \approx 1$ kabul edilerek $\mu=\mu_0$ alındı. Elektrik alan genliğinin başlangıç değerinin 1/e seviyesine düştüğü derinlik elektrik alan nüfuz derinliği $\delta_E=1/\alpha$ olarak tanımlandı. Bu nedenle $\delta_E$, güç veya SAR için değil, elektrik alan genliği

için tanımlanan bir karakteristik derinliktir ve idealize homojen ortamda $|E|^2$ ile orantılı güç yoğunluğu büyüklüğü aynı derinlikte başlangıç değerinin $1/e^2$'sine iner.

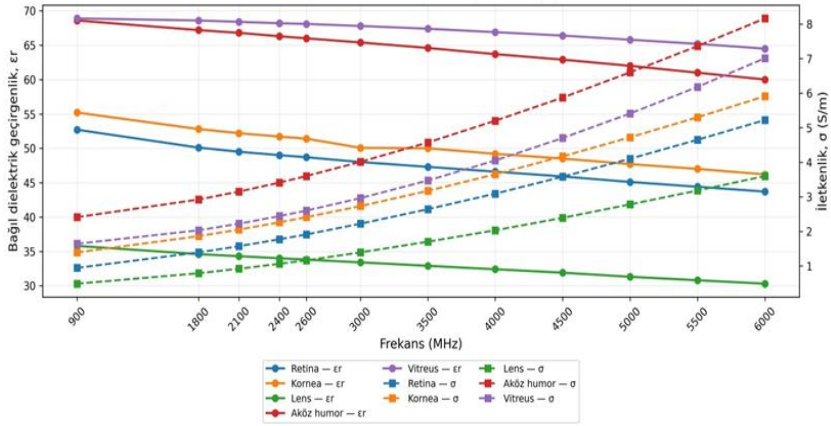
$$\delta_E = \frac{1}{\alpha} \tag{4}$$

**Tablo 1**'de göz dokularının bağıl dielektrik geçirgenlikleri ($\varepsilon_r$), elektriksel iletkenlikleri ($\sigma$), kütle yoğunlukları ($\rho$) ve özgül ısı kapasiteleri (C) verildi. **Şekil 1**'de bu dokuların dielektrik geçirgenlikleri ile elektriksel iletkenliklerinin frekansla değişimi verildi. Denklem (2) ve (4) kullanılarak hesaplanan $\alpha$ zayıflama sabiti ve $\delta_E$ elektromanyetik nüfuz derinliği değerleri **Tablo 2**'de ve **Şekil 2**'de $\alpha$ zayıflama katsayısı ile $\delta_E$ elektromanyetik nüfuz derinliğinin frekansla değişimi verildi.

**Tablo 1.** Göz dokuları için frekansa bağlı bağıl dielektrik geçirgenlik ($\varepsilon_r$), elektriksel iletkenlik ($\sigma$, S/m) ve termofiziksel özellikleri

| Frekans (MHz) | Bağıl dielektrik geçirgenlik (εr) | | | | | İletkenlik σ | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Kornea | Aköz humor | Lens | Vitreus | Retina | Kornea | Aköz humor | Lens | Vitreus | Retina |
| 900 | 55.20 | 68.60 | 35.80 | 68.90 | 52.70 | 1.39 | 2.41 | 0.49 | 1.64 | 0.94 |
| 1800 | 52.80 | 67.20 | 34.60 | 68.60 | 50.10 | 1.86 | 2.92 | 0.79 | 2.03 | 1.39 |
| 2100 | 52.20 | 66.80 | 34.30 | 68.40 | 49.50 | 2.05 | 3.15 | 0.92 | 2.22 | 1.57 |
| 2400 | 51.70 | 66.30 | 34.00 | 68.20 | 49.00 | 2.26 | 3.41 | 1.06 | 2.44 | 1.77 |
| 2600 | 51.40 | 66.00 | 33.80 | 68.10 | 48.70 | 2.41 | 3.60 | 1.16 | 2.60 | 1.91 |
| 3000 | 50.70 | 65.40 | 33.40 | 67.80 | 48.00 | 2.73 | 4.01 | 1.39 | 2.96 | 2.22 |
| 3500 | 50.00 | 64.60 | 32.90 | 67.40 | 47.30 | 3.17 | 4.57 | 1.70 | 3.47 | 2.64 |
| 4000 | 49.20 | 63.70 | 32.40 | 66.90 | 46.60 | 3.65 | 5.20 | 2.03 | 4.05 | 3.09 |
| 4500 | 48.50 | 62.90 | 31.90 | 66.40 | 45.90 | 4.17 | 5.87 | 2.39 | 4.70 | 3.58 |
| 5000 | 47.70 | 62.00 | 31.30 | 65.80 | 45.10 | 4.72 | 6.60 | 2.78 | 5.41 | 4.10 |
| 5500 | 47.00 | 61.00 | 30.80 | 65.20 | 44.40 | 5.30 | 7.36 | 3.18 | 6.18 | 4.65 |
| 6000 | 46.20 | 60.00 | 30.30 | 64.50 | 43.70 | 5.91 | 8.16 | 3.60 | 7.01 | 5.22 |
| ρ(kg/m$^3$)→ | | | | | | 1062 | 994 | 1076 | 1005 | 1036 |
| C (J/kg.°C) → | | | | | | 3615 | 3997 | 3133 | 4047 | 3696 |

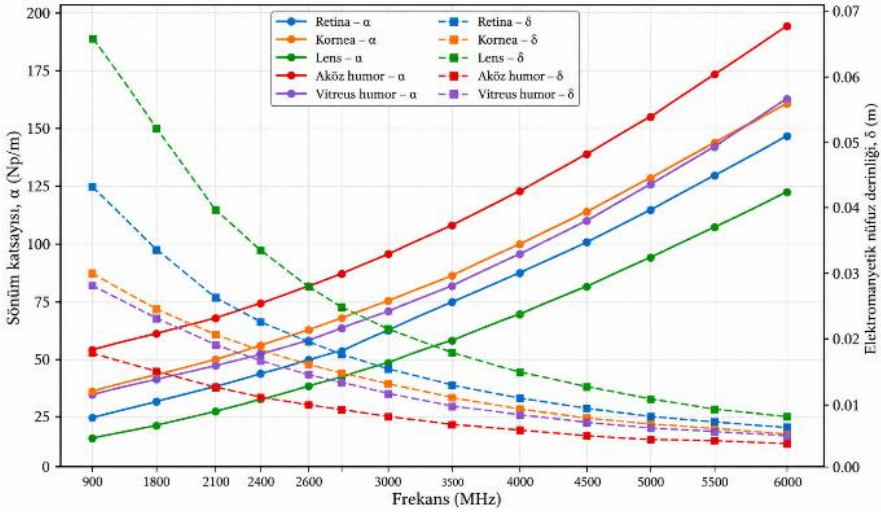
Oküler dokuların frekansa bağlı bağıl dielektrik geçirgenlik ($\varepsilon_r$) ve elektriksel iletkenlik ($\sigma$) değerleri IT'IS Foundation Tissue Properties Database'den alınmıştır (Baumgartner et al., 2025; Gabriel et al. (1996).




**Şekil 1.** Göz dokularının bağıl dielektrik geçirgenlikleri ile iletkenliklerinin frekansla değişimi (sürekli çizgiler bağıl dielektrik geçirgenliği ($\varepsilon_r$), kesikli çizgiler ise elektriksel iletkenliği (σ, S/m) göstermektedir. $\varepsilon_r$ ve σ farklı fiziksel büyüklükler ve birimlere sahip olduğu için sırasıyla sol ve sağ dikey eksenlerde gösterilmiştir).

**Tablo 2.**Göz dokuları için hesaplanan frekansa bağlı sönüm katsayıları ile elektromanyetik nüfuz derinlikleri

| Frekans (MHz) | Sönüm katsayıları α (Np/m) | | | | | Elektromanyetik nüfuz derinliği, δE (m) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Kornea | Aköz Humor | Lens | Vitreus | Retina | Kornea | Aköz humor | Lens | Vitreus | Retina |
| 900 | 34.240 | 52.010 | 15.140 | 36.260 | 24.080 | 0.029 | 0.019 | 0.066 | 0.028 | 0.042 |
| 1800 | 47.520 | 65.630 | 25.050 | 45.690 | 36.660 | 0.021 | 0.015 | 0.040 | 0.022 | 0.027 |
| 2100 | 52.740 | 71.210 | 29.340 | 50.100 | 41.670 | 0.019 | 0.014 | 0.034 | 0.020 | 0.024 |
| 2400 | 58.460 | 77.510 | 34.020 | 55.180 | 47.220 | 0.017 | 0.013 | 0.029 | 0.018 | 0.021 |
| 2600 | 62.540 | 82.080 | 37.330 | 58.860 | 51.110 | 0.016 | 0.012 | 0.027 | 0.017 | 0.020 |
| 3000 | 71.760 | 91.910 | 44.970 | 67.170 | 59.810 | 0.014 | 0.011 | 0.022 | 0.015 | 0.017 |
| 3500 | 83.390 | 105.430 | 55.360 | 78.960 | 71.600 | 0.012 | 0.009 | 0.018 | 0.013 | 0.014 |
| 4000 | 96.740 | 120.780 | 66.550 | 92.450 | 84.370 | 0.010 | 0.008 | 0.015 | 0.011 | 0.012 |
| 4500 | 111.230 | 137.130 | 78.870 | 107.620 | 98.400 | 0.009 | 0.007 | 0.013 | 0.009 | 0.010 |
| 5000 | 126.830 | 155.160 | 92.480 | 124.330 | 113.560 | 0.008 | 0.006 | 0.011 | 0.008 | 0.009 |
| 5500 | 143.320 | 174.270 | 106.490 | 142.540 | 129.650 | 0.007 | 0.006 | 0.009 | 0.007 | 0.008 |
| 6000 | 160.990 | 194.590 | 121.370 | 162.360 | 146.510 | 0.006 | 0.005 | 0.008 | 0.006 | 0.007 |




**Şekil 2.** 900–6000 MHz frekans aralığında göz dokuları için hesaplanan sönüm katsayısı (α) ile elektromanyetik nüfuz derinliğinin (δ) frekansa bağlı değişimi

Yaklaşımda girişindeki referans güç yoğunluğu ve elektrik alan genliği, gerçek anten yakın alanını çözmek amacıyla değil, izotropik serbest-uzay eşdeğer kaynak varsayımını tanımlamak amacıyla hesaplandı. Bu nedenle elde edilen yüzey elektrik alanı, çalışmanın sentetik giriş koşuludur ve gerçek bir kablosuz cihazın göz konumundaki maruziyet ölçümü olarak yorumlanmamalıdır.

$$S_0 = \frac{P}{4\pi r^2} = \frac{1}{2}\varepsilon_0 c E_0^2 = \frac{E_0^2}{2\eta_0} \qquad (5)$$

$\eta_0 = \sqrt{\frac{\mu_0}{\varepsilon_0}} = \approx 377\Omega$ burada $\eta_0$ serbest uzayın karakteristik empedansını, c ışık hızını ($2.998\times10^8$ m/s), $\varepsilon_0$ boş uzayın elektriksel geçirgenliğini ($8.854\times10^{-12}$ F/m) ve P nominal kaynak gücünü (1.5 W) temsil etmektedir. Nominal izotropik kaynak senaryosunda toplam ışıma gücü tüm frekanslar için 1.5 W olarak kabul edildi. Kaynak göz mesafesi r=0.060 m alındığında doku yüzeyine gelen eşdeğer elektrik alan genliği aşağıdaki gibi olur.

$$E_0 = \frac{9.49}{r_{kaynak-göz}} = 158.11\text{V/m} \qquad (6)$$

burada hesaplanan $E_0$, gerçek bir akıllı telefon anteninin ölçülmüş yakın-alan elektrik alanı değil, idealize serbest-uzay kaynak varsayımından türetilen eşdeğer giriş alanıdır ve tepe genliği olarak tanımlanmıştır. Çok katmanlı 1B eksensel yaklaşımda doku ara yüzlerindeki yansıma ve iletim katsayıları ile çoklu iç

yansımalar modellenmedi. Bunun yerine yalnızca her tabaka içindeki tek yönlü üstel alan zayıflaması kullanıldı. Bu nedenle burada kullanılan yaklaşımın 'Beer-Lambert yasası' olarak adlandırılmasından ziyade 'tek yönlü üstel elektromanyetik zayıflama yaklaşımı olarak tanımlandı.

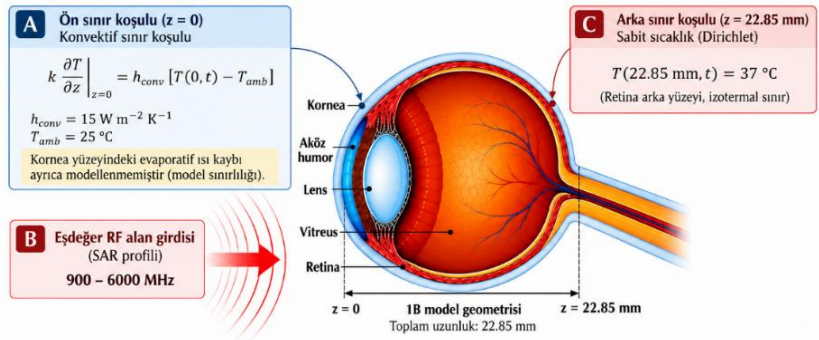
$$E_i(z) = E_0 e^{\left[-\sum_{j=1}^{i-1} \alpha_j d_j - \alpha_i (z - z_{i,0})\right]} \quad (7)$$

burada $E_0$, kornea ön yüzeyindeki efektif giriş elektrik alanı genliğidir (V/m), $\alpha_j$ önceki j. tabakanın sönüm katsayısı (Np/m), $d_j$, önceki j. tabakanın eksensel kalınlığı (m), $z_{i,0}$ bulunulan i. tabakanın başlangıç koordinatı (m) ve $(z\text{-}z_{i,0})$ dalganın bu tabaka içindeki yerel ilerleme mesafesidir. Oküler doku tabakalarının geometrik sınırları ve kümülatif elektromanyetik alan hesabında kullanılan mesafeler **Tablo 3**'te verildi. **Şekil 3** RF elektromanyetik alanın gözün ön yüzeyine gelişini ve kornea–retina doğrultusunda oluşturulan bir boyutlu (1B) eksensel termal hesaplama geometrisini göstermektedir. Anatomik göz kesitinde kornea, aköz humor, iris, lens, vitreus ve retina yapıları şematik olarak gösterilmiştir. Buna karşılık 1B hesaplama geometrisi; kornea, aköz humor, lens, vitreus ve retina olmak üzere beş ardışık model bölgesinden oluşturulmuştur. İris anatomik kesitte gösterildi, ancak kornea-retina doğrultusundaki 1B hesaplama geometrisinde ayrı bir model bölgesi olarak tanımlanmadı. Model ekseninde z=0 mm korneanın ön yüzeyi, z=22.85 mm ise modelin arka sınırıdır. Bölge kalınlıkları sırasıyla 0.55, 2.45, 3.60, 16.00 ve 0.25 mm olup, bunlar temsilî yaklaşım parametreleridir ve bireysel göz biyometrisini doğrudan temsil etmezler. Şekildeki RF alanı ve göz anatomisi kavramsal/şematik olup gerçek 3B elektromanyetik alan dağılımını veya doku ara yüzlerindeki gerçek yansıma ve iletimleri temsil etmemektedir**. Tablo 4**'te RF maruziyeti altındaki oküler doku merkezlerinde hesaplanan elektrik alan genliği E(z) değerleri ile SAR (W/kg) değerleri verildi.

**Tablo 3.** 1B oküler modelde kullanılan anatomik tabaka kalınlıkları ilgili denklemler

| Doku tabakası | Sembol | Kalınlık $d_i$ (m) | Başlangıç $z_{i,0}$ (m) | Bitiş $z_{i,1}$ (m) | Tabaka içindeki ilerleme mesafesi | E(z) hesabında kullanılan ifade |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Kornea** | c | 0.00055 | 0.00000 | 0.00055 | $z-z_{c,0}=z$ | $E_c(z)=E_0\, e^{-\alpha_c z}$ |
| **Aköz humor** | a | 0.00245 | 0.00055 | 0.00300 | $z-z_{a,0}=z\text{-}0.00055$ | $E_a(z)=E_0\, e^{[-\alpha_c d_c - \alpha_a (z-z_{a,0})]}$ |
| **Lens** | l | 0.00360 | 0.00300 | 0.00660 | $z-z_{l,0}=z\text{-}0.00300$ | $E_l(z)=E_0 e^{[-\alpha_c d_c - \alpha_a d_a - \alpha_l (z-z_{l,0})]}$ |
| **Vitreus** | v | 0.01600 | 0.00660 | 0.02260 | $z-z_{v,0}=z\text{-}0.00660$ | $E_v(z)=E_0\, e^{[-\alpha_c d_c - \alpha_a d_a - \alpha_l d_l - \alpha_v (z-z_{v,0})]}$ |
| **Retina** | r | 0.00025 | 0.02260 | 0.02285 | $z-z_{r,0}=z\text{-}0.02260$ | $E_r(z)=E_0\, e^{[-\alpha_c d_c - \alpha_a d_a - \alpha_l d_l - \alpha_v d_v - \alpha r(z-z_{r,0})]}$ |

Not: z, korneanın dış yüzeyinden itibaren ölçülen toplam derinliği; $d_i$, ilgili doku tabakasının toplam kalınlığını; $z_{i,0}$, ilgili tabakanın başlangıç koordinatını; $z_{i,1}$, ilgili tabakanın bitiş koordinatını ve $z - z_{i,0}$, elektromanyetik dalganın ilgili tabaka içerisindeki yerel ilerleme mesafesini gösterir. Her tabakadaki E(z) hesabında, o tabakaya kadar bulunan önceki tabakaların kümülatif elektromanyetik sönümü dikkate alınmıştır.[Toplam model derinliği: $d_{toplam} = d_c + d_a + d_l + d_v + d_r = 0.02285$ m (22.85 mm)].




| Doku tabakası | z aralığı (mm) | Kalınlık (mm) |
|---|---|---|
| Kornea | 0.00 – 0.55 | 0.55 |
| Aköz humor | 0.55 – 3.00 | 2.45 |
| Lens | 3.00 – 6.60 | 3.60 |
| Vitreus | 6.60 – 22.60 | 16.00 |
| Retina | 22.60 – 22.85 | 0.25 |

**Şekil 3**. Oküler doku tabakalarının geometrik sınırları ve 1B Pennes termal yaklaşımında kullanılan hesaplama geometrisinin şematik gösterimi

Adyabatik yaklaşım hesaplamalarında ısı iletimi, kan perfüzyonu, metabolik ısı üretimi ve dış ortama ısı kaybı ihmal edildi. SAR ile temsil edilen RF kaynaklı hacimsel güç üretiminin tamamen duyulur ısıya dönüştüğü kabul edildi. Bu yaklaşım, ısı kayıplarını içermeyen idealize bir karşılaştırma senaryosudur. Bu yaklaşım, ısı kayıplarını içermeyen idealize bir karşılaştırma senaryosudur.

## 2.2. TERMAL HESAPLAMALAR

### 2.2.1. Adyabatik Sıcaklık Artışı Yaklaşımı

Adyabatik yaklaşımda ısı iletimi, kan perfüzyonu ve metabolik ısı üretimi ihmal edilmiştir. SAR ile temsil edilen RF kaynaklı hacimsel güç üretiminin tamamının duyulur ısıya dönüştüğü ve ısı kaybı olmadığı varsayılmıştır. Bu nedenle adyabatik sıcaklık artışı, kısa süreli veya ısı kayıplarının ihmal edilebildiği ısı kayıplarının ihmal edildiği idealize bir karşılaştırma senaryosu olarak değerlendirilmelidir.

$$SAR = \frac{\sigma}{2\rho}|\mathrm{E}_i(\mathrm{z})|^2 \tag{8}$$

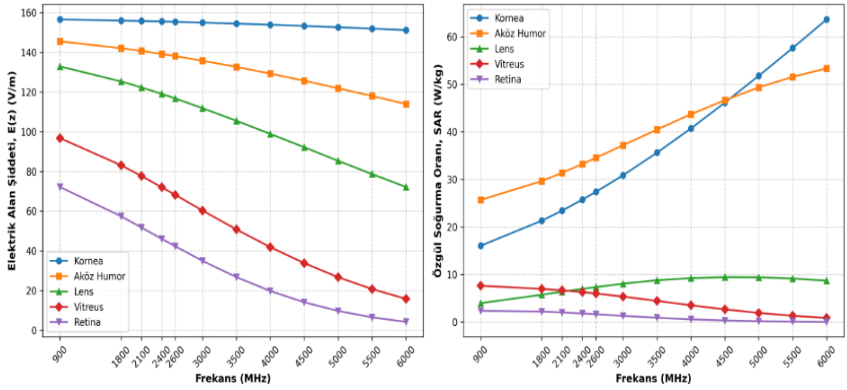
$$\Delta \mathrm{T}_{\mathrm{ad}} = \frac{(\mathrm{SAR}\cdot\Delta \mathrm{t})}{\mathrm{C}} \tag{9}$$

burada σ (S/m) dokunun elektriksel iletkenliğini, ρ (kg/m³) doku yoğunluğunu, C (J/kg·K) özgül ısı kapasitesini ve Δt maruziyet süresini temsil

etmektedir. Elektrik alanı zaman-harmonik tepe genliği olarak tanımlandığı için SAR hesabında ilgili 1/2 faktörü kullanıldı. Denklem (7) ile elde edilen E(z) profilleri Denklem (8) ile lokal SAR hesabında kullanıldı ve Denklem (9) ile elde edilen adyabatik sıcaklık artışları **Tablo 5,6'**da verildi. Adyabatik değerler doku merkezlerindeki lokal SAR üzerinden hesaplandığı için tüm doku bölgesinin ortalama sıcaklık artışı olarak yorumlanmamalıdır.

**Tablo 4.** RF maruziyeti altında oküler doku merkezlerinde hesaplanan elektrik alan genliği E(z) ve SAR değerleri

| Frekans (MHz) | Elektrik alan şiddeti E(z), (V/m) | | | | | SAR (W/kg) değerleri | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Kornea | Aköz humor | Lens | Vitreus | Retina | Kornea | Aköz humor | Lens | Vitreus | Retina |
| 900 | 156.578 | 145.538 | 132.886 | 96.756 | 72.178 | 16.044 | 25.676 | 3.979 | 7.639 | 2.369 |
| 1800 | 156.008 | 142.087 | 125.331 | 83.132 | 57.420 | 21.313 | 29.653 | 5.745 | 6.979 | 2.212 |
| 2100 | 155.784 | 140.714 | 122.326 | 77.724 | 51.792 | 23.423 | 31.374 | 6.383 | 6.672 | 2.0325 |
| 2400 | 155.539 | 139.195 | 119.068 | 72.032 | 46.056 | 25.741 | 33.234 | 6.9832 | 6.299 | 1.812 |
| 2600 | 155.365 | 138.109 | 116.783 | 68.195 | 42.318 | 27.388 | 34.541 | 7.352 | 6.016 | 1.651 |
| 3000 | 154.971 | 135.765 | 111.876 | 60.295 | 34.973 | 30.868 | 37.179 | 8.084 | 5.354 | 1.310 |
| 3500 | 154.476 | 132.683 | 105.549 | 50.806 | 26.777 | 35.615 | 40.467 | 8.801 | 4.456 | 0.917 |
| 4000 | 153.911 | 129.260 | 98.901 | 41.883 | 19.784 | 40.708 | 43.703 | 9.227 | 3.535 | 0.584 |
| 4500 | 153.299 | 125.690 | 92.195 | 33.825 | 14.128 | 46.138 | 46.647 | 9.440 | 2.675 | 0.345 |
| 5000 | 152.643 | 121.894 | 85.340 | 26.729 | 9.7488 | 51.777 | 49.327 | 9.408 | 1.923 | 0.1881 |
| 5500 | 151.952 | 117.999 | 78.693 | 20.777 | 6.5379 | 57.615 | 51.549 | 9.151 | 1.327 | 0.096 |
| 6000 | 151.216 | 113.988 | 72.192 | 15.836 | 4.2432 | 63.625 | 53.332 | 8.718 | 0.875 | 0.0454 |




**Şekil 4.** 900-6000 MHz frekans aralığında oküler dokulardaki (a) elektrik alan şiddeti (E(z)) ve (b) özgül soğurma oranı (SAR) dağılımlarının frekansa bağlı değişimi

**Tablo 5.** Adyabatik yaklaşımla hesaplanan sıcaklık artışları ($\Delta T_{ad}$, °C)

| Frekans MHz | Maruziyet süresi Δt=150s | | | | | Maruziyet süresi Δt=300s | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Kornea | Aköz humor | Lens | Vitreus | Retina | Kornea | Aköz humor | Lens | Vitreus | Retina |
| 900 | 0.666 | 0.964 | 0.1905 | 0.283 | 0.096 | 1.332 | 1.927 | 0.381 | 0.566 | 0.192 |
| 1800 | 0.884 | 1.113 | 0.2750 | 0.259 | 0.089 | 1.769 | 2.226 | 0.550 | 0.517 | 0.179 |
| 2100 | 0.972 | 1.177 | 0.3056 | 0.247 | 0.083 | 1.944 | 2.355 | 0.611 | 0.495 | 0.165 |
| 2400 | 1.068 | 1.2472 | 0.334 | 0.234 | 0.074 | 2.136 | 2.494 | 0.669 | 0.467 | 0.147 |
| 2600 | 1.136 | 1.2962 | 0.352 | 0.223 | 0.067 | 2.273 | 2.593 | 0.704 | 0.446 | 0.134 |
| 3000 | 1.281 | 1.3953 | 0.387 | 0.198 | 0.053 | 2.562 | 2.791 | 0.774 | 0.397 | 0.106 |
| 3500 | 1.478 | 1.5187 | 0.421 | 0.165 | 0.037 | 2.956 | 3.036 | 0.843 | 0.330 | 0.074 |
| 4000 | 1.689 | 1.6401 | 0.442 | 0.131 | 0.024 | 3.378 | 3.280 | 0.884 | 0.262 | 0.047 |
| 4500 | 1.914 | 1.7506 | 0.452 | 0.099 | 0.014 | 3.829 | 3.501 | 0.904 | 0.198 | 0.028 |
| 5000 | 2.148 | 1.8512 | 0.450 | 0.071 | 0.008 | 4.297 | 3.702 | 0.901 | 0.143 | 0.015 |
| 5500 | 2.391 | 1.9345 | 0.438 | 0.049 | 0.004 | 4.781 | 3.869 | 0.876 | 0.098 | 0.009 |
| 6000 | 2.640 | 2.0015 | 0.417 | 0.032 | 0.002 | 5.280 | 4.003 | 0.835 | 0.065 | 0.004 |

**Tablo 6.** Adyabatik yaklaşımla hesaplanan sıcaklık artışları ($\Delta T_{ad}$, °C)

| **Frekans MHz** | **Maruziyet süresi Δt=450 s** | | | | | **Maruziyet süresi Δt=600s** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Kornea** | **Aköz humor** | **Lens** | **Vitreus** | **Retina** | **Kornea** | **Aköz humor** | **Lens** | **Vitreus** | **Retina** |
| 900 | 1.997 | 2.891 | 0.572 | 0.849 | 0.288 | 2.663 | 3.856 | 0.762 | 1.133 | 0.385 |
| 1800 | 2.653 | 3.339 | 0.825 | 0.776 | 0.269 | 3.538 | 4.451 | 1.100 | 1.035 | 0.359 |
| 2100 | 2.916 | 3.532 | 0.917 | 0.742 | 0.248 | 3.888 | 4.709 | 1.222 | 0.989 | 0.330 |
| 2400 | 3.204 | 3.742 | 1.003 | 0.700 | 0.221 | 4.272 | 4.989 | 1.337 | 0.934 | 0.294 |
| 2600 | 3.409 | 3.889 | 1.056 | 0.669 | 0.201 | 4.546 | 5.185 | 1.408 | 0.892 | 0.268 |
| 3000 | 3.843 | 4.186 | 1.161 | 0.595 | 0.159 | 5.123 | 5.581 | 1.548 | 0.794 | 0.213 |
| 3500 | 4.433 | 4.556 | 1.264 | 0.496 | 0.111 | 5.911 | 6.075 | 1.685 | 0.661 | 0.148 |
| 4000 | 5.067 | 4.920 | 1.325 | 0.393 | 0.071 | 6.756 | 6.560 | 1.767 | 0.524 | 0.095 |
| 4500 | 5.743 | 5.252 | 1.356 | 0.298 | 0.042 | 7.658 | 7.002 | 1.808 | 0.397 | 0.056 |
| 5000 | 6.445 | 5.554 | 1.351 | 0.214 | 0.023 | 8.594 | 7.405 | 1.802 | 0.285 | 0.0305 |
| 5500 | 7.172 | 5.804 | 1.314 | 0.148 | 0.012 | 9.563 | 7.738 | 1.753 | 0.197 | 0.016 |
| 6000 | 7.920 | 6.004 | 1.252 | 0.097 | 0.006 | 10.560 | 8.006 | 1.669 | 0.129 | 0.007 |

Tablolarda verilen εr ve σ değerleri gösterim amacıyla yuvarlatılmış olup, hesaplamalar IT IS Foundation Tissue Properties Database V5.0'dan(IT'IS Foundation Tissue Properties Database V5.0'dan) alınan tam hassasiyetli değerlerle gerçekleştirilmiştir (Baumgartner ve ark., 2025; web1).

### 2.2.2. Pennes Biyo-Isı Transfer Denklemi (PBHTE)

RF kaynaklı hacimsel ısı üretiminin doku içi iletim, kan perfüzyonu ve metabolik ısı üretimi ile etkileşimini değerlendirmek amacıyla, gözün çok katmanlı 1B yapısı için zamana bağlı Pennes biyo-ısı transfer denklemi (PBHTE) kullanıldı (Pennes, 1948). Beş ardışık termal bölge kornea, aköz humor, lens, vitreus ve retina olarak tanımlandı. Değişken ısıl iletkenliğe sahip çok katmanlı yapı için iletim terimi diverjans biçiminde uygulandı.

$$\rho(z)C(z)\frac{\partial T(z,t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial z}\left[k(z)\frac{\partial T(z,t)}{\partial z}\right] + \omega_b(z)\rho_b C_b\left(T_a - T(z,t)\right) + Q_{met}(z) \quad (10)$$

burada ρ doku yoğunluğunu (kg/m³), C özgül ısı kapasitesini (J/kg·K), k ısıl iletkenliği (W/m·K), T doku sıcaklığını (°C), $\rho_b$ kan yoğunluğunu (kg/m³), $C_b$ kanın özgül ısı kapasitesini (J/kg·K), $\omega_b$ kan perfüzyon hızını ($s^{-1}$), $T_b$ arteriyel kan sıcaklığını (°C), $Q_{RF}$ elektromanyetik absorpsiyona bağlı hacimsel ısı kaynağını (W/m³) ve $Q_{met}$ metabolik ısı üretimini (W/m³) göstermektedir. Yaklaşımda başlangıç sıcaklık alanı T(z, 0)=37°C olarak tanımlandı. Arteriyel kan sıcaklığı $T_b$=37 °C, kornea ön yüzeyindeki ortam sıcaklığı $T_{amb}$=25 °C ve yaklaşımın arka sınırındaki sıcaklık T(22.85mm, t)=37 °C olarak uygulandı. Başlangıçta tüm hesaplama alanının 37 °C olarak tanımlanması, fizyolojik bir termal denge sıcaklığının deneysel olarak doğrulandığı anlamına gelmemekte; yalnızca yaklaşımın başlangıç koşulunu tanımlamaktadır. Ön yüzeyde $T_{amb}$=25 °C ile konvektif sınır koşulunun uygulanması nedeniyle RF-OFF çözümünde de zamana bağlı bir temel termal geçiş oluşabilmektedir. RF kaynaklı sıcaklık artışını bu temel termal geçişten ayırmak amacıyla RF-ON ve RF-OFF çözümleri aynı başlangıç ve sınır koşulları altında yürütüldü ve sıcaklık artışı $\Delta T(z, t)=T_{ON}(z, t)-T_{OFF}(z, t)$ olarak tanımlandı. Böylece iki çözümde ortak olan başlangıç ve sınır koşullarından kaynaklanan termal bileşen, fark alınarak sonuçlardan ayrıştırıldı. Perfüzyon ve metabolik ısı üretimi yalnızca retina tabakasında tanımlandı. Retina, yüksek metabolik aktivite ve oksijen tüketimi gösteren bir oküler dokudur (Wangsa-Wirawan & Linsenmeier, 2003). Gokul ve arkadaşlarının (2013) insan gözü için geliştirdiği geçici biyolojik ısı transferi yaklaşımında perfüzyon ve metabolik ısı üretimi retina bölgesinde dikkate alınmış ve metabolik ısı üretimi için $Q_{met}$=1000 W/m³ değeri kullanılmıştır. Bu çalışmada da karşılaştırılabilirlik amacıyla retina için $Q_{met}$=1000 W/m³ değeri literatür tabanlı bir yaklaşım parametresi olarak benimsenmiştir. Bu değer, doğrudan ölçülmüş bir insan retina metabolik ısı üretim değeri olarak değil, biyolojik ısı transferi yaklaşımında kullanılan bir parametre olarak değerlendirilmiştir. Retina için kullanılan $\omega_b$=0.035 $s^{-1}$ değeri ise bu çalışmanın yaklaşım girdisi olarak tanımlanmıştır ve $Q_{met}$ değeriyle aynı kaynağa atfedilmemiştir. Kornea, aköz humor, lens ve vitreus için $\omega_b$=0 ve $Q_{met}$=0 kabul edildi. Bu kabul, ayrıntılı koroidal dolaşımın ve diğer bölgesel vasküler termal katkıların modellenmediği beş bölgeli 1B yaklaşım kapsamında yapılan bir sadeleştirmedir; koroid ayrı bir 1B bölge olarak tanımlanmadı. Ayrıca aköz humor içindeki doğal taşınım ve kornea yüzeyindeki evaporatif ısı kaybı bu yaklaşımda çözülmedi. Aköz humorun sıcaklık gradyanları nedeniyle doğal taşınım oluşturabileceği literatürde gösterilmiş olduğundan (Ooi & Ng, 2011), bu mekanizmanın ihmal edilmesi yaklaşımın fizyolojik kapsamı açısından bir sınırlılık olarak değerlendirilmiştir. Benzer şekilde, göz termal yaklaşımında

korneal evaporasyonun sıcaklık dağılımını etkileyebildiği bildirilmiştir (Gokul ve ark., 2013). Elektromanyetik hesaplamalardan elde edilen SAR profili, Pennes denklemine RF kaynaklı hacimsel ısı kaynağı olarak $Q_{RF}(z)=\rho \cdot SAR(z)$ bağıntısıyla aktarıldı. Kan için $\rho_b=1060$ kg/m³ ve $C_b=3630$ J/kg·K değerleri, arteriyel kan sıcaklığı ile birlikte kullanıldı. Ön yüzeyde $z=0$ için $h_{conv}=15$ W/m²·K ve $T_{amb}=25$ °C ile konvektif sınır koşulu, arka sınırda $z=22.85$ mm için $T=37$ °C sabit sıcaklık sınırı uygulandı. Zamana bağlı PBHTE tam örtük Backward Euler zaman integrasyonu ve sonlu hacimler yöntemiyle ayrıklaştırıldı. Nihai hesaplamalarda uzaysal ağ aralığı $\Delta z=5$ μm ve zaman adımı $\Delta t=0.5$ s olarak kullanıldı. Toplam 22.85 mm uzunluğundaki hesaplama alanı 4570 kontrol hacmine ayrıldı. Raporlanan sıcaklık artışları, her doku bölgesindeki maksimum $\Delta T$ değerlerini temsil etmektedir. Sayısal ayrıklaştırma bağımsızlığı 6000 MHz ve 600 s koşulunda ayrıca incelendi; uzaysal ağın 5 μm'den 2.5 μm'ye ve zaman adımının 0.5 s'den 0.25 s'ye inceltilmesiyle elde edilen farklar, seçilen ağ ve zaman adımının bu test koşulu için yeterli olduğunu değerlendirmek amacıyla kullanıldı. Bu yakınsama testi deneysel veya fizyolojik doğrulama olarak yorumlanmadı. Pennes yaklaşımıyla hesaplanan sıcaklık değişimleri **Tablo 7** ve **Tablo 8**'de ve göz dokularının Pennes biyo-ısı denkleminin çözümünde kullanılan termofiziksel ve biyolojik parametreler de **Tablo 9'**da verildi. Adyabatik ve Pennes yaklaşımlarının sıcaklık artışları ile sayısal yakınsama sonuçlarının karşılaştırması ise **Şekil 5**'te verildi.

**Tablo 7.** Pennes biyo-ısı yaklaşımı ile yeniden hesaplanan sıcaklık artışı ($\Delta T$, °C)

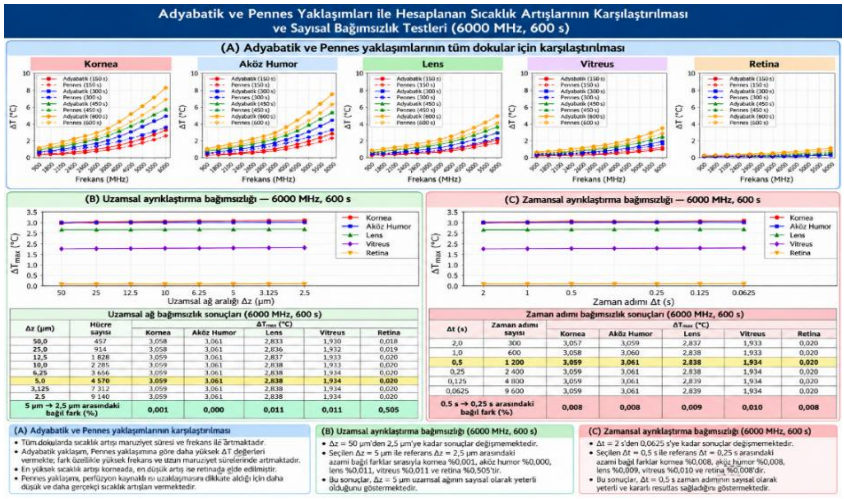
| Maruziyet süresi $\Delta t$ = 150 s | | | | | | Maruziyet süresi $\Delta t$ = 300 s | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Frekans (MHz) | Kornea | Aköz humor | Lens | Vitreus | Retina | Frekans (MHz) | Kornea | Aköz humor | Lens | Vitreus | Retina |
| 900 | 0.593 | 0.595 | 0.545 | 0.410 | 0.013 | 900 | 1.013 | 1.019 | 0.974 | 0.802 | 0.021 |
| 1800 | 0.707 | 0.708 | 0.645 | 0.457 | 0.011 | 1800 | 1.190 | 1.195 | 1.135 | 0.892 | 0.019 |
| 2100 | 0.754 | 0.756 | 0.686 | 0.475 | 0.011 | 2100 | 1.262 | 1.267 | 1.201 | 0.926 | 0.019 |
| 2400 | 0.804 | 0.805 | 0.729 | 0.493 | 0.010 | 2400 | 1.338 | 1.343 | 1.268 | 0.960 | 0.018 |
| 2600 | 0.839 | 0.840 | 0.758 | 0.504 | 0.009 | 2600 | 1.390 | 1.394 | 1.314 | 0.981 | 0.017 |
| 3000 | 0.909 | 0.910 | 0.816 | 0.522 | 0.008 | 3000 | 1.493 | 1.497 | 1.404 | 1.018 | 0.015 |
| 3500 | 0.996 | 0.997 | 0.886 | 0.539 | 0.006 | 3500 | 1.619 | 1.622 | 1.509 | 1.053 | 0.013 |
| 4000 | 1.081 | 1.081 | 0.950 | 0.548 | 0.005 | 4000 | 1.737 | 1.739 | 1.605 | 1.076 | 0.011 |
| 4500 | 1.160 | 1.160 | 1.008 | 0.550 | 0.004 | 4500 | 1.845 | 1.846 | 1.689 | 1.088 | 0.010 |
| 5000 | 1.234 | 1.234 | 1.059 | 0.545 | 0.003 | 5000 | 1.942 | 1.943 | 1.760 | 1.090 | 0.008 |
| 5500 | 1.300 | 1.300 | 1.101 | 0.536 | 0.002 | 5500 | 2.027 | 2.027 | 1.819 | 1.084 | 0.007 |
| 6000 | 1.359 | 1.359 | 1.136 | 0.525 | 0.001 | 6000 | 2.101 | 2.101 | 1.867 | 1.074 | 0.006 |

**Tablo 8.** Pennes biyo-ısı yaklaşımı ile yeniden hesaplanan sıcaklık artışı (ΔT, °C)

| Maruziyet süresi Δt = 450 s | | | | | | Maruziyet süresi Δt = 600 s | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Frekans (MHz) | Kornea | Aköz humor | Lens | Vitreus | Retina | Frekans (MHz) | Kornea | Aköz humor | Lens | Vitreus | Retina |
| 900 | 1.360 | 1.370 | 1.330 | 1.140 | 0.028 | 900 | 1.653 | 1.668 | 1.632 | 1.429 | 0.035 |
| 1800 | 1.579 | 1.589 | 1.534 | 1.264 | 0.027 | 1800 | 1.905 | 1.918 | 1.869 | 1.582 | 0.034 |
| 2100 | 1.669 | 1.678 | 1.617 | 1.312 | 0.026 | 2100 | 2.007 | 2.020 | 1.964 | 1.641 | 0.033 |
| 2400 | 1.762 | 1.770 | 1.701 | 1.359 | 0.025 | 2400 | 2.112 | 2.125 | 2.061 | 1.699 | 0.032 |
| 2600 | 1.824 | 1.832 | 1.758 | 1.388 | 0.025 | 2600 | 2.183 | 2.195 | 2.126 | 1.735 | 0.032 |
| 3000 | 1.948 | 1.956 | 1.868 | 1.440 | 0.023 | 3000 | 2.322 | 2.333 | 2.251 | 1.800 | 0.031 |
| 3500 | 2.096 | 2.102 | 1.995 | 1.491 | 0.021 | 3500 | 2.485 | 2.495 | 2.394 | 1.864 | 0.029 |
| 4000 | 2.233 | 2.238 | 2.109 | 1.525 | 0.019 | 4000 | 2.634 | 2.641 | 2.519 | 1.907 | 0.026 |
| 4500 | 2.355 | 2.359 | 2.206 | 1.545 | 0.017 | 4500 | 2.765 | 2.771 | 2.626 | 1.933 | 0.025 |
| 5000 | 2.464 | 2.467 | 2.288 | 1.552 | 0.015 | 5000 | 2.880 | 2.884 | 2.714 | 1.943 | 0.023 |
| 5500 | 2.557 | 2.558 | 2.354 | 1.549 | 0.014 | 5500 | 2.977 | 2.980 | 2.783 | 1.942 | 0.021 |
| 6000 | 2.637 | 2.637 | 2.407 | 1.540 | 0.013 | 6000 | 3.059 | 3.061 | 2.838 | 1.934 | 0.020 |

**Tablo 9.** Göz dokuları için Pennes biyo-ısı denklemi parametreleri

| Doku | ρ (kg/m³) | C (J/kg·K) | k (W/m·K) | $\omega_b$ (1/s) | $Q_{met}$ (W/m³) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Kornea** | 1062 | 3615 | 0.580 | 0 | 0 |
| **Aköz** | 994 | 3997 | 0.578 | 0 | 0 |
| **Lens** | 1076 | 3133 | 0.400 | 0 | 0 |
| **Vitreus** | 1005 | 4047 | 0.594 | 0 | 0 |
| **Retina** | 1036 | 3696 | 0.565 | 0.035 | 1000 |




**Şekil 5**. Oküler dokularda adyabatik ve Pennes yaklaşımlarıyla hesaplanan sıcaklık artışlarının karşılaştırılması ve sayısal yakınsama analizleri: (A) 900–6000 MHz aralığında 150, 300, 450 ve 600 s maruziyet sürelerinde kornea, aköz humor, lens, vitreus ve retina için hesaplanan sıcaklık artışları; (B) 6000 MHz ve 600 s koşulunda uzamsal ağ (mesh) bağımsızlığı; (C) 6000 MHz ve 600 s koşulunda zaman adımı bağımsızlığı

Bu çalışmada 1.5 W nominal izotropik kaynak gücü, 0.06 m kaynak-göz mesafesi, 900-6000 MHz frekans aralığı ve 150-600 s maruziyet süreleri için idealize edilmiş bir RF giriş senaryosu incelenmiştir. Sönüm katsayısı α, elektrik alanı için nüfuz derinliği $\delta_E$, doku merkezlerindeki elektrik alan genliği ve lokal SAR hesaplandı. SAR hesaplamaları adyabatik ve geçici 1B Pennes yaklaşımında RF ısı kaynağı olarak aktarıldı. Frekans arttıkça α'nın genel olarak arttığı ve $\delta_E$'nin azaldığı görüldü. 6000 MHz'de bildirilen SAR değerleri doku-merkezi lokal SAR'dır ve 10 g ortalamalı SAR değildir. Bu nedenle ICNIRP limit değerleriyle doğrudan uygunluk karşılaştırması yapılmadı. Termal sonuçlar, lokal SAR ile sıcaklık artışının birebir eşdeğer olmadığını gösterdi. 6000 MHz ve 600 s koşulunda adyabatik sıcaklık artışları kornea, aköz humor, lens, vitreus ve retina için sırasıyla 10.560, 8.006, 1.669, 0.129 ve 0.007 °C, Pennes yaklaşımında maksimum ΔT ise 3.059, 3.061, 2.838, 1.934 ve 0.020 °C olarak hesaplandı. 600s çalışmada incelenen en uzun süredir ve bu süre sonunda fizyolojik termal kararlı durum doğrulanmadı. Bu nedenle değerler 600 s sonundaki yaklaşım sıcaklık artışlarıdır. Kararlı durum iddiası için daha uzun simülasyonlar ve önceden tanımlanmış bir $|\partial T/\partial t|$ yakınsama ölçütü gerekmektedir.

## 3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, 900-6000 MHz frekans aralığında insan oküler dokularının elektromanyetik ve termal yanıtını incelemek üzere birbirine bağlı iki hesaplama yaklaşımı kullanıldı. İlk aşamada kornea, aköz humor, lens, vitreus ve retina beş ardışık homojen tabaka olarak temsil edildi ve IT'IS Tissue Properties Database V5.0'dan alınan frekansa bağlı bağıl dielektrik geçirgenlik ve elektriksel iletkenlik değerleri kullanılarak tek yönlü üstel elektromanyetik zayıflama yaklaşımı kullanıldı. Bu aşamada sönüm katsayısı (α), elektrik alan genliğinin 1/e seviyesine karşılık gelen elektromanyetik nüfuz derinliği ($\delta_E$), her doku tabakasının merkezindeki elektrik alan genliği ve lokal SAR hesaplandı. Kaynak, 1.5W nominal izotropik güç ve 0.06 m kaynak-göz mesafesi ile tanımlanan eşdeğer serbest-uzay giriş koşulu olarak ele alındı. Buradaki 1.5 W değeri gerçek bir mobil cihazın tipik ortalama çıkış gücü, düzenleyici bir sınır veya "worst-case" cihaz maruziyeti olarak ileri sürülmemekte ve yaklaşımın elektromanyetik ve termal yanıt dinamiklerini karşılaştırmalı olarak incelemek üzere sabitlenen tanımlı bir kuramsal senaryo parametresi olarak kullanılmaktadır. Serbest uzaydan hesaplanan $E_0$ değeri, hava-kornea ara yüzündeki Fresnel yansıma ve iletim katsayıları uygulanmaksızın yaklaşımın kornea yüzeyindeki giriş elektrik alanı olarak hesaplandı. Bu nedenle sonuçların gerçek cihaz maruziyetine genellenebilmesi için kaynak gücü, anten geometrisi, polarizasyon, yakın alan yapısı, hava-doku ara yüzü iletimi ve cihaz-baş etkileşiminin ayrıca modellenmesi gerekmektedir.

İkinci aşamada aynı SAR profilleri iki farklı termal çerçevede değerlendirilmiştir. Birinci çerçevede ısı iletimi, kan perfüzyonu, metabolik ısı üretimi ve dış ortama ısı kaybının ihmal edildiği adyabatik yaklaşım kullanılmış ve RF kaynaklı enerjinin tamamen duyulur ısıya dönüştüğü varsayılmıştır. İkinci çerçevede ise termal iletim, retina için tanımlanan perfüzyon ve metabolik ısı üretimi ile konvektif sınır koşulunu içeren zamana bağlı 1B Pennes biyo-ısı transfer denklemi çözülmüştür. RF-ON ve RF-OFF çözümleri aynı başlangıç ve sınır koşullarıyla yürütülmüş ve RF kaynaklı sıcaklık artışı $\Delta T(z, t)=T_{ON}(z, t) - T_{OFF}(z, t)$ olarak tanımlandı. Böylece ortak başlangıç ve sınır koşullarının oluşturduğu RF dışı termal bileşenin etkisi fark alınarak azaltıldı. Başlangıç sıcaklığının $T(z, 0)=37°C$ olarak seçilmesi yaklaşımın başlangıç koşuludur. Bu fizyolojik termal denge sıcaklığının deneysel olarak doğrulandığı anlamına gelmemektedir. Pennes yaklaşımında kornea, aköz humor, lens ve vitreus için perfüzyon ve metabolik ısı üretimi sıfır kabul edildi ancak retina için $\omega_b=0.035$ $s^{-1}$ ve $Q_{met}=1000$ $W/m^3$ kullanılmıştır. $Q_{met}=1000$ $W/m^3$ değeri, Gokul ve ark. (2013) tarafından insan gözüne yönelik geçici ısı transferi yaklaşımında kullanılan literatür tabanlı bir yaklaşım parametresi olarak alındı. Dolayısıyla bu çalışmanın sonuçları doğrudan ölçülmüş bir insan retina metabolik ısı üretim sabiti veya bu çalışmada belirlenmiş deneysel bir değer olarak yorumlanmamalıdır. Buna karşılık $\omega_b=0.035$ $s^{-1}$ bu çalışmanın termal yaklaşımında kullanılan başka bir yaklaşım girdisidir (Gokul ve ark., 2013). Koroid ayrı bir 1B bölgesi olarak modellenmedi. Bu nedenle retina için tanımlanan perfüzyonun koroidal dolaşımı ayrıca temsil ettiği varsayılmadı. Aköz humorun doğal taşınımı ve kornea yüzeyindeki evaporatif ısı kaybı da çözülmedi. Bu nedenle Pennes sonuçları, gerçek gözdeki tüm vasküler ve sıvı hareketlerine ilişkin termal mekanizmaları temsil eden tam fizyolojik bir yaklaşım olarak değil, belirli varsayımlar altında oluşturulmuş bir referans yaklaşım olarak değerlendirilmelidir. Elektromanyetik hesaplamalar, incelenen yaklaşım koşullarında frekans arttıkça sönüm katsayısının genel olarak arttığını ve elektrik alan nüfuz derinliğinin azaldığını göstermiştir. Aköz humor için $\delta_E$, 900 MHz'de 19.23 mm'den 6000 MHz'de 5.14 mm'ye kadar küçülürken, lenste bu değer 66.08 mm'den 8.24 mm'ye kadar küçüldü. Bu değişim, frekans yükseldikçe alan genliğinin daha kısa bir mesafede zayıflama eğiliminin arttığını ve dolayısıyla elektromanyetik enerjinin ön oküler yapılarda daha belirgin biçimde soğurulabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte $\delta_E$ yalnızca homojen ortamda elektrik alan genliği için tanımlanan karakteristik bir derinliktir. Gerçek çok katmanlı gözde ara yüz yansımaları, hava-kornea ara yüzündeki iletim, eğrisel geometri ve kaynak alanının uzaysal yapısı bu davranışı değiştirebilir. Doku merkezi lokal SAR değerleri de frekans ve dokuya bağlı belirgin farklılık gösterdi. 6000 MHz'de kornea merkezindeki lokal SAR 63.625 W/kg, retina merkezindeki lokal SAR ise 0.0454 W/kg olarak hesaplandı ve bu iki değer arasında yaklaşık $1.40\times10^3$ kat fark bulundu. Lens merkezindeki lokal SAR 900 MHz'de 3.979 W/kg'dan 5500 MHz'de 9.151 W/kg'a yükselirken, 6000 MHz'de

8.718 W/kg olarak hesaplandı. Bu sonuçlar, elektromanyetik zayıflamanın (dokularda soğurulmanın) derin dokulara ulaşılan alanı önemli ölçüde azaltabildiğini göstermektedir. Ancak burada raporlanan değerlerin doku merkezi lokal SAR değerleri olduğu ve 10 g ortalamalı SAR olmadığı ve de gerçek bir telefon-göz geometrisinin dozimetri sonucu olmadığı için bu çalışmanın sonuçları doğrudan bir maruziyet uygunluk testi olarak kullanılmamalıdır.

Termal sonuçlar, lokal SAR ile sıcaklık artışının birebir eşdeğer olmadığını açık olarak gösterdi. 6000 MHz ve 600 s koşulunda adyabatik yaklaşımda kornea, aköz humor, lens, vitreus ve retina için sıcaklık artışları sırasıyla 10.560, 8.006, 1.669, 0.129 ve 0.007 °C olarak hesaplanırken, Pennes yaklaşımında maksimum ΔT değerleri sırasıyla 3.059, 3.061, 2.838, 1.934 ve 0.020 °C olarak hesaplandı. İki yaklaşım arasındaki farkın yönü tüm dokularda aynı değildir. Kornea ve aköz humor için Pennes sonuçlarının adyabatik değerlere göre daha düşük olması, termal iletim ve ön yüzeydeki konvektif ısı kaybının lokal RF ısınmasını sınırladığını düşündürmektedir. Buna karşılık lens, vitreus ve retina için Pennes sonuçlarının adyabatik değerlere göre daha yüksek olması, komşu ön segment dokularında oluşan RF kaynaklı ısının iletim yoluyla daha derin bölgelere taşınmasının bu dokuların sıcaklık artışına katkıda bulunabildiğini göstermektedir. Dolayısıyla iki yaklaşım arasındaki fark, yalnızca lokal ısı üretimi değil, ısının doku içinde ve dokular arasında yeniden dağılımı ile de ilişkilidir. Adyabatik ve Pennes yaklaşım çözümleri arasındaki farkın derinlik boyunca ayrıca nicel olarak analiz edilmesi, ısı iletiminin göreli katkısının daha ayrıntılı incelenmesini sağlayabilir. Ancak mevcut çalışma bu derinliği bağımsız bir çıktı olarak tanımlamadı. 600s sonunda Pennes yaklaşımıyla hesaplanan maksimum ΔT, korneada 900-6000 MHz arasında 1.653-3.059°C, aköz humorda 1.668-3.061 °C ve lenste 1,632-2,838 °C arasında değişmektedir. Vitreus sıcaklık artışı 900 MHz'de 1.429°C iken 6000 MHz'de 1.934°C'ye yükseldi. Ancak bu dokuda frekans bağımlılığı monoton olmamış ve yaklaşık 5000 MHz civarında 1.943 °C ile maksimum değere ulaşmıştır. Retina için ise 600s sonundaki ΔT, 0.035°C'den 0.020°C'ye kadar azaldı. Retina sonuçlarının düşük kalması, yaklaşımda elektromanyetik zayıflama (soğurulma) nedeniyle retina merkezine ulaşan alanın azalması ile retina için tanımlanan perfüzyonun birlikte etkisiyle uyumludur. Bu bulgular, sıcaklık yanıtının yalnızca lokal SAR büyüklüğüyle değil aynı zamanda doku ısıl iletkenliği, özgül ısı kapasitesi, komşu dokular arasındaki iletim, perfüzyon, metabolik ısı üretimi ve sınır koşullarının etkisiyle belirlendiğini göstermektedir. 6000 MHz'de maruziyet süresinin etkisi de belirgin olmuştur. Korneada 150, 300, 450 ve 600 s sonunda Pennes yaklaşımında hesaplanan maksimum ΔT sırasıyla 1.359, 2.101, 2.637 ve 3.059 °C olarak hesaplanırken lenste 1.136, 1.867, 2.407 ve 2.838 °C olarak hesaplanmıştır. Sıcaklık artışının süreyle birlikte yükselmesi, maruziyet süresinin termal yanıtın önemli bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte 600 s, çalışmada incelenen en uzun hesaplama süresidir ve bu sürenin sonunda

fizyolojik veya matematiksel termal kararlı duruma ulaşılamamıştır. Bu nedenle, 600 s değerleri kararlı durum sıcaklığı değil, 600 s sonundaki yaklaşım sıcaklık artışları olarak değerlendirilmelidir. Kararlı durum iddiası için daha uzun simülasyonlar ve önceden tanımlanmış bir $|\partial T/\partial t|$ yakınsama ölçütü gerekmektedir. Termal dengeye ulaşma süresi hakkında 600 s verisinin ötesinde sayısal bir zaman aralığı verilmesi mevcut yaklaşım tarafından desteklenmemektedir. Elde edilen elektromanyetik ve termal eğilimler, literatürdeki göz dozimetri çalışmalarının genel çerçevesiyle uyumludur. Ancak kullanılan yaklaşımlar ve maruziyet koşulları farklı olduğundan doğrudan sayısal eşdeğerlik kurulamaz. Hirata ve ark. (2000), 0.6-6 GHz aralığında anatomik insan gözü için FDTD tabanlı SAR ve Pennes biyotermal hesaplamaları gerçekleştirmiş ve SAR ile sıcaklık artışının frekans, polarizasyon ve göz boyutundan etkilendiğini rapor etmiştir. Hirata (2005) ise 900 MHz, 1.5 GHz ve 1.9 GHz'de yakın ve uzak alan maruziyetlerini karşılaştırarak kaynak koşullarının, polarizasyonun ve geliş açısının gözdeki SAR ve sıcaklık artışı açısından önemli olduğunu bildirmiştir. Bu sonuçlar, mevcut çalışmada kaynak geometrisinin idealize edilmesinin neden doğrudan gerçek cihaz dozimetri sonuçlarına dönüştürülemeyeceğini desteklemektedir. Aynı zamanda 1B yaklaşım ile ayrıntılı FDTD yaklaşımları arasındaki amaç farkını ortaya koymaktadır. Mevcut yaklaşım frekans ve doku özelliklerinin etkisini izlenebilir bir referans çerçevede incelemeye odaklanırken, FDTD modelleri kaynak-doku etkileşimini ve uzaysal alan dağılımını daha ayrıntılı temsil edebilir. Flyckt ve ark. (2007), 900, 1500 ve 1800 MHz'de dipol antenle maruziyeti yüksek çözünürlüklü, vaskülarize göz ve orbita modeli kullanarak incelemiş ve kaynak geometrisi ve vasküler yapıların termal yanıt üzerindeki rolünü daha ayrıntılı biçimde ele almıştır. Wessapan ve Rattanadecho (2013) ise 900 ve 1800 MHz için 2B heterojen göz modelinde elektromanyetik soğurma ile ısı transferini birlikte incelemiş ve sıcaklık dağılımının yalnızca SAR dağılımından doğrudan çıkarılamayacağını, termofiziksel özellikler, kan perfüzyonu, elektromanyetik nüfuz ve ısı transfer mekanizmalarının birlikte rol oynadığını göstermiştir. Bu bulgular, mevcut çalışmada adyabatik yaklaşım ile Pennes yaklaşımın sonuçları arasındaki farkın yorumlanmasıyla doğrudan ilişkilidir. Daha yüksek frekanslardaki güncel çalışmalar da model ayrıntılarının önemini göstermektedir. Foroughimehr ve ark. (2024), 20-100 GHz aralığında anatomik insan gözü için FDTD hesaplamalarında kirpik ve göz kapağı çevresinde elektromanyetik alan dağılımının homojen olmadığını göstermiştir. Saigre ve ark. (2024) gerçekçi 3B insan gözü termal modeli ve duyarlılık analizi kullanarak kan akımı ile çevresel koşulların oküler sıcaklık dağılımında önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. Kojima ve ark. (2024), 60 GHz maruziyetinde çevre sıcaklığı ve bağıl nemin tavşan gözündeki deneysel oküler yanıtla ilişkisini incelemiştir. Kojima ve ark. (2025) ise 28 GHz'de tavşan gözlerinde yüksek güç yoğunluklarına bağlı korneal yanıt ve hasar eşiklerini değerlendirmiştir. Bu çalışmaların frekansları, maruziyet düzeyleri, biyolojik yaklaşımları (modelleri) ve deneysel koşulları mevcut çalışmadan farklı

olduğundan, burada hesaplanan ΔT değerleri bu deneysel sonuçlarla doğrudan hasar eşiği karşılaştırması için kullanılmadı. Uluslararası dozimetri çerçevesi açısından da sonuçların kapsamı sınırlıdır. ICNIRP (2020) 6 GHz'e kadar lokal maruziyetlerde SAR'ı temel dozimetri büyüklüklerinden biri olarak kullanırken, 6 GHz'in üzerindeki lokal maruziyetler için soğurulan güç yoğunluğu yaklaşımına geçmektedir. Bu çalışmada üst frekans sınırı tam olarak 6000 MHz olduğundan hesaplamalar ≤6 GHz SAR çerçevesinde tutuldu ve >6 GHz için ayrı bir soğurulan güç yoğunluğu hesabı yapılmadı. Bununla birlikte 6000 MHz'de kullanılan doku merkezi lokal SAR değerleri, kılavuzlarda tanımlanan uzaysal ortalamalı uygunluk büyüklükleriyle eşdeğer değildir. Ayrıca ICNIRP'nin 2025 bilgi boşlukları bildirimi, oküler yapıların olumsuz etki eşikleri ve termal dozimetri konusunda halen önemli veri gereksinimleri bulunduğunu belirtmektedir. Hirata ve ark. (2026) da anatomik model, doku elektriksel özellikleri, dosimetrik büyüklük, uzaysal ortalama ve termal parametre seçimlerinin hesaplamalı RF dozimetride model değişkenliği ve belirsizliğe katkıda bulunduğunu vurgulamıştır. Modelin sayısal yakınsaması ile fiziksel belirsizliği birbirinden ayrılmalıdır. 6000 MHz ve 600 s koşulunda uzaysal ağın 5 μm'den 2.5 μm'ye inceltilmesiyle maksimum bağıl farkın %0.505, zaman adımının 0.50 s'den 0.25s'ye düşürülmesiyle %0.010 olduğu bulundu. Bu sonuçlar seçilen ayrıklaştırmanın test edilen hesaplama koşulunda sayısal olarak yeterli olduğunu desteklemektedir. Ancak deneysel doğrulama, anatomik doğrulama veya fizyolojik geçerlilik sağlamaz. Fiziksel belirsizliklerin başlıcaları gerçek anten geometrisinin ve yakın alan yapısının temsil edilmemesi, hava-kornea ara yüzünde Fresnel yansıma ve iletim katsayılarının uygulanmaması, doku ara yüzü yansımalarının ve çoklu iç yansımaların ihmal edilmesi, 1B eksensel geometrinin kullanılması, koroid ve ayrıntılı vasküler yapıların ayrı bölgeler olarak modellenmemesi, aköz humor taşınımının çözülmemesi, kornea yüzeyindeki evaporatif ısı kaybının ihmal edilmesi ve termofiziksel parametrelerin duyarlılık/belirsizlik analizinin kapsamlı şekilde yapılmamış olmasıdır. Özellikle doku ara yüzlerindeki yansıma ve iletim etkilerinin ihmal edilmesi, mevcut üstel zayıflama yaklaşımının temel sadeleştirmelerinden biridir. Çok katmanlı 1B bir transfer-matrix yöntemi, belirli geliş koşulları altında ara yüzlerdeki yansıma ve iletim katsayılarını yaklaşımında dahil edebilecek bir sonraki metodolojik adım olabilir. Bununla birlikte bu çalışmanın amacı, böyle bir ara yüz çözümlemesinden önce frekans-zayıflama-SAR-termal yanıt ilişkisini düşük boyutlu ve izlenebilir bir referans yaklaşım üzerinden ortaya koymaktır. Bu nedenle transfer-matrix yaklaşımının kullanılmamış olması, çalışmanın amaçlanan yaklaşım kapsamının bir parçası olarak değerlendirilmelidir. Ancak daha sonraki çalışmalarda bu etkinin nicel olarak değerlendirilmesi gereklidir. Sayısal yakınsama da yaklaşımın gerçek biyolojik sistemi doğru temsil ettiğinin kanıtı olarak yorumlanmamalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışma 900-6000 MHz aralığında idealize edilmiş bir RF giriş koşulu altında elektromanyetik zayıflama, doku merkezi lokal SAR ve geçici oküler sıcaklık yanıtı arasındaki ilişkiyi iki farklı termal yaklaşım üzerinden nicel olarak ortaya koymuştur. Hesaplamalar, frekans artışıyla elektromanyetik nüfuz derinliğinin genel olarak azalabildiğini, RF enerjisinin ön oküler dokularda daha belirgin soğurulabildiğini ve termal yanıtın lokal SAR'dan tek başına öngörülemeyeceğini göstermiştir. Adyabatik ve Pennes yaklaşım hesaplamalarının sonuçlarının karşılaştırılması, doku içi ısı iletimi ve tanımlanan biyotermal süreçlerin sıcaklığın dokular arasında yeniden dağılımını önemli ölçüde değiştirebildiğini ortaya koymuştur. Bu çıktılar, gerçek cihaz maruziyetinin veya klinik hasar riskinin doğrudan tahmini için değil; frekans ve maruziyet süresine bağlı eğilimlerin ön değerlendirilmesi, yaklaşım parametrelerinin duyarlılık analizlerinin planlanması, daha ayrıntılı 2B/3B elektromanyetik-termal modeller için başlangıç ve karşılaştırma çerçevesinin oluşturulması ve oküler RF dozimetri çalışmalarında hangi fiziksel parametrelerin ayrıntılandırılması gerektiğinin belirlenmesi amacıyla kullanılabilir. Özellikle gerçek anten geometrisi, hava-kornea ara yüzü iletimi, 3B anatomik yapı, koroidal dolaşım, aköz humor taşınımı, evaporatif ısı kaybı ve parametre belirsizliğinin sonraki modellerde ele alınması, mevcut referans yaklaşımın biyofiziksel kapsamının genişletilmesi açısından önemlidir.

## 4. SONUÇ

Bu çalışmada, 900-6000 MHz frekans aralığında idealize edilmiş bir RF-EMF giriş senaryosu altında insan oküler dokularının elektromanyetik zayıflama, lokal SAR ve geçici termal yanıtı, kornea, aköz humor, lens, vitreus ve retina olmak üzere beş bölgeden oluşan 1B analitik-nümerik yaklaşım kullanılarak incelendi. Frekansa bağlı doku elektriksel özelliklerinden elde edilen elektromanyetik zayıflama ve SAR profilleri, önce adyabatik yaklaşımda, ardından geçici 1B Pennes biyo-ısı transfer yaklaşımıyla değerlendirildi. Çalışmanın temel sonuçları şu şekilde özetlenebilir: Yaklaşım koşullarında (yaklaşım koşullarında) frekans arttıkça elektrik alan nüfuz derinliği genel olarak azalmış ve elektromanyetik alanın ön oküler dokularda daha kısa bir mesafede zayıflama eğilimi gösterdiği tespit edildi. Elektrik alan genliğinin ön oküler dokularda daha kısa bir mesafede zayıflama eğilimi gösterdiği hesaplandı. 6000 MHz'de kornea merkezindeki lokal SAR 63.625 W/kg, retina merkezindeki lokal SAR ise 0.0454 W/kg olarak hesaplandı. Bu fark, yaklaşım koşullarında ön oküler dokulardaki alan zayıflamasının derin dokulara ulaşan elektrik alan genliği üzerindeki etkisiyle uyumludur. 6000 MHz ve 600 s koşulunda Pennes yaklaşımıyla hesaplanan maksimum sıcaklık artışları kornea, aköz humor, lens, vitreus ve retina için sırasıyla 3.059, 3.061, 2.838, 1.934 ve 0.020 °C olarak hesaplandı. Bu sonuçlar, lokal SAR ile sıcaklık artışı arasında doğrudan birebir bir ilişkinin bulunmadığını ve termal yanıtın doku ısıl özellikleri, ısı iletimi, perfüzyon ve sınır koşullarının birlikte etkisiyle belirlendiğini göstermektedir. Adyabatik yaklaşım ile Pennes

yaklaşımı arasında özellikle ön ve derin oküler dokularda farklı sıcaklık yanıtları elde edildi. Bu farklılık, Pennes yaklaşımında ısı iletiminin yanı sıra tanımlanan sınır koşulları ve biyotermal terimlerin de sıcaklığın dokular arasında yeniden dağılımına katkıda bulunduğunu göstermektedir. 6000 MHz'de maruziyet süresinin 150 s'den 600 s'ye artırılması, kornea ve lens için maksimum Pennes sıcaklık artışının sırasıyla 1.359-3.059°C ve 1.136-2.838 °C aralıklarında yükselmesiyle sonuçlandı. Bununla birlikte 600 s sonunda termal kararlı duruma ulaşıldığı gösterilmedi. Ağ ve zaman adımı inceltme testlerinde sırasıyla %0.505 ve %0.010 maksimum bağıl fark elde edilmesi, seçilen ayrıklaştırmanın test edilen 6000 MHz ve 600 s koşulunda yeterli sayısal yakınsama sağladığını desteklemektedir. Bununla birlikte gerçek anten/cihaz geometrisi, hava-kornea ve doku ara yüzlerindeki yansıma ve iletim etkileri, ayrıntılı vasküler yapı, koroid, aköz humor taşınımı ve korneal evaporatif ısı kaybının modellenmemesi ile termofiziksel parametreler için kapsamlı duyarlılık/belirsizlik analizlerinin yapılmamış olması, sonuçların fizyolojik genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır.

Sonuç olarak, geliştirilen model (yaklaşım) gerçek bir mobil telefon maruziyetinin veya bireysel klinik hasar riskinin doğrudan tahmini için değil, frekans ve maruziyet süresinin elektromanyetik zayıflama, lokal SAR ve oküler termal yanıt üzerindeki etkilerini incelemek üzere hesaplama açısından yalın bir referans yaklaşım olarak değerlendirilmelidir. Yaklaşım, özellikle parametre taramaları, duyarlılık analizlerinin planlanması ve daha ayrıntılı 2B/3B elektromanyetik-termal modellerin geliştirilmesi için başlangıç çerçevesi sağlayabilir. Gelecek çalışmalarda gerçekçi anten geometrisi, 3B göz–baş anatomisi, ara yüz yansıma ve iletim etkileri, ayrıntılı vasküler yapı, aköz humor taşınımı, evaporatif ısı kaybı ve parametre belirsizliklerinin birlikte ele alınması, yaklaşımın fizyolojik gerçekçiliğini artırarak daha kapsamlı dozimetri ve termal değerlendirmeler için hesaplama çerçevesi sağlayabilir.

## KAYNAKLAR


Baumgartner, C., Hasgall, P. A., Di Gennaro, F., Neufeld, E., Lloyd, B., Gosselin, M. C., Payne, D., Klingenböck, A., & Kuster, N. (2025). IT'IS Database for thermal and electromagnetic parameters of biological tissues (Version 5.0). IT'IS Foundation.

Buccella, C., De Santis, V., & Feliziani, M. (2007). Prediction of temperature increase in human eyes due to RF sources. IEEE Transactions on Electromagnetic Compatibility, 49(4), 825–833.

Elder, J. A. (2003). Ocular effects of radiofrequency energy. Bioelectromagnetics, 24(S6), S148–S161.

Flyckt, V. M. M., Raaymakers, B. W., Kroeze, H., & Lagendijk, J. J. W. (2007). Calculation of SAR and temperature rise in a high-resolution vascularized model of the human eye and orbit when exposed to a dipole antenna at 900, 1500 and 1800 MHz. Physics in Medicine and Biology, 52(10), 2691–2701.

Foroughimehr, N., Vilagosh, Z., Yavari, A., & Wood, A. (2024). The influence of eyelashes on electric field distribution and absorbed power density in the cornea under millimeter-wave exposure. Bioelectromagnetics, 45, 375–386.

Gabriel, C., Gabriel, S., & Corthout, E. (1996). The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey. Physics in Medicine & Biology, 41(11), 2231–2249. Gokul, K. C., Gurung, D. B., & Adhikary, P. R. (2013). FEM approach for transient heat transfer in human eye. Applied Mathematics, 4(10), 30–36.

Hirata, A. (2005). Temperature increase in human eyes due to near-field and far-field exposures at 900 MHz, 1.5 GHz, and 1.9 GHz. IEEE Transactions on Electromagnetic Compatibility, 47(1), 68–76.

Hirata, A., Matsuyama, S. I., & Shiozawa, T. (2000). Temperature rises in the human eye exposed to EM waves in the frequency range 0.6–6 GHz. IEEE Transactions on Electromagnetic Compatibility, 42(4), 386–393.

Hirata, A., Kodera, S., Sasaki, K., Gomez-Tames, J., Laakso, I., Wood, A., Watanabe, S., & Foster, K. R. (2021). Human exposure to radiofrequency energy above 6 GHz: Review of computational dosimetry studies. Physics in Medicine & Biology, 66(8), 08TR01.

Hirata, A., Laakso, I., Apollonio, F., Kodera, S., Kubota, Y., Lan, J., Li, K., Liberti, M., Poljak, D., Sasaki, K., Zhadobov, M., & Diao, Y. (2026). Model variability in assessment of human exposure to radiofrequency fields. IEEE Journal of Microwaves, 6(2), 502–518.

International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. (2020). Guidelines for limiting exposure to electromagnetic fields (100 kHz to 300 GHz). Health Physics, 118(5), 483–524.

International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. (2025). Gaps in knowledge relevant to the ICNIRP guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic and electromagnetic fields (100 kHz to 300 GHz). Health Physics, 128(2), 190–202.

Kojima, M., Tasaki, T., Kamijo, T., Hada, A., Suzuki, Y., Ikehata, M., & Sasaki, H. (2024). Effects of high temperature and high humidity on the degree of ocular damage caused by 60 GHz millimeter wave exposure. Health Physics, 127(5), 557–564.

Kojima, M., Tasaki, T., Kamijo, T., Hada, A., Suzuki, Y., Kik, A., Ikehata, M., & Sasaki, H. (2025).Investigation of the ocular response and corneal damage threshold of exposure to 28 GHz quasi-millimeter wave exposure. Health Physics, 128(6), 487–496.

Ooi, E. H., & Ng, E. Y. K. (2011). Effects of natural convection within the anterior chamber on the ocular heat transfer. International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering, 27(3), 408–423.

Pennes, H. H. (1948). Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. Journal of Applied Physiology, 1(2), 93–122.

Saigre, T., Prud'homme, C., & Szopos, M. (2024). Model order reduction and sensitivity analysis for complex heat transfer simulations inside the human eyeball. International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering, 40(11), e3864.

Wangsa-Wirawan, N. D., & Linsenmeier, R. A. (2003). Retinal oxygen: Fundamental and clinical aspects. Archives of Ophthalmology, 121(4), 547–557.

Wainwright, P. R. (2007). Computational modelling of temperature rises in the eye in the near field of radiofrequency sources at 380, 900 and 1800 MHz. Physics in Medicine & Biology, 52(12), 3335–3350.

Wessapan, T., & Rattanadecho, P. (2013). Specific absorption rate and temperature increase in the human eye due to electromagnetic fields exposure at different frequencies. International Journal of Heat and Mass Transfer, 64, 426–435.

# BÖLÜM 11

## Gama Işınlamasına Maruz Bırakılan Organik Bileşiklerde EPR Bulguları ve Radikal Özelliklerinin Karşılaştırılması

***Kerem Sütçü***[1]

[1] Prof. Dr., Dicle University, Faculty of Education, Department of Science Diyarbakır/Turkey, ORCID: 0000-0002-5791-1492

## 1. GİRİŞ

Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) spektroskopisi, eşleşmemiş elektron içeren paramanyetik türlerin yapısal ve elektronik özelliklerinin incelenmesinde kullanılan son derece duyarlı bir spektroskopik yöntemdir [1-10]. Bu teknik, özellikle radyasyon etkisiyle oluşan serbest radikallerin tanımlanması, radikal merkezlerinin lokalizasyonu ve moleküler yapı içerisindeki spin dağılımlarının belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Organik ve biyolojik moleküllerde gama ışınları gibi yüksek enerjili radyasyonların etkisiyle oluşan paramanyetik merkezlerin karakterizasyonu, hem temel bilimler hem de biyomedikal araştırmalar açısından önemli bilgiler sunmaktadır. EPR yöntemi sayesinde radikallerin g faktörleri, aşırı ince yapı etkileşim sabitleri ve moleküler çevreleri ayrıntılı olarak belirlenebilmektedir.

Amino asitler, amino asit türevleri ve karboksilik asit fonksiyonel grubu içeren organik bileşikler, biyolojik sistemlerde önemli görevler üstlenmelerinin yanı sıra radyasyon kimyası alanında da yaygın olarak incelenmektedir. Özellikle gama ışınlarının bu tür moleküller üzerindeki etkisi sonucunda oluşan serbest radikallerin yapısal özelliklerinin belirlenmesi, radyasyonun moleküler düzeyde oluşturduğu hasar mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Radyasyonla indüklenen radikallerin kararlılığı, spin yoğunluğunun molekül üzerindeki dağılımı ve aşırı ince yapı parametreleri, moleküler yapı ve radikal merkezinin bulunduğu kimyasal çevre ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle EPR spektroskopisi, biyolojik ve kimyasal açıdan önemli organik bileşiklerin radyasyon sonrası davranışlarının ve radikal oluşum mekanizmalarının incelenmesinde güçlü bir analitik araç olarak kullanılmaktadır.

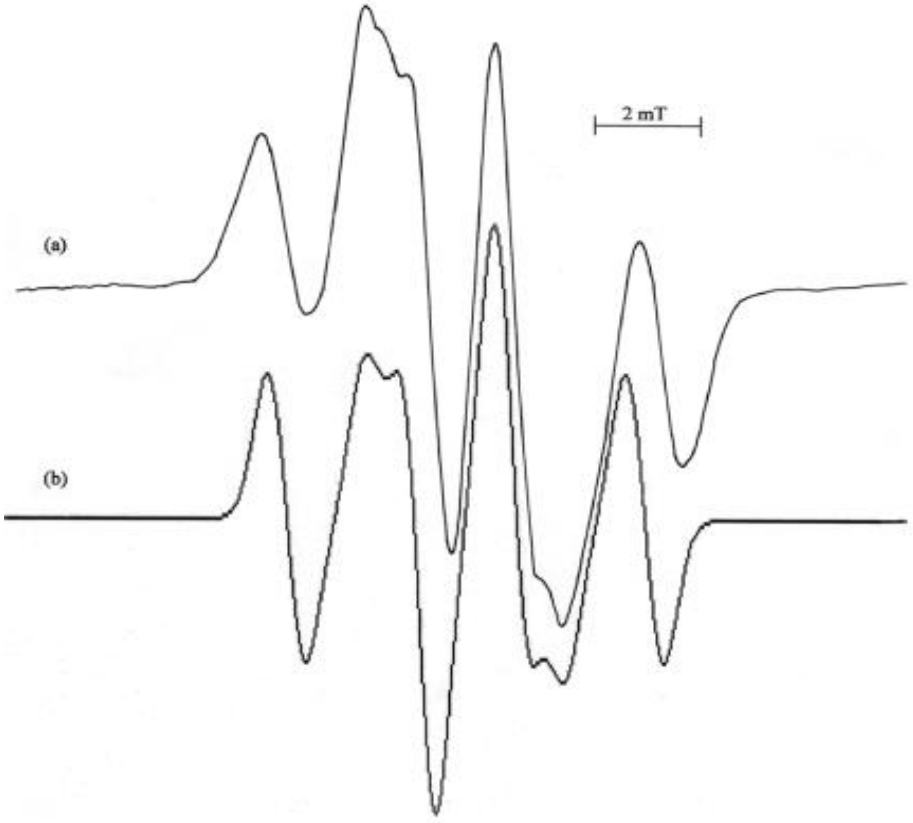
Bu çalışmada, daha önce çalışılmış gama ışınlarıyla ışınlanmış N-Asetil-L-Arjinin, 2,2-Dimetil Süksinik Asit, 2,3-Dimetil Süksinik Asit, N-Metil-L-Serin ve Asetilkolin İyodür örneklerinin EPR spektrumları karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. İlgili çalışmalarda elde edilen EPR spektrumları, g değerleri ve aşırı ince yapı etkileşim sabitleri birlikte ele alınarak radikal türlerinin özellikleri karşılaştırılmış ve yorumlanmıştır. Ayrıca elde edilen parametreler kullanılarak radyasyon sonucunda oluşan radikal yapıların elektronik özellikleri ve moleküler çevreleri yorumlanmıştır. Tüm örneklerde dörtlü spektrum yapılar gözlenmiş, bu durumun eşleşmemiş elektronun yaklaşık eşdeğer üç proton ile yaptığı aşırı ince yapı etkileşimlerinden kaynaklandığı belirlenmiştir. Çalışma, biyolojik ve organik moleküllerde radyasyon etkisiyle oluşan radikallerin yapısal karakterizasyonuna katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Ayrıca örneklerin biyolojik özellikleri ayrıntılı olarak incelenmiştir.

### N-Asetil-L-Arjinin

N-Asetil-L-arjinin, L-arjinin amino asidinin α-amino grubunun asetillenmesiyle oluşan bir amino asit türevidir ve moleküler formülü $C_8H_{16}N_4O_3$'tür. Yapısında bir karboksilik asit grubu, guanidino fonksiyonel grubu

ve asetillenmiş amino grubu bulunmaktadır. Asetilasyon, L-arjininin amino grubunun kimyasal özelliklerini değiştirerek molekülün yapısal ve reaktif özelliklerinin farklılaşmasına neden olur. N-Asetil-L-arjinin, L-arjinin metabolizmasıyla ilişkili bir bileşik olup biyokimyasal çalışmalarda arjinin türevlerinin özelliklerinin incelenmesinde kullanılmaktadır. L-arjinin ise protein sentezinin yanı sıra nitrik oksit, üre, poliaminler, kreatin ve diğer biyolojik olarak önemli bileşiklerin sentezinde rol alan çok yönlü bir amino asittir. Bu nedenle N-asetil-L-arjinin gibi arjinin türevlerinin incelenmesi, arjininin kimyasal modifikasyonlarının moleküler ve biyolojik özellikler üzerindeki etkilerinin anlaşılması açısından önem taşımaktadır.

Oda sıcaklığında gama ışınlarına maruz bırakılmış N-Asetil-L-arjinin toz örneğinin EPR spektrumu Şekil 1a'da gösterilmiştir. İlgili çalışmada elde edilen spektrumun, yoğunluk dağılımı 1:3:3:1 olan dört çizgiden oluştuğu bildirilmiştir. EPR sinyalinin $H_2C\dot{C}HNHCNHNH_2$ radikaline atfedildiği ve bu radikalin bir hidrojen atomunun kopması sonucu oluştuğunun düşünüldüğü belirtilmiştir. Eşlenmemiş elektron, iki eşdeğer metilen protonu ve α-karbon atomuna ve azot çekirdeğine doğrudan bağlı olan bir protonla etkileşir; ilgili çalışmada bu protonların yaklaşık olarak manyetik eşdeğer olduğu değerlendirilmiştir. N-Asetil-L-arjinin spektrumunun simülasyonu, $a\alpha = 1.80$ mT, $a\beta = 2.48$ mT ve $aN = 0.20$ mT aşırı ince yapı etkileşim sabitleri kullanılarak Şekil 1b'de gösterilmiştir. Çalışmada g faktörünün $2.0027 \pm 0.0005$ olduğu bildirilmiştir [11]. Ayrıca, çizgi genişliğinin ($\Delta H = 0.35$ mT) azot çekirdeklerinin aşırı ince yapı sabitinden ($a_N = 0.20$ mT) biraz daha büyük olduğu ve bu nedenle azot çekirdeklerine ait aşırı ince yapı bölünmesinin spektrumda gözlenmediği belirtilmiştir. Deneysel ve simüle edilmiş EPR spektrumları arasında iyi bir uyum olduğu rapor edilmiştir. Son olarak, çalışmada oluşan radikalin amin tipi bir radikal ile benzer özellik gösterdiği belirtilmiştir.




**Şekil 1.** (a) Gama ile ışınlanmış N-asetil-L-argininin EPR spektrumu (b) spektrumun simülasyonu.

### 2,2-Dimetil Süksinik Asit

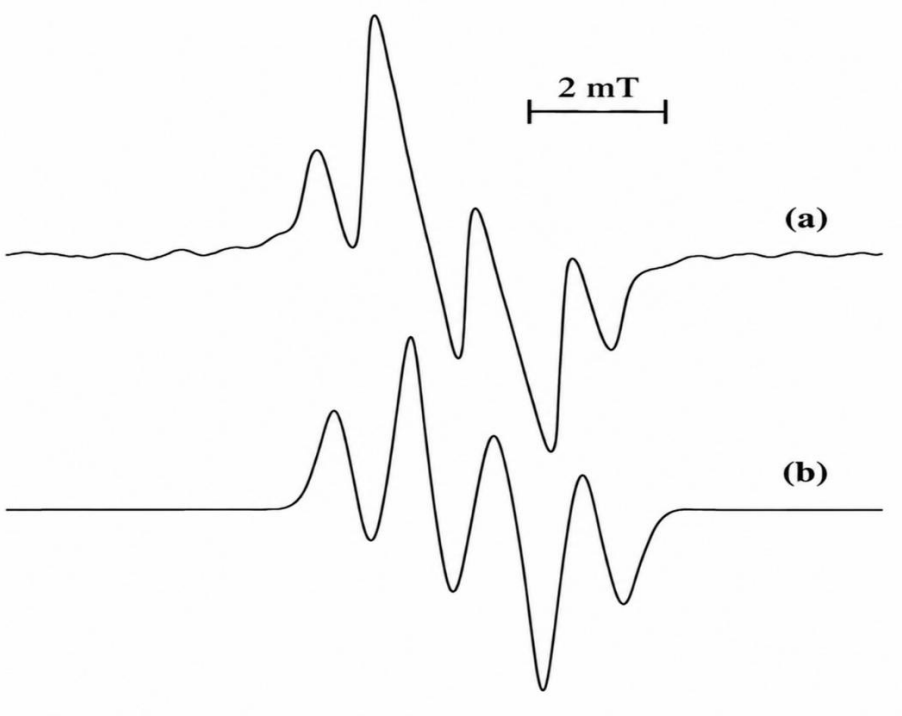
2,2-Dimetil süksinik asit, süksinik asidin dallanmış yapılı bir türevi olup moleküler formülü $C_6H_{10}O_4$'tür. Molekül yapısında iki karboksil grubu ve aynı karbon atomuna bağlı iki metil grubu bulunur. Bu yapısal modifikasyon bileşiğin sterik özelliklerini değiştirerek kimyasal davranışını etkiler. Genellikle beyaz kristal katı formda bulunan bu bileşik polar çözücülerde çözünürlük gösterebilir ve organik sentez reaksiyonlarında ara madde olarak kullanılmaktadır. Karboksilik asit grupları nedeniyle esterleşme, amidleşme ve dekarboksilasyon reaksiyonlarına katılabilir. Biyolojik açıdan doğal metabolik süreçlerde yaygın olarak bulunan bir bileşik olmamakla birlikte biyokimyasal model çalışmalarında, enzim-substrat etkileşimlerinin incelenmesinde ve farmasötik ara ürün sentezlerinde kullanılmaktadır. Ayrıca polimer kimyası ve biyouyumlu materyal geliştirme çalışmalarında potansiyel öneme sahiptir.

Şekil 2'de gösterilen gama ışınlarına maruz bırakılmış 2,2-dimetil süksinik asit tek kristalinin EPR spektrumu, 1.1 mT ve 0.77 mT aralıklı 1:3:3:1 yoğunluk

dağılımı göstermektedir. Bu EPR spektrumu, $B_0$ // a ekseni boyunca elde edilmiştir. Bir α-protonunun eşleşmemiş elektronu ile iki β-metil protonunun yaklaşık olarak eşit manyetik etkiye sahip aşırı ince yapı etkileşimi, 1:3:3:1 yoğunluk dağılımını göstermektedir. Bu etkileşimler temelinde radikal yapısının $\dot{C}HCH_2$ olduğu ileri sürülmüştür. İlgili çalışmada, site bölünmesinin gözlenmediği ve bu nedenle kristalin birim hücresindeki moleküllerin manyetik açıdan eşdeğer olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, α-protonuna ait aşırı ince yapı etkileşiminin anizotropik olduğu ve ortalama değerinin a = 2.44 mT olduğu rapor edilmiştir. İlgili çalışmada, metil protonlarına ait aşırı ince yapı ayrılmasının hafif anizotropik olduğu ve aşırı ince yapı sabitinin a = 0.82 mT olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, radikale ait g değerinin anizotropik olduğu ve ortalama g değerinin g = 1.9971 olduğu rapor edilmiştir [12]. g(θ) ve A(θ) tensörlerinin açısal değişimleri, a, b ve c eksenleri boyunca gerçekleştirilen deneysel açısal değişimlerden hesaplanmıştır. Tablo 1'de, eşlenmemiş elektrona sahip bir α-protonuna ait g tensörünün esas eksen değerleri ve yön kosinüsleri ile aşırı ince yapı etkileşim sabitleri verilmiştir.

**Tablo 1.** $\dot{C}HCH_2$ Radikalinin EPR Parametreleri $\Delta g = \pm 0.0005$.

| Esas Eksen Değerleri(A mT) | | Yön Kosinüsleri | | |
|---|---|---|---|---|
| $A_{CH}$ | $A_{XX}$= 3.19 ± 0.1 | 0.9619 | 0.2685 | -0.0573 |
| | Ayy = 2.19 ± 0.1 | - 0.0730 | 0.4512 | 0.8894 |
| | Azz = 1.95 ± 0.1 | 0.2646 | - 0.8511 | 0.4535 |
| | $a_{ort}$ = 2.44 ± 0.1 | | | |
| $A_{CH2}$ | $a_{ort}$ = 0.82 | | | |
| | $g_{xx}$ = 2.0000 | 0.7560 | 0.1426 | - 0.6387 |
| | $g_{yy}$ = 1.9963 | - 0.0820 | 0.9892 | 0.1164 |
| | $g_{zz}$ = 1.9949 | 0.6485 | - 0.0316 | 0.7605 |
| | $g_{ort}$ = 1.9971 | | | |



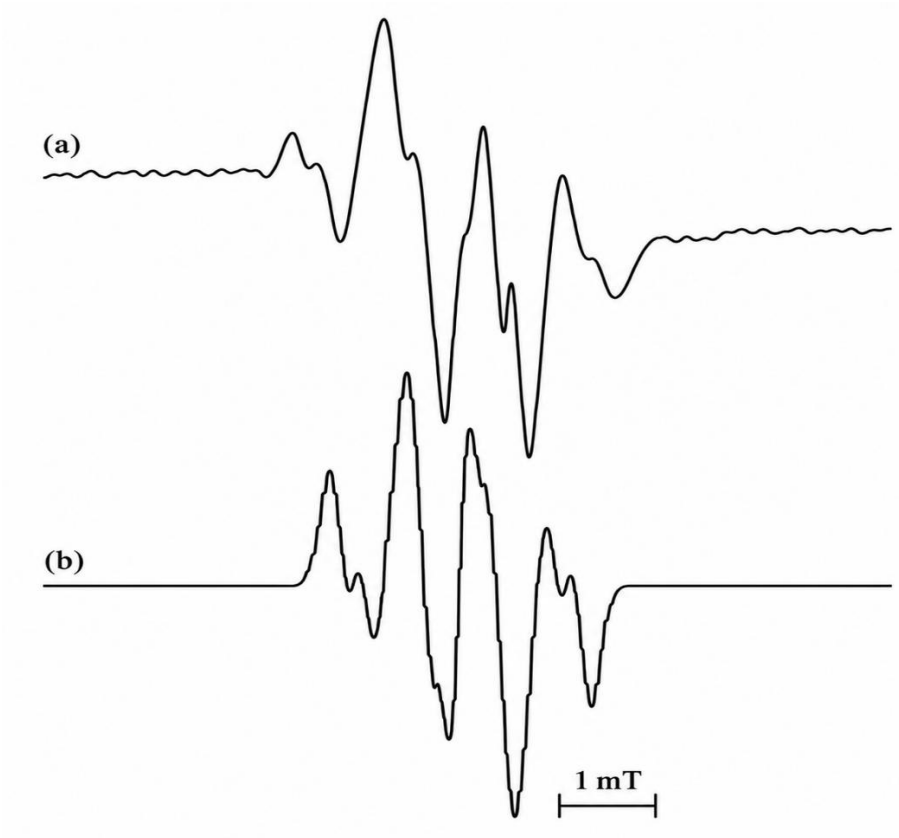

**Şekil 2.** (a) Gama ile ışınlanmış 2,2-dimetil süksinik asitin EPR spektrumu (b) spektrumun simülasyonu

### 2,3-Dimetil Süksinik Asit

2,3-Dimetil süksinik asit, süksinik asidin izomerik dimetil türevlerinden biri olup moleküler formülü $C_6H_{10}O_4$ şeklindedir. Molekül yapısında komşu karbon atomlarına bağlı iki metil grubu ve iki karboksilik asit fonksiyonel grubu yer almaktadır. Stereoizomerik formlar oluşturabilmesi nedeniyle organik kimyada önemli bir araştırma bileşiğidir. Fiziksel olarak kristal yapıda bulunan bu bileşik suda ve bazı polar çözücülerde çözünürlük gösterebilir. Kimyasal olarak esterleşme, kondenzasyon ve çeşitli organik dönüşüm reaksiyonlarında kullanılmaktadır. Biyolojik sistemlerde doğrudan yaygın bir metabolit olmamakla birlikte biyokimyasal sentez çalışmalarında, ilaç öncülü üretiminde ve metabolik analog araştırmalarında değerlendirilmektedir. Ayrıca kiral bileşik sentezi ve stereokimyasal analizlerde referans bileşik olarak kullanılabilmektedir.

Gama ışınlarıyla ışınlanmış 2,3-dimetil süksinik asidin EPR spektrumu Şekil 3a'da gösterilmiştir. İlgili çalışmada, spektrumun 1:3:3:1 yoğunluk dağılımına sahip dört ana çizgiden oluştuğu bildirilmiştir. Bu spektrum, eşleşmemiş elektronun iki metil grubundaki yaklaşık üç eşdeğer proton ve bir OH grubu

protonu ile aşırı ince yapı etkileşimlerini gösterir. İlgili çalışmada paramanyetik merkezin HOOCCH($CH_3$)–Ċ($CH_3$)COOH radikaline atfedilebileceği değerlendirilmiştir. Ana dört çizgiyi çevreleyen yan çizgiler çok zayıf çizgilerdir ve ilgili çalışmada bunların karboksilik asit protonunun spin-flip geçişlerinden kaynaklandığı belirtilmiştir. Çalışmada simülasyon yoluyla elde edilen aşırı ince yapı etkileşim sabitleri $a^1CH_3 = a^2CH_3 = 2.1$ mT, $a^3CH_3 = 1.6$ mT ve aOH = 0.72 mT olarak verilmiştir. Ölçülen g faktörünün 2.0038 olduğu rapor edilmiştir [13].



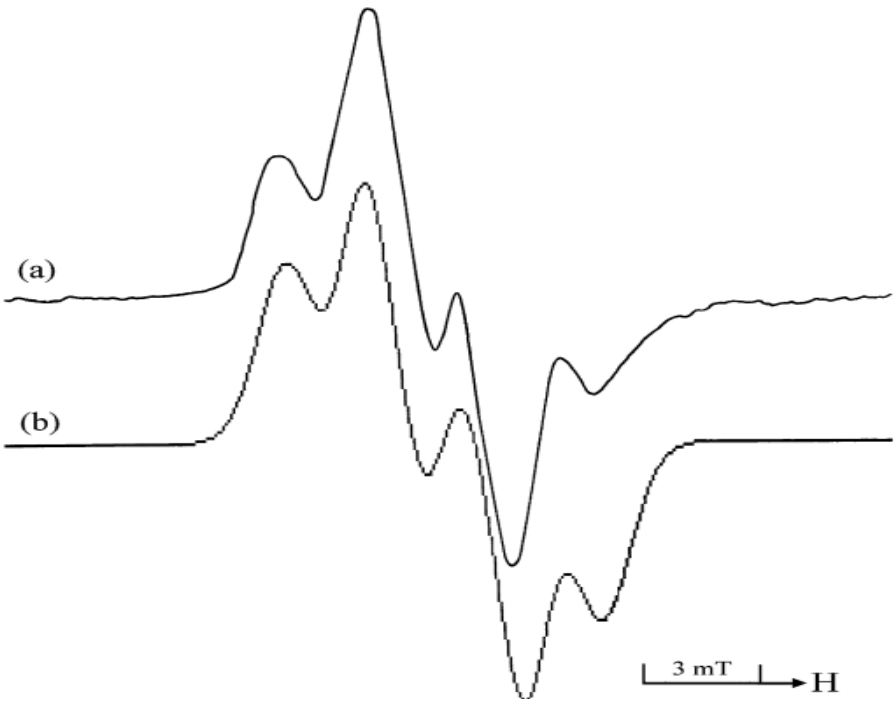

**Şekil 3**. (a) Gama ile ışınlanmış 2,3-dimetil süksinik asitin EPR spektrumu (b) spektrumun simülasyonu

**N-Metil-L-Serin**

N-Metil-L-serin, serin amino asidinin amino grubuna bir metil grubunun bağlanmasıyla oluşan metillenmiş amino asit türevidir ve moleküler formülü $C_4H_9NO_3$'tür. Yapısında hidroksimetil grubu, karboksilik asit grubu ve sekonder amin fonksiyonel grubu bulunmaktadır. Bu bileşik genellikle beyaz kristal veya toz formunda bulunur ve suda çözünürlük gösterebilir. Kimyasal modifikasyon sonucu serinin hidrojen bağlanma kapasitesi ve biyokimyasal etkileşim özellikleri değişebilmektedir. Biyolojik açıdan amino asit metabolizması, protein modifikasyonu ve biyosentetik yolakların incelenmesinde önemli bir model bileşiktir. Bazı doğal ürünlerin yapısında yer alabilmekte ve farmakolojik aktif

moleküllerin sentezinde ara bileşik olarak kullanılabilmektedir. Ayrıca enzimatik metilasyon mekanizmalarının araştırılmasında da önem taşımaktadır.

Oda sıcaklığında gama ışınlarıyla ışınlanmış N-Metil-L-serin toz kristalinin EPR spektrumu Şekil 4a'da gösterilmiştir. İlgili çalışmada, bu bileşiğe ait spektrumun yaklaşık 1:3:3:1 yoğunluk dağılımına sahip olduğu ve $HOCH_2\dot{C}HCOOH$ radikaline atfedilebileceği bildirilmiştir. Çalışmada, bu radikal yapısının eşleşmemiş elektronun α-protonu ve iki β-protonu ile etkileşimi temelinde değerlendirildiği belirtilmiştir. Protonların aşırı ince yapı sabitleri $a\alpha$ = 1.83 mT, $a\beta(1)$ = 2.40 mT ve $a\beta(2)$ = 1.83 mT olarak verilmiştir. Ayrıca, ilgili çalışmada protonların manyetik olarak eşdeğer olduğu belirtilmiştir. Bu radikale ait g değerinin g = 2.0039 ± 0.0005 olduğu rapor edilmiştir [14]. Söz konusu aşırı ince yapı parametreleri kullanılarak elde edilen simüle edilmiş spektrum Şekil 4b'de gösterilmiş ve simülasyon sonucunun deneysel spektrum ile uyumlu olduğu bildirilmiştir. Son olarak, çalışmada $HOCH_2\dot{C}HCOOH$ radikalinin N-Metil-L-serinin merkezi karbon atomundan $NHCH_3$ grubunun kopması sonucunda oluştuğu değerlendirilmiştir.




**Şekil 4**. (a) Gama ile ışınlanmış N-Metil-L-serin toz kristalinin EPR spektrumu (b) spektrumun simülasyonu

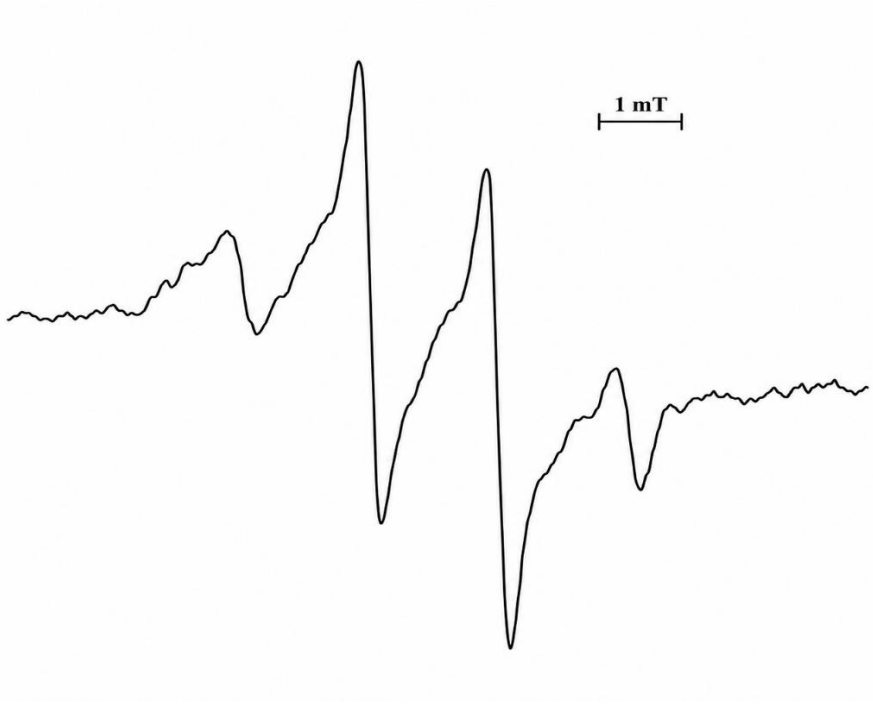
**Asetilkolin İyodür**

Asetilkolin iyodür, nörotransmitter olan asetilkolinin iyodür tuzu formudur ve moleküler formülü $C_7H_{16}INO_2$ şeklindedir. Yapısında kuaterner amonyum grubu, ester bağı ve iyodür anyonu bulunmaktadır. Higroskopik özellik gösterebilen bu bileşik genellikle beyaz kristal katı formundadır ve suda yüksek çözünürlüğe sahiptir. Kimyasal olarak ester bağı nedeniyle hidroliz reaksiyonlarına duyarlıdır ve özellikle asetilkolinesteraz enzimi ile hızlı şekilde parçalanabilir. Biyolojik açıdan asetilkolin, merkezi ve periferik sinir sisteminde sinaptik iletimin temel nörotransmitterlerinden biridir. Kas kasılması, öğrenme, hafıza, dikkat mekanizmaları ve otonom sinir sistemi fonksiyonlarında kritik rol oynar. Asetilkolin iyodür, nörofarmakoloji, reseptör bağlanma çalışmaları ve kolinerjik sistem araştırmalarında deneysel amaçlarla yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle Kolinerjik sistem ve Asetilkolinesteraz araştırmalarında önemli bir referans bileşiktir.

Asetilkolin iyodürün EPR spektrumu, Şekil 5'te görüldüğü gibi 1.7 mT çizgi aralığına sahip ve şiddet dağılımı 1:3:3:1 olan dörtlü bir yapı göstermektedir. İlgili çalışmada, tek kristal örneğin kristalografik eksenleri etrafında manyetik alan altında döndürülmesiyle tüm yönelimlerde aynı spektrumun elde edildiği ve toz kristal spektrumunun da Şekil 5'te gösterilen spektrumla aynı olduğu bildirilmiştir. Spektrumun $CH_3\dot{C}O–O^-$ radikaline atfedildiği belirtilmiştir. Ayrıca, herhangi bir site bölünmesinin gözlenmemesi nedeniyle birim hücrede bulunan sekiz molekülün manyetik olarak eşdeğer olduğu değerlendirilmiştir. İlgili çalışmada, eşleşmemiş elektron ile $CH_3$ protonları arasındaki aşırı ince yapı etkileşim sabiti 1.7 mT olarak rapor edilmiştir [15]. $CH_3\dot{C}O–O^-$ radikaline ait g tensörünün hafif anizotropik olduğu ve ortalama g değerinin 2.0044 olduğu bildirilmiştir. g tensörünün esas eksen değerleri ve yön kosinüslerinin Tablo 2'de verildiği belirtilmiştir.

**Tablo 2.** Gama ile ışınlanmış $CH_3\dot{C}O\text{-}O-$ Radikalinin g tensörünün esas eksen değerleri ($\Delta g = \pm 0.0005$).

| **Esas Eksen Değerleri** | **Yön Kosinüsleri** | | |
|---|---|---|---|
| 2.0060 | -0.1320 | 0.0910 | -0.9870 |
| 2.0045 | -0.3736 | -0.9269 | -0.0354 |
| 2.0029 | -0.9181 | 0.3640 | 0.1564 |
| $g_{ort} = 2.044$ | | | |




**Şekil** 5. (a) Gama ile ışınlanmış Asetilkolin iyodürün EPR spektrumu (b) spektrumun simülasyonu

## SONUÇLAR

### Radikallerin Dörtlü EPR Spektrumu Vermesinin Nedeni

İncelenen örneklerde dörtlü (quartet) EPR spektrumlarının ortaya çıkmasının temel nedeni, eşleşmemiş elektronun proton çekirdekleriyle aşırı ince yapı etkileşimine girmesidir. Üç eşdeğer veya yaklaşık eşdeğer protonla etkileşim durumunda dört EPR çizgisi oluşmakta ve bu çizgiler teorik olarak 1:3:3:1 şiddet dağılımı göstermektedir.

EPR spektroskopisinde n tane eşdeğer çekirdek için çizgi sayısı 2nI+1 bağıntısıyla hesaplanır. Protonlar için I = 1/2 olduğunda, üç eşdeğer protonun eşleşmemiş elektronla etkileşimi sonucunda dört çizgi oluşur ve teorik şiddet dağılımı 1:3:3:1 şeklindedir. Bununla birlikte, incelenen bileşiklerde bu dörtlü yapıya katkıda bulunan protonların türü ve eşdeğerlik derecesi moleküler yapıya bağlı olarak farklılık göstermektedir.

İncelenen örnekler açısından bu durum aşağıdaki şekilde açıklanabilir:

**N-Asetil-L-Arjinin:** Eşleşmemiş elektronun bir α-protonu ve iki eşdeğer β-metilen protonu ile etkileşimi sonucunda dört çizgili ve 1:3:3:1 şiddet dağılımına sahip spektrum oluşmaktadır.

**2,2-Dimetil Süksinik Asit:** Bu bileşikte dörtlü yapı, kristalin belirli bir yöneliminde, özellikle $B_0 \parallel a$ ekseni boyunca, eşleşmemiş elektronun bir α-protonu ve iki β-metil protonu ile etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu protonların yaklaşık eşdeğer etkileşimleri 1:3:3:1 şiddet dağılımının oluşmasına katkıda bulunmaktadır.

**2,3-Dimetil Süksinik Asit:** Bu bileşikte dörtlü spektral yapı, eşleşmemiş elektronun metil gruplarındaki protonlarla yaptığı aşırı ince yapı etkileşimleriyle ilişkilidir. Literatürde verilen aşırı ince yapı sabitleri dikkate alındığında, bu protonların tümünün tamamen eşdeğer olmadığı, ancak spektrumun ana çizgilerinin dörtlü bir yapı oluşturduğu görülmektedir.

**N-Metil-L-Serin:** Dörtlü spektrum, eşleşmemiş elektronun bir α-protonu ve iki β-protonu ile etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu etkileşimler sonucunda spektrum yaklaşık 1:3:3:1 şiddet dağılımı göstermektedir.

**Asetilkolin İyodür:** Bu örnekte dörtlü yapı, eşleşmemiş elektronun $CH_3$ grubunun üç protonu ile etkileşmesinden kaynaklanmaktadır. Üç protonun eşdeğer olması nedeniyle 1:3:3:1 şiddet dağılımına sahip dört çizgili spektrum oluşmaktadır.

**Örneklerin g Değerlerinin Karşılaştırılması ve Yorumlanması**

İncelenen gama ile ışınlanmış amino asit türevleri ve süksinik asit türevlerinin g değerleri, serbest elektronun g değeri ($g_e \approx 2.0023$) civarında yoğunlaşmakta olup, radikallerin kimyasal yapılarına bağlı olarak karakteristik farklılıklar göstermektedir (Tablo 3).

**Tablo 3.** İncelenen Bileşiklerin EPR Parametreleri

| **Örnek Adı** | **Oluşan Radikal** | **g Değeri** | **a Değerleri (mT)** |
|---|---|---|---|
| N-Asetil-L-Arjinin | $CH_2\dot{C}HNHCNHNH_2$ | 2.0027 | $a_\alpha$=1.80; $a_\beta$=2.48; $a_N$=0.20 |
| 2,2 Dimetil Süksünik Asit | $\dot{C}HCH_2$ | 1.9971 (ortalama) | $a_\alpha$=1.1; $a_\beta$=0.77 |
| 2,3 Dimetil Süksünik Asit | $HOOCCH(CH_3)_2\dot{C}COOH$ | 2.0038 | $a^1_{CH3}$= $a^2_{CH3=}$ 2.1; $a^3_{CH3}$=1.6; $a_{OH}$=0.72 |
| N-Metil-L-Serin | $HOCH_2\dot{C}HCOOH$ | 2.0039 | $a_\alpha$=1.83; $a_\beta^{(1)}$=2.40; $a_\beta^{(2)}$=1.83 |
| Asetilkolin İyodür | $CH_3\dot{C}O^{\cdot}O-$ | 2.0044 (ortalama) | $a_{CH3}$=1.7 |

**Karşılaştırmalı Yorum**

1. **Radikal Karakterizasyonu ve Elektronik Çevre:** İncelenen örneklerin çoğunda g değerlerinin 2.0023 ile 2.0044 arasında değişmesi, radyasyon sonucu oluşan hasar merkezlerinin büyük ölçüde karbon merkezli $\pi$-elektron radikalleri olduğunu doğrulamaktadır. Bu değerlerin serbest elektron g değerine yakınlığı, eşleşmemiş elektronun büyük oranda karbon atomu üzerindeki $2p\pi$ orbitalinde lokalize olduğunu göstermektedir.
2. **Oksijen Etkisi ve g Kayması:** Asetilkolin iyodür ($g$=2.0044) örneğinde gözlemlenen nispeten yüksek g değeri, radikal merkezindeki eşleşmemiş elektronun sadece karbon üzerinde değil, aynı zamanda oksijen atomları üzerinde de delokalize olmasından kaynaklanmaktadır. Oksijenin varlığı, spin-yörünge etkileşimini artırarak simetriyi düşürmekte ve g değerinin serbest elektron değerinden pozitif yönde sapmasına neden olmaktadır.
3. **Anizotropi ve Kristal Yapı:** 2,2 Dimetil Süksünik Asit'in tek kristal ölçümlerinde g değerinin belirgin bir anizotropi sergilediği görülmektedir ($g_a$,$g_b$,$g_c$ değerleri farklıdır). Kristalin manyetik alan içindeki yönelimine bağlı olarak değişen bu değerlerin ortalaması (1.9971), toz numunedeki değerden (2.0001) bir miktar düşüktür; bu durum kristal kafes yapısının ve moleküler yönelimin spin Hamiltonian parametreleri üzerindeki doğrudan etkisini yansıtmaktadır.
4. **Kararlılık:** Tüm örneklerde hesaplanan bu g değerlerinin aylar süren ölçümlerde sabit kalması, radyasyonla indüklenen bu paramanyetik merkezlerin oda sıcaklığında oldukça kararlı bir yapı sergilediğini ve biyolojik sistemlerdeki benzer radikalleri modellemek için uygun olduklarını göstermektedir.

**Örneklerin a Değerlerinin Karşılaştırılması ve Yorumlanması**

İncelenen gama ile ışınlanmış örneklerin aşırı ince yapı etkileşim sabitleri ($a$ değerleri), eşleşmemiş elektronun yerel çevresi, moleküler konformasyonu ve spin delokalizasyonu hakkında kritik yapısal bilgiler sunmaktadır.

**Değerlendirme ve Karşılaştırmalı Yorum**

**1. Proton Etkileşimlerinin Doğası ve Spin Yoğunluğu:** İncelenen tüm örneklerde *a* değerlerinin 1.5 – 2.5 mT aralığında yoğunlaşması, bu radikallerin tipik $\pi$-merkezli alkil radikalleri olduğunu düşündürmektedir. N-Asetil-L-Arjinin ve N-Metil-L-Serin gibi amino asit türevlerinde gözlemlenen $a_\alpha$ değerleri (yaklaşık 1,8 mT), spin yoğunluğunun büyük oranda $\alpha$-karbonu üzerindeki $2p\pi$ orbitalinde lokalize olduğunu göstermektedir.

**2. β-Aşırı İnce Yapı Etkileşimi ve Konformasyonel Analiz:** β-proton etkileşim sabitleri ($a_\beta$), radikal merkezindeki orbitalin yönelimi ve moleküler konformasyon hakkında önemli bilgiler verir.

- N-Metil-L-Serin örneğinde iki farklı $a_\beta$ değerinin (2.40 ve 1.83 mT) gözlenmesi, metilen protonlarının farklı aşırı ince yapı etkileşimlerine sahip olduğunu ve farklı dihedral açılarla ilişkili olabileceğini gösterir.
- Buna karşın Asetilkolin İyodür'de metil grubunun hızlı rotasyonu nedeniyle protonlar eşdeğer hale gelmiş ve tek bir ortalama *a* değeri (1.7 mT) ölçülmüştür.

**3. Süksünik Asit Türevlerinde Farklılaşma:** 2,2 Dimetil Süksünik Asit'te $\alpha$-proton etkileşimi (1.1 mT), β-etkileşiminden (0.77 mT) daha baskındır. Ancak 2,3 Dimetil Süksünik Asit'te etkileşim doğrudan metil grupları üzerinden gerçekleşmekte ve spektrumda karboksilik hidrojenin spin-flip geçişlerinden kaynaklanan zayıf uydu çizgileri gözlemlenmektedir. Bu durum, radikal merkezinin molekül üzerindeki farklı konumunu teyit etmektedir.

**4. Azot Etkileşimi ve Çizgi Genişliği:** N-Asetil-L-Arjinin'de $a_N$ değerleri (0.20 mT) oldukça küçüktür. Bu değerin deneysel spektrumda genellikle net bir yarılma oluşturmamasının nedeni, etkileşim sabitinin spektral çizgi genişliğinden ($\Delta H$) daha küçük olmasıdır; bu durum ancak bilgisayar destekli simülasyonlar kullanılarak ayırt edilebilmektedir.

Sonuç olarak, *a* değerlerindeki bu varyasyonlar, radyasyon hasarının molekül üzerindeki spesifik konumunu (H-kopması veya grup ayrılması) ve oluşan radikalin uzaysal geometrisini karakterize etmeye yönelik önemli bilgiler sunmaktadır.

**SONUÇ**

Gama ışınlamasına maruz bırakılmış N-Asetil-L-Arjinin, 2,2-Dimetil Süksinik Asit, 2,3-Dimetil Süksinik Asit, N-Metil-L-Serin ve Asetilkolin İyodür örneklerine ilişkin EPR bulgularının karşılaştırılması, bu bileşiklerde radyasyon etkisiyle oluşan paramanyetik merkezlerin yapısal özellikleri hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. İncelenen örneklerde gözlenen dörtlü spektrum yapılarının, eşleşmemiş elektronun eşdeğer veya yaklaşık eşdeğer proton çekirdekleriyle

yaptığı aşırı ince yapı etkileşimleriyle ilişkili olduğu görülmektedir. Spektrumların 1:3:3:1 şiddet dağılımı göstermesi, proton–eşleşmemiş elektron etkileşimlerinin dörtlü spektral yapı oluşumundaki temel rolünü ortaya koymaktadır.

Gama ışınlamasına maruz bırakılan örneklerde literatürde bildirilen g faktörlerinin serbest elektronun g değerine oldukça yakın olması, oluşan radikallerin büyük ölçüde karbon merkezli yapılar ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte oksijen atomu içeren yapılarda spin yoğunluğunun heteroatomlar üzerine delokalizasyonu nedeniyle g değerlerinde pozitif yönde sapmalar gözlenmiştir. Özellikle Asetilkolin İyodür örneğinde rapor edilen nispeten yüksek g değeri, oksijen içeren radikal merkezinin spin-yörünge etkileşimi üzerindeki etkisiyle ilişkilendirilebilir. Ayrıca tek kristal ölçümlerinde gözlenen anizotropik davranışlar, moleküler yönelimin ve kristal kafes yapısının g tensörü ve aşırı ince yapı etkileşim parametreleri üzerindeki etkisini ortaya koymuştur.

Aşırı ince yapı sabitlerinin değerlendirilmesi sonucunda, spin yoğunluğunun molekül içerisindeki dağılımı ve radikal merkezlerinin konumları hakkında önemli bilgiler ortaya konmuştur. Amino asit türevlerinde α ve β protonlarıyla olan etkileşimler belirgin şekilde gözlenirken, bazı örneklerde protonların manyetik eşdeğer olmamaları konformasyonel farklılıkları ortaya koymuştur. Ayrıca küçük azot etkileşimlerinin ancak spektral simülasyonlar yardımıyla ayırt edilebildiği görülmüştür. Literatürde bildirilen deneysel spektrumlar ile simülasyon sonuçları arasındaki yüksek uyum, önerilen radikal modellerinin doğruluğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak, EPR spektroskopisinin gama ışınlarıyla oluşturulan serbest radikallerin yapısal analizinde oldukça etkili bir yöntem olduğu ortaya konulmuştur. İncelenen literatür bulguları, radyasyon kimyası, biyofizik ve biyomoleküler yapı araştırmaları açısından önemli katkılar sunmakta olup, biyolojik sistemlerde radyasyon etkisiyle oluşan paramanyetik merkezlerin anlaşılmasına ışık tutmaktadır. Ayrıca burada değerlendirilen çalışmalar, amino asit türevleri ve organik asit yapılarında radyasyon kaynaklı radikal oluşum mekanizmalarının açıklanmasına yönelik önemli bilimsel veriler sağlamaktadır.

## KAYNAKLAR


[1] Aydın, M., Kartal, Z., Osmanoğlu, Ş., Başkan, M. H., & Topkaya, R. (2011). EPR and FT-IR spectroscopic studies of L-lysine monohydrochloride and L-glutamic acid hydrochloride powders. Journal of Molecular Structure, 994(1–3), 150–154.

[2] Başkan, M. H., Osmanoğlu, Y. E., Sütçü, K., Aydın, M., & Osmanoğlu, Ş. (2015). Radiation effect studies in single crystal of trifluoroacetyl-α-aminisobutyric acid. Radiation Effects and Defects in Solids, 170(10), 854–861.

[3] Aydın, M., Başkan, M. H., Yakar, S., Ulak, F. Ş., Aydınoğlu, M., Aydınoğlu, B., & Büyüm, M. (2008). EPR studies of gamma-irradiated L-alanine ethyl ester hydrochloride, L-arginine and alanyl-L-glutamine. Radiation Effects and Defects in Solids, 163(1), 41–46.

[4] Başkan, M. H., & Aydın, M. (2013). Electron paramagnetic resonance studies of gamma-irradiated DL-alanine ethyl ester hydrochloride, L-theanine and L-glutamic acid dimethyl ester hydrochloride. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 112, 280–282.

[5] Başkan, M. H., Aydın, M., & Osmanoğlu, Ş. (2010). Investigation of 60Co γ-irradiated L-(−)-malic acid, N-methyl-DL-valine and L-glutamic acid γ-ethyl ester by electron paramagnetic resonance technique. Journal of Molecular Structure, 983(1–3), 200–202.

[6] Aydın, M., Başkan, M. H., & Osmanoğlu, M. Y. E. (2009). EPR study of gamma-induced radicals in amino and iminodiacetic acid derivatives. Brazilian Journal of Physics, 39(3), 583–586.

[7] Başkan, M. H., Aydın, M., Osmanoğlu, Ş., & Topkaya, R. (2010). Electron paramagnetic resonance characterization of gamma irradiation damage centers in powder of L-(+)-tartaric acid, N-acetyl-L-alanine and 1-methyl-L-histidine. Radiation Effects and Defects in Solids: Incorporating Plasma Science & Plasma Technology, 165(12), 938–943.

[8] Başkan, H. (2025). Gama ile ışınlanmış glisinamid hidroklorür toz kristallerinin Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) incelenmesi. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 18(1), 1–4.

[9] Başkan, H. (2025). Gama ile ışınlanmış alanin türevlerinde EPR parametrelerinin literatür tabanlı karşılaştırmalı çalışması. Journal of the Institute of Science and Technology, 15(3), 946–959.

[10] Başkan, M. H., Aydın, M., Çanakçı, D., & Osmanoğlu, Ş. (2014). Electron paramagnetic resonance and FT-IR spectroscopic studies of DL-2-aminoadipic acid and ammonium acetate powders. Radiation Effects and Defects in Solids, 169(3), 256–264.

[11] Zincircioğlu, S. B., Canoruç, N., Osmanoğlu, Ş., Başkan, M. H., Dicle, I. Y., & Aydın, M. (2006). Electron paramagnetic resonance of some γ-irradiated amino acid derivatives. Zeitschrift für Naturforschung A, 61(10–11), 577–582.

[12] Osmanoğlu, Ş., Başkan, M. H., & Güner, T. (2002). EPR of gamma irradiated single crystal of 2,2-dimethyl succinic acid. Zeitschrift für Naturforschung A, 57(11), 909–911.

[13] Sütçü, K., & Osmanoğlu, Y. E. (2017). The effect of gamma radiation on some succinic acid derivatives in the solid state. Journal of Molecular Structure, 1127, 476–478.

[14] Osmanoğlu, Y. E., & Sütçü, K. (2017). EPR studies of the free radicals generated in gamma irradiated amino acid derivatives. Journal of Molecular Structure, 1145, 240–243.

[15] Köksal, F., Birey, M., Tapramaz, R., & Çelik, F. (1990). Electron spin resonance of gamma irradiated single crystals of acetylcholine iodide and bromide. Journal of Molecular Structure, 221, 283–288.

# BÖLÜM 12

## Suçluluğun Genetik Kodları: Beyin ve Davranış Üzerine Nörobilimsel Yaklaşımlar

*Emel Hülya Yükseloğlu*[1]
*Elif Canpolat*[2]
*Ömer Karataş*[3]

[1] Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü
[2] Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü
[3] Öğr. Gör. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü

## 1. Genetik ve Nörobilimsel Yaklaşımların Adli Bilimlere Katkısı

### *- Adli Bilimler ve Suç Davranışının Bilimsel Temelleri*

#### *Adli bilimlerin tanımı, tarihçesi ve gelişimi*

Adli bilimler, MS 700'lü yıllardan günümüze kadar adaletin sağlanması ve suçların çözüme ulaştırılmasında kritik bir rol üstlenmiştir. O dönemlerde, Çinli bir adli bilimci olan Song Ci, bir köydeki cinayet vakası üzerinde çalışırken, katilin cinayette bir orak kullandığını tahmin ederek köydeki herkesi oraklarıyla meydana toplamış ve bir süre bekletmiştir. Bu sayede kan kalıntılarının olduğu orağa sineklerin gelmesi ile cinayeti çözmüştür (Song, 1981). Daha modern dönemlere bakacak olursak Colin Pitchfork davası göze çarpmaktadır. Bu dava adli genetikte dönüm noktası olarak kabul edilmektedir; çünkü DNA analiz tekniği kullanılarak çözülmüş ilk davalardan biridir. 1983 ve 1986'da iki genç kızın cinsel saldırıya uğrayarak öldürülmesinden aynı kişinin sorumlu olduğu düşünülmüştür. Bunun için adli genetik alanında DNA analiz yöntemlerindeki başarısı nedeniyle Sir Alec Jeffreys'ten yardım istenmiştir. Elde edilen DNA örnekleri ile iki suçun aynı kişi tarafından işlendiği doğrulanmış, ancak şüpheli kişi ile eşleşme sağlanamamıştır. Civardaki 5000 kişiden örnek toplanmış ve kendi yerine arkadaşını örnek vermeye ikna eden Colin Pitchfork'un sahtekarlığı tespit edilerek örneği alınmış ve suçlu olduğu anlaşılmıştır. Çok ses getiren bu dava, DNA'nın sadece suçluları bulma konusundaki katkısı ile değil, aynı zamanda masumların masumiyetlerinin kanıtlanmasında da etkili olduğunu göstermiş ve adli genetik alanın doğuşuna öncülük etmiştir (Brodsky, 1993).

Adli bilimler genetiğin yanı sıra biyoloji, kimya, toksikoloji, antropoloji, adli odontoloji (diş hekimliği), balistik, bilgi teknolojileri, psikoloji, tıp, kriminoloji, eser ve belge inceleme, entomoloji, patoloji gibi temel alanlardan özel alanlara kadar geniş bir yelpazeyi kapsar. Tüm bu alt dallar, beraber ve uyum içinde çalışarak ve adli bilimlerin kapsamını genişleterek multidisipliner çalışma yöntemleri ile suçların aydınlatılmasında önemli bir rol oynamaktadır.

#### *Adli bilimlerin hukuk sistemi içerisindeki rolü*

Adli bilimler hukukun uygulanmasında önemli bir destek verici role sahiptir. Adaletin sağlanması için mahkemelerde bilimsel yöntemlerin kullanılmasını sağlar. Hukuk ve adli bilimlerin arasındaki bağ, adli soruşturmalarda elde edilen delil ve bilimsel bulguların yargı süreçlerinde geçerli ve güvenilir birer araç olmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda objektif veriler sağlayarak hem savunma hem de savcılık tarafından tarafsız bir değerlendirme yapmayı ve spekülasyonları azaltmayı sağlar.

Adli bilim uzmanları, aynı zamanda mahkemelerde uzman tanık olarak ifade vererek bilirkişilik görevleri yapmakta ve elde edilen delillerin ortaya koyduğu bilgiler ile adalete katkı sağlamaktadır. Hukuk sistemi, delilleri türlerine göre (doğrudan, dolaylı, fiziksel, belgesel vb.) kategorize ederek yargı sürecini

düzenler. Sırasıyla örnek verecek olursak bu deliller tanık ifadeleri, şüphe uyandıran ama kesin bir ifade içermeyen kanıtlar, silah ve yazılı dokümanlar olarak sıralanabilir. Delillerin kabul edilebilirliği, kanıtların bilimsel gerçeklere dayanıp dayanmadığına dair belirli standartlar aracılığıyla mahkemelerde değerlendirilmektedir. Bunlar; Frye ve Daubert standartlarıdır (Beveridge vd., 2020).

**Frye Standardı;** Delillerin kabul edilebilmesi için kullanılan yöntemin bilimsel açıdan kabul görmüş olması gerektiğini ileri sürer; ancak bu durum, bilimsel açıdan kabul görmemiş ancak geçerliliği olabilecek yeni yöntemlerin kullanımını sınırlayabilir.

**Daubert Standardı;** Delillerin kabulünde daha esnek bir yaklaşıma sahiptir. Bu çerçevede, aşağıdaki kriterler önem taşır:

- Teori veya tekniğin test edilebilirliği ve hata oranı
- Bilimsel çalışmanın hakemli bir yayında yer alıp almadığı
- Kullanılan yöntemin standartlarına uygun olması,
- Teknik veya teorinin bilimsel toplulukta kabul görmesi.

Daubert standardı, ABD Yüksek Mahkemesi tarafından Daubert v. Merrell Dow Pharmaceuticals, Inc. davasında bilimsel kanıtlara dayalı uzman ifadelerinin kabul edilebilirliğini değerlendirmek için oluşturulan bir dizi kriterdir (*Daubert v. Merrell Dow Pharmaceuticals, Inc., 509 U.S. 579 (1993)*). Bu standart kapsamında hakimler, kanıtın hem ilgili hem de güvenilir olup olmadığını değerlendiren kapı bekçileri olarak hareket ederler.

Bu faktörler, sadece bilimsel olarak geçerli kanıtların kabul edilmesini sağlamayı ve bilime uygun olmayan sonuçların süreçten dışlanmasına yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Örneğin, DNA eşleştirmesi gibi genetik kanıtların sunulduğu davalarda Daubert standardı, DNA toplamak ve analiz etmek için kullanılan yöntemlerin yaygın olarak tanındığını ve güvenilir kabul edildiğini doğrulamaya yardımcı olur.

- ***Suç Davranışının Bilimsel Yaklaşımlarla Açıklanması***

**Suç davranışını açıklayan biyolojik, psikolojik ve çevresel faktörler**

Suç davranışlarında genetiğin etkisi karmaşık bir süreç ile işlemektedir. Biyolojik ve çevresel faktörlerin yanı sıra psikolojik faktörler de davranışları şekillendirmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, genetik faktörlerin özellikle nörotransmitterlerin düzenlenmesinde etkili olan genlerdeki değişikliklerin bireylerin suç işleme eğilimlerini ve saldırganlık düzeylerini etkilediğini göstermektedir. İnsanlarda bulunan MAOA (Monoamin oksidaz A), COMT (Katekol-O-metiltransferaz), DRD4 (Dopamin reseptörü D4) gibi genlerin

aktivitelerinin suçla ilişkilendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır (Walsh, 2024).

Tüm bu bulguların yanında, genetik eğilimler çevresel etkiler ile birleştiğinde suç davranışlarında artışa neden olabilmektedir. Olumsuz aile dinamikleri, çocukluk travmaları ve yetersiz ekonomik koşullar gibi çevresel etmenler, genetik yatkınlığı fazla olan bireyleri suç davranışlarına karşı daha çabuk tetikleyebilmektedir (Kaufman, 2023).

Nörobilimsel araştırmalar beyin yapısında ve kimyasındaki farklılıkları suç eğilimleriyle doğrudan ilişkilendirebilmektedir. Örneğin, prefrontal kortekste meydana gelen işlev bozuklukları, karar verme ve duygusal kontrol alanlarında aksamalara yol açarak saldırganlıkla ilişkilendirilmiştir. Bu tarz yapısal farklılıkların genetik yatkınlıklar ile birleşmesi ise bireyi suça meyilli hale getirebilmektedir(De Leon, 2024).

Suç davranışlarını anlamak için bireyin genetik yapısının yanında, yaşadığı çevre koşullarını ve psikolojik durumunu da göz önünde bulundurmak gerekmektedir. 1978-1991 yılları arasında Amerika'da seri cinayetler işleyen Jeffrey Dahmer, suçlu davranışının altında yatan biyolojik, çevresel ve psikolojik etmenleri anlamak açısından dikkate değer bir örnektir. İlgisiz bir baba ve psikolojik olarak dengesiz bir annenin çocuğu olan Dahmer, aile içinde sürekli çatışmalar içinde yalnızlaşarak büyümüş ve izole bir hayat yaşamıştır. Genç yaşlarında anatomi ve ölüme duyduğu ilgi, babasının kimyasal deneylerini incelemesiyle hayvan cesetlerini kesip incelemesine teşvik etmiştir. Zaman içinde de şiddete karşı duyarsızlaşmıştır. Ergenlik döneminde sosyal çevre ile uyum sağlayamaması, kendi eşcinselliğini ifade edememesi ile birleşerek daha da içine kapanarak nekrofili ve kontrolle ilgili fanteziler geliştirmesine neden olmuştur (FBI, 2014).

Bu durum, çocuk ve ergenlik dönemindeki travmaların, tedavi edilmeyen psikolojik sorunların genetik yatkınlıklar ve çevresel etmenlerle de birleşerek nelere yol açabileceğini göz önüne sermektedir. Suç davranışlarını anlamak için bu etmenlerin tamamını ve aralarındaki karmaşık ilişkiyi anlamamız gerekmektedir.

**Geleneksel teoriler: Biyolojik determinizm, sosyolojik faktörler**

Tarihsel olarak suç davranışlarını açıklama girişimleri biyolojik ve sosyolojik teoriler etrafında şekillenmiştir Örneğin Cesare Lombroso suçlu bireylerin doğuştan geldiklerini ve fiziksel özellikler ile suçluluğun önceden anlaşılabileceğini savunan biyolojik determinizm teorisi ortaya atmıştır (Heidari & Gholamhossein, 2023). Ancak bu teori önyargı nedeniyle fiziksel özellikleri yüzünden masum insanların zor durumda kalmasına yol açmıştır.

Öte yandan sosyolojik faktörleri merkeze alan teoriler ise suç davranışlarının ekonomik faktörler ve toplumsal eşitsizliklere dayandığını öne sürmüştür.

**Modern bilimsel yaklaşımlar: Davranışsal genetik, nörobiyoloji ve epigenetik**

Nörobiyoloji ve davranışsal genetik üzerine yapılan çalışmalar suç davranışlarının anlaşılmasında büyük katkılar sağlamıştır. Genetik faktörler ile suç davranışını direkt olarak açıklamak mümkün değildir. Ancak 1993 yılında yapılan bir çalışma ile MAOA gen mutasyonu bulunduran bireylerin çocukluk dönemlerinde travma yaşamaları sonucu şiddet içeren suçlara yatkınlık kazandıkları görülmüştür(Brunner vd., 1993).

Bu alandaki nörobiyolojik bulgular arasında, seri katil Ted Bundy'nin beyninin incelenmesi önemli bir örnek teşkil etmektedir. Yapılan araştırmalarda, Bundy'nin frontal lobunda anormallikler gözlemlenmiş, bu durumun empati eksiklikleri ve dürtü kontrolü kaybıyla ilişkili olabileceği ortaya konmuştur(Jotterand, 2022). Epigenetik araştırmalar ise genetik değişikliklerin çevresel etmenlerle etkileşimini ele almaktadır. Örneğin, 11 Eylül saldırılarından kurtulanların çocuklarında travma sonrası stres bozukluğuna benzer epigenetik değişiklikler meydana gelmiştir. Bu değişiklikler de çevresel etmenlerin bireyin genetik yapısına nasıl etki ettiğini göstermektedir(Fremont, 2004).

Ancak güncel araştırmalar, suç ve antisosyal davranışları açıklarken tekil gen varyasyonlarından (MAOA, COMT vb.) veya münferit beyin bölgelerinden (prefrontal korteks vb.) ziyade, çoklu-omik (multi-omics) entegrasyonuna dayalı sistem biyolojisi modellerine kaymaktadır(Gaba vd., 2025). Nitekim günümüzde antisosyal davranıştaki genetik katkının tek bir genden ziyade, genom genelindeki binlerce kümülatif küçük etkili varyantın toplamıyla biçimlendiği anlaşılmıştır. Bu doğrultuda Genom Çapı İlişkilendirme Çalışmalarına (GWAS) dayanan Poligenik Risk Skorları (PRS), bireyin genetik yatkınlığını kümülatif düzeyde ölçerek geleneksel tekil gen modellerinden çok daha güvenilir tahminler sunmaktadır(Logan vd., 2026; Mishra vd., 2026).

Nörobiyolojik boyutta ise odak noktası, tekil bölge hasarlarından geniş ölçekli beyin ağları arasındaki iletişim kopukluklarına, yani nöral ağ bağlantısallığına (connectomics) kaymıştır. Böylece karar alma ve dürtü kontrolü süreçlerindeki bozulmalar, artık tek bir merkezin işlev bozukluğundan ziyade beyindeki ağ bağlantısallığı dinamikleri üzerinden açıklanmaktadır. Bunlara ek olarak, bağırsak-beyin ekseni (gut-brain axis) ve metabolomik veriler; beslenme, çevresel stres ve toksinler gibi dışsal etkenlerin bağırsak mikrobiyotası üzerinden nöroaktif metabolitler üreterek beyin kimyasını ve dürtü denetimini nasıl dönüştürdüğünü somutlaştırmaktadır(Mishra vd., 2025; Paciolla vd., 2025).

***Biyolojik ve Psikolojik Suç Teorilerinin Tarihsel Gelişimi***

**Biyolojik Suç Teorilerine Giriş**

Biyolojik suç teorileri, bireylerin genetik, nörolojik ve fizyolojik yapılarına dayalı olarak suç davranışlarına yatkın olabileceğini savunmaktadır. Bu teoriler sosyolojik yaklaşımlarla gelişerek biyolojik faktörlere odaklanmıştır.

19. yüzyılda Cesare Lombroso, Darwinci evrim ve frenolojiden esinlenerek "doğuştan suçlu" kavramını ortaya atmıştır. Lombroso, suçluların belirgin fiziksel özellikler sergilediğini ve bu özelliklerin onları daha ilkel, dolayısıyla suça meyilli kıldığını öne sürmüştür(Lombroso, 1876). Bu fikirler, kalıtımın ahlaki ve fiziksel dejenerasyona yol açtığını savunan teorilerilerle desteklenmiştir. Bu teoriler, belirli siyasi rejimler tarafından öjeni savunularak kullanılmıştır.

Bilimsel gelişmelerle birlikte biyolojik suç teorileri de değişim göstermiştir. William Sheldon'ın 1942'de ortaya attığı somatotip teorisi, bireylerin beden yapılarının kişilik özellikleriyle ilişkili olduğunu öne sürerek mezomorfik (kaslı) beden yapısına sahip kişilerin suça daha eğilimli olduğunu iddia etmiştir(Sheldon vd., 1940). Modern araştırmalarda ise Terrie Moffit'in İki Yol Teorisi (Moffitt, 1993), genetik yatkınlıklarla çevresel faktörlerin etkileşimini inceleyerek suçlu davranışın sadece biyolojik değil, sosyal faktörlerle de şekillendiğini göstermiştir. Mednick ve Moffit'in genetik çalışmaları, antisosyal davranışların kısmen kalıtsal olabileceğini öne sürerken, çevresel faktörlerin de belirleyici olduğunu vurgular.

Modern biyolojik teoriler, suçun yalnızca genetik bir perspektiften değerlendirilmediğini, biyolojik ve çevresel faktörlerin bir arada ele alındığını göstermektedir. Özellikle dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterler ile beyin aktivitesi üzerine yapılan çalışmalar, biyolojik faktörlerin suç eğilimlerine etkilerine dair derinlemesine bilgi sunmaktadır. Bu genel bakış, biyolojik suç teorilerinin tarihsel gelişimini ve günümüz bilimsel bulgularıyla nasıl evrildiğini kapsamlı bir şekilde ele almaktadır. (Caspi vd., 2002; Lombroso, 1876; Morel & Hanson, 1857)

***Suç Davranışının Nörobilimsel Temelleri***

Beyin yapısı ve işlevi ile antisosyal/suçlu davranış arasındaki ilişki giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Araştırmalar, bu tür davranışlar sergileyen bireylerin beyin hacimlerinde azalma, sinirsel işlevlerde bozulma, duygu düzenleme, karar verme ve ahlak ile ilişkili bölgelerde anormal bağlantı gösterme eğiliminde olduklarını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, ödül işleme ile bağlantılı beyin bölgelerinde normal dışı aktivite gözlemlenmiş ve bu davranışlar karmaşık bir sinirsel temeli vurgulamaktadır(Raine & Yang, 2006).

Prefrontal korteks (PFC) karar verme, duygu düzenleme, dürtü kontrolü ve ahlaki muhakeme gibi üst düzey bilişsel işlevlerin merkezinde yer alır. Bu bölgedeki yapısal anormallikler ve işlevsel bozukluklar sürekli olarak antisosyal ve suçlu davranışlarla ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalar PFC yapısındaki azalmış gri madde gibi eksikliklerin geleneksel suçlularda yaygın olduğunu gösterirken, başarılı psikopatlar ve beyaz yakalı suçlular genellikle sağlam veya gelişmiş PFC işleyişi sergilemektedir (Ling vd., 2019; Yang vd., 2005). Bu bulgular, PFC'deki yürütücü işlevlerdeki eksikliklerin belirli alt gruplarda suç eğilimlerinin gelişmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Lezyon çalışmaları, PFC'nin antisosyal davranıştaki rolü hakkında daha fazla fikir vermektedir. Her iki prefrontal kortekse hasar verdikten sonra önemli kişilik değişiklikleri sergileyen ünlü Phineas Gage vakası, PFC'nin sosyal ve ahlaki davranışı düzenlemedeki öneminin altını çizmektedir. 1848 yılında bir demir yolu işçisi olan Phineas Gage, kafatasına saplanan bir demir çubuğun, frontal lobuna zarar vermesi sonucunda ciddi bir beyin hasarı geçirdi. Bu travma, kişiliğinde köklü değişikliklere yol açarak onu sakin ve güvenilir bir insandan, dürtüsel ve sinirli birine dönüştürdü. Gage'in durumu, beyin fonksiyonu ile davranış arasındaki ilişki hakkında öncü olacak sonuçlar sunarak, özellikle frontal lobun karar alma süreçleri, kişilik ve sosyal davranış üzerindeki etkisini öne çıkarmıştır. Sonraki çalışmalar bu bulguları destekleyerek, ahlaki karar verme ile bağlantılı beyin bölgelerindeki lezyonların sıklıkla suç davranışıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(Damasio vd., 1994).

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ve transkraniyal elektrik stimülasyonu (TES) gibi modern nöro-müdahaleler, beyin aktivitesi ve davranış arasındaki nedensel ilişkileri incelemek için daha doğrudan bir yol sunar. Örneğin, PFC aktivitesinin TES yoluyla yukarı regülasyonunun suç işleme kararını azalttığı ve agresif eylemlere ilişkin ahlaki farkındalığı artırdığı gösterilmiştir, bu durum PFC işleyişinin suç eğilimlerini doğrudan etkilediği fikrini desteklemektedir (Choy vd., 2018).

Amigdala, duyguların işlenmesinde, özellikle de korku ve diğer olumsuz duyguların tanınmasında çok önemli bir rol oynar. Normatif işleyişi de korku koşullanması ve ahlaki gelişim için gereklidir (Blair, 2007). Azalmış hacim veya anormal aktivite ile karakterize edilen bozulmuş amigdala fonksiyonu, artan saldırganlık, antisosyal özellikler ve başkalarındaki tehdit sinyallerini veya sıkıntıyı tanıma kapasitesinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu bozukluklar uyaran-pekiştirmeli öğrenimi bozarak antisosyal davranışların engellenme kabiliyetinin azalmasına yol açmaktadır (Sterzer, 2010).

Özellikle, psikopatik ve psikopatik olmayan antisosyal bireyler arasındaki amigdala aktivitesindeki farklılıklar, farklı suçluluk biçimlerinin altında yatan farklı nöral mekanizmalara işaret etmektedir. Psikopatik bireyler amigdalada hipoaktivite sergileme eğiliminde olup soğuk, planlı saldırganlığa yol açarken; psikopatik olmayan bireylerin dürtüsel ve duygusal açıdan reaktif saldırganlık olarak ortaya çıkan hiperaktivite gösterme olasılığı daha yüksektir(Glenn & Raine, 2014). Bu farklılıklar, suç davranışına dahil olan nöral süreçlerin heterojenliğini ve hedefe yönelik müdahalelere duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır.

Ödül ve duygusal işleme süreçlerinde yer alan striatum, suç davranışının nöral temelinde de rol oynamaktadır. Çalışmalar, daha dürtüsel veya antisosyal özelliklere sahip bireylerin, özellikle psikopatik bireylerde, artmış striatal aktivite ve hacim sergileme eğiliminde olduğunu göstermektedir(Korponay vd., 2017). Striatumdaki anormal fonksiyonel bağlantı da psikopatinin dürtüsel, antisosyal boyutlarıyla ilişkilendirilmiştir; bu da değişen ödül işleme mekanizmalarının belirli suç davranışlarının altında yatabileceğini düşündürmektedir.

Suçlularda striatal anormallikler üzerine araştırmalar halen gelişmekte olsa da ön bulgular şiddet suçlularının suçlu olmayanlara kıyasla hem artmış striatal hacim hem de provokasyonlara karşı yüksek reaktivite sergilediğini göstermektedir(Schiffer vd., 2011). Ayrıca, daha zayıf kortiko-striatal bağlantı, daha yüksek cezai mahkûmiyet sıklığı ile ilişkilendirilmiş (Hosking vd., 2017), bu da striatumun antisosyal davranıştaki rolünü daha da desteklemektedir.

Günümüz nörogörüntüleme çalışmaları, analiz odağını tekil beyin bölgelerinden ziyade bölgeler arası dinamik ağ yapılarına yöneltmiştir. Nitekim prefrontal korteks ile amigdala arasındaki fonksiyonel bağlantısallık yetersizliğinin yanı sıra; öz-referansiyel düşünme ve empati süreçlerini yöneten Varsayılan Mod Ağı (Default Mode Network - DMN) disfonksiyonlarının, şiddet eğilimli suç davranışlarında belirleyici bir rol üstlendiği görülmektedir. Öte yandan fMRI (Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) verilerinin derin öğrenme ve yapay zekâ modelleriyle analizi ise, nöral aktivite örüntülerinden hareketle bireysel risk ve dürtüsellik profillerinin deşifre edilmesine olanak tanımaktadır(Uddin vd., 2026).Raine ve Yang (2006) tarafından öne sürülen nöromoral teori, ahlaki karar verme sürecine dahil olan beyin bölgelerinin antisosyal davranışlara dahil olanlarla önemli ölçüde örtüştüğünü öne sürmektedir. PFC, amigdala, anterior singulat korteks, insula ve superior temporal girus gibi bölgelerdeki bozukluklar ahlaki muhakemenin azalması ve suç davranışına eğilimin artması ile ilişkilendirilmiştir. Bu bölgeler, yasal davranışları düzenlemek için gerekli olan bir "nöro-moral ağ" oluşturmakta ve bu ağdaki işlev bozukluğunun bir dizi antisosyal davranışa katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Ling vd., 2018).

Bu teori, cezai sorumluluğun anlaşılması için önemli çıkarımlara sahiptir. Nöro-moral ağdaki önemli bozulma, özellikle suçluların ahlaki biliş ve duygusal işlemede önemli eksiklikler sergilediği durumlarda, geleneksel ahlaki ve yasal hesap verebilirlik kavramlarına meydan okuyabilir. Bu alandaki araştırmalar devam ettikçe, ceza adaleti sisteminin nöro-moral kapasiteleri tehlikede olan bireyleri nasıl ele aldığının yeniden gözden geçirilmesine yol açabilir.

Antisosyal ve suçlu davranışların nörobiyolojik temellerine ilişkin bu genel bakış, beyin yapısı, işlevi ve davranış arasındaki etkileşimlerin karmaşıklığını vurgulamaktadır. Bu mekanizmaların anlaşılması, daha etkili müdahalelere rehberlik edebilir ve cezai sorumlulukla ilgili tartışmaları bilgilendirebilir.

## 2. Nörotransmitterler ve Suç Davranışı

### *- Serotonin, Dopamin ve Diğer Nörotransmitterlerin Suçla İlişkisi*

Nörotransmitterler, nöronlar arasındaki iletişimi kolaylaştıran, beyin ve sinir sistemi boyunca sinyaller ileten kimyasal habercilerdir. Bu karmaşık iletişim ağı, karar verme, duygusal düzenleme ve dürtü kontrolü dahil olmak üzere ruh halini, davranışı ve bilişsel işlevleri şekillendirmede önemli bir rol oynar. Nörotransmitter aktivitesindeki eksiklikler veya dengesizlikler duyguların düzensizliğine, dürtüselliğe ve artan saldırganlığa yol açarak potansiyel olarak

suç eylemleriyle sonuçlanabileceğinden, bu süreçler suç davranışını anlamanın merkezinde yer alır.

Serotonin, duygusal dengeyi, sakinliği ve dürtü kontrolünü korumak için önemli bir nörotransmitterdir. Araştırmalar, düşük serotonin seviyelerinin genellikle saldırgan, dürtüsel ve antisosyal davranışlarla ilişkili olduğunu ve bunun da bir bireyin suç davranışına eğilimini artırabileceğini göstermiştir. Serotonin ve saldırganlık arasındaki ilişki iyi kurulmuştur ve çalışmalar, şiddet veya antisosyal davranış sergileyen bireylerin genellikle düşük serotonin seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir. Düşük serotonin seviyeleri dürtüsel saldırganlık eylemleriyle ilişkilendirilmiştir, çünkü serotonin duygusal tetikleyicilere karşı davranışsal tepkileri modüle etmeye yardımcı olarak reaktif davranış üzerinde kısıtlamayı teşvik etmektedir.

Serotonin seviyeleri hem genetik hem de çocukluk travması veya istismarı gibi çevresel faktörlerden etkilenir. Erken gelişim döneminde yaşanan travmatik olaylar, serotonin işlevini uzun vadede değiştirerek bireyleri dürtüsel ve potansiyel olarak şiddet içeren davranışlara yatkın hale getirebilir. Bu genetik-çevresel etkileşim, düşük serotonin seviyelerine genetik yatkınlığı olan ve aynı zamanda olumsuz çevresel koşullara maruz kalan bireylerde görülmektedir. Serotonin taşıyıcı geni (5-HTTLPR) gibi serotoninle ilişkili genler üzerinde yapılan çalışmalar, belirli genetik varyasyonlara sahip bireylerin özellikle çevresel stres faktörlerine maruz kaldıklarında saldırgan davranışlara daha yatkın olduklarını göstermiştir. Bu alandaki araştırmalar, serotoninin dürtüsel davranışı engellemedeki rolünün yanı sıra düşük serotonin aktivitesinin suç eğilimleriyle ilişkili risklerini vurgulamaktadır(Kosek vd., 2009; Sah vd., 2021).

Dopamin, öncelikle beynin ödül sistemiyle ilişkili bir nörotransmitterdir ve motivasyonu, zevki ve risk alma davranışını düzenler. Yüksek dopamin seviyeleri, genellikle çeşitli suç faaliyetlerinde görülen riskli veya heyecan arayan davranışlarda bulunma olasılığını artırabilir. Dopamin ile suç davranışı arasındaki ilişki, özellikle madde bağımlılığı, kleptomani ve benzeri zorlantılı davranışlar üzerine yapılan çalışmalarda belirgindir; buradaki yüksek dopamin aktivitesi, olumsuz sonuçları hiçe sayarak ödül arayan davranışlarını yönlendirir. Dopamin düzensizliği, bireylerin uzun vadeli sonuçlar yerine anında tatmini önceliklendirmesine yol açabilir ve bu da dürtüsel veya ödül temelli suçlar işleme olasılığını artırabilir. Örneğin, yüksek dopamin seviyelerine sahip bir birey, hırsızlık veya madde bağımlılığının ödülünü daha çekici bulabilir ve bu tür davranışların tekrarlanma olasılığını artırabilir.

Dopaminin serotonin ile etkileşimi de suç davranışını anlamada kritik öneme sahiptir; bu iki nörotransmitter arasındaki dengesizlik dürtüsel saldırganlığı yoğunlaştırabilir, çünkü serotonin tipik olarak dopamin kaynaklı risk alma modülatörü olarak hareket eder. Dopamin aktivitesi serotonin tarafından sınırlandırılmadığında, bireyler anında ödül alma arzusuyla dürtüsel, suç teşkil eden davranışlar için daha yüksek bir eğilim sergileyebilir(Gassó vd., 2015).

Serotonin ve dopamine ek olarak, GABA (Gama-Aminobütirik Asit), norepinefrin ve glutamat gibi diğer nörotransmitterler de davranışın ve potansiyel

suç eğilimlerinin şekillenmesinde rol oynarlar. GABA, aşırı nöral aktiviteyi baskılayarak anksiyete ve dürtü kontrolünü düzenlemeye yardımcı olan inhibitör bir nörotransmitterdir. Düşük GABA seviyeleri, zayıf dürtü kontrolü ve artan saldırganlık ile ilişkilidir. GABA aktivitesi azalmış bireyler, şiddet içeren veya antisosyal davranışlarla kendini gösterebilen dürtüsel tepkileri dizginlemekte zorlanabilirler. GABA'nın inhibisyon üzerindeki etkisi, onu aksi takdirde dürtüsel veya suç teşkil eden eylemlere yol açabilecek davranışların yönetilmesinde kilit bir faktör haline getirir.

Beynin birincil uyarıcı nörotransmitteri olan glutamat; öğrenme, hafıza ve uyarılma süreçlerinde rol oynar. Aşırı glutamat aktivitesi, potansiyel olarak saldırganlığı artıran ve dürtü kontrolünü azaltan hiperarousal (fizyolojik olarak aşırı uyarılma) durumlarla bağlantılıdır. Genellikle öfke veya saldırganlıkla ilişkilendirilen bu hiperaktif durum, özellikle GABA'dan yeterli inhibitör kontrol olmaksızın yüksek glutamat aktivitesi yaşayan bireylerde şiddet içeren davranışlara katkıda bulunabilir(Huang vd., 2021).

Noradrenalin/ norepinefrin, vücudun strese verdiği tepkide kritik öneme sahiptir ve algılanan tehditlere karşı korku ve ani tepkilerle ilişkili reaksiyonlara aracılık eder. Yüksek norepinefrin seviyeleri, özellikle yüksek stresli veya korku uyandıran durumlarda bireyleri daha reaktif ve agresif patlamalara eğilimli hale getirebilir. Bu "savaş ya da kaç" tepkisi stres altında dürtüselliği artırarak plansız ya da tepkisel suç eylemlerine katkıda bulunabilir. Norepinefrin tepkileri yüksek olan bireyler üzerinde yapılan çalışmalar, bu kişilerin özellikle yüksek stres veya sosyal baskı koşulları altında suç teşkil eden davranışlarda bulunabileceklerini göstermektedir.

Nörotransmitterlerin suç davranışındaki rolü, beyin kimyası, genetik ve çevresel etkiler arasındaki karmaşık etkileşimin altını çizmektedir. Serotonin, dopamin, GABA, norepinefrin ve glutamat gibi nörotransmitterlerdeki dengesizlikler, adaptif davranış için hayati önem taşıyan duygusal düzenleme, dürtü kontrolü ve karar verme süreçlerini bozabilir. Nörotransmitter düzensizliği tek başına suç davranışını açıklamasa da özellikle çevresel stres faktörleri veya genetik yatkınlıklarla birleştiğinde agresif veya dürtüsel eylem olasılığını artırmada önemli bir rol oynar. Bu alanda gelecekte yapılacak araştırmalar, nörotransmitter sistemlerine ve bunların davranış düzenlemedeki rollerine odaklanarak suçun önlenmesine veya azaltılmasına yardımcı olabilecek hedefe yönelik müdahalelerin geliştirilmesi için umut vaat etmektedir(Chu vd., 2024).

***Beyin Kimyasındaki Değişimlerin Suçlu Davranış Üzerindeki Etkileri***

Beynin yapısı, davranışı şekillendirmede önemli bir rol oynar; prefrontal korteks, amigdala ve hipokampüs gibi belirli alanlar duyguları kontrol etmede, riski değerlendirmede ve sosyal davranışı düzenlemede özellikle önemlidir. Prefrontal korteks, planlama, dürtü kontrolü ve ahlaki muhakeme gibi üst düzey işlevlerde merkezi bir rol oynar. Bu bölgedeki işlev bozukluğu veya anormal nörokimyasal aktivite genellikle dürtüsellik ve kötü karar verme ile bağlantılıdır, bunlar çeşitli suç davranışlarında ortak özelliklerdir. Korku ve saldırganlık gibi duyguları işlemekle ilişkili olan amigdala, nörokimyasal düzenlemesi

bozulduğunda şiddet içeren davranışları da etkileyebilir. Hafıza oluşumunda rol oynayan hipokampüs, bireylerin geçmiş deneyimleri nasıl hatırladıklarını ve bunlara nasıl tepki verdiklerini etkileyebilir, bazen de suçluluğu teşvik eden uyumsuz şekillerde ortaya çıkabilir. Bu beyin bölgelerindeki nörokimyasal aktivite üzerine yapılan çalışmalar, bozuklukların suçla ilişkili davranışsal sonuçlara yol açabileceğini göstermektedir(Bonelli & Cummings, 2007).

Sinirbilim alanındaki çalışmalar, bu mekanizmalara ilişkin içgörüler sunarak, beynin anatomik özelliklerinin sebep olduğu işlev bozuklukları sonucunda nörotransmitter seviyelerindeki değişikliklerin, bireyleri suç eylemleriyle uyumlu davranışlara yatkın hale getirebileceğini göstermektedir. fMRI(Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) gibi beyin görüntüleme teknikleri, suç kaydı olan bireylerde değişmiş nörokimyasal aktiviteyi belirlemiş ve beyin kimyasının suç davranışını yönlendirmedeki rolünü doğrulamıştır(Hosking vd., 2017).

Serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin dengesizliği, psikopatolojilere önemli ölçüde katkıda bulunabilir ve bu da suç davranışını etkileyebilir. Düşük serotonin seviyeleri genellikle depresyon, anksiyete ve dürtüsellik gibi durumlarla ilişkilendirilirken, anormal dopamin aktivitesi yüksek risk alma davranışı ve azalmış inhibisyonla ilişkilendirilmiştir. Bu nörokimyasal dengesizliklere sahip bireyler ruh hali değişimleri, zayıf dürtü kontrolü ve artan saldırganlık yaşayabilir ve bu da suç eylemlerinde bulunma olasılığını artırabilir. Bu dengesizlikler ayrıca, bazen değişen algı ve yargının yasadışı davranışlara yol açabildiği bipolar bozukluk ve şizofreni gibi durumlarda da rol oynar(Warren vd., 2024).

Antisosyal kişilik bozukluğu (ASPD) ve borderline kişilik bozukluğu (BPD) gibi kişilik bozuklukları genellikle suç eğilimlerine katkıda bulunan nörokimyasal bozulmaları içerir. ASPD, empati eksikliği, toplumsal normlara saygısızlık ve dürtüsel davranışla karakterizedir ve bunların hepsi düzensiz serotonin ve dopamin seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir. Öte yandan, BPD'li bireyler, serotonin ve norepinefrin dalgalanmaları gibi nörokimyasal faktörlerin rol oynadığı yoğun duygular, dürtüsellik ve terk edilme korkusuyla mücadele edebilirler. Nörotransmitter seviyeleri ve kişilik bozuklukları arasındaki etkileşim, bozulmuş duygusal düzenleme ve empati kapasitesinin azalması nedeniyle bireyleri dürtüsel, bazen de suç teşkil eden davranışlara yatkın hale getirebilir.

Madde kullanımından sonra olduğu gibi nörotransmitter düzeylerindeki ani değişiklikler de suç davranışına eğilimi artırabilir. Kokain ve metamfetamin gibi uyuşturucular dopamin düzeylerini önemli ölçüde yükseltebilir ve bu da artan saldırganlığa, dürtüselliğe ve risk alma davranışına yol açabilir. GABA ve serotonini etkileyen alkol, genellikle inhibisyonları azaltır, yargılama yeteneğini bozar ve dürtüsel veya şiddet içeren eylemler riskini artırır. Nörotransmitter aktivitesindeki bu hızlı değişimler beynin doğal kontrol mekanizmalarını bozar ve genellikle suçla ilişkili davranışlarda artışa yol açar. Bu tür bulgular, özellikle madde kullanımını içeren vakalarda, suç davranışını analiz etmede akut

nörokimyasal değişikliklerin etkisini anlaşılmasına yardımcı olmaktadır(Grünblatt vd., 2018).

Psikiyatrik bozukluklar, bireyin düşünce ve davranışlarını etkileyerek zaman zaman suça meyil ile ilişkilendirilebilecek karmaşık sonuçlara yol açabilir; Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) ise bu bağlamda nörotransmitter dengesizliklerinin rol oynadığı dikkat çekici bir örnektir. OKB, serotonin, dopamin ve glutamat gibi nörotransmitterlerdeki dengesizliklerle bağlantılı bir ruh sağlığı durumudur. Bu nörotransmitterler, obsesif düşüncelerde ve kompulsif davranışlarda önemli roller oynar. OKB'deki serotonin disfonksiyonu, bireylerin görmezden gelmesinin zor olduğu ısrarcı, müdahaleci düşünceler ve dürtülerle ilişkilendirilirken, dopamin düzensizliği, OKB'de sıklıkla görülen kompulsif, ödül arayan eylemlerle bağlantılıdır. Bu arada, glutamat dengesizlikleri, aşırı uyarılma durumlarına ve artan kaygıya katkıda bulunarak, obsesif davranışları körükler. Bazı durumlarda, bu nörokimyasal dengesizlikler suç alanlarına giren davranışları yönlendirebilir. Örneğin, çalmaya yönelik kompulsif bir dürtü olan kleptomani ve kumar bağımlılığı, dopamin ve serotonin dengesizlikleriyle bağlantılıdır ve genellikle yasal sorunlara yol açar. Benzer şekilde, belirli OKB türleri, bireylerin takıntılı bir şekilde başkalarını takip ettiği veya mahremiyetlerine müdahale ettiği, potansiyel olarak taciz suçlamalarıyla sonuçlanan takip davranışları olarak ortaya çıkabilir. Daha nadir durumlarda, OKB, bozulmuş dürtü kontrolü ve artan dopamin kaynaklı ödül arama davranışı nedeniyle cinsel olarak zorlayıcı davranışlara katkıda bulunabilir ve suçla sonuçlanabilecek eylemlere yol açabilir. Bu nedenle, OKB ile ilişkili nörokimyasal profiller, olası yasal sonuçları önlemek ve yaşam kalitesini iyileştirmek için bu dengesizliklerin ele alınması bir hayli önem taşımaktadır(Benatti vd., 2022; Bhikram vd., 2017; Bloch & Pittenger, 2010; Walitza vd., 2014).

Beyin kimyası ve nörotransmitter işlevlerinin anlaşılması yoluyla, nörobilim ve psikiyatrik genetik alanları bu biyokimyasal süreçlerin davranışı nasıl etkilediği ve suç eylemlerine nasıl yol açabileceği konusunda ışık tutmaya devam etmekte ve erken teşhisin ve potansiyel terapötik müdahalelerin önemini vurgulamaktadır.

***Genetik ve Epigenetik Etkileşimlerin Suç Davranışına Etkisi***

İkiz ve aile çalışmalarına göre, insanlarda saldırgan davranış önemli bir genetik aktarıma sahiptir ve kalıtım oranının %50 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Saldırganlıktaki değişkenlik genellikle nesiller boyunca aktarılır, hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenir. Saldırganlık hem patolojik hem de adaptif şekillerde ortaya çıkabilirken, aşırı seviyeler davranış bozukluğu ve karşı gelme bozukluğu gibi antisosyal davranışlara yol açabilir.

Eepigenetik alanındaki güncel bulgular; erken dönem travmaları, olumsuz çocukluk deneyimleri, ihmal, istismar ve kronik çevresel strese maruz kalmanın, stres yanıt sisteminin temel ekseni olan Hipotalamus-Pitüiter-Adrenal (HPA) aksındaki genlerde kalıcı DNA metilasyonu değişikliklerini tetiklediğini göstermektedir. Özellikle glukokortikoid reseptör genlerinde (*FKBP5* ve *NR3C1*

gibi) meydana gelen bu epigenetik modifikasyonlar, HPA ekseninin negatif geri bildirim mekanizmasını bozarak beyindeki kortizol reseptör yoğunluğunu ve duyarlılığını değiştirerek bireyin tehdit algısını ve stres tepkiselliğini kronik biçimde yükseltmekte ve genomun dizilimini değiştirmeksizin işleyişini yeniden şekillendirmekte; bireyin stresle baş etme kapasitesini, duygusal regülasyonunu ve dürtüsel saldırganlık eğilimlerini hücresel düzeyde adeta yeniden "programlamaktadır". Bu biyolojik programlanma, çocukluk çağı travmalarının yetişkinlik dönemi antisosyal ve agresif davranış kalıplarına nasıl evrildiğini açıklayan temel bir köprü işlevi görmektedir(Martín-González vd., 2026; Mbiydzenyuy & Qulu, 2024).

Genom Çapında İlişki Çalışmaları (GWAS) ve Epigenom Çapında İlişki Çalışmaları (EWAS) gibi genomik araştırmalar, saldırganlığın moleküler temelleri hakkında değerli bilgiler sağlamaktadır. GWAS, milyonlarca genetik varyanttan elde edilen verileri kullanarak saldırganlıkla ilişkili genetik lokusları tanımlamak için genom boyunca alel varyasyonlarını inceler. Mevcut bulgular davranışsal varyansın yalnızca küçük bir yüzdesini öngörse de genotipleme, epigenetik profilleme ve istatistiksel yöntemlerdeki teknolojik gelişmeler, genetik varyasyonları saldırganlıkla ilişkilendirme yeteneğini geliştirmeye devam etmektedir(Odintsova vd., 2023; van der Laan vd., 2020).

Epigenetik, saldırganlığın anlaşılmasında kilit bir rol oynamaktadır. EWAS, DNA metilasyon modellerini yani DNA dizisinin kendisini değiştirmeden gen ifadesindeki yaptığı değişiklikleri inceler. DNA metilasyon skorları, poligenik skorlar gibi, sadece küçük miktarda davranışsal varyansı öngörür, ancak moleküler belirteçleri saldırganlık özelliklerine bağlama konusunda umut vericidir. Örneklem büyüklükleri ve veri setleri arttıkça, bu araçların daha fazla keşfe yol açması beklenmektedir. Ek olarak, çalışmalar belirli ruh sağlığı bozukluklarında (örneğin otizm, bipolar bozukluk, şizofreni) ve nadir görülen Mendel bozukluklarında saldırgan davranışlar için genetik bir temel bulmuştur. Genel olarak, saldırganlık çalışmaları fiziksel saldırganlık, öfke, düşmanlık, antisosyal davranış ve şiddet içeren suçlar gibi çeşitli özellikleri içermektedir(Mews vd., 2021).

Gelecekteki araştırmalar, agresif davranışa katkıda bulunan genler ve çevre arasındaki karmaşık etkileşimleri açıklayan daha kapsamlı modeller oluşturmak için multi-omik verileri (genomik, epigenomik, metabolomik) entegre etmeyi amaçlamaktadır. Bu alandaki araştırmaların genişletilmesi, biyolojik, çevresel ve moleküler faktörlerin agresif özellikleri şekillendirmek için nasıl bir araya geldiğinin daha iyi anlaşılması için çok önemlidir(Gerra vd., 2024).

Bireyin genetik ve biyolojik yapısına bağlı olarak belli bir davranışı gösterme biçimi genetik yatkınlık olarak açıklanabilir. Suç davranışı ise daha çok bu genetik yapıya çevresel ve bireysel etkenlerin de dahil olmasıyla oluşur. Genetik yatkınlık teorisi bireylerin suçlu davranışlara yatkınlık göstermesinin biyolojik temelleri olduğuna inanmaktadır.

### *MAOA (Monoamin Oksidaz A)*

Davranış üzerindeki kalıtsal etkiler, özellikle de bireylerin olumsuzluklara nasıl tepki verdikleri giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Monoamin oksidaz A (MAOA) geninin, özellikle olumsuz yaşam deneyimlerinden kaynaklanan antisosyal davranış (ASB) ile ilgili rolü gözden geçirilmektedir. Araştırmalar gen-çevre (G × E) etkileşimlerini vurgulamakta ve genetik yapının çevresel stres faktörlerine verilen tepkileri modüle edebileceğini vurgulamaktadır(Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2013; Fergusson vd., 2012).

MAOA geni, özellikle olumsuz ortamlara verilen tepkileri hafifletmedeki rolü nedeniyle davranış genetiğinde bir odak noktası olarak ortaya çıkmıştır. Araştırmalar ilerledikçe, genetik varyantlar ve antisosyal davranış arasındaki bağlantıyı anlamak, sadece bilimsel merak için değil, aynı zamanda psikoloji, kriminoloji ve tıp alanındaki pratik uygulamalar için de giderek daha önemli hale gelmektedir(Fergusson vd., 2011).

G × E etkileşimleri, genetik yatkınlıkların bireylerin çevrelerine nasıl tepki verdiklerini etkilediğinde ortaya çıkar. MAOA geni bağlamında, çalışmalar sürekli olarak bu genin belirli bir varyantına sahip bireylerin çocuklukta kötü muamele veya sıkıntıya farklı tepki verebileceğini göstermiştir. Bu ilişkiyi açıklamak için yaygın olarak kullanılan diyatez-stres modeli, belirli genetik profillerin çevresel risk faktörlerine karşı kırılganlığı artırdığını öne sürmektedir. Buna karşılık, diferansiyel duyarlılık hipotezi, bu bireylerin olumlu ortamlardan da daha fazla fayda sağlayabileceğini savunmaktadır. Her iki model de MAOA geninin davranışı yönetmedeki karmaşık rolünü çerçevelemeye yardımcı olur.

MAOA geni serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin parçalanmasını düzenler ve tüm bunlar ruh hali ve davranışsal düzenleme ile ilişkilidir. Bu gendeki yaygın bir polimorfizm, özellikle de düşük aktiviteli varyant (MAOA-L), bireylerin çocuklukta kötü muamele veya diğer olumsuzluklarla karşılaştığında artan saldırganlık ve antisosyal davranışla ilişkilendirilmiştir. Caspi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar ve sonraki araştırmalar, çocuklukta kötü muameleye maruz kalan MAOA-L varyantına sahip bireylerin yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde saldırgan ve antisosyal davranışlar sergileme olasılıklarının daha yüksek olduğunu vurgulamaktadır (Caspi vd., 2002).

İlk dönem araştırmaları, MAOA polimorfizmleri ile antisosyal sonuçlar arasındaki ilişkiyi büyük ölçüde korelasyonel verilere dayandırmıştır. Ancak son yıllarda nedenselliği destekleyen deneysel modeller bu alanı önemli ölçüde ileri taşımıştır. Deneysel modeller, araştırmacıların MAOA varyantlarının davranışı etkileme mekanizmalarını, özellikle nörogörüntüleme ve biyokimyasal testler yoluyla daha iyi anlamalarını sağlamıştır(Fergusson vd., 2012).

MAOA üzerine yapılan araştırmalar aynı zamanda gen-gen etkileşimlerini de incelemiş ve diğer genetik faktörlerin MAOA'nın davranışı düzenlemedeki işlevini değiştirebileceğini ortaya koymuştur. Örneğin, MAOA ve dopaminle

ilişkili genler arasındaki etkileşimler, bazı bireylerin stres altında neden antisosyal eğilimlere daha yatkın olduğunu daha fazla açıklayabilir.

MAOA genine ilişkin araştırmalar, genetik faktörlerin bireylerin çevresel stres faktörlerine verdiği davranışsal tepkileri nasıl şekillendirdiğini ortaya koymakta ve antisosyal davranışların biyolojik mekanizmalarına dair derin bir anlayış sunmaktadır. Bu tür çalışmalar, genetik yatkınlıkların bireylerin yaşam deneyimlerini nasıl modüle ettiğine dair önemli ipuçları sağlayarak, davranışsal bozuklukların önlenmesi ve tedavisinde yeni yollar açmaktadır. Ancak, genetik ve çevresel etkileşimlerin karmaşıklığı, bu alandaki ilerlemeleri bir yandan umut verici kılarken diğer yandan etik ve sosyal zorlukları da beraberinde getirmektedir. MAOA geninin davranış üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik gelecekteki araştırmalar, sadece bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine değil, aynı zamanda adalet ve etik çerçevelerin yeniden tanımlanmasına da katkı sağlayacaktır. Bu bağlamda, genetik biliminin ilerlemesi, nörobiyolojik temellere dayalı multidisipliner yaklaşımlarla birleştiğinde hem bilimsel hem de toplumsal açıdan devrim niteliğinde bir potansiyele sahiptir.

**COMT (Catechol-O-Methyltransferase)**

Dopamin beyinde dikkat, duygu, motivasyon ve ödül mekanizmalarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Prefrontal kortekste dopamin aktiviteleri COMT enzim aktiviteleri ile düzenlenmektedir. Karar verme ve dürtü kontrolleri gibi işlevlerden bu bölge sorumlu olup dopamin seviyelerinin dengeli olması son derece önemlidir. Eğer bu enzim aktivitesi yüksek seviyelere çıkarsa dopamin hızlı bir şekilde parçalanır; bu da dikkat eksikliği, dürtü kontrol sorunları ve bilişsel işlevlerin kaybına yol açabilmektedir. Enzim aktivitesinin düşük olduğu durumlarda ise dopamin birikimi meydana gelmesi sonucu duygusal dalgalanımlar ve hiperaktivite görülebilmektedir(Eley vd., 2003).

COMT geninde en sık araştırılan polimorfizmlerden birisi, enzimin dopamin parçalama hızına etki eden Val158Met (rs4680) tek nükleotid değişimidir. Homozigot Val/Val genotipi,yüksek COMT aktivitesi ile dopaminin hızlı bir şekilde parçalanmışını sağlar. Dopamin düzeyleri prefrontal kortekste daha düşük olup strese karşı düşük tolerans ile ilişkilendirilmiştir. Metiyoninin homozigot olarak görüldüğü Met/Met genotipi durumunda ise tam tersi bir durum söz konusudur; bu durumda dopamin seviyeleri artar.

COMT genindeki çeşitlilik suçlu davranışları ile doğrudan ilişkilendirilmese de bireyin davranışlarındaki yönelimleri etkilediği kabul edilen dolaylı bir etken olarak kabul edilmektedir. Val/Val genotipi olan bireylerde düşük dopamin seviyeleri karar almada ve stres altında riskli davranışlar sergileme ile ilişkilendirilmiştir. Met/Met genotipini sahip bireylerde ise ödül odaklı davranışlar görülmektedir. Düşük COMT aktivitesinde oluşan dengesiz nörotransmitter seviyeleri ise agresif davranışlarla ilişkilendirilmiştir. Caspi ve arkadaşlarının 2002'de yaptığı bir çalışmada MAOA ve COMT taşıyan bireylerde çocuklukta travma ile agresif davranışların artışı gözlemlenmiştir(Caspi vd., 2002). Buckholtz ve Meyer-Lindenberg'in 2008'de

yaptıkları bir çalışmada ise prefrontal dopamin düzeylerinin farklılıklarının sosyal davranışlarda karar verme süreçlerine etki ettiği gözlemlenmiştir (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008).

Adli genetik alanında yapılan çalışmalar ile ortaya konulan COMT genotipinde meydana gelen değişikliklerin bireylerin davranışlarına olan etkileri; suçların çözülmesinde, psikiyatrik değerlendirmelerde ve suçluların yönelimlerini anlamamıza yardımcı olabilir. Aynı zamanda tekrarlanan suçları işleyen bireylerde yapılacak analizlerle bu bireylerin genetik yatkınlıklarını anlamamıza yardımcı olmaktadır. Ancak şu da göz önünde bulundurulmalıdır ki tek başına bu genetik varyasyonları direkt olarak suçla ilişkilendirmek doğru değildir. Bir şüpheliye sadece bu varyasyonları taşıdığı için suçlu olarak değerlendirilmesi, yanıltıcı sonuçlara ve etik tartışmalara yol açabilir(Eley vd., 2003).

**DRD4 (Dopamin Reseptörü D4) geni**

DRD4 geni, beynin ödül sisteminde önemli bir rol oynayan, motivasyonu, dürtü kontrolünü ve davranışı etkileyen dopamin sinyalini düzenleyen bir dopamin reseptör genidir. DRD4 genindeki varyasyonlar, yenilik arayışı, risk alma ve dürtüsellik gibi özelliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu davranışsal özelliklerin, özellikle çocukluk travması, istismar veya ihmal gibi olumsuz çevresel koşullara maruz kalan bireylerde, suç faaliyeti de dahil olmak üzere saldırgan veya antisosyal davranış olasılığının artmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu bireylerde, düşünmeden hızlı kararlar almak, maddi kazançlar için riskli davranışlar sergilemek, hırsızlık yapmak veya tehlikeli araç kullanma eğilimi gözlemlenmektedir. Ayrıca, yenilik arayışına duyulan eğilim sayesinde ekstrem sporlar, tehlikeli aktiviteler ve kumar ile uyuşturucu bağımlılığı gibi davranışlarla da ilişkilendirilmişlerdir(Rył vd., 2024).

Araştırmalar, DRD4-7R varyantının bireyleri dürtü kontrolü, hazzı erteleme veya stres ve hayal kırıklığına karşı tepkilerini kontrol etme konusunda daha başarısız olduğunu göstermektedir. Daha da önemlisi, DRD4 geni biyolojik yatkınlığı etkileyebilirken, etkileri belirleyici değildir; çevresel faktörler önemli bir ılımlaştırıcı rol oynamaktadır. DRD4 varyantı ile kötü ebeveynlik, sosyoekonomik zorluklar veya şiddete maruz kalma gibi çevresel stres faktörleri arasındaki etkileşim, agresif eğilimleri şiddetlendirebilir ve suç davranışı riskini artırabilir. Genellikle "duyarlılık teorisi" olarak adlandırılan bu kavram, DRD4 geniyle ilişkili olanlar gibi genetik yatkınlıkların doğası gereği "kötü" olmadığını, bunun yerine hem olumsuz hem de olumlu çevresel girdilere karşı duyarlılığı artırdığını vurgulamaktadır(Ariza vd., 2012).

**5-HTTLPR (serotonin taşıyıcı geni)**

5-HTTLPR geni SERT olarak adlandırılan serotonin taşıyıcı proteinin ekspresyonunu düzenlemektedir. Serotonin, bireyde ruh hali agresyon ve anksiyete ile ilişkilendirilen ve iki varyantı bulunan bir nörotransmitterdir. Daha düşük serotonin kapasitesine yol açan kısa alel "s" olarak adlandırılır, uzun alel ise "l" olarak adlandırılır ve daha yüksek kapasiteye sahiptir.

Caspi ve arkadaşlarının 2003'te yaptıkları çalışma çocukluk travmaları ile kısa alel taşıyan bireylerin uzun alel taşıyanlara göre daha agresif davranışlar sergilediğini göstermiştir. Murdoch ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise bu varyant depresyon ve diğer ruh hali bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir(Caspi vd., 2003).

Adli bilimler yapılan bu çalışmalar ile genetik ve çevresel faktörlerin bireylerin çevrelerine verdikleri tepkiler ve davranışları üzerindeki etkilerini anlamaya çalışarak suça yönelimleri tespit etmeye katkı sunduğu gibi rehabilitasyon süreçlerini de düzenlemeye yardımcı olmaktadır.

5-HTTLPR geni ile ilgili olarak yapılan çalışmalar, kısa alel (s) taşıyan bireylerin negatif çevresel koşullara daha hassas olduklarını ve bu durumun davranışsal sonuçlar üzerinde önemli etkiler yarattığını ortaya koymaktadır. Örneğin, çocukluk döneminde kötü muameleye maruz kalan kısa alel taşıyıcılarının şiddet davranışlarına daha yatkın olduğu bulunmuştur. Ayrıca, S allelinin düşük serotonin alımı ile ilişkilendirilmesi, agresyon ve antisosyal davranışlarla bağlantılı bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, olumlu çevresel faktörlerin (örneğin, pozitif ebeveynlik veya tedavi süreçleri) bu bireylerde davranış problemlerini azaltıcı etkiler gösterebildiği de gösterilmiştir. Örneğin, SLC6A4 geninin belli bir varyantını taşıyan çocuklarda tedavi sonrasında davranış problemlerinin azaldığı rapor edilmiştir. Bu tür genetik ve çevresel etkileşimler, adli bilimlerde bireylerin suç davranışlarını anlamada ve rehabilitasyon süreçlerini iyileştirmede önemli bir katkı sağlamaktadır(Sah vd., 2021).

### *Gen-Çevre Etkileşimleri: Epigenetik ve Suçluluk*

Davranış genetiği, fenotipteki varyansı kalıtım, paylaşılan çevre ve paylaşılmayan çevre olarak üçe ayırır. Araştırmalar, suç davranışının %50 oranında kalıtsal olabileceğini öne sürmektedir. Moleküler genetik alanındaki gelişmeler, özellikle insan genom haritasının çıkarılmasıyla, belirli genlerin davranışsal sonuçlarla olan ilişkisini incelemektedir. Gen-çevre etkileşimi (GxE), genetik etkilerin bazı çevresel koşullarda daha güçlü olduğunu göstermektedir.

Örneğin, bazı genetik polimorfizmler ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi rahatsızlıkların özellikle olumsuz çevre koşullarında yetişkinlerde şiddet davranışıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir. MAOA geni, düşük aktivite gösteren varyantlara sahip bireylerde, kötü çevresel koşullarla birlikte antisosyallik riskini artırmakta ve şiddet içerikli suçlarda belirgin bir pay oluşturmaktadır.

Dopaminle ilişkili genler (DAT1-Dopamin taşıyıcı geni/SLC6A3, DRD2-Dopamin Reseptörü D2, DRD4- Dopamin Reseptörü D4) ise sadece yüksek riskli çevrelerde yaşayan bireylerde antisosyal davranış riskini artırmaktadır. Yetersiz ebeveyn bakımı gören ve DRD4 risk aleline sahip çocuklar, duygusal arayış seviyelerinde artış gösterirken, risk aleli taşımayan çocuklarda ebeveyn kalitesi bu davranışı etkilememektedir. Bu bulgular, genetik yatkınlıkların çevresel

faktörlerle etkileşime girdiğinde, antisosyal davranış eğiliminde rol oynadığını göstermektedir(Cabana-Domínguez vd., 2022).

## 3. Hukuki ve Etik Boyutlar: Genetik ve Nörobilimsel Kanıtların Kullanımı

Mahkemelerde genetik ve nörobilimsel kanıtların kullanımı, insan biyolojisi ve davranışına dair daha derin bir anlayış sağlayan bilimsel gelişmeler tarafından yönlendirilen, nispeten yeni ancak büyüyen bir olgudur. Bu tür kanıtlar, suçluların zihinsel durumlarını, olası genetik yatkınlıklarını ve bilişsel bozukluklarını açıklığa kavuşturmaya yardımcı oldukları ceza davalarında kritik araçlar haline gelmiştir.

Daha önce belirtildiği üzere mahkeme salonlarında genetik ve nörobilimsel kanıtların entegrasyonu, Dr. Alec Jeffreys tarafından öncülük edilen 1980'lerde adli DNA profillemesiyle başladı. 1990'lara gelindiğinde, DNA kanıtı şüphelileri tespit etmek ve masumları temize çıkarmak için ceza soruşturmalarında ve mahkeme davalarında yaygın olarak kullanılıyordu. Yüksek doğruluğu ile özellikle şiddet suçları ve saç, kan veya deri hücreleri gibi fiziksel kanıtları içeren davalar için hukuk sisteminde devrim niteliğinde bir araç haline getirdi. O zamandan beri, DNA kanıtı güvenilir adli kanıt için altın standart haline geldi(Brodsky, 1993).

Nörobilimsel kanıtların tanıtımı daha sonra, BT, PET ve fMRI taramaları gibi nörogörüntüleme tekniklerinin kullanılabilir hale gelmesiyle gerçekleşti. Başlangıçta, bu araçlar beyin hasarı, akıl hastalığı ve beyin bozukluklarını incelemek için klinik ortamlarda kullanıldı. Ancak, 2000'lerin başında, nörobilimsel kanıtlar mahkeme salonlarında görünmeye başladı ve savunma ekipleri bazen bir sanığın nörolojik durumunun bilişsel veya ahlaki yargılarını etkilediğini iddia etmek için beyin taramaları sundular. Bu kanıtlar ilk olarak cezayı hafifletmek veya sorumluluğun azaldığını kanıtlamak için kullanıldı; akıl hastalığı veya bilişsel bozukluk için potansiyel olarak suç davranışını açıklayabilecek fizyolojik bir temel sunuyordu(Rigoni vd., 2010).

Genetik ve nörobilimsel kanıtların kabulü yargı bölgeleri arasında büyük ölçüde farklılık gösterir. Amerika Birleşik Devletleri'nde federal mahkemeler ve birçok eyalet, mahkemeye kabul edilmeden önce kanıtların bilimsel geçerliliğini titizlikle değerlendiren Daubert standardını kullanır. Bu, yüksek güvenilirliği nedeniyle DNA kanıtının geniş bir şekilde kullanılmasına izin verirken, nörobilimsel kanıtlar karmaşık davranışları veya niyetleri açıklamada geçerliliği hakkında devam eden tartışmalar nedeniyle daha fazla incelemeye tabi tutulur.

Birleşik Krallık'ta Ceza Adaleti Yasası ve sonraki kararlar da, özellikle suç eğilimini öne süren nörobilimsel bulgular konusunda yüksek derecede dikkatli olunarak bilimsel kanıtların kullanılmasına izin verir. İtalyan mahkemeleri, genetik kanıtları dahil etmede ön saflarda yer almıştır ve 2009'daki "Genler ve Sorumluluk" davasında, saldırganlığa yönelik genetik yatkınlıklara dayalı olarak bir bireyin cezasını azaltmak için genetik testler kullanmışlardır (Feresin, 2009; Forzano vd., 2010).

Almanya, Avustralya ve Japonya gibi diğer ülkeler, ceza davalarında nörobilimsel kanıtlara izin verme konusunda daha muhafazakardır ve zihinsel durumu değerlendirmek için genellikle doğrudan beyin görüntüleme yerine psikiyatrik değerlendirmeye güvenirler. Genetik ve nörobilimsel kanıtların kabulündeki küresel farklılıklar, hem cezai sorumluluk görüşlerindeki kültürel farklılıkları hem de yargının bilimsel gelişmelere ilişkin farklı aşinalık düzeylerini yansıtmaktadır(Alimardani & Chin, 2019; Chandler, 2015; Fuss, 2016; Wündisch vd., 2019).

***Yasal Sınırlar ve Sorunlar***

Adli bilim ve nörobiyolojideki gelişmelerin de etkisiyle, yasal bağlamlarda genetik ve nörobilimsel kanıtların kullanımı artış göstermektedir. Hukuk sistemine entegre olan bu kanıtların mahkemelerdeki kabul edilebilirliği, sürekli olarak değerlendirilmektedir. Daubert standardı gibi bilimsel güvenilirlik testleri, genetik veya nörobilimsel kanıtların mahkemede yasal ve etik olarak sunulup sunulamayacağına karar vermede çok önemlidir(Segate, 2024).

Genetik ve nörobilimsel kanıtların yararlılığına rağmen, bazı zorluklarla karşılaşılabilir; çoğu zaman yargı görevlileri tarafından yorumlaması için zor olabilir ve bu da yanlış yorumlama riskini artırır. Örneğin, karmaşık beyin işlevlerinin basite indirgenmiş açıklamaları; suçluluk, niyet veya zihinsel durum algılarında önyargılara sebebiyet verebilir. Özellikle nörobilimsel kanıtlar, gizlilik ve determinizm hakkında etik soruları gündeme getirir. Bir şahısın suç davranışına yatkınlığını çıkarmak için beyin taramaları kullanmak, özgür irade, masumiyet karinesi ve damgalanma riski konusunda endişelere yol açabilir.

Teknolojik Sınırlamalar: fMRI gibi birçok nörobilimsel araç, güçlü olsa da mahkemede güvenilirliklerini etkileyebilecek sınırlamalara sahiptir. Kişinin fiziksel durumu, zihinsel sağlığı ve çevresi gibi faktörler beyin taraması sonuçlarını etkileyebilir ve tutarlı yorumlamaları zorlaştırabilir(Dror, 2015; Greely, 2015; Greenbaum, 2021).

Nöro-hukuk (neurolaw) alanındaki güncel tartışmalar, beyin taramalarının mahkemelerde biyolojik indirgemeci (biological reductionism) veya nedensellik bağlamını zorlayan biçimde kullanılması riskine dikkat çekmektedir(Spranger, 2026). Beyin taramasındaki anatomik veya fonksiyonel bir farklılığın doğrudan *suç kastı (mens rea)* ile eşleştirilmesi metodolojik açıdan *ters çıkarım (reverse inference)* hatasına yol açabilmektedir(Çataklı, 2026). Ayrıca biyolojik verilerin yapay zekâ destekli ceza infaz veya risk tahmin araçlarına entegre edilmesi; masumiyet karinesi, mahremiyet ihlali ve bireylerin biyolojik olarak etiketlenmesi (biological branding) gibi yeni etik-hukuki tartışmaları beraberinde getirmektedir(Gallese, 2026; Kocagül & Kartal, 2026).

Hukuk profesyonelleri, bilimsel kanıtları etkili bir şekilde değerlendirmek için sürekli eğitime ihtiyaç duyarlar. Genetik veya sinirbilimde güçlü bir temel olmadan, Daubert standardını uygulasalar bile bilimsel olarak sağlam kanıtlar ile deneysel destekten yoksun iddialar arasında ayrım yapmakta zorlanabilirler.

### *Zorluklar ve Etik Kaygılar*

Genetik ve nörobilimsel kanıtların kullanımı çeşitli zorlukları ve etik hususları beraberinde getirmektedir. Önemli bir engel ise davranışın beyin anatomisi veya kalıtım gibi faktörler tarafından belirlendiğini öne sürerek özgür irade ve kişisel sorumluluk kavramlarını zayıflatacak determinizm olasılığıdır. Mahkemeler, nörobilimsel kanıtların sorumluluğu tamamen ortadan kaldırmasına izin vermeme konusunda ihtiyatlıdır, çünkü bu, suçluların çaresizce biyolojileri tarafından kontrol edildiği algısına yol açabilir, hesap verebilirlik konusunda etik ve yasal ikilemler ortaya çıkarabilir.

Bir başka endişe de özellikle genetik kanıtlar söz konusu olduğunda, mahremiyettir. Örneğin, bir kişinin genetik profili mahkemede önemli bir faktör haline gelirse, genetik yatkınlıklara dayalı ayrımcı uygulamalara veya profillemeye kapı açabilir. Ayrıca, beyin taramaları çok sayıda değişkenden etkilendiği ve yorumlar uzmanlar arasında büyük farklılıklar gösterebildiği için nörobilimsel verilerin güvenilirliği ve yorumlanmasıyla ilgili sorular bulunmaktadır.

Şizofreni veya bipolar bozukluk gibi ciddi ruhsal hastalık vakalarında, nörobilimsel kanıtlar, değişen beyin aktivitesinin davranışı nasıl etkileyebileceğini gösterebilir. Bu kanıtlar akıl hastalığı veya kapasite azalması iddialarını destekleyebilir ve potansiyel olarak cezaların azaltılmasına veya cezalandırıcı olmaktan ziyade tedaviye dayalı sonuçlara yol açabilir.

DNA veri tabanlarının oluşturulması, suçluların tespitini kolaylaştırmak ve tekrarlayan suçların önlenmesine yardımcı olmakla kalmayıp, aynı zamanda kayıp bireylerin ve felaket kurbanlarının bulunmasında da büyük bir avantaj sunmaktadır. Avrupa'da genetik veriler, özel nitelikli veri olarak nitelendirilmekte olup, 4 Mayıs 2016 tarihinde Avrupa Birliği (AB) Resmî Gazetesi'nde yayımlanmış ve 25 Mayıs 2018 tarihinde uygulanmaya başlamış (EU) 2016/679 sayılı General Data Protection Regulation (GDPR) (AB Genel Veri Koruma Tüzüğü) adı altında korunmaktadır. Bu bilgilerin paylaşılması beraberinde birçok sorunu getirmektedir(*General Data Protection Regulation (GDPR),* 2018).

Bir bireyin suça yatkınlık ile ilgili bir gene sahip olduğunun bilinmesi, işverenler ve sigorta şirketleri tarafından haksız amaçla kullanılabilmekte aynı zamanda birey toplum tarafından ayrımcılığa uğrayabilmektedir. ABD'de genetik bilgilerin bu tarz durumlarda kullanımı 22 Mayıs 2008'de Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) (Genetik Bilgi Ayrımcılık Karşıtı Yasası) yasal düzenlemesiyle yasaklanmıştır(*Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008*).

Genetik yatkınlıklar ile risk taşıyan bireylerin belirlenmesi, takip edilmesi ve bu bireylere yönelik önleyici çalışmaların yapılması mümkündür. Ancak bu yatkınlıkların ileride suçla ilişkileneceği kesin olarak söylenemeyeceğinden bu tarz yaklaşımlar bireylerin toplumda dışlanmasına yol açması muhtemeldir.

Çocukluk döneminde agresyon gösteren bireylerde erken müdahale ile davranışların kontrol altına alınması ve yatkınlık gösteren bu bireylerde stres yönetimi eğitimleri etkili olabilir. Dopamin ve serotonin düzenleyici ilaç kullanımları da desteklenebilir; ancak bu tedavilerin zorunlu olup olmamaları da etik sorunları gündeme getirmektedir.

Bu tür bilgilerin adaletin sağlanmasında önemli bir rol oynamasına karşın, genetik verilerin toplanması ve saklanmasıyla ilgili protokollerin oluşturulması gerekmektedir. Toplumun ve hukuk sisteminin genetik bilgilerin sınırları ve imkanları hakkında bilgilendirilmesi, küresel ölçekte etik kuralların belirlenmesi ile, bireylerin hakları da korunarak elde edilecek faydanın artması sağlanacaktır.

## KAYNAKLAR


Alimardani, A., & Chin, J. (2019). Neurolaw in Australia: The Use of Neuroscience in Australian Criminal Proceedings. *Neuroethics*, *12*(3), 255-270. https://doi.org/10.1007/s12152-018-09395-z

Ariza, M., Garolera, M., Jurado, M. A., Garcia-Garcia, I., Hernan, I., Sánchez-Garre, C., Vernet-Vernet, M., Sender-Palacios, M. J., Marques-Iturria, I., Pueyo, R., Segura, B., & Narberhaus, A. (2012). Dopamine genes (DRD2/ANKK1-TaqA1 and DRD4-7R) and executive function: Their interaction with obesity. *PloS One*, *7*(7), e41482. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041482

Benatti, B., Girone, N., Celebre, L., Vismara, M., Hollander, E., Fineberg, N. A., Stein, D. J., Nicolini, H., Lanzagorta, N., Marazziti, D., Pallanti, S., van Ameringen, M., Lochner, C., Karamustafalioglu, O., Hranov, L., Figee, M., Drummond, L. M., Grant, J. E., Denys, D., … Dell'Osso, B. (2022). The role of gender in a large international OCD sample: A Report from the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS) Network. *Comprehensive Psychiatry*, *116*, 152315. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2022.152315

Beveridge, S. F., Glickman, C., Samuels, A. M., & Rice, J. A. (2020). *Daubert/Frye-Reed Study*. *2*(28), 103.

Bhikram, T., Abi-Jaoude, E., & Sandor, P. (2017). OCD: Obsessive-compulsive … disgust? The role of disgust in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, *42*(5), 300-306. https://doi.org/10.1503/jpn.160079

Bloch, M. H., & Pittenger, C. (2010). The Genetics of Obsessive-Compulsive Disorder. *Current psychiatry reviews*, *6*(2), 91-103. https://doi.org/10.2174/157340010791196439

Bonelli, R. M., & Cummings, J. L. (2007). Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *9*(2), 141-151.

Brodsky, G. G. (1993). *DNA: The Technology Of The Future İs Here*. (36), 10.

Brunner, H. G., Nelen, M., Breakefield, X. O., Ropers, H. H., & van Oost, B. A. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science (New York, N.Y.)*, *262*(5133), 578-580. https://doi.org/10.1126/science.8211186

Buckholtz, J. W., & Meyer-Lindenberg, A. (2008). MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression. *Trends in Neurosciences*, *31*(3), 120-129. https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.12.006

Buckholtz, J. W., & Meyer-Lindenberg, A. (2013). MAOA and the Bioprediction of Antisocial Behavior: Science Fact and Science Fiction. İçinde I. Singh, W.

P. Sinnott-Armstrong, & J. Savulescu (Ed.), *Bioprediction, Biomarkers, and Bad Behavior: Scientific, Legal, and Ethical Challenges* (s. 0). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199844180.003.0008

Cabana-Domínguez, J., Torrico, B., Reif, A., Fernàndez-Castillo, N., & Cormand, B. (2022). Comprehensive exploration of the genetic contribution of the dopaminergic and serotonergic pathways to psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, *12*, 11. https://doi.org/10.1038/s41398-021-01771-3

Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., Taylor, A., & Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science (New York, N.Y.)*, *297*(5582), 851-854. https://doi.org/10.1126/science.1072290

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*, *301*(5631), 386-389. https://doi.org/10.1126/science.1083968

Chandler, J. A. (2015). The use of neuroscientific evidence in Canadian criminal proceedings. *Journal of Law and the Biosciences*, *2*(3), 550-579. https://doi.org/10.1093/jlb/lsv026

Choy, O., Raine, A., & Hamilton, R. H. (2018). Stimulation of the Prefrontal Cortex Reduces Intentions to Commit Aggression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Stratified, Parallel-Group Trial. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *38*(29), 6505-6512. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3317-17.2018

Chu, L., Wu, Y., Yin, J., Zhang, K., Zhong, Y., Fan, X., & Wang, G. (2024). Neurotransmitter system gene variants as biomarkers for the therapeutic efficacy of rTMS and SSRIs in obsessive-compulsive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, *15*, 1350978. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1350978

Çataklı, H. (2026). Roth ve Singer'in Nörodeterminizm Yorumu ve Kusur Ceza Hukuku Bakımından Değerlendirilmesi. *Hacettepe Hukuk Fakültesi Dergisi*, *16*(5), 422-475. https://doi.org/10.32957/hacettepehdf.1989739

Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., & Damasio, A. R. (1994). The return of Phineas Gage: Clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science (New York, N.Y.)*, *264*(5162), 1102-1105. https://doi.org/10.1126/science.8178168

*Daubert v. Merrell Dow Pharmaceuticals, Inc., 509 U.S. 579 (1993)*. (t.y.). Justia Law. Geliş tarihi 17 Aralık 2024, gönderen https://supreme.justia.com/cases/federal/us/509/579/

De Leon, I. (2024). THE DARK SIDE OF GENETICS: ANALYZING THE PREDISPOSITION TO MURDER. *Regis University Student Publications (comprehensive collection)*. https://epublications.regis.edu/theses/1110

Dror, I. E. (2015). Cognitive neuroscience in forensic science: Understanding and utilizing the human element. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *370*(1674), 20140255. https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0255

Eley, T. C., Tahir, E., Angleitner, A., Harriss, K., McClay, J., Plomin, R., Riemann, R., Spinath, F., & Craig, I. (2003). Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *120B*(1), 90-96. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20046

FBI. (2014). *Serial Killers, Part 7: Jeffrey Dahmer*. https://www.fbi.gov/news/stories/serial-killers-part-7-jeffrey-dahmer

Feresin, E. (2009). Lighter sentence for murderer with "bad genes". *Nature*. https://doi.org/10.1038/news.2009.1050

Fergusson, D. M., Boden, J. M., Horwood, L. J., Miller, A., & Kennedy, M. A. (2012). Moderating role of the MAOA genotype in antisocial behaviour. *The British Journal of Psychiatry*, *200*(2), 116-123. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.093328

Fergusson, D. M., Boden, J. M., Horwood, L. J., Miller, A. L., & Kennedy, M. A. (2011). MAOA, abuse exposure and antisocial behaviour: 30-year longitudinal study. *The British Journal of Psychiatry*, *198*(6), 457-463. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.086991

Forzano, F., Borry, P., Cambon-Thomsen, A., Hodgson, S. V., Tibben, A., de Vries, P., van El, C., & Cornel, M. (2010). Italian appeal court: A genetic predisposition to commit murder? *European Journal of Human Genetics*, *18*(5), 519-521. https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.31

Fremont, W. P. (2004). Childhood reactions to terrorism-induced trauma: A review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *43*(4), 381-392. https://doi.org/10.1097/00004583-200404000-00004

Fuss, J. (2016). Legal responses to neuroscience. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, *41*(6), 363-365. https://doi.org/10.1503/jpn.160147

Gaba, M., Sharma, A., Chitranshi, N., Kumar, G., Virmani, R., Virmani, T., & Gugulothu, D. (2025). Epigenetics Modulators as Therapeutics for Neurological Disorders. *Current Pharmaceutical Design*, *31*(19), 1499-1520. https://doi.org/10.2174/0113816128330087241030093112

Gallese, C. (2026). Predictive policing and predictive justice: Ethics, data protection, and the AI act. *Computer Law & Security Review*, *61*, 106282. https://doi.org/10.1016/j.clsr.2026.106282

Gassó, P., Ortiz, A. E., Mas, S., Morer, A., Calvo, A., Bargalló, N., Lafuente, A., & Lázaro, L. (2015). Association between genetic variants related to glutamatergic, dopaminergic and neurodevelopment pathways and white matter microstructure in child and adolescent patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *186*, 284-292. https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.07.035

*General Data Protection Regulation (GDPR) – Legal Text*. (2018). General Data Protection Regulation (GDPR). https://gdpr-info.eu/

*Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008*. (t.y.). US EEOC. Geliş tarihi 17 Aralık 2024, gönderen https://www.eeoc.gov/statutes/genetic-information-nondiscrimination-act-2008

Gerra, M. C., Dallabona, C., & Cecchi, R. (2024). Epigenetic analyses in forensic medicine: Future and challenges. *International Journal of Legal Medicine*, *138*(3), 701-719. https://doi.org/10.1007/s00414-024-03165-8

Glenn, A. L., & Raine, A. (2014). Neurocriminology: Implications for the punishment, prediction and prevention of criminal behaviour. *Nature Reviews. Neuroscience*, *15*(1), 54-63. https://doi.org/10.1038/nrn3640

Greely, H. T. (2015). Neuroscience, Mindreading, and the Courts: The Example of Pain. *Journal of Health Care Law and Policy*, *18*, 171.

Greenbaum, D. (2021). Cyberbiosecurity: An Emerging Field that has Ethical Implications for Clinical Neuroscience. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, *30*(4), 662-668. https://doi.org/10.1017/S096318012100013X

Grünblatt, E., Marinova, Z., Roth, A., Gardini, E., Ball, J., Geissler, J., Wojdacz, T. K., Romanos, M., & Walitza, S. (2018). Combining genetic and epigenetic parameters of the serotonin transporter gene in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *96*, 209-217. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.10.010

Heidari, M., & Gholamhossein. (2023). Medicalization of Social Pathologies: A Case Study on Cesare Lombroso's Theory of Crime. *Methodology of Social Sciences and Humanities*, *29*(116), 21-37. https://doi.org/10.30471/mssh.2023.9409.2447

Hosking, J. G., Kastman, E. K., Dorfman, H. M., Samanez-Larkin, G. R., Baskin-Sommers, A., Kiehl, K. A., Newman, J. P., & Buckholtz, J. W. (2017). Disrupted Prefrontal Regulation of Striatal Subjective Value Signals in Psychopathy. *Neuron*, *95*(1), 221-231.e4. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.030

Huang, X., Liu, J., Cong, J., & Zhang, X. (2021). Association Between the SLC1A1 Glutamate Transporter Gene and Obsessive-Compulsive Disorder in the Chinese Han Population. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *17*, 347-354. https://doi.org/10.2147/NDT.S281623

Jotterand, F. (2022). *The unfit brain and the limits of moral bioenhancement* (ss. xiii, 260). Palgrave Macmillan/Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-981-16-9693-0

Kaufman, S. (2023). Psychopaths: Who are they, really? İçinde *Scientific Kenyon: The Neuroscience Edition* (C. 7, ss. 74-80).

Kocagül, H., & Kartal, M. (2026). AI, Evidentiary Authority, and the Right to a Fair Trial in Criminal Proceedings. *Laws*, *15*(3), 58. https://doi.org/10.3390/laws15030058

Korponay, C., Pujara, M., Deming, P., Philippi, C., Decety, J., Kosson, D. S., Kiehl, K. A., & Koenigs, M. (2017). Impulsive-antisocial dimension of psychopathy linked to enlargement and abnormal functional connectivity of the striatum. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *2*(2), 149-157. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.07.004

Kosek, E., Jensen, K. B., Lonsdorf, T. B., Schalling, M., & Ingvar, M. (2009). Genetic variation in the serotonin transporter gene (5-HTTLPR, rs25531) influences the analgesic response to the short acting opioid Remifentanil in humans. *Molecular Pain*, *5*, 37. https://doi.org/10.1186/1744-8069-5-37

Ling, S., Raine, A., Gao, Y., & Schug, R. (2018). The mediating role of emotional intelligence on the autonomic functioning—Psychopathy relationship. *Biological Psychology*, *136*, 136-143. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.05.012

Ling, S., Umbach, R., & Raine, A. (2019). Biological explanations of criminal behavior. *Psychology, Crime & Law : PC & L*, *25*(6), 626. https://doi.org/10.1080/1068316X.2019.1572753

Logan, A. C., Mishra, P., Berryessa, C. M., Caruso, G. D., Hagenbeek, F. A., Denson, T. F., Robinson, J. M., & Prescott, S. L. (2026). Challenging the prescientific frameworks of criminal justice: Neurobiology and criminolytic interventions in the legalome era. *Frontiers in Psychology*, *17*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2026.1791262

Lombroso, C. (with Getty Research Institute). (1876). *L'uomo delinquente: Studiato in rapporto alla antropologia, alla medicina legale ed alle discipline carcerarie*. Milano : Hoepli. http://archive.org/details/luomodelinquente00lomb

Martín-González, N. S., Czamara, D., Acosta-Díez, M., Marqués-Feixa, L., Palma-Gudiel, H., Romero, S., Rapado-Castro, M., Zorrilla, I., Blasco-Fontecilla, H., Arias, B., Papiol, S., & Fañanás, L. (2026). FKBP5 and NR3C1

epigenetic signatures are related to HPA-axis function in children and adolescents exposed to childhood maltreatment. *European Psychiatry*, *69*(S1), S72-S73. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2026.10242

Mbiydzenyuy, N. E., & Qulu, L.-A. (2024). Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression. *Metabolic Brain Disease*, *39*(8), 1613-1636. https://doi.org/10.1007/s11011-024-01393-w

Mews, P., Calipari, E. S., Day, J., Lobo, M. K., Bredy, T., & Abel, T. (2021). From Circuits to Chromatin: The Emerging Role of Epigenetics in Mental Health. *The Journal of Neuroscience*, *41*(5), 873-882. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1649-20.2020

Mishra, P., Berryessa, C. M., & Hagenbeek, F. A. (2026). Beyond Binary Responsibility: A Framework for Biological Justice in the Epigenetic Era. *Social Sciences*, *15*(6), 399. https://doi.org/10.3390/socsci15060399

Mishra, P., Logan, A. C., & Prescott, S. L. (2025). Reimagining criminal accountability: Microbial and omics perspectives in the evolution of legal responsibility. *Journal of Law and the Biosciences*, *12*(2), lsaf022. https://doi.org/10.1093/jlb/lsaf022

Moffitt, T. E. (1993). Adolescence-limited and life-course-persistent antisocial behavior: A developmental taxonomy. *Psychological Review*, *100*(4), 674-701. https://doi.org/10.1037/0033-295X.100.4.674

Morel, B. A., & Hanson, D. A. (with Brandeis University Libraries). (1857). *Traité des dégénérescences physiques, intellectuelles et morales de l'espèce humaine et des causes qui produisent ces variétés maladives: Atlas de xii planches*. Paris : J.B. Baillière. http://archive.org/details/traitdesdg1857more

Odintsova, V. V., Hagenbeek, F. A., van der Laan, C. M., van de Weijer, S., & Boomsma, D. I. (2023). Genetics and epigenetics of human aggression. *Handbook of Clinical Neurology*, *197*, 13-44. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821375-9.00005-0

Paciolla, C., Manganelli, M., Di Chiano, M., Montenegro, F., Gallone, A., Sallustio, F., & Guida, G. (2025). Valeric Acid: A Gut-Derived Metabolite as a Potential Epigenetic Modulator of Neuroinflammation in the Gut–Brain Axis. *Cells*, *14*(22), 1823. https://doi.org/10.3390/cells14221823

Raine, A., & Yang, Y. (2006). Neural foundations to moral reasoning and antisocial behavior. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *1*(3), 203-213. https://doi.org/10.1093/scan/nsl033

Rigoni, D., Pellegrini, S., Mariotti, V., Cozza, A., Mechelli, A., Ferrara, S. D., Pietrini, P., & Sartori, G. (2010). How Neuroscience and Behavioral Genetics Improve Psychiatric Assessment: Report on a Violent Murder Case. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *4*. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2010.00160

Rył, A., Tomska, N., Jakubowska, A., Ogrodniczak, A., Palma, J., & Rotter, I. (2024). Genetic Aspects of Problematic and Risky Internet Use in Young Men—Analysis of ANKK1, DRD2 and NTRK3 Gene Polymorphism. *Genes*, *15*(2), Makale 2. https://doi.org/10.3390/genes15020169

Sah, I., Yukseloglu, E. H., Kocabasoglu, N., Bayoglu, B., Cirakoglu, E., & Cengiz, M. (2021). The effects of 5-HTTLPR/rs25531 serotonin transporter gene polymorphisms on antisocial personality disorder among criminals in a sample of the Turkish population. *Molecular Biology Reports*, *48*(1), 77-84. https://doi.org/10.1007/s11033-021-06137-y

Schiffer, B., Müller, B. W., Scherbaum, N., Hodgins, S., Forsting, M., Wiltfang, J., Gizewski, E. R., & Leygraf, N. (2011). Disentangling structural brain alterations associated with violent behavior from those associated with substance use disorders. *Archives of General Psychiatry*, *68*(10), 1039-1049. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.61

Segate, R. V. (2024). Exposing, Reversing, and Inheriting Crimes as Traumas from the Neurosciences to Epigenetics: Why Criminal Law Cannot Yet Afford A(nother) Biology-induced Overhaul. *Criminal Justice Ethics*, *43*(2), 146-193. https://doi.org/10.1080/0731129X.2024.2376444

Sheldon, W. H., Stevens, S. S., & Tucker, W. B. (1940). *The varieties of human physique* (ss. xii, 347). Harper.

Song, C. (with Internet Archive). (1981). *The washing away of wrongs: Forensic medicine in thirteenth-century China*. Ann Arbor : Center for Chinese Studies, University of Michigan. http://archive.org/details/washingawayofwro0000song

Spranger, T. (2026). The renaissance of neurolaw – basic conditions for successful human rights protection. *Journal of Ethics and Legal Technologies*, *8*(JELT-Volume 8 Issue 1), 137-143.

Sterzer, P. (2010). Born to be criminal? What to make of early biological risk factors for criminal behavior. *The American Journal of Psychiatry*, *167*(1), 1-3. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09111601

Uddin, K. N., Ghose, P., Njie, E., Mahmood, N., Kumar, N., Haque, M. N., Gaur, L., Li, A., & Mallik, S. (2026). Machine Learning and Deep Learning for Neurological Disease Analysis: A Systematic Review Across Five Major Disorders. *Neuroscience*, *610*, 55-90. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2026.05.036

van der Laan, L. C., Meeks, K. A. C., Chilunga, F. P., Agyemang, C., Venema, A., Mannens, M. M. A. M., Zafarmand, M. H., Klipstein-Grobusch, K., Smeeth, L., Adeyemo, A., & Henneman, P. (2020). Epigenome-wide association study for perceived discrimination among sub-Saharan African migrants in

Europe—The RODAM study. *Scientific Reports*, *10*, 4919. https://doi.org/10.1038/s41598-020-61649-0

Walitza, S., Marinova, Z., Grünblatt, E., Lazic, S. E., Remschmidt, H., Vloet, T. D., & Wendland, J. R. (2014). Trio study and meta-analysis support the association of genetic variation at the serotonin transporter with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience Letters*, *580*, 100-103. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.07.038

Walsh, A. (2024). *Chapter 4: Molecular genetics and antisocial behavior*. https://www.elgaronline.com/monochap/book/9781035322879/book-part-9781035322879-11.xml

Warren, T. L., Tubbs, J. D., Lesh, T. A., Corona, M. B., Pakzad, S. S., Albuquerque, M. D., Singh, P., Zarubin, V., Morse, S. J., Sham, P. C., Carter, C. S., & Nord, A. S. (2024). Association of neurotransmitter pathway polygenic risk with specific symptom profiles in psychosis. *Molecular Psychiatry*, 1-10. https://doi.org/10.1038/s41380-024-02457-0

Wündisch, J., Bittner, R., & Johnson, W. (2019). Behavior Genetics and Agent Responsibility. *Zeitschrift Für Ethik Und Moralphilosophie*, *2*(1), 21-34. https://doi.org/10.1007/s42048-019-00037-4

Yang, Y., Raine, A., Lencz, T., Bihrle, S., LaCasse, L., & Colletti, P. (2005). Volume reduction in prefrontal gray matter in unsuccessful criminal psychopaths. *Biological Psychiatry*, *57*(10), 1103-1108. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.021

# BÖLÜM 13

## Doku Mühendisliğinde Nanobiyomalzemeler: Tasarım İlkeleri, Hücre Malzeme Etkileşimleri ve Rejeneratif Uygulamalar

***Feryal Akay*[1]**

[1] PhD., Advanced Chem Ar&Ge, ORCID: 0000-0002-1075-926X

## 1. Giriş

Doku ve organların hasar görmesi veya fonksiyonlarını kaybetmesi; travma, dejeneratif hastalıklar, doğumsal anomaliler ve çeşitli patolojik süreçler sonucunda ortaya çıkabilen önemli bir sağlık sorunudur. Hasarlı dokuların tedavisinde cerrahi rekonstrüksiyon, protez ve implant uygulamaları ile organ veya doku nakli gibi yöntemler kullanılmakla birlikte, bu yaklaşımların her biri belirli biyolojik ve klinik sınırlılıklar taşımaktadır. Özellikle donör dokularının sınırlı olması ve hasarlı dokunun özgün yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin tam olarak yeniden oluşturulamaması, rejeneratif yaklaşımlara duyulan gereksinimi artırmıştır. Doku mühendisliği bu gereksinim doğrultusunda, biyoloji ve mühendislik prensiplerini bir araya getirerek hasarlı doku ve organların onarılması, yerine konması veya fonksiyonlarının desteklenmesi amacıyla geliştirilmiş disiplinlerarası bir alan olarak ortaya çıkmıştır (Langer & Vacanti, 1993).

Doku mühendisliği yaklaşımının temelinde hücrelerin uygun bir biyolojik mikroçevre içerisinde organize edilmesi ve yeni doku oluşumunun yönlendirilmesi bulunmaktadır. Bu amaçla biyomalzemeler, hücreler ve biyolojik olarak aktif sinyaller farklı kombinasyonlarda bir araya getirilmektedir. Özellikle üç boyutlu iskele yapıları, hücrelerin tutunması, çoğalması, migrasyonu ve yeni ekstrasellüler matriks (ECM) oluşturması için geçici bir yapısal çevre sağlayabilmektedir. Bu nedenle iskele tasarımı yalnızca malzemenin biyouyumluluğu ile sınırlı olmayıp, malzemenin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin hedef dokunun gereksinimleriyle uyumlu hale getirilmesini gerektirmektedir (Langer & Vacanti, 1993).

Doğal dokuların hücre dışı mikroçevresi, hücre davranışının düzenlenmesinde aktif rol oynayan karmaşık bir yapıya sahiptir. ECM; kollajen, elastin, proteoglikanlar, glikoproteinler ve diğer matriks bileşenlerinden oluşmakta ve hücrelere yalnızca mekanik destek sağlamamaktadır. Aynı zamanda hücrelerin çevrelerindeki biyokimyasal ve biyofiziksel sinyalleri algılamasına ve bunlara yanıt vermesine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle doku mühendisliğinde geliştirilen biyomalzemelerin, doğal dokunun yalnızca makroskopik yapısını değil, hücrelerin etkileşim kurduğu mikro ve nanoskaladaki özelliklerini de mümkün olduğunca taklit etmesi önemli bir tasarım yaklaşımıdır.

Nanoteknolojinin biyomalzeme bilimine dahil edilmesi bu açıdan önemli olanaklar sağlamıştır. Nanomalzemelerin boyutları, yüzey özellikleri ve fizikokimyasal davranışları, hücrelerin malzeme ile etkileşimlerini değiştirebilmektedir. Grafen ve türevleri, karbon nanotüpler ve nanoselüloz gibi farklı nanomalzeme sınıfları; mekanik, elektriksel, kimyasal ve yüzey özelliklerinin ayarlanabilmesi nedeniyle doku mühendisliği iskelelerinin geliştirilmesinde araştırılmaktadır. Bu malzemeler tek başına kullanılabildiği gibi

polimerik veya biyoseramik yapılarla birleştirilerek nanokompozit iskelelerin oluşturulmasında da kullanılabilmektedir (Kandhola et al., 2023).

Nanobiyomalzemelerin doku mühendisliğindeki öneminin bir diğer nedeni, hücrelerin nanoskaladaki yüzey özelliklerine duyarlı olmasıdır. Malzemenin yüzey topografisi, kimyasal fonksiyonel grupları, ıslanabilirliği ve mekanik özellikleri hücrelerin yüzeye tutunmasını ve daha sonraki hücresel yanıtları etkileyebilmektedir. Bu nedenle nanobiyomalzeme tasarımında yalnızca malzemenin kimyasal bileşimi değil, yüzey mimarisi ve hücre ile oluşturduğu arayüz de dikkate alınmalıdır.

Özellikle elektro eğirme (electrospinning) yöntemiyle oluşturulan nanofiber iskeleler, doku mühendisliğinde nanoyapılı biyomalzemelerin en fazla araştırılan uygulamalarından biridir. Elektro eğirme ile elde edilen ince lifli yapılar yüksek yüzey alanı/hacim oranı ve ayarlanabilir lif morfolojisi sağlayabilmekte ve bu özellikleri sayesinde hücrelerin etkileşim kurduğu fibriler bir yüzeyin oluşturulmasına olanak tanımaktadır. Bununla birlikte yalnızca polimerik nanofiberlerden oluşan iskelelerin doğal ECM'nin biyolojik ve mekanik karmaşıklığının tamamını taklit etmesi mümkün olmayabileceğinden, nanomalzemelerin polimerik matrise dahil edilmesi araştırılmaktadır. Nanomalzeme fonksiyonlandırılmış elektro eğrilmiş iskelelerde mekanik özellikler, porozite, yüzey özellikleri ve hücresel yanıtın birlikte modifiye edilmesi hedeflenmektedir (Wu et al., 2024).

Nanopartiküllerin polimerik biyomalzemelere eklenmesi de benzer şekilde iskelelerin özelliklerinin değiştirilmesine yönelik bir başka yaklaşımdır. Nanopartiküllerin yüksek özgül yüzey alanı ve yüzeylerinin fonksiyonlandırılabilmesi, polimer matrisin mekanik ve biyolojik özelliklerinin değiştirilmesine olanak sağlayabilir. Bununla birlikte nanomalzeme içeren iskelelerde gözlenen olumlu biyolojik sonuçların malzemenin türüne, konsantrasyonuna, parçacık özelliklerine, yüzey kimyasına ve hücre tipine bağlı olarak değişebileceği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle bir nanomalzemenin doku mühendisliği açısından uygunluğu yalnızca “nano” boyutuna sahip olmasıyla belirlenmemeli, biyolojik sistemle oluşturduğu etkileşim bütüncül olarak değerlendirilmelidir (Kandhola et al., 2023).

Nanobiyomalzemelerin kullanım alanları kemik, kıkırdak, deri, sinir, kas ve kardiyovasküler dokular dahil olmak üzere farklı doku mühendisliği uygulamalarına kadar genişlemiştir. Örneğin nanofiber iskeleler deri mühendisliğinde doğal fibriler yapıya benzer mikroçevre oluşturma potansiyelleri nedeniyle araştırılmaktadır. Bununla birlikte bu sistemlerde hızlı veya kontrolsüz bozunma, yetersiz mekanik dayanım ve klinik uygulamaya aktarım gibi sorunlar halen önemini korumaktadır (Wu et al., 2024).

Benzer şekilde nanomalzeme içeren iskeleler kemik dokusu mühendisliğinde de araştırılmaktadır. Özellikle elektro eğrilmiş nanofiber yapıların biyoseramik

veya diğer fonksiyonel nanomalzemelerle birleştirilmesiyle mekanik özelliklerin, hücre malzeme etkileşimlerinin ve osteojenik yanıtın geliştirilmesi hedeflenmektedir. Bununla birlikte kemik gibi mekanik yük taşıyan dokular için yalnızca hücresel uyumluluk yeterli değildir; iskelenin mekanik davranışı, bozunma kinetiği, gözenek yapısı ve yeni doku oluşumu ile birlikte değerlendirilmelidir (Huang et al., 2024).

Bütün bu gelişmelere rağmen nanobiyomalzemelerin doku mühendisliğindeki kullanımında önemli bilimsel ve translasyonel sorunlar bulunmaktadır. Laboratuvar ortamında elde edilen biyolojik sonuçların canlı organizmaya ve daha sonra klinik uygulamaya doğrudan aktarılması her zaman mümkün değildir. Nanomalzemelerin biyouyumluluğu ve olası toksik etkileri; kimyasal bileşim, boyut, morfoloji, yüzey özellikleri, doz ve bozunma ürünleri gibi çok sayıda parametreye bağlı olarak değişebilmektedir. Ayrıca laboratuvar ölçeğinde üretilebilen kompleks nanoyapılı iskelelerin tekrarlanabilir, ölçeklenebilir ve klinik gereklilikleri karşılayacak şekilde üretilebilmesi ayrı bir mühendislik sorunu oluşturmaktadır (Kandhola et al., 2023).

Bu nedenle günümüzde nanobiyomalzeme temelli doku mühendisliği çalışmalarının temel hedefi yalnızca yeni nanomalzemeler geliştirmek değil, malzeme özellikleri ile hücresel ve doku düzeyindeki biyolojik yanıt arasındaki ilişkinin kontrollü biçimde kurulmasıdır. Nanoyapının morfolojisi, yüzey kimyası, mekanik özellikleri, bozunma davranışı ve biyolojik fonksiyonları birlikte değerlendirilerek hedef dokunun gereksinimlerine uygun sistemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu yaklaşım, nanobiyomalzemelerin doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanındaki potansiyelinin güvenli ve etkili biçimde kullanılabilmesi açısından temel önem taşımaktadır.

Bu bölümde nanobiyomalzemelerin doku mühendisliğindeki rolü; nanomalzemelerin temel özellikleri, iskele tasarım ilkeleri, hücre–malzeme etkileşimleri, nanofiber ve nanokompozit sistemler, üretim ve yüzey fonksiyonlandırma yaklaşımları, farklı doku mühendisliği uygulamaları ile biyouyumluluk ve translasyonel sınırlılıklar çerçevesinde ele alınacaktır.

## 2. Doku Mühendisliğinin Temel İlkeleri ve Nanobiyomalzemelerin Rolü

Doku mühendisliğinde amaç, hasarlı veya işlevini kaybetmiş dokunun yalnızca fiziksel olarak desteklenmesi değil, mümkün olduğunca yapısal ve biyolojik fonksiyonlarının yeniden oluşturulmasını sağlamaktır. Bu nedenle geliştirilen biyomalzemelerin hücrelerin yaşamını sürdürmesine olanak vermesi tek başına yeterli değildir. Hücrelerin malzeme ile etkileşimi, ekstrasellüler matriks oluşumu, mekanik çevre, madde taşınımı ve gerektiğinde malzemenin kontrollü biçimde bozunması birlikte değerlendirilmelidir. Doku mühendisliğinin klasik yaklaşımında hücreler, iskele ve biyolojik sinyaller bu sürecin temel bileşenleri olarak kabul edilmektedir (Langer & Vacanti, 1993).

### 2.1. İskelelerin Mühendisliğindeki Rolü

İskele, hücrelerin tutunması ve üç boyutlu bir yapı içerisinde organize olabilmesi için geçici veya kalıcı bir mikroçevre sağlayan biyomalzeme yapılarıdır. Ancak iskelenin görevi yalnızca hücreleri fiziksel olarak taşımak değildir. İskelenin gözenek yapısı, yüzey özellikleri, mekanik davranışı, bozunma özellikleri ve hücrelerle etkileşimi yeni doku oluşumunun niteliğini etkileyebilmektedir. Bu nedenle iskele tasarımı, hedef dokunun doğal yapısının ve fonksiyonel gereksinimlerinin dikkate alınmasını gerektirir.

Özellikle üç boyutlu poroz yapı, hücrelerin iskele içerisine ilerleyebilmesi ve besin maddeleri ile metabolik ürünlerin taşınabilmesi açısından önemlidir. Bununla birlikte porozitenin artırılması genellikle mekanik dayanım ile ters yönlü bir ilişki oluşturabildiğinden, iskele tasarımında biyolojik ve mekanik gereksinimler arasında denge kurulmalıdır. Hollister (2005), doku mühendisliği iskelelerinin tasarımında gözenek boyutu, porozite, bağlantılı gözenek yapısı ve mekanik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır.

Bu durum özellikle yük taşıyan dokular açısından önemlidir. Kemik gibi mekanik olarak aktif dokularda iskelenin yeterli mekanik bütünlüğü koruması gerekirken, yumuşak dokularda daha düşük elastik modül ve yüksek deformasyon kapasitesi tercih edilebilir. Dolayısıyla iskele tasarımında tek bir ideal mekanik özellikten söz etmek mümkün değildir; malzemenin mekanik davranışı hedef dokunun fizyolojik çevresiyle uyumlu olmalıdır.

### 2.2. Ekstrasellüler Matriksin Taklit Edilmesi

Doğal ekstrasellüler matriks (ECM), hücrelerin içinde bulunduğu mikroçevrenin temel bileşenlerinden biridir. ECM'nin bileşimi ve organizasyonu dokular arasında farklılık göstermekle birlikte kollajen, elastin, proteoglikanlar ve çeşitli glikoproteinler birçok dokuda önemli yapısal ve biyolojik roller üstlenmektedir. Hücreler ECM ile doğrudan etkileşime girerek çevresel sinyalleri algılamakta ve bu sinyallere bağlı olarak adezyon, migrasyon, proliferasyon ve farklılaşma gibi süreçlerini düzenlemektedir.

Bu nedenle doku mühendisliğinde yalnızca kimyasal olarak biyouyumlu bir malzeme geliştirmek yeterli değildir. Malzemenin hücrelerin karşılaştığı fiziksel ve kimyasal çevreyi de uygun biçimde oluşturması gerekir. Nanobiyomalzemeler bu noktada avantaj sağlayabilmektedir; çünkü doğal ECM'nin birçok yapısal özelliği mikro ve nanoskalada organize olmuştur.

Nanofiber sistemler bu yaklaşımın en belirgin örneklerinden biridir. Elektro eğirme ile üretilen nanofiberler, ince liflerden oluşan bir ağ yapısı oluşturarak hücrelerin etkileşime girdiği fibriler bir yüzey sağlayabilmektedir. Lif çapı, yönelimi, yüzey kimyası ve ağ yoğunluğu gibi parametrelerin değiştirilmesiyle hücrelerin malzemeyle etkileşim kurduğu fiziksel çevre modifiye edilebilir (Wu et al., 2024).

### 2.3. Nanobiyomalzemelerin Tasarım Parametreleri

Bir nanobiyomalzemenin biyolojik performansı yalnızca kimyasal bileşimi ile açıklanamaz. Nanomalzemenin boyutu, morfolojisi, yüzey alanı, yüzey kimyası, yüzey yükü ve agregasyon davranışı gibi özellikleri hücrelerle etkileşimi etkileyebilir. Ayrıca aynı kimyasal bileşime sahip nanomalzemeler, farklı fiziksel özelliklere sahip olduklarında biyolojik sistemlerde farklı davranışlar gösterebilir.

Örneğin nanopartikül boyutundaki değişiklikler yüzey alanını ve hücrelerle temas olasılığını değiştirebilir. Benzer şekilde yüzey fonksiyonel gruplarının değiştirilmesi, proteinlerin malzeme yüzeyine adsorpsiyonunu ve dolayısıyla hücrelerin malzemeyi algılama biçimini etkileyebilir. Bu nedenle nanobiyomalzeme tasarımında malzemenin yalnızca "nano boyutta" olması değil, nanoölçekteki fizikokimyasal özelliklerinin kontrol edilebilir olması önem taşımaktadır.

Kandhola ve arkadaşları (2023), grafen, karbon nanotüpler ve nanoselüloz gibi farklı nanomalzeme sınıflarının doku mühendisliğinde araştırılmasının temel nedenlerinden birinin, bu malzemelerin yüzey ve fiziksel özelliklerinin farklı uygulamalara göre düzenlenebilmesi olduğunu belirtmektedir. Bununla birlikte biyolojik uygunluk değerlendirmesinin her nanomalzeme için ayrı yapılması gerekmektedir.

### 2.4. Hücre–Malzeme Etkileşimi

Doku mühendisliği iskelelerinin başarısında hücrelerin malzeme yüzeyine verdiği ilk yanıt kritik öneme sahiptir. Hücreler bir biyomalzeme ile temas ettiğinde malzemenin yüzey özellikleri ile hücre membranı arasında doğrudan veya protein aracılı etkileşimler meydana gelir. Bu etkileşimler hücre adezyonunu ve daha sonraki hücresel davranışları etkileyebilir.

Özellikle hücre adezyonunda integrinler ve hücre iskeleti arasındaki bağlantılar önemlidir. Hücrenin malzeme yüzeyine tutunmasıyla birlikte hücre iskeletinde yeniden düzenlenmeler meydana gelebilir ve mekanik sinyaller hücre içerisinde biyokimyasal yanıtların oluşmasına katkıda bulunabilir. Böylece bir iskelenin fiziksel özellikleri, yalnızca hücrenin şekli veya yüzeye tutunması üzerinde değil, daha ileri hücresel süreçler üzerinde de etkili olabilir.

Bu nedenle nanobiyomalzemelerin tasarımında hücre malzeme arayüzü, malzemenin kendisi kadar önemli bir parametre olarak ele alınmalıdır. Yüzey topografisi ve nanotopografik özelliklerin hücre davranışı üzerindeki etkisi, günümüzde nanobiyomalzeme araştırmalarının önemli başlıklarından biridir.

### 2.5. Nanokompozit İskeleler

Tek bir malzemenin doku mühendisliğinde gerekli olan bütün özellikleri aynı anda sağlaması çoğu zaman mümkün değildir. Örneğin biyolojik olarak uygun

bir polimer yeterli mekanik dayanım göstermeyebilir veya mekanik açıdan güçlü bir malzeme hücresel etkileşimler açısından uygun olmayabilir. Bu nedenle farklı malzeme sınıflarının bir araya getirildiği nanokompozit iskeleler geliştirilmiştir.

Nanokompozitlerde polimerik matris içerisine nanopartiküller, nanoseramikler veya karbon temelli nanomalzemeler dahil edilebilir. Böylece kompozitin mekanik özellikleri, yüzey özellikleri veya biyolojik davranışı değiştirilebilir. Örneğin kemik doku mühendisliğinde mineral benzeri nanoyapıların polimerik iskelelere dahil edilmesi, kemik ECM'sinin kompozit karakterine yaklaşmayı amaçlayan bir stratejidir.

Bununla birlikte nanokompozit tasarımında nanopartikül dağılımının homojen olması, malzeme matris etkileşiminin yeterli düzeyde gerçekleşmesi ve nanomalzemenin istenmeyen biyolojik etkiler oluşturmaması gerekir. Bu nedenle yalnızca nanopartikül eklenmesiyle performansın otomatik olarak iyileşeceği varsayılmamalıdır.

### 2.6. Nanobiyomalzeme ve Kontrollü Biyolojik Sinyal İletimi

Doku rejenerasyonu yalnızca hücrelerin iskele yapı üzerine tutunmasına bağlı değildir. Hücre proliferasyonu, migrasyonu ve farklılaşması sırasında büyüme faktörleri, sitokinler ve diğer biyolojik sinyaller önemli roller üstlenmektedir. Bu nedenle bazı biyomalzeme sistemlerinde biyolojik olarak aktif moleküllerin iskele yapı içerisinde tutulması veya kontrollü biçimde salınması amaçlanmaktadır. Hidrojel temelli kontrollü salım sistemleri, bu moleküllerin salım hızının ve süresinin düzenlenmesi amacıyla araştırılmaktadır (Li & Mooney, 2016).

Bu yaklaşımın temel avantajı, biyolojik sinyalin yalnızca sistemik olarak verilmesi yerine hedeflenen mikroçevrede daha kontrollü biçimde sunulabilmesidir. Ancak kontrollü salım sistemlerinde başlangıçtaki hızlı salım, biyolojik molekülün üretim sırasında aktivitesini kaybetmesi ve uzun süreli salımın öngörülebilirliği gibi sorunlar bulunmaktadır.

Dolayısıyla nanobiyomalzeme tabanlı kontrollü salım sistemlerinin geliştirilmesinde yalnızca salım miktarı değil, salım kinetiği ile biyolojik yanıt arasındaki ilişki de değerlendirilmelidir.

### 2.7. Dokuya Özgü Nanobiyomalzeme Tasarımı

Doku mühendisliğinde nanobiyomalzeme tasarımının en önemli prensiplerinden biri, malzemenin hedef dokunun özelliklerine göre uyarlanmasıdır. Kemik, kıkırdak, deri, sinir ve kardiyovasküler dokuların mekanik özellikleri, ECM bileşimleri, hücresel organizasyonları ve rejenerasyon kapasiteleri birbirinden farklıdır. Bu nedenle bütün dokular için aynı nanobiyomalzeme tasarımının kullanılması gerçekçi değildir.

Örneğin kemik dokusu için mekanik dayanım ve mineralizasyonu destekleyen özellikler ön plana çıkarken, sinir dokusu için elektriksel özellikler ve hücre yönlenmesi daha önemli olabilir. Deri dokusunda ise esneklik, yüzey özellikleri, hücre migrasyonu ve bariyer oluşumu gibi özellikler ön plana çıkmaktadır. Nanomalzemelerin farklı fizikokimyasal özelliklerinin ayarlanabilmesi, bu dokuya özgü gereksinimlere yanıt verebilecek sistemlerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Bu yaklaşım, nanobiyomalzeme araştırmalarının yalnızca yeni malzemeler üretmeye değil, hedef dokunun biyolojik gereksinimlerini malzeme tasarım parametrelerine dönüştürmeye yöneldiğini göstermektedir.

## 3. Nanobiyomalzemelerin Yapısal ve Fizikokimyasal Özellikleri

Nanobiyomalzemelerin doku mühendisliğindeki işlevi, yalnızca malzemenin kimyasal bileşimine bağlı değildir. Nanometre ölçeğindeki boyut, yüzey alanı, morfoloji, yüzey kimyası, elektriksel ve mekanik özellikler ile biyolojik ortamda gösterilen stabilite gibi parametreler, malzemenin hücrelerle ve çevresindeki biyolojik moleküllerle etkileşimini belirleyebilmektedir. Bu nedenle nanobiyomalzeme tasarımında kimyasal yapı ile fiziksel mimarinin birlikte değerlendirilmesi gerekir.

Nanomalzemelerin yüksek özgül yüzey alanı, biyolojik moleküllerin malzeme yüzeyine adsorpsiyonunu ve hücrelerin malzeme ile etkileşim alanını artırabilir. Ancak bu özellik her durumda biyolojik performansın iyileşmesi anlamına gelmez. Yüzey alanındaki artış, aynı zamanda protein adsorpsiyonu, nanopartikül agregasyonu veya biyolojik sistemlerle istenmeyen etkileşimlerin artmasına da yol açabilir. Bu nedenle nanobiyomalzemelerde yüzey özelliklerinin kontrolü, malzeme tasarımının temel unsurlarından biridir (Kandhola et al., 2023).

### 3.1. Nanobiyomalzemelerin Boyut ve Morfolojisi

Nanomalzemelerin boyutları, biyolojik sistemlerle etkileşimlerinde önemli bir belirleyicidir. Aynı kimyasal bileşime sahip malzemelerin farklı boyut veya morfolojilerde hazırlanması, yüzey alanı ve yüzeydeki fonksiyonel grupların erişilebilirliği gibi özellikleri değiştirebilir. Nanopartiküller küresel, çubuksu, tübüler veya düzensiz morfolojilerde bulunabilirken; nanofiberler uzun ve sürekli veya kesikli liflerden oluşan ağ yapıları oluşturabilir.

Doku mühendisliği açısından morfoloji özellikle iskele yüzeyinin hücreler tarafından algılanma biçimi açısından önemlidir. Nanofiberlerin lif çapı ve yönelimi, hücrelerin yüzey üzerinde yayılmasını ve yönlenmesini etkileyebilecek fiziksel ipuçları oluşturabilir. Elektro eğirme yöntemiyle lif çapı ve liflerin yönelimi gibi parametrelerin belirli ölçülerde kontrol edilebilmesi, bu yöntemin doku mühendisliği açısından yaygın biçimde araştırılmasının nedenlerinden biridir (Wu et al., 2024).

Bununla birlikte nanofiber çapının küçültülmesinin veya yüzey alanının artırılmasının her koşulda daha iyi bir biyolojik sonuç sağlayacağı söylenemez. Hücre tipi, kullanılan polimer, iskelenin toplam porozitesi ve hedeflenen doku gibi faktörler optimum yapının belirlenmesinde birlikte değerlendirilmelidir.

### 3.2. Yüzey Alanı ve Yüzey Kimyası

Nanobiyomalzemelerin önemli özelliklerinden biri yüksek özgül yüzey alanıdır. Yüzey alanının artması, biyolojik ortamda proteinler, lipitler ve diğer moleküllerle etkileşim olasılığını artırabilir. Biyolojik bir sıvıyla temas eden malzeme yüzeyinde proteinlerin adsorpsiyonu, hücrelerin daha sonra karşılaştığı biyolojik arayüzün oluşmasında önemli bir rol oynayabilir.

Bu nedenle hücrelerin bir nanobiyomalzeme ile doğrudan "çıplak malzeme yüzeyi" üzerinden etkileştiği varsayımı çoğu biyolojik sistem için yeterli değildir. Malzemenin biyolojik ortamla temasından sonra yüzeyde oluşan moleküler tabaka, hücrelerin malzemeyi algılama biçimini değiştirebilir. Yüzey kimyasının fonksiyonlandırılması bu nedenle yalnızca malzemenin fizikokimyasal özelliklerini değil, biyolojik arayüzün özelliklerini de değiştirmeyi amaçlar.

Nanobiyomalzeme yüzeylerine hidrofilik grupların eklenmesi, biyolojik ligandların immobilizasyonu veya belirli proteinlerin bağlanmasını destekleyen fonksiyonel grupların oluşturulması bu amaçla araştırılan yaklaşımlar arasındadır. Ancak yüzey fonksiyonlandırmasının başarısı, kullanılan kimyasal yöntemin malzemenin yapısal bütünlüğünü ve biyolojik aktivitesini ne ölçüde koruduğuna bağlıdır.

### 3.3. Polimerik Nanobiyomalzemeler

Polimerler, doku mühendisliğinde kullanılan en geniş biyomalzeme gruplarından biridir. Sentetik polimerlerin moleküler ağırlığı, kristallinitesi, mekanik özellikleri ve bozunma kinetiği belirli ölçülerde kontrol edilebilirken, doğal polimerler hücrelerle biyolojik olarak daha özgün etkileşimler sağlayabilmektedir.

Polimerik nanobiyomalzemeler nanofiber, nanopartikül, nanokompozit veya nanoyapılı hidrojel biçimlerinde hazırlanabilir. Sentetik polimerler arasında poli(laktik asit) (PLA), poli(laktikoglikolikasit) (PLGA) ve poli(ε-kaprolakton) (PCL) gibi malzemeler doku mühendisliği çalışmalarında sıklıkla araştırılmıştır (O'Brien, 2011). Bu malzemelerin önemli avantajlarından biri işlenebilirliklerinin ve fiziksel özelliklerinin belirli ölçülerde ayarlanabilmesidir. Bununla birlikte hidrofobiklik, bozunma ürünlerinin etkileri veya hücre adezyonunun yetersiz olması gibi sınırlılıklar nedeniyle yüzey modifikasyonu veya doğal polimerlerle kombinasyonları gerekebilir.

Doğal polimerler arasında kollajen, jelatin, kitosan, alginat ve hyalüronik asit gibi malzemeler öne çıkmaktadır. Bu malzemeler doğal ECM ile biyolojik açıdan

daha fazla benzerlik gösterebildikleri için hücresel etkileşim açısından avantaj sağlayabilir. Ancak doğal kaynaklı malzemelerin mekanik dayanımının sınırlı olması, üretim partileri arasında değişkenlik ve biyolojik kaynaklardan elde edilmeleriyle ilişkili saflık sorunları önemli tasarım konuları olmaya devam etmektedir.

Bu nedenle doğal ve sentetik polimerlerin birlikte kullanıldığı kompozit sistemler, her iki malzeme grubunun avantajlarından yararlanmayı amaçlayan bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

### 3.4. Nanoseramikler

Nanoseramikler özellikle mineralize dokuların mühendisliğinde önemli bir nanobiyomalzeme grubudur. Kemik dokusunun mineral fazının nanoskaladaki organizasyonu nedeniyle hidroksiapatit ve benzeri kalsiyum fosfat temelli nanoseramiklerin iskele tasarımına dahil edilmesi araştırılmıştır.

Nanoseramiklerin yüksek yüzey alanı ve mineral yapıları, hücrelerin mineralize mikroçevre ile etkileşimini destekleyebilir. Özellikle polimerik iskelelere nanoseramik fazların eklenmesi, kompozit malzemenin mekanik ve biyolojik özelliklerinin değiştirilmesini sağlayabilir.

Bununla birlikte kemik doku mühendisliğinde yalnızca mineral bileşenin eklenmesi yeterli değildir. İskelenin gözenek yapısı, mekanik dayanımı, bozunma hızı ve hücre infiltrasyonu da kemik rejenerasyonunun başarısını etkileyen faktörlerdir. Bu nedenle nanoseramik içeren sistemler genellikle çok parametreli iskele tasarımının bir parçası olarak ele alınmaktadır (Huang et al., 2024).

### 3.5. Karbon Temelli Nanobiyomalzemeler

Grafen, grafen oksit ve karbon nanotüpler, sahip oldukları özgün fiziksel ve yüzey özellikleri nedeniyle biyomalzeme araştırmalarında dikkat çeken karbon temelli nanomalzemelerdir. Bu malzemelerin yüksek mekanik dayanım, elektriksel iletkenlik ve yüzey fonksiyonlandırılabilirliği gibi özellikleri, belirli doku mühendisliği uygulamalarında avantaj sağlayabilir.

Özellikle elektriksel olarak aktif dokuların mühendisliğinde iletken nanomalzemelerin kullanılması araştırılmaktadır. Sinir ve kardiyak dokular gibi elektriksel sinyallerin fizyolojik fonksiyon açısından önemli olduğu dokularda, iskelenin elektriksel özelliklerinin hücresel davranışla ilişkilendirilebilmesi önemli bir araştırma alanıdır.

Bununla birlikte karbon temelli nanomalzemelerin biyolojik güvenliği, yüzey kimyası ve dispersiyon özellikleri dikkatle değerlendirilmelidir. Nanomalzemenin kendisinin biyolojik etkisi ile kompozit içerisindeki davranışı aynı olmayabilir. Bu nedenle karbon temelli nanomalzemelerin biyouyumluluğu değerlendirilirken malzemenin formu, konsantrasyonu ve maruziyet koşulları birlikte dikkate alınmalıdır (Kandhola et al., 2023).

### 3.6. Nanoselüloz

Nanoselüloz, bitkisel veya diğer selüloz kaynaklarından elde edilebilen nanoskaladaki selüloz yapıları ifade eder. Nanoselüloz yüksek yüzey alanı, mekanik özellikleri ve hidrofilik karakteri nedeniyle biyomalzeme araştırmalarında ilgi görmektedir.

Doku mühendisliği açısından nanoselüloz'un önemli özelliklerinden biri, hidrojel ve kompozit sistemlere dahil edilebilmesidir. Bu şekilde malzemenin mekanik davranışının ve üç boyutlu mikroçevresinin düzenlenmesine katkı sağlanabilir. Bununla birlikte nanoselüloz temelli yapıların hücresel davranış ve uzun dönem biyolojik güvenlik açısından uygulamaya özgü olarak değerlendirilmesi gerekir (Kandhola et al., 2023).

### 3.7. Nanoyapılı Hidrojeller

Hidrojeller, yüksek miktarda su içeren üç boyutlu polimerik ağ yapılarıdır. Bu özellikleri nedeniyle hücrelerin doğal dokuya benzer, hidratlı bir mikroçevrede bulunmasını sağlama potansiyeline sahiptir. Nanoyapılı hidrojellerde ise ağın fiziksel veya kimyasal özellikleri nanoskaladaki bileşenlerin eklenmesiyle değiştirilebilir (Li & Mooney, 2016).

Hidrojel sistemlerinin önemli avantajlarından biri, hücrelerin malzeme içerisinde üç boyutlu olarak dağıtılabilmesidir. Ancak yüksek su içeriği ve yumuşak yapı, özellikle mekanik yük taşıması gereken dokular açısından önemli bir sınırlılık oluşturabilir. Bu nedenle hidrojel sistemlerinin nanoseramikler, nanofiberler veya diğer güçlendirici nanomalzemelerle kompozit hale getirilmesi araştırılmaktadır.

### 3.8. Nanokompozitlerin Tasarım Mantığı

Nanokompozit iskelelerin temel amacı, tek bir malzemenin sağlayamadığı özellikleri farklı bileşenlerin bir araya getirilmesiyle elde etmektir. Polimerik bir matris; mekanik esneklik, işlenebilirlik veya kontrollü bozunma sağlayabilirken, nanoseramik veya karbon temelli bir nanomalzeme mekanik, elektriksel veya biyolojik özelliklerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Ancak nanokompozit sistemlerde bileşenler arasındaki uyumsuzluk yeni sorunlar yaratabilir. Nanopartiküllerin polimer içerisinde homojen dağılmaması, agregasyon ve mekanik özelliklerin beklenmeyen şekilde değişmesi buna örnektir. Ayrıca nanomalzemenin iskele içerisindeki dağılımı hücrelerin maruziyetini değiştirebilir.

Bu nedenle nanokompozit tasarımında bileşen seçimi kadar bileşenlerin birbirleriyle etkileşimi ve malzemenin nihai mimarisi de önemlidir.

### 3.9. Fizikokimyasal Özelliklerin Biyolojik Yanıta Dönüşmesi

Nanobiyomalzemelerin doku mühendisliğindeki asıl önemi, fizikokimyasal özelliklerinin hücresel davranışa dönüşebilmesidir. Malzemenin yüzey özellikleri protein adsorpsiyonunu etkileyebilir; proteinlerin yüzeydeki organizasyonu hücre adezyonunu değiştirebilir; hücre adezyonu ise hücre iskeleti ve mekanotransdüksiyon süreçlerini etkileyebilir. Böylece malzemenin nanoskaladaki özellikleri ile hücrenin biyolojik yanıtı arasında birbirini izleyen bir etkileşim zinciri ortaya çıkabilir.

Bu nedenle nanobiyomalzeme geliştirme çalışmalarında yalnızca karakterizasyon verilerinin sunulması yeterli değildir. Örneğin bir iskelenin lif çapı, yüzey alanı veya mekanik özellikleri belirlenmiş olsa bile bu özelliklerin hücre davranışındaki karşılığının deneysel olarak gösterilmesi gerekir. Malzeme karakterizasyonu ile biyolojik karakterizasyonun birlikte yürütülmesi, nanobiyomalzeme temelli doku mühendisliği çalışmalarının bilimsel geçerliliği açısından temel bir gerekliliktir.

## 4. Nanobiyomalzeme–Hücre Etkileşimleri

Nanobiyomalzemelerin doku mühendisliğindeki biyolojik performansı, malzemenin hücrelerle oluşturduğu arayüz üzerinden değerlendirilmelidir. Hücreler bir biyomalzeme ile temas ettiğinde ilk olarak malzemenin yüzey özellikleri ve biyolojik ortamdan yüzeye adsorbe olan moleküllerle etkileşime girer. Bu nedenle hücre–malzeme etkileşimi doğrudan malzeme bileşimiyle sınırlı değildir; yüzey kimyası, topografya, mekanik özellikler ve protein adsorpsiyonu gibi faktörlerin birlikte oluşturduğu bir süreçtir.

### 4.1. Protein Adsorpsiyonu ve Biyolojik Arayüz

Bir nanobiyomalzeme biyolojik sıvıyla temas ettiğinde yüzeyinde proteinlerin adsorpsiyonu gerçekleşebilir. Adsorbe olan proteinlerin türü, miktarı ve konformasyonu malzemenin yüzey özelliklerine bağlı olarak değişebilir. Oluşan bu protein tabakası, hücrelerin malzeme yüzeyini algılama biçimini belirleyen önemli bir ara yüz oluşturur (Wilson et al., 2005).

Nanomalzemelerin yüksek özgül yüzey alanı, protein–yüzey etkileşimlerinin önemini daha da artırabilir. Bu nedenle bir iskelenin hücresel davranış üzerindeki etkisi değerlendirilirken yalnızca başlangıçtaki malzeme özelliklerinin değil, biyolojik ortam içerisinde oluşan malzeme–protein–hücre arayüzünün de dikkate alınması gerekir.

### 4.2. Hücre Adezyonu

Hücre adezyonu, hücrelerin iskele yüzeyine tutunmasını ve daha sonra hücresel fonksiyonlarını sürdürebilmesini sağlayan temel süreçlerden biridir. Hücrelerin biyomalzeme yüzeyine tutunmasında integrinler ve diğer adezyon molekülleri önemli rol oynar. Adezyonun ardından hücre iskeletinde meydana

gelen yeniden yapılanmalar, hücrenin şekli ve mekanik çevresini algılama biçimini etkileyebilir (Geiger et al., 2009).

Nanoyapılı yüzeylerin lif çapı, pürüzlülüğü ve topografyası hücrelerin yayılma ve yönlenme davranışlarını değiştirebilir. Özellikle elektro eğrilmiş nanofiberlerde liflerin yönlendirilmesi, hücrelerin belirli bir doğrultuda organize olmasını destekleyebilecek fiziksel ipuçları oluşturabilir (Wu et al., 2024).

### 4.3. Mekanotransdüksiyon

Hücreler yalnızca biyokimyasal sinyallere değil, çevrelerinin mekanik özelliklerine de yanıt verir. Hücrenin bulunduğu yüzeyin sertliği, deformasyonu ve topografyası hücre iskeleti üzerinden algılanarak hücre içi sinyal yollarının aktivitesini etkileyebilir. Bu süreç genel olarak mekanotransdüksiyon olarak tanımlanır (Dupont, 2016).

Nanobiyomalzemeler, yüzey topografyasının ve mekanik özelliklerin nanoskalada düzenlenebilmesine olanak sağladıkları için mekanotransdüksiyon açısından önemli araştırma araçlarıdır. Bununla birlikte belirli bir nanoyapının bütün hücre tiplerinde aynı biyolojik yanıtı oluşturması beklenmemelidir. Hücrenin kökeni, farklılaşma durumu ve bulunduğu dokunun mekanik çevresi bu yanıtı değiştirebilir.

### 4.4. Proliferasyon ve Farklılaşma

Uygun bir iskelenin hücre proliferasyonunu ve hedeflenen hücresel farklılaşmayı desteklemesi, doku rejenerasyonunun temel hedeflerinden biridir. Nanobiyomalzemeler bu süreçleri yüzey özellikleri, mekanik çevre ve biyolojik sinyaller üzerinden dolaylı veya doğrudan etkileyebilir.

Özellikle nanoyapılı yüzeylerin hücrelerin morfolojisini ve adezyon organizasyonunu değiştirmesi, farklılaşma süreçlerinde rol oynayabilecek hücre içi sinyal yollarını etkileyebilir. Bu nedenle nanobiyomalzeme tasarımında yalnızca hücre canlılığının yüksek olması yeterli bir başarı ölçütü olarak değerlendirilmemelidir. Hücrenin hedeflenen fonksiyonel fenotipe yönlendirilmesi de değerlendirilmelidir.

### 4.5. İnflamatuvar Yanıt

Bir biyomalzemenin canlı dokuya yerleştirilmesi, bağışıklık sistemi ile etkileşim oluşturabilir. Bu nedenle biyouyumluluk değerlendirmesinde yalnızca hücre canlılığı değil, malzemenin oluşturabileceği inflamatuvar yanıt da dikkate alınmalıdır.

Nanomalzemelerde parçacık boyutu, yüzey özellikleri, kimyasal bileşim ve bozunma ürünleri bağışıklık hücreleriyle etkileşimi etkileyebilir. Bu nedenle "nanomalzeme biyouyumludur" şeklindeki genel bir ifade yerine, belirli

malzeme–doz–uygulama koşullarında biyolojik yanıtın değerlendirilmesi daha bilimsel bir yaklaşımdır.

### 4.6. Hücre–Malzeme Etkileşiminin Çok Ölçekli Değerlendirilmesi

Nanobiyomalzeme ile hücre arasındaki etkileşim tek bir biyolojik olaydan oluşmaz. Yüzeydeki fizikokimyasal özellikler protein adsorpsiyonunu; protein tabakası hücre adezyonunu; adezyon ise hücre iskeleti ve hücre içi sinyal mekanizmalarını etkileyebilir. Bu nedenle malzeme tasarımından biyolojik yanıta uzanan süreç çok aşamalı bir etkileşim zinciri şeklinde ele alınmalıdır.

Bu yaklaşım, nanobiyomalzemelerin doku mühendisliğinde neden yalnızca "yeni nesil iskele malzemeleri" olarak değil, hücrelerin mikroçevresini düzenleyen biyofiziksel araçlar olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

## 5. Nanobiyomalzeme Tabanlı İskelenin Üretim Yaklaşımları

Nanobiyomalzeme tabanlı iskelelerin üretim yöntemi, elde edilen yapının morfolojisini, porozitesini, mekanik özelliklerini ve hücrelerle etkileşimini doğrudan etkileyebilir. Bu nedenle üretim yöntemi malzeme seçiminden bağımsız bir teknik ayrıntı değil, iskele tasarımının temel bileşenlerinden biridir.

### 5.1. Elektro eğirme

Elektro eğirme, nanofiber iskele üretiminde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Polimer çözeltisi veya eriyiğinin elektrik alan altında lifler halinde toplanmasına dayanır. İşlem koşullarının değiştirilmesiyle lif çapı, yönlenme ve iskele morfolojisi belirli ölçülerde kontrol edilebilir.

Elektro eğirilmiş nanofiberler özellikle ECM'nin fibriler yapısının taklit edilmesi açısından avantaj sağlayabilir. Bununla birlikte elektro eğirme ile oluşturulan yoğun lifli yapıların hücrelerin iskelenin derin bölgelerine infiltrasyonunu sınırlayabilmesi önemli bir tasarım problemidir. Bu nedenle lif mimarisi ile makro ölçekte porozite arasında uygun bir denge kurulması gerekir.

### 5.2. Nanopartikül İçeren İskeleler

Nanopartiküller polimerik iskelelerin içerisine üretim aşamasında dahil edilebilir veya yüzeye sonradan immobilize edilebilir. Bu yaklaşım mekanik özelliklerin geliştirilmesi, yüzey fonksiyonlarının değiştirilmesi veya belirli biyolojik özelliklerin kazandırılması amacıyla kullanılabilir.

Ancak nanopartiküllerin iskele içerisinde homojen dağılmaması agregasyona ve özelliklerin bölgesel olarak değişmesine neden olabilir. Bu nedenle nanopartikül boyutu, konsantrasyonu ve yüzey modifikasyonu ile birlikte dağılımın karakterizasyonu da önem taşır.

### 5.3. Hidrojel Tabanlı Nanokompozitler

Nanomalzemelerin hidrojellere eklenmesi, üç boyutlu ve yüksek su içeriğine sahip mikroçevrenin nanoyapılı bileşenlerle birleştirilmesini sağlar. Bu sistemlerde hidrojel hücreler için hidratlı bir ortam sağlarken nanomalzeme mekanik, yüzeysel veya biyolojik özellikleri modifiye edebilir.

Bu yaklaşım özellikle hücrelerin üç boyutlu olarak kapsüllenmesinin istendiği uygulamalarda önem taşımaktadır. Ancak hidrojelin düşük mekanik dayanımı, özellikle yük taşıyan dokular için sınırlayıcı olabilir.

### 5.4. Üç Boyutlu Biyobaskı ile Entegrasyon

Üç boyutlu biyobaskı, hücrelerin ve biyomalzemelerin belirli bir geometrik düzen içerisinde konumlandırılmasına olanak sağlayan bir üretim yaklaşımıdır. Nanomalzemelerin biyobaskı mürekkeplerine veya biyomalzeme formülasyonlarına dahil edilmesiyle iskelenin mekanik ve biyolojik özelliklerinin geliştirilmesi araştırılmaktadır.

Bununla birlikte nanomalzeme içeren biyomürekkeplerde viskozite, baskılanabilirlik, hücre canlılığı ve yapısal bütünlük arasında denge kurulması gerekir. Dolayısıyla nanomalzemenin eklenmesi biyolojik veya mekanik bir avantaj sağlayabilse de baskı sürecinin diğer parametreleriyle uyumlu olması gerekir (Mirsky et al., 2024).

## 6. Nanobiyomalzemelerin Rejeneratif Tıp Uygulamaları

Nanobiyomalzemelerin doku mühendisliğindeki kullanım alanları, hedef dokunun yapısal, mekanik ve biyolojik özelliklerine göre farklılaşmaktadır. Bu nedenle aynı nanomalzeme farklı dokularda farklı amaçlarla kullanılabilir. Örneğin bir nanokompozit sistem kemik dokusunda mekanik destek ve mineralizasyonu desteklemek amacıyla kullanılırken, sinir dokusunda hücre yönlenmesi veya elektriksel mikroçevrenin düzenlenmesi amacıyla değerlendirilebilir. Bu bölümde başlıca uygulamalar dokuya özgü gereksinimler açısından ele alınmaktadır.

### 6.1. Kemik Doku Mühendisliği

Kemik dokusu, hem mekanik yük taşıması hem de sürekli yeniden yapılanma göstermesi nedeniyle iskele tasarımı açısından zorlu bir biyolojik sistemdir. Kemik ECM'sinin organik ve mineral bileşenlerden oluşan kompozit yapısı, nanoseramiklerin ve nanokompozitlerin bu alanda araştırılmasının temel nedenlerinden biridir.

Hidroksiapatit ve diğer kalsiyum fosfat temelli nanoseramikler, polimerik iskelelere dahil edilerek kemik dokusunun mineral fazına benzer özellikler kazandırılmaya çalışılmaktadır. Nanofiber yapıların nanoseramiklerle

birleştirilmesi ise fibriler ve mineralize özelliklerin aynı iskele içerisinde oluşturulmasına olanak sağlayabilir (Huang et al., 2024).

Bununla birlikte kemik rejenerasyonunda yalnızca osteojenik aktivitenin artırılması yeterli değildir. İskelenin mekanik özellikleri, gözenek mimarisi, vaskülarizasyon ve yeni oluşan dokuyla birlikte yük taşıma kapasitesinin gelişmesi de dikkate alınmalıdır. Bu nedenle nanomalzeme temelli kemik iskeleleri çok bileşenli ve çok ölçekli sistemler olarak değerlendirilmektedir.

### 6.2. Kıkırdak Doku Mühendisliği

Kıkırdak dokusunun sınırlı rejenerasyon kapasitesi, doku mühendisliği yaklaşımlarını önemli bir araştırma alanı haline getirmiştir. Kıkırdak iskelelerinin hücrelerin üç boyutlu ortamda tutunmasını ve uygun fenotipi korumasını desteklemesi beklenmektedir (Ahmadian et al., 2023).

Nanoyapılı sistemler, hücrelerin ECM ile etkileşim kurduğu fiziksel çevrenin düzenlenmesine katkı sağlayabilir. Bununla birlikte kıkırdak dokusunun mekanik davranışı ve yüksek su içeriği göz önünde bulundurulduğunda, yalnızca nanoyüzey oluşturulması yeterli değildir. İskelenin kompresif mekanik özellikleri ve uzun dönem stabilitesi de hedef dokuyla uyumlu olmalıdır.

### 6.3. Deri Doku Mühendisliği

Deri, geniş yüzey alanı ve dış ortamla doğrudan temas etmesi nedeniyle biyomalzeme uygulamalarında önemli bir hedef dokudur. Deri doku mühendisliğinde iskelelerin hücre migrasyonunu ve yeni ECM oluşumunu desteklemesi, yeterli nem dengesini koruması ve uygun mekanik özelliklere sahip olması beklenmektedir.

Elektro eğirilmiş nanofiberler, fibriler yapı sağlayabilmeleri nedeniyle deri mühendisliğinde özellikle araştırılmıştır. Lif morfolojisi ve iskele mimarisi değiştirilerek hücrelerin tutunması ve organizasyonu üzerinde kontrol sağlanması amaçlanmaktadır. Ancak bu sistemlerin klinik kullanımında yalnızca hücresel uyumluluk değil, mekanik dayanım, sterilizasyon, üretim tekrarlanabilirliği ve uzun dönem davranış gibi faktörlerin de değerlendirilmesi gerekir (Wu et al., 2024).

### 6.4. Sinir Doku Mühendisliği

Sinir dokusu mühendisliğinde hücrelerin belirli yönlerde organize edilmesi ve uygun mikroçevrenin oluşturulması önem taşımaktadır. Bu nedenle nanofiberlerin yönlendirilmiş yapıları, sinir hücreleri ve destek hücrelerinin uzantılarının yönlenmesini destekleyebilecek fiziksel ipuçları sağlayabilir (Arzaghi et al., 2020).

Elektriksel özellikleri düzenlenebilen nanomalzemeler de sinir doku mühendisliğinde araştırılmaktadır. Bununla birlikte iletkenliğin artırılması tek

başına fonksiyonel sinir dokusunun oluşturulmasını garanti etmez. Hücresel uyumluluk, mekanik özellikler, bozunma davranışı ve sinir dokusunun biyolojik mikroçevresi birlikte değerlendirilmelidir.

### 6.5. Kardiyovasküler ve Kas Dokusu Mühendisliği

Kardiyak doku mühendisliğinde hücrelerin düzenli organizasyonu, elektriksel iletim ve mekanik özelliklerin hedef dokuyla uyumu önem taşımaktadır. Nanomalzemeler, elektriksel özellikleri ve hücrelerin organizasyonunu etkileyebilecek yüzey özellikleri nedeniyle kardiyak doku mühendisliği uygulamalarında araştırılmaktadır (Amezcua et al., 2016).

Bu sistemlerin tasarımında malzemenin mekanik özellikleri, hücresel uyumluluğu ve elektriksel davranışı birlikte değerlendirilmelidir. Ancak nanomalzeme içeren bir iskelenin bu özellikleri geliştirmesi, tek başına işlevsel kalp dokusunun oluşturulduğunu göstermez. Bu nedenle malzeme karakterizasyonu ile hücresel ve fonksiyonel değerlendirmelerin birlikte yapılması gerekir.

## 7. Biyouyumluluk ve Biyogüvenlik

Nanobiyomalzemelerin doku mühendisliğindeki potansiyeli, biyolojik güvenliklerinin uygun şekilde ortaya konulmasına bağlıdır. Bir malzemenin belirli bir hücre kültüründe canlılığı koruması, tek başına uzun dönem biyouyumluluğunu kanıtlamaz. Malzemenin kimyasal bileşimi, boyutu, yüzey özellikleri, bozunma ürünleri, uygulama bölgesi ve maruziyet süresi birlikte değerlendirilmelidir.

### 7.1. Sitotoksisite

Nanobiyomalzemelerin hücre canlılığı üzerindeki etkileri in vitro yöntemlerle değerlendirilebilir. Bununla birlikte farklı hücre tiplerinin aynı malzemeye verdiği yanıt farklı olabilir. Bu nedenle sitotoksisite değerlendirmelerinde yalnızca tek bir hücre hattı veya tek bir deneysel sonuca dayanmak yeterli olmayabilir.

Ayrıca nanopartikül içeren sistemlerde parçacıkların agregasyonu ve hücrelerle gerçek temas konsantrasyonu da sonuçları etkileyebilir. Bu nedenle biyolojik deneylerin yanında malzemenin fizikokimyasal karakterizasyonunun da yapılması gerekir (Ahmed et al., 2017).

### 7.2. İnflamasyon ve İmmün Yanıt

Nanobiyomalzemeler implantasyon sonrasında bağışıklık sistemiyle etkileşime girebilir (Anderson et al., 2008). Bu yanıtın şiddeti ve niteliği malzemenin fizikokimyasal özelliklerine ve uygulama bölgesine bağlıdır. Kontrollü bir inflamatuvar yanıt doku iyileşmesinin doğal bir parçası olabilirken, uzun süreli veya aşırı inflamasyon rejenerasyonu olumsuz etkileyebilir.

Bu nedenle biyouyumluluk değerlendirmesinde hücre canlılığının yanı sıra inflamatuvar belirteçler, bağışıklık hücreleriyle etkileşim ve gerektiğinde doku düzeyindeki histolojik yanıtın değerlendirilmesi önemlidir.

### 7.3. Bozunma ve Bozunma Ürünleri

Biyobozunur iskelelerde malzemenin zaman içerisinde parçalanması hedeflenen bir özellik olabilir. Ancak bozunma hızının yeni doku oluşumuyla uyumlu olması gerekir (Nair & Laurencin, 2007). Çok hızlı bozunma iskelenin mekanik desteğini erken kaybetmesine, çok yavaş bozunma ise yeni oluşan dokunun gelişimini sınırlayabilecek kalıcı bir bariyer oluşmasına neden olabilir.

Ayrıca bozunma ürünlerinin pH değişiklikleri veya hücresel yanıt üzerinde etkileri olabilir. Bu nedenle biyobozunur nanobiyomalzemelerin değerlendirilmesinde yalnızca başlangıçtaki malzeme özellikleri değil, bozunma süreci boyunca ortaya çıkan ürünler ve bunların biyolojik etkileri de incelenmelidir.

## 8. Klinik Translasyon ve Gelecek Perspektifi

Nanobiyomalzemelerle ilgili araştırmaların önemli bir bölümü laboratuvar ve hayvan modelleri düzeyinde yürütülmektedir. Bu nedenle başarılı bir in vitro sonucun doğrudan klinik uygulamaya aktarılabileceği varsayılmamalıdır.

Klinik translasyonda üç temel sorun özellikle önem taşımaktadır: üretim tekrarlanabilirliği, biyolojik güvenlik ve ölçeklenebilirlik. Laboratuvar koşullarında küçük miktarlarda üretilebilen karmaşık nanokompozit iskelelerin büyük ölçekli ve standardize şekilde üretilebilmesi farklı bir mühendislik problemidir.

Bunun yanında sterilizasyon işlemlerinin iskelenin fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirmemesi gerekir. Üretim sırasında kullanılan solventler, çapraz bağlayıcılar veya diğer yardımcı bileşenlerin kalıntıları da biyolojik güvenlik açısından değerlendirilmelidir.

Nanobiyomalzeme tabanlı sistemlerin klinik uygulanabilirliğinin artırılması için gelecekte yalnızca malzeme geliştirmeye değil, standartlaştırılmış karakterizasyon ve biyolojik değerlendirme protokollerine de ihtiyaç vardır.

Bir diğer önemli gelişme, farklı işlevleri aynı iskele içerisinde birleştiren çok fonksiyonlu sistemlerdir. Mekanik destek, kontrollü biyolojik sinyal iletimi, hücre yönlendirilmesi ve uygun bozunma davranışının aynı yapı içerisinde sağlanması hedeflenmektedir. Ancak sistemin karmaşıklığı arttıkça üretim, kalite kontrolü ve güvenlik değerlendirmesi de zorlaşmaktadır (Litowczenko et al., 2021).

Bu nedenle gelecekteki çalışmaların yalnızca daha karmaşık nanobiyomalzemeler geliştirmeye değil, daha öngörülebilir, standardize

edilebilir ve klinik gereksinimlere uyarlanabilir sistemler geliştirmeye yönelmesi beklenmektedir.

## 9. Sonuç

Nanobiyomalzemeler, nanoskaladaki fizikokimyasal özelliklerinin kontrol edilebilmesi ve hücrelerin etkileşim kurduğu mikroçevrenin düzenlenmesine olanak sağlamaları nedeniyle doku mühendisliğinde önemli bir araştırma alanı oluşturmuştur. Nanofiberler, nanopartiküller, nanoseramikler, karbon temelli nanomalzemeler, nanoselüloz ve bunların oluşturduğu nanokompozit sistemler farklı doku mühendisliği uygulamalarında araştırılmaktadır.

Bununla birlikte nanobiyomalzemelerin başarısı yalnızca yeni veya daha küçük boyutlu bir malzemenin geliştirilmesine bağlı değildir. Malzemenin kimyasal yapısı, nanoskaladaki yüzey özellikleri, iskele mimarisi, mekanik davranış, hücre–malzeme etkileşimi, biyolojik güvenlik ve bozunma özellikleri birlikte değerlendirilmelidir.

Özellikle hücrelerin malzeme yüzeyinde oluşturduğu biyolojik yanıt, nanobiyomalzeme tasarımının merkezinde yer almaktadır. Protein adsorpsiyonu, hücre adezyonu, hücre iskeleti organizasyonu ve mekanotransdüksiyon gibi süreçler malzemenin fiziksel özellikleri ile hücresel davranış arasında bağlantı kurmaktadır.

Günümüzde nanobiyomalzemelerin kemik, kıkırdak, deri, sinir ve diğer dokuların mühendisliğinde önemli bir araştırma potansiyeli bulunmaktadır. Ancak laboratuvar ölçeğindeki sonuçların klinik uygulamaya aktarılması için biyouyumluluk, üretim standardizasyonu, ölçeklenebilirlik, sterilizasyon ve uzun dönem güvenlik gibi sorunların çözülmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak nanobiyomalzemelerin doku mühendisliğindeki geleceği, yalnızca yeni malzeme sınıflarının geliştirilmesinden ziyade malzeme bilimi ile hücresel biyolojinin bütünleştirildiği, hedef dokuya özgü ve biyolojik olarak öngörülebilir sistemlerin geliştirilmesine bağlıdır.

## KAYNAKÇA


Ahmed, K. B. R., Nagy, A. M., Brown, R. P., Zhang, Q., Malghan, S. G., & Goering, P. L. (2017). Silver nanoparticles: Significance of physicochemical properties and assay interference on the interpretation of in vitro cytotoxicity studies. *Toxicology in Vitro, 38*, 179–192. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.10.012

Ahmadian, E., Eftekhari, A., Janas, D., & Vahedi, P. (2023). Nanofiber scaffolds based on extracellular matrix for articular cartilage engineering: A perspective. *Nanotheranostics, 7*(1), 61–69. https://doi.org/10.7150/ntno.78611

Amezcua, R., Shirolkar, A., Fraze, C., & Stout, D. A. (2016). Nanomaterials for cardiac myocyte tissue engineering. *Nanomaterials, 6*(7), Article 133. https://doi.org/10.3390/nano6070133

Anderson, J. M., Rodriguez, A., & Chang, D. T. (2008). Foreign body reaction to biomaterials. *Seminars in Immunology, 20*(2), 86–100. https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.11.004

Arzaghi, H., Adel, B., Jafari, H., Askarian-Amiri, S., Shiralizadeh Dezfuli, A., Akbarzadeh, A., & Pazoki-Toroudi, H. (2020). Nanomaterial integration into the scaffolding materials for nerve tissue engineering: A review. *Reviews in the Neurosciences, 31*(8), 843–872. https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0008

Dupont, S. (2016). Role of YAP/TAZ in cell-matrix adhesion-mediated signalling and mechanotransduction. *Experimental Cell Research, 343*(1), 42–53. https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.10.034

Geiger, B., Spatz, J. P., & Bershadsky, A. D. (2009). Environmental sensing through focal adhesions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 10*(1), 21–33. https://doi.org/10.1038/nrm2593

Hollister, S. J. (2005). Porous scaffold design for tissue engineering. *Nature Materials, 4*(7), 518–524. https://doi.org/10.1038/nmat1421

Huang, T., Zeng, Y., Li, C., Zhou, Z., Xu, J., Wang, L., Yu, D.-G., & Wang, K. (2024). Application and development of electrospun nanofiber scaffolds for bone tissue engineering. *ACS Biomaterials Science & Engineering, 10*(7), 4114–4144. https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.4c00028

Kandhola, G., Park, S., Lim, J.-W., Chivers, C., Song, Y. H., Chung, J. H., Kim, J., & Kim, J.-W. (2023). Nanomaterial-based scaffolds for tissue engineering applications: A review on graphene, carbon nanotubes and nanocellulose. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 20*(3), 411–433. https://doi.org/10.1007/s13770-023-00530-3

Langer, R., & Vacanti, J. P. (1993). Tissue engineering. *Science, 260*(5110), 920–926. https://doi.org/10.1126/science.8493529

Li, J., & Mooney, D. J. (2016). Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nature Reviews Materials, 1*, Article 16071. https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.71

Litowczenko, J., Woźniak-Budych, M. J., Staszak, K., Wieszczycka, K., Jurga, S., & Tylkowski, B. (2021). Milestones and current achievements in development of multifunctional bioscaffolds for medical application. *Bioactive Materials, 6*(8), 2412–2438. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.007

Mirsky, N. A., Ehlen, Q. T., Greenfield, J. A., Antonietti, M., Slavin, B. V., Nayak, V. V., Pelaez, D., Tse, D. T., Witek, L., Daunert, S., & Coelho, P. G. (2024). Three-dimensional bioprinting: A comprehensive review for applications in tissue engineering and regenerative medicine. *Bioengineering, 11*(8), Article 777. https://doi.org/10.3390/bioengineering11080777

Nair, L. S., & Laurencin, C. T. (2007). Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science, 32*(8–9), 762–798. https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017

O'Brien, F. J. (2011). Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials Today, 14*(3), 88–95. https://doi.org/10.1016/S1369-7021(11)70058-X

Wilson, C. J., Clegg, R. E., Leavesley, D. I., & Pearcy, M. J. (2005). Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: A review. *Tissue Engineering, 11*(1–2), 1–18. https://doi.org/10.1089/ten.2005.11.1

Wu, J., Yu, F., Shao, M., Zhang, T., Lu, W., Chen, X., Wang, Y., & Guo, Y. (2024). Electrospun nanofiber scaffold for skin tissue engineering: A review. *ACS Applied Bio Materials, 7*(6), 3556–3567. https://doi.org/10.1021/acsabm.4c00318

# BÖLÜM 14

## Protein Glikasyonu ve Hücresel Biyokimya: İleri Glikasyon Ürünlerinin Moleküler ve Hücresel Etkileri

***Feryal Akay*[1]**

[1] PhD., Advanced Chem Ar&Ge, ORCID: 0000-0002-1075-926X

## 1. Giriş

Proteinler; hücresel metabolizma, moleküler tanıma, bağışıklık yanıtı ve hücreler arası iletişim gibi birçok biyolojik süreçte görev alan temel makromoleküllerdir. Bu işlevler, proteinlerin amino asit dizilerinin yanı sıra üç boyutlu yapıları ve kimyasal özellikleriyle de ilişkilidir. Proteinlerde meydana gelen kimyasal modifikasyonlar, moleküler yapı ile biyolojik işlev arasındaki ilişkiyi değiştirebilir. Enzimatik olmayan protein glikasyonu, bu açıdan önem taşıyan modifikasyonlardan biridir (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

Protein glikasyonu, indirgen şekerlerin proteinlerdeki serbest amino gruplarıyla reaksiyona girmesiyle başlar. Reaksiyonun ilk aşamasında oluşan Schiff bazı, yeniden düzenlenerek Amadori ürünlerine dönüşebilir. Bu ürünlerin daha ileri kimyasal reaksiyonlara uğraması ve reaktif karbonil bileşiklerinin proteinlerle etkileşmesi sonucunda farklı AGE türleri meydana gelebilir. Bu süreç, tek bir doğrusal reaksiyon dizisinden ziyade birbiriyle ilişkili birden fazla kimyasal yolu kapsar. Oluşan ürünlerin türü ve miktarı, reaksiyon ortamına ve başlangıç bileşiklerinin özelliklerine bağlıdır (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

Glikasyonun proteinler üzerindeki etkileri, modifikasyonun derecesine ve gerçekleştiği bölgeye göre değişebilir. Protein yapısındaki değişiklikler moleküler etkileşimleri ve biyolojik aktiviteyi etkileyebilir. Bununla birlikte, glikasyonun bütün proteinlerde aynı sonucu oluşturduğu söylenemez. Bu nedenle erken glikasyon ürünlerinin, ileri glikasyon son ürünlerinin ve bunların protein işlevleri üzerindeki etkilerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekir (Perrone ve ark., 2020).

AGE'lerin hücresel etkileri, proteinlerde meydana getirdikleri doğrudan kimyasal değişikliklerin yanı sıra reseptörlerle etkileşimleri bakımından da incelenmektedir. İleri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE), AGE'leri tanıyan ve hücresel sinyal süreçleriyle ilişkili olan reseptörlerden biridir. AGE–RAGE etkileşimi; oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtlarla bağlantılı mekanizmalar kapsamında araştırılmıştır. Bununla birlikte, AGE'lerin kimyasal açıdan heterojen bir grup olması ve RAGE'nin birden fazla ligandla etkileşebilmesi, bu süreçlerin yorumlanmasında dikkate alınmalıdır (Yan ve ark., 2008).

Protein glikasyonunun biyolojik işlevler üzerindeki etkilerinin incelenmesinde immünoglobulin G (IgG), antijen tanıma ve bağlanma özellikleri bakımından önemli bir araştırma konusudur. IgG molekülünde enzimatik olmayan glikasyon sonucunda meydana gelen değişiklikler, antikorun antijenle etkileşimini etkileyebilir. İnsan IgG'sinin glikasyonu ve antijen bağlanması üzerine gerçekleştirilen çalışmalar, bu ilişkinin deneysel olarak değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır (Akay, 2023; Akay ve ark., 2025). Bununla birlikte, glikasyonun antikor işlevleri üzerindeki etkileri değerlendirilirken kullanılan şekerin türü, deneysel koşullar ve incelenen

biyolojik işlev dikkate alınmalıdır. Bu nedenle IgG glikasyonu, protein modifikasyonlarının moleküler özellikler ve biyolojik işlevler arasındaki ilişkiyi nasıl etkileyebileceğini incelemek için önemli bir örnek oluşturmaktadır.

## 2. Protein Glikasyonunun Kimyasal Temelleri

Protein glikasyonu, şekerler ve reaktif karbonil bileşikleri ile proteinlerde bulunan uygun kimyasal gruplar arasındaki enzimatik olmayan reaksiyonları kapsar. Sürecin kimyasal özelliklerini anlamak, erken glikasyon ürünleri ile ileri glikasyon son ürünlerinin birbirinden ayrılması ve bu ürünlerin protein işlevleri üzerindeki etkilerinin doğru yorumlanması açısından önemlidir. Glikasyon reaksiyonları tek bir ürünün oluşumuyla sınırlı değildir; başlangıç bileşiklerinin yapısı ve reaksiyon koşulları, meydana gelen ürünlerin çeşitliliğini belirler (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

### 2.1. Glikasyonun Başlangıç Reaksiyonları

İndirgen şekerler, halka yapıları ile açık zincirli formları arasında denge hâlinde bulunur. Açık zincirli formdaki karbonil grubu, proteinlerdeki serbest amino gruplarıyla reaksiyona girebilir. Bu reaksiyonlarda özellikle proteinlerin N-terminal amino grupları ile lizin kalıntılarının ε-amino grupları önem taşır. Reaksiyonun ilk aşamasında, şekerin karbonil grubu ile amino grubu arasında su çıkışıyla ilişkili bir kondenzasyon gerçekleşir ve kararsız bir Schiff bazı oluşur (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

Schiff bazı, glikasyonun erken aşamasında oluşan ve başlangıç bileşiklerine bağlı olarak geri dönüşebilir özellik gösterebilen bir ara üründür. Reaksiyonun devam etmesi durumunda bu yapı yeniden düzenlenerek daha kararlı bir ketoamin türevi olan Amadori ürününe dönüşebilir. Glikoz gibi bir aldozun proteinle reaksiyonunda bu yeniden düzenlenme, klasik erken glikasyon yolunun temel basamaklarından biridir. Bununla birlikte, oluşan ürünlerin miktarı ve kararlılığı; şeker türü, sıcaklık, pH, reaksiyon süresi ve protein yapısı gibi etkenlerden etkilenir (Thornalley, 2005).

Glikasyonun bu ilk basamaklarında oluşan ürünler, ileri glikasyon son ürünleriyle aynı kimyasal sınıfta değerlendirilmemelidir. Schiff bazı ve Amadori ürünü, reaksiyonun erken aşamalarını temsil ederken AGE'ler daha ileri reaksiyonlar sonucunda oluşan, yapısal açıdan heterojen bileşikler grubudur. Bu ayrım, glikasyonun derecesi ile AGE birikiminin aynı ölçüm veya gösterge üzerinden değerlendirilmesinin her durumda uygun olmadığını da ortaya koyar (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

### 2.2. Amadori Ürünleri ve İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Oluşumu

Amadori ürünleri, erken glikasyon reaksiyonlarının daha kararlı ürünleridir. Bu ürünler, reaksiyon ortamındaki koşullara bağlı olarak farklı kimyasal dönüşümlere uğrayabilir. İleri reaksiyonlar sırasında parçalanma, yeniden

düzenlenme ve oksidasyon gibi süreçler sonucunda reaktif karbonil bileşikleri ve farklı AGE türleri meydana gelebilir. Bu nedenle AGE oluşumu, yalnızca Amadori ürünlerinin doğrudan dönüşümünden ibaret olmayan, birbiriyle bağlantılı kimyasal yolların bütünü olarak değerlendirilmelidir (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

AGE oluşumunda proteinlere bağlı erken glikasyon ürünlerinin yanı sıra glikoz ve diğer metabolik bileşiklerden türeyen reaktif karbonil bileşikleri de rol oynayabilir. Metilglioksal ve glioksal, proteinlerdeki belirli amino asit kalıntılarıyla reaksiyona girebilen reaktif dikarbonil bileşiklerine örnektir. Bu bileşiklerin proteinlerle etkileşmesi sonucunda, başlangıçtaki klasik Schiff bazı–Amadori yolu dışında da glikasyonla ilişkili modifikasyonlar oluşabilir. Dolayısıyla AGE oluşumunu değerlendirirken hem erken glikasyon ürünlerinden ilerleyen reaksiyonların hem de reaktif karbonil bileşiklerinin doğrudan proteinlerle etkileşiminin dikkate alınması gerekir (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

AGE'ler tek bir kimyasal bileşiği değil, farklı yapısal özelliklere sahip ürünleri kapsar. Bazı AGE'ler proteinler arasında çapraz bağlar oluşturabilirken bazıları proteinlerdeki belirli amino asit kalıntılarının kimyasal yapısını değiştirir. Bu farklılıklar, AGE oluşumunun proteinlerin moleküler özellikleri üzerindeki etkilerinin de tek tip olmadığını gösterir. Ayrıca her glikasyon ürünü çapraz bağ oluşturmaz ve bütün AGE türleri aynı biyolojik etkiyi göstermez (Perrone ve ark., 2020).

### 2.3. Glikasyon ile Glikozilasyon Arasındaki Fark

Glikasyon ve glikozilasyon, proteinlerle şekerler arasındaki ilişkileri tanımlamak için kullanılan ancak mekanizmaları birbirinden farklı olan iki kavramdır. Glikasyon, şekerlerin proteinlerle enzimatik olmayan reaksiyonları sonucunda meydana gelir. Glikozilasyon ise hücrelerde belirli enzimlerin aracılık ettiği, düzenlenmiş bir biyosentez sürecidir. Glikozilasyonda şeker grupları proteinlere belirli hücresel mekanizmalar aracılığıyla eklenir ve oluşan glikan yapıları proteinin katlanması, kararlılığı, hücresel taşınması ve moleküler tanınması gibi işlevlerde rol oynayabilir (Perrone ve ark., 2020).

Bu iki sürecin birbirinden ayrılması, özellikle glikoproteinlerin incelenmesinde önemlidir. Örneğin IgG moleküllerinde doğal olarak bulunan enzimatik glikozilasyon, antikorun Fc bölgesinin yapısal ve işlevsel özellikleriyle ilişkilidir. Buna karşılık IgG glikasyonu, şekerlerin antikorun uygun kimyasal gruplarıyla enzimatik olmayan reaksiyonları sonucunda meydana gelir. Dolayısıyla bir antikorda glikozilasyonun bulunması, o antikorun glikasyona uğradığı anlamına gelmez. Aynı şekilde bu iki modifikasyonun antikor işlevleri üzerindeki etkileri de birbirinin yerine kullanılamaz.

### 2.4. Glikasyon Reaksiyonlarını Etkileyen Faktörler

Protein glikasyonunun hızı ve oluşan ürünlerin dağılımı, hem reaksiyon ortamının özelliklerine hem de proteinin yapısına bağlıdır. Şeker veya reaktif karbonil bileşiğinin türü ve konsantrasyonu, reaksiyon süresi, sıcaklık ve pH gibi değişkenler kimyasal dönüşümlerin seyrini etkileyebilir. Protein üzerindeki amino gruplarının erişilebilirliği ve bulundukları mikroçevrenin özellikleri de glikasyonun hangi bölgelerde gerçekleşeceğini belirleyen etkenler arasındadır (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

Bu değişkenler, farklı deneysel çalışmaların sonuçlarını karşılaştırırken dikkate alınmalıdır. Örneğin yüksek şeker konsantrasyonunda ve uzun süreli inkübasyon koşullarında gerçekleştirilen in vitro glikasyon deneyleri, belirli kimyasal değişiklikleri incelemek açısından yararlı olabilir. Ancak bu koşullarda elde edilen sonuçlar, fizyolojik ortamlarda gerçekleşen glikasyonun derecesi ve biyolojik sonuçlarıyla doğrudan eşdeğer kabul edilemez. Deneysel sistemin özellikleri, kullanılan proteinin türü ve uygulanan analitik yöntem, bulguların yorumlanmasında açıkça belirtilmelidir (Thornalley, 2005).

## 3. İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Protein Yapısı Üzerindeki Etkileri

İleri glikasyon son ürünleri (advanced glycation end products, AGEs), proteinlerin ve diğer biyomoleküllerin indirgen şekerler veya reaktif karbonil bileşikleriyle etkileşimi sonucunda oluşabilen, kimyasal açıdan heterojen bir bileşikler grubudur. AGE oluşumu, erken glikasyon ürünlerinin ileri kimyasal dönüşümlerini kapsayabildiği gibi reaktif karbonil bileşiklerinin proteinlerle doğrudan reaksiyonları üzerinden de gerçekleşebilir. Bu nedenle AGE'ler, tek bir kimyasal yapı veya tek bir oluşum mekanizmasıyla tanımlanamaz (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

AGE oluşumunun biyolojik açıdan önemi, proteinlerde meydana getirebildiği kimyasal değişikliklerden kaynaklanır. Proteinlerin belirli amino asit kalıntılarında gerçekleşen modifikasyonlar, molekülün kimyasal özelliklerini ve diğer moleküllerle etkileşimlerini değiştirebilir. Bununla birlikte, bu değişikliklerin yönü ve büyüklüğü proteinin yapısına, modifikasyonun gerçekleştiği bölgeye ve oluşan AGE türüne bağlıdır. Dolayısıyla AGE oluşumu ile protein işlevindeki değişiklikler arasındaki ilişki, her protein ve her modifikasyon için ayrı değerlendirilmelidir.

### 3.1. Başlıca İleri Glikasyon Son Ürünleri

AGE'ler kimyasal yapılarına ve oluşum yollarına göre farklı sınıflara ayrılabilir. Protein glikasyonu literatüründe sıklıkla incelenen ürünler arasında Nε-karboksimetil-lizin (CML), Nε-karboksietil-lizin (CEL), pentosidin, piralin ve metilglioksal kaynaklı çeşitli modifikasyonlar bulunmaktadır. Bu bileşikler, glikasyonla ilişkili kimyasal değişikliklerin farklı yönlerini temsil eder ve

proteinlerde aynı mekanizmayla oluşmaz (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

CML, proteinlerdeki lizin kalıntılarında meydana gelen ve sıklıkla araştırılan AGE yapılarından biridir. Oluşumu, Amadori ürünlerinin oksidatif parçalanmasıyla ilişkili olabildiği gibi glioksal ve diğer reaktif karbonil bileşiklerinin katıldığı farklı reaksiyon yollarıyla da gerçekleşebilir. CEL ise özellikle metilglioksal kimyasıyla ilişkili bir AGE ürünüdür. Her iki bileşik de proteinlerdeki lizin kalıntılarının kimyasal yapısını değiştirir; ancak oluşum yolları ve biyolojik örneklerdeki düzeyleri aynı kabul edilmemelidir (Perrone ve ark., 2020).

Pentosidin, lizin ve arjinin kalıntılarını içeren, floresans özelliği gösteren bir AGE ve çapraz bağ örneğidir. Bu özelliği nedeniyle AGE araştırmalarında floresans ölçümleriyle incelenebilen bileşikler arasında yer alır. Bununla birlikte, pentosidin ölçümü bütün AGE türlerinin miktarını doğrudan göstermez; çünkü AGE grubundaki birçok bileşik floresans özelliği taşımaz. Dolayısıyla pentosidin düzeyinin ölçülmesi, toplam AGE miktarının eksiksiz belirlenmesiyle eşdeğer değildir (Perrone ve ark., 2020).

Piralin ve metilglioksal kaynaklı ürünler de AGE kimyasının çeşitliliğini gösteren örneklerdir. Bu ürünlerin oluşumunda farklı ara bileşikler ve amino asit kalıntıları rol oynayabilir. AGE'lerin yapısal çeşitliliği, her bir bileşiğin protein yapısı ve biyolojik işlev üzerindeki etkisinin ayrı değerlendirilmesini gerektirir. Bu nedenle yalnızca tek bir AGE belirtecine dayanan analizler, incelenen sistemdeki bütün glikasyon değişikliklerini temsil etmeyebilir (Perrone ve ark., 2020).

### 3.2. Proteinlerde Çapraz Bağlanma ve Yapısal Değişiklikler

Bazı AGE oluşum reaksiyonları, protein içindeki veya farklı protein molekülleri arasındaki çapraz bağların meydana gelmesine yol açabilir. Çapraz bağlar, protein zincirleri arasında ek kimyasal bağlantılar oluşturarak moleküllerin hareketliliğini ve birbirleriyle etkileşimlerini değiştirebilir. Ancak bütün AGE'ler çapraz bağ oluşturmaz; bu özellik, yalnızca belirli kimyasal yapı ve reaksiyon yollarına sahip ürünler için geçerlidir (Perrone ve ark., 2020).

Proteinlerde oluşan çapraz bağların sonuçları, proteinin yapısına ve bulunduğu biyolojik ortama bağlıdır. Örneğin uzun ömürlü hücre dışı matriks proteinlerinde biriken çapraz bağlar, dokuların mekanik özelliklerini etkileyebilir. Buna karşılık, tek bir protein molekülünde meydana gelen çapraz bağlanmanın veya belirli amino asit kalıntılarındaki modifikasyonların etkileri, proteinin konformasyonuna ve işlevsel bölgelerine göre değişebilir. Bu nedenle farklı protein gruplarındaki AGE oluşumlarının sonuçları birbirinin aynısı olarak değerlendirilmemelidir (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

Çapraz bağlanma dışında, AGE oluşumuna eşlik eden amino asit modifikasyonları da proteinlerin kimyasal özelliklerini değiştirebilir. Lizin veya arjinin gibi kalıntıların modifiye edilmesi, proteinin yerel kimyasal çevresini ve diğer moleküllerle etkileşimlerini etkileyebilir. Bu değişiklikler bazı durumlarda proteinlerin biyolojik aktivitesinde veya kararlılığında değişikliklerle ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte, belirli bir modifikasyonun işlevsel sonucu, ilgili proteinin yapısı ve modifikasyonun konumuna bağlı olarak değerlendirilmelidir (Perrone ve ark., 2020).

### 3.3. AGE Birikiminin Değerlendirilmesi ve Ölçümün Sınırları

AGE'lerin biyolojik örneklerde değerlendirilmesi, bu bileşiklerin kimyasal açıdan heterojen olması nedeniyle analitik güçlükler içerir. Farklı AGE türleri aynı fiziksel veya kimyasal özellikleri paylaşmadığından, tek bir yöntemle bütün AGE'lerin eşit duyarlılıkla belirlenmesi mümkün değildir. Bu nedenle kullanılacak analitik yaklaşımın, araştırılan bileşiğe ve çalışmanın amacına uygun seçilmesi gerekir (Perrone ve ark., 2020).

Floresans spektroskopisi, floresans özelliği gösteren bazı AGE ürünlerinin incelenmesinde kullanılabilir. Ancak floresans göstermeyen AGE'ler bu yöntemle doğrudan belirlenemediğinden, elde edilen sinyal bütün AGE türlerinin miktarını temsil etmez. Benzer şekilde, immünokimyasal yöntemlerin sonuçları kullanılan antikorun tanıdığı yapıya ve yöntemin özgüllüğüne bağlıdır. Bu nedenle tek bir floresans ölçümü veya immünokimyasal test sonucundan hareketle örnekteki bütün glikasyon ürünlerinin düzeyi hakkında kesin bir sonuca ulaşılmamalıdır (Perrone ve ark., 2020).

Kromatografik yöntemler ve kütle spektrometrisi, belirli glikasyon ürünlerinin ayrılması, tanımlanması ve miktarlarının değerlendirilmesi açısından önemli yaklaşımlardır. Özellikle kütle spektrometrisi, uygun örnek hazırlama ve analiz koşulları sağlandığında farklı glikasyon ürünlerinin moleküler düzeyde incelenmesine olanak tanır. Bununla birlikte, yöntem seçimi; hedef bileşiklerin kimyasal özellikleri, örnek matriksi, analiz duyarlılığı ve nicel ölçüm gereksinimleri dikkate alınarak yapılmalıdır (Perrone ve ark., 2020).

## 4. AGE–RAGE Etkileşimi ve Hücresel Sinyal İletimi

İleri glikasyon son ürünlerinin biyolojik etkileri, proteinlerde meydana getirdikleri kimyasal değişikliklerin yanı sıra hücre yüzeyindeki reseptörlerle etkileşimleri üzerinden de incelenmektedir. Bu reseptörlerden biri olan ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (receptor for advanced glycation end products, RAGE), immünoglobulin süper ailesinde yer alan ve birden fazla ligandla etkileşebilen bir hücre yüzeyi reseptörüdür. AGE'ler, RAGE'nin ligandlarından bir grubunu oluşturur; ancak RAGE yalnızca AGE'leri tanıyan bir reseptör değildir (Yan ve ark., 2008; Ramasamy ve ark., 2011).

AGE–RAGE etkileşimi, hücresel sinyal iletimini ve inflamasyonla ilişkili yanıtları etkileyebilen mekanizmalar kapsamında araştırılmıştır. RAGE'nin ligand bağlaması, hücre içi sinyal ağlarıyla bağlantılı yanıtların ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilebilir. Bu yanıtların niteliği, hücre tipine, ligandın özelliklerine ve hücresel mikroçevreye bağlı olarak değişebilir. Dolayısıyla AGE–RAGE eksenini değerlendirirken reseptör etkileşimini, hücre içi sinyal süreçlerini ve gözlenen biyolojik sonuçları birbirinden ayırmak gerekir (Yan ve ark., 2008; Ramasamy ve ark., 2011).

### 4.1. RAGE Aktivasyonu ve Hücre İçi Sinyal Yolları

RAGE'nin ligandlarıyla etkileşmesi, hücre içi sinyal iletim ağlarının etkinleşmesiyle ilişkilidir. Bu süreçte mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolları ve nükleer faktör kappa B (NF-κB) gibi transkripsiyon düzenleyicileri önem taşır. NF-κB, inflamasyonla ilişkili çeşitli genlerin ekspresyonunu düzenler. AGE–RAGE etkileşiminin bu sinyal sistemleriyle bağlantısı, özellikle kronik inflamasyon ve metabolik hastalıkların moleküler mekanizmaları kapsamında incelenmiştir (Yan ve ark., 2008; Zhou ve ark., 2024).

RAGE aktivasyonunun hücresel sonuçları tek bir sinyal yoluyla sınırlı değildir. Hücre tipine ve ligandın özelliklerine bağlı olarak farklı hücre içi yolaklar devreye girebilir ve bu yolaklar birbirleriyle etkileşim gösterebilir. Bu nedenle AGE–RAGE sinyalinin biyolojik sonucunu değerlendirirken yalnızca bir sinyal molekülünün aktivitesine değil, ilişkili hücresel yanıtların bütününe bakılması gerekir (Ramasamy ve ark., 2011; Zhou ve ark., 2024).

NF-κB aktivasyonu, inflamatuvar yanıtla ilişkili genlerin düzenlenmesi bakımından önemlidir. AGE–RAGE etkileşimiyle ilişkili bazı deneysel modellerde NF-κB sinyalinin etkinleşmesi ve inflamatuvar mediyatörlerin üretiminde artış bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu bulguların hangi hücre tipinde ve hangi deneysel koşullarda elde edildiği önemlidir; farklı modellerde gözlenen yanıtların aynı düzeyde gerçekleşeceği varsayılmamalıdır (Yan ve ark., 2008; Zhou ve ark., 2024).

### 4.2. Oksidatif Stres ile AGE–RAGE Etkileşimi

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (reactive oxygen species, ROS) üretimi ile hücrenin antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması sonucunda ortaya çıkabilen bir durumdur. ROS, hücresel sinyal iletiminde fizyolojik işlevlere sahip olmakla birlikte, aşırı veya kontrolsüz birikimleri proteinler, lipitler ve nükleik asitler üzerinde oksidatif hasara neden olabilir. AGE oluşumu ve oksidatif stres arasındaki ilişki çift yönlü olabilir: oksidatif koşullar bazı AGE oluşum yollarını destekleyebilirken AGE–RAGE sinyali de ROS üretimiyle ilişkili süreçleri etkileyebilir (Thornalley, 2005; Yan ve ark., 2008).

AGE–RAGE etkileşiminin ROS üretimiyle ilişkilendirilen mekanizmalarından biri, NADPH oksidaz gibi enzim sistemlerinin düzenlenmesidir. Bu sistemlerin etkinliği arttığında hücre içindeki oksidatif sinyal değişebilir. Ancak ROS üretimindeki değişiklikler yalnızca RAGE aktivasyonuna bağlı değildir; hücre tipi, metabolik durum ve diğer hücresel uyarılar da bu sürece katkıda bulunabilir (Yan ve ark., 2008; Zhou ve ark., 2024).

Oksidatif stresin glikasyonla ilişkisi, reaktif karbonil bileşiklerinin oluşumu açısından da önemlidir. Bazı oksidatif ve metabolik reaksiyonlar sonucunda oluşabilen reaktif karbonil bileşikleri, proteinlerle etkileşerek glikasyonla ilişkili modifikasyonlara yol açabilir. Böylece belirli koşullarda oksidatif süreçler ile AGE oluşumu arasında birbirini güçlendirebilen bir ilişki ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, bu ilişkinin düzeyi ve yönü reaksiyon mekanizmasına ve biyolojik ortama bağlıdır; her AGE oluşumu mutlaka oksidatif stresin sonucu değildir (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

### 4.3. İnflamatuvar Yanıtlar ve Hücresel Sonuçlar

AGE–RAGE ekseni, inflamasyonla ilişkili hücresel süreçlerin araştırılmasında önemli bir mekanizma olarak ele alınmaktadır. RAGE sinyalinin NF-κB ve MAPK gibi yolaklarla bağlantısı, inflamatuvar mediyatörlerin üretimi ve hücresel yanıtların düzenlenmesi bakımından önem taşır. Bu mekanizmalar diyabet komplikasyonları, ateroskleroz ve bazı diğer kronik hastalıkların patofizyolojisi kapsamında incelenmiştir (Yan ve ark., 2008; Zhou ve ark., 2024).

Bununla birlikte, AGE'lerin belirli bir hastalıkla ilişkilendirilmesi, tek başına AGE–RAGE etkileşiminin o hastalığın doğrudan nedeni olduğunu göstermez. AGE birikimi, metabolik değişiklikler ve oksidatif stres gibi birden fazla süreçle ilişkili olabilir. Benzer şekilde, RAGE farklı ligandları tanıyabildiğinden, gözlenen her inflamatuvar yanıtın yalnızca AGE'lerden kaynaklandığı sonucuna varılamaz. Bu nedenle hastalıklarla ilgili bulgular yorumlanırken deneysel çalışmalar, gözlemsel veriler ve mekanistik kanıtlar birbirinden ayrılmalıdır (Ramasamy ve ark., 2011; Zhou ve ark., 2024).

## 5. Protein Glikasyonunun Moleküler Yapı ve Biyolojik İşlev Üzerindeki Etkileri

Protein glikasyonu, proteinlerdeki belirli amino asit kalıntılarının kimyasal yapısını değiştirerek molekülün fiziksel ve kimyasal özelliklerini etkileyebilir. Bu değişikliklerin biyolojik sonuçları; proteinin amino asit dizisine, modifikasyonun gerçekleştiği bölgeye, glikasyon derecesine ve oluşan ürünlerin özelliklerine bağlıdır. Bu nedenle glikasyonun protein işlevi üzerindeki etkileri, bütün proteinler için geçerli tek bir mekanizmayla açıklanamaz (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

Glikasyon sonucunda meydana gelen değişiklikler proteinlerin moleküler etkileşimlerini, konformasyonel özelliklerini ve bazı durumlarda kararlılıklarını

etkileyebilir. Özellikle proteinin biyolojik işlevi açısından önemli bölgelerde gerçekleşen modifikasyonlar, ilgili molekülün başka molekülleri tanıma veya onlarla etkileşme kapasitesini değiştirebilir. Bununla birlikte, glikasyonun her zaman işlev kaybına yol açtığı söylenemez; ortaya çıkan sonuç proteinin yapısına ve incelenen işlevsel özelliğe göre değerlendirilmelidir.

### 5.1. Protein Konformasyonu ve Moleküler Kararlılık

Proteinlerin biyolojik işlevleri, amino asit dizilerinin belirlediği üç boyutlu yapılarıyla yakından ilişkilidir. Glikasyon sonucunda bazı amino asit kalıntılarının kimyasal özelliklerinin değişmesi, protein içindeki yerel etkileşimleri ve moleküler çevreyi etkileyebilir. Bu değişikliklerin konformasyonel yapı üzerindeki etkisi, modifikasyonun gerçekleştiği bölgeye ve proteinin yapısal özelliklerine bağlıdır (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

Glikasyonla ilişkili modifikasyonlar, bazı proteinlerde yapısal değişikliklere veya moleküller arası etkileşimlerin farklılaşmasına eşlik edebilir. AGE oluşumu sırasında meydana gelebilen çapraz bağlanma, özellikle uzun ömürlü proteinlerde moleküler hareketliliği ve proteinlerin fiziksel özelliklerini etkileyebilir. Ancak bu tür değişikliklerin büyüklüğü ve biyolojik önemi, incelenen proteine ve oluşan kimyasal ürünlere göre farklılık gösterir. Bu nedenle belirli bir proteinde gözlenen yapısal değişiklik, başka proteinlere doğrudan genellenmemelidir (Perrone ve ark., 2020).

### 5.2. Moleküler Tanıma ve Protein–Ligand Etkileşimleri

Proteinlerin biyolojik işlevlerinin önemli bir bölümü, diğer molekülleri seçici biçimde tanımalarına ve onlarla etkileşime girmelerine dayanır. Enzimlerin substratlarını tanıması, reseptörlerin ligandlarına bağlanması ve antikorların antijenleri tanıması bu etkileşimlere örnektir. Glikasyon, proteinin etkileşim yüzeyinde veya bu yüzeyin yapısını etkileyen bölgelerde gerçekleştiğinde moleküler tanıma özelliklerini değiştirebilir (Thornalley, 2005).

Bu etkinin ortaya çıkması, yalnızca glikasyonun toplam düzeyine bağlı değildir. Modifikasyonun proteinin hangi bölgesinde gerçekleştiği ve o bölgenin biyolojik işlev açısından taşıdığı önem de dikkate alınmalıdır. Örneğin moleküler tanımada görev alan bir amino asit kalıntısının modifikasyonu, proteinin ilgili molekülle etkileşimini etkileyebilir. Buna karşılık, işlevsel bölgeden uzakta gerçekleşen bir modifikasyonun sonucu farklı olabilir. Dolayısıyla toplam glikasyon düzeyi ile belirli bir biyolojik işlev arasındaki ilişki her zaman doğrusal değildir.

### 5.3. Enzim Aktivitesi ve Protein İşlevlerinin Değişimi

Enzimler, katalitik aktivitelerini korumak için belirli bir üç boyutlu yapıya ve substrat bağlanmasını sağlayan uygun bir moleküler çevreye ihtiyaç duyar. Glikasyon, enzimin yapısal bütünlüğünü veya substratla etkileşimini

etkileyebilecek bölgelerde gerçekleştiğinde katalitik aktivitede değişikliklerle ilişkili olabilir. Bununla birlikte, glikasyonun etkisi enzimin türüne, modifikasyonun konumuna ve reaksiyon koşullarına bağlıdır; bütün enzimlerde aynı yönde bir değişiklik beklenemez (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

Protein işlevlerinin değerlendirilmesinde yapısal değişikliklerin tek başına yeterli kanıt oluşturmadığı da dikkate alınmalıdır. Bir proteinde glikasyon saptanması, o proteinin biyolojik aktivitesinin mutlaka azaldığını veya arttığını göstermez. İşlevsel bir sonuç ortaya koymak için ilgili biyolojik aktivitenin uygun deneysel yöntemlerle ölçülmesi gerekir. Bu yaklaşım, glikasyonun moleküler düzeyde saptanması ile biyolojik etkisinin gösterilmesi arasındaki ayrımı korumak açısından önemlidir.

### 5.4. Glikasyonun Protein İşlevleri Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

Glikasyonun protein işlevleri üzerindeki etkileri incelenirken kimyasal modifikasyonun varlığı, miktarı ve gerçekleştiği bölge mümkün olduğunca ayrı değerlendirilmelidir. Toplam glikasyon düzeyini gösteren bir ölçüm, belirli bir amino asit kalıntısındaki değişikliği veya tek bir AGE türünün miktarını doğrudan ortaya koymayabilir. Benzer şekilde, belirli bir AGE'nin varlığının gösterilmesi de tek başına protein işlevindeki değişikliğin nedenini açıklamaz (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

Bu nedenle glikasyon araştırmalarında kimyasal analizlerin yapısal ve işlevsel ölçümlerle birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Uygun deneysel tasarım, glikasyonun derecesi ile protein işlevi arasındaki ilişkinin incelenmesini ve gözlenen değişikliklerin yorumlanmasını kolaylaştırır. Özellikle antikorlar gibi moleküler tanıma işlevi bulunan proteinlerde, glikasyon düzeyinin yanı sıra antijen bağlanması gibi doğrudan işlevsel ölçümlerin de yapılması gerekir.

## 6. İmmünoglobulin G Glikasyonu ve Antijen Bağlanması

İmmünoglobulin G (IgG), antijenlerin tanınması ve bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde görev alan temel antikor sınıflarından biridir. IgG'nin biyolojik işlevleri, molekülün yapısal özellikleri ve farklı bölgelerinin özgül görevleriyle ilişkilidir. Antijen bağlanmasını sağlayan Fab bölgeleri antijenin tanınmasında rol oynarken Fc bölgesi, antikorun çeşitli efektör mekanizmalarla etkileşimini düzenler. Bu bölgelerin yapısal ve işlevsel özellikleri birbirinden farklı olduğundan, IgG'de meydana gelen kimyasal modifikasyonların etkileri incelenirken antijen bağlanması ile Fc aracılı işlevlerin ayrı değerlendirilmesi gerekir.

Enzimatik olmayan glikasyon, IgG molekülündeki uygun amino gruplarıyla şekerlerin veya reaktif karbonil bileşiklerinin reaksiyona girmesi sonucunda meydana gelebilir. Bu modifikasyonlar antikorun farklı bölgelerinde gerçekleşebilir ve molekülün antijenle etkileşimini etkileyebilir. Bununla birlikte,

glikasyonun IgG üzerindeki etkileri yalnızca toplam glikasyon düzeyi üzerinden açıklanamaz; kullanılan şekerin türü, reaksiyon koşulları ve modifikasyonların moleküldeki konumu da dikkate alınmalıdır (Kennedy ve ark., 1994; Akay ve ark., 2025).

### 6.1. IgG Glikasyonunun Antijen Bağlanmasına Etkisi

Antijen–antikor etkileşimi, antikorun antijeni tanıyan bölgesi ile antijen üzerindeki epitop arasındaki moleküler uyuma dayanır. Bu etkileşimde hidrojen bağları, elektrostatik etkileşimler, hidrofobik etkileşimler ve diğer moleküller arası kuvvetler rol oynayabilir. Antikorun antijen bağlayan bölgesinde veya bu bölgenin yapısal özelliklerini etkileyen bir konumda gerçekleşen kimyasal modifikasyonlar, antijenle etkileşimin özelliklerini değiştirebilir.

Kennedy ve arkadaşları (1994), in vitro glikasyona uğratılmış üç monoklonal antikoru inceledikleri çalışmalarında, antijen–antikor kompleksinin ayrışma hızında artış ve antijen bağlanma afinitesinde azalma bildirmiştir. Bu çalışma, glikasyonun bazı antikorların antijenle etkileşimini değiştirebileceğine ilişkin deneysel kanıt sunmaktadır. Ancak incelenen antikorların sayısı ve deneysel koşullar dikkate alınmalı; bulgular bütün antikorlar için aynı etkinin ortaya çıkacağı biçiminde yorumlanmamalıdır.

İnsan IgG'si üzerine gerçekleştirilen çalışmalar da glikasyonun antikor işlevleri açısından araştırılmasının önemini ortaya koymaktadır. Akay ve arkadaşları (2025), fruktoz kaynaklı glikasyonun insan IgG'sinde antijen bağlanması ve lenfositlerle ilişkili bağışıklık işlevleri üzerindeki etkilerini incelemiştir. Bu çalışma, şeker kaynaklı glikasyonun yalnızca proteinlerde meydana gelen kimyasal bir değişiklik olarak değil, bağışıklık sistemiyle ilişkili işlevler bakımından da değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Bu bulgular birlikte ele alındığında, IgG glikasyonunun antijen bağlanması üzerindeki etkilerinin kullanılan deneysel sisteme ve incelenen antikora bağlı olduğu anlaşılmaktadır. Glikasyonun varlığının gösterilmesi tek başına antijen bağlanmasının mutlaka azalacağı anlamına gelmez. Bu ilişkinin ortaya konulabilmesi için glikasyonun kimyasal olarak değerlendirilmesinin yanı sıra antijen bağlanmasının uygun işlevsel yöntemlerle ölçülmesi gerekir.

### 6.2. IgG Glikasyonu ve Bağışıklık İşlevlerinin Değerlendirilmesi

IgG'nin bağışıklık sistemi içindeki işlevi, antijen bağlanmasıyla sınırlı değildir. Antikorun Fc bölgesi üzerinden gerçekleşen etkileşimler de bağışıklık yanıtının farklı aşamalarında rol oynar. Bu nedenle glikasyonun antikor işlevleri üzerindeki etkilerini değerlendirirken antijen bağlanma özellikleri ile diğer antikor işlevlerinin birbirinden ayrılması gerekir.

Akay ve arkadaşlarının (2025) çalışması, fruktoz kaynaklı glikasyon ile insan IgG'sinin antijen bağlanması ve lenfositlerle ilişkili işlevleri arasındaki ilişkinin

incelenmesine katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte, antikor bağlanmasında gözlenen bir değişiklik ile hücresel bağışıklık yanıtındaki değişiklik aynı biyolojik sonuç olarak değerlendirilmemelidir. Hücresel sonuçların yorumlanması, kullanılan deneysel modelin ve ölçülen parametrelerin dikkate alınmasını gerektirir.

IgG glikasyonunun araştırılmasında bir diğer önemli nokta, enzimatik glikozilasyon ile enzimatik olmayan glikasyon arasındaki ayrımdır. IgG'nin Fc bölgesinde doğal olarak bulunan N-bağlı glikanlar, antikorun yapısal ve efektör özellikleriyle ilişkilidir. Enzimatik olmayan glikasyon ise farklı kimyasal reaksiyonlar sonucunda meydana gelir. Bu iki modifikasyonun birlikte değerlendirilmesi gereken durumlar bulunsa da mekanizmaları birbirinden farklıdır; bu nedenle birine ilişkin bulgular diğerine doğrudan atfedilmemelidir.

### 6.3. Glikasyon Araştırmalarının Birlikte Değerlendirilmesi

Glikasyonun proteinler üzerindeki etkileri yalnızca antikorlarla sınırlı değildir. Proteinlerin yanı sıra DNA gibi diğer biyomoleküller de şeker kaynaklı kimyasal reaksiyonlar ve ileri glikasyonla ilişkili süreçler bakımından araştırılmaktadır. Bununla birlikte, DNA glikasyonu ile protein glikasyonu aynı moleküler süreç olarak ele alınmamalıdır; her iki sistemde oluşan modifikasyonların kimyasal özellikleri ve biyolojik sonuçları ayrı değerlendirilmelidir.

Akay ve arkadaşlarının Morus nigra L. etanol ekstraktını DNA kaynaklı ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumunu baskılama potansiyeli açısından değerlendiren çalışması, glikasyon araştırmalarının proteinler dışındaki biyomoleküllere de uzandığını göstermektedir (Akay ve ark., 2024). Bu çalışma, glikasyonla ilişkili kimyasal süreçlerin ve bunların olası inhibisyonunun farklı biyolojik hedefler bakımından araştırılmasına örnek oluşturmaktadır. Ancak DNA-AGE oluşumuna ilişkin bulgular, doğrudan IgG glikasyonu veya antijen bağlanması üzerindeki etkilerin kanıtı olarak kullanılmamalıdır.

Benzer şekilde Akay ve Kızıl'ın (2023) selenyum, oleuropein ve glutatyon karışımının antioksidan aktivitesini değerlendiren çalışması, oksidatif süreçlerin kontrolüyle ilişkili araştırmalara katkı sağlamaktadır (Akay & Kızıl, 2023). Bu çalışmada karışımın serbest radikallere karşı etkileri incelenmiştir. Bununla birlikte, antioksidan aktiviteye ilişkin sonuçlar, doğrudan AGE oluşumunun inhibe edildiğini veya IgG işlevlerinin korunduğunu göstermek için tek başına yeterli değildir.

## 7. Protein Glikasyonunun Hastalıklarla İlişkisi

Protein glikasyonu ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) birikimi, özellikle diyabet ve diyabetle ilişkili komplikasyonlar başta olmak üzere çeşitli kronik hastalıkların moleküler mekanizmaları kapsamında incelenmektedir.

Glikasyonun biyolojik sonuçları, proteinlerde meydana gelen kimyasal değişiklikler ve AGE'lerin hücresel sinyal sistemleriyle etkileşimleri üzerinden değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, AGE birikimi ile bir hastalık arasındaki ilişkinin gösterilmesi, tek başına bu birikimin hastalığın doğrudan nedeni olduğunu kanıtlamaz (Yan ve ark., 2008; Perrone ve ark., 2020).

### 7.1. Diyabet ve Metabolik Bozukluklar

Diyabette uzun süreli hiperglisemi, proteinlerin indirgen şekerlerle karşılaşmasını artırarak glikasyon reaksiyonlarını destekleyebilir. Bu süreçte erken glikasyon ürünleri ile ileri glikasyon son ürünleri oluşabilir. Glikasyonun düzeyi yalnızca kan glikoz konsantrasyonundan değil, proteinlerin dolaşımda veya dokularda kalış süresinden ve reaksiyon koşullarından da etkilenir. Bu nedenle farklı proteinlerin glikasyon düzeyleri ve glikasyona bağlı değişiklikleri birbirinden farklı olabilir (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

Glikasyonun metabolik hastalıklar açısından değerlendirilmesinde hemoglobin gibi belirli proteinlerdeki glikasyonun ölçümü klinik açıdan önem taşır. Bununla birlikte, belirli bir proteinin glikasyonunu gösteren ölçümler ile farklı AGE türlerinin birikimini değerlendiren analizler aynı bilgiyi sağlamaz. Örneğin glikozillenmiş hemoglobin düzeyi, uzun dönem glisemik kontrolün değerlendirilmesinde kullanılırken tek başına bütün AGE türlerinin miktarını göstermez.

### 7.2. Diyabetik Komplikasyonlar ve Doku Hasarı

AGE'ler, diyabetin damar ve doku komplikasyonlarıyla ilişkili mekanizmalar kapsamında araştırılmaktadır. Proteinlerde meydana gelen modifikasyonlar ve bazı AGE türlerinin oluşturabildiği çapraz bağlar, özellikle uzun ömürlü hücre dışı matriks proteinlerinin yapısal özelliklerini etkileyebilir. AGE–RAGE etkileşimi de oksidatif stres ve inflamatuvar sinyal süreçleriyle bağlantısı nedeniyle bu komplikasyonların moleküler temellerinin incelenmesinde önem taşımaktadır (Yan ve ark., 2008; Ramasamy ve ark., 2011).

Ancak diyabetik komplikasyonlar çok sayıda metabolik, vasküler ve hücresel mekanizmanın birlikte rol oynadığı süreçlerdir. Bu nedenle AGE oluşumu, hastalık mekanizmalarından biri olarak ele alınmalı; tek başına bütün doku hasarını açıklayan bir mekanizma olarak değerlendirilmemelidir. AGE'lerin farklı türlerinin, farklı dokulardaki dağılımlarının ve reseptörlerle etkileşimlerinin ayrı ayrı incelenmesi, biyolojik etkilerinin daha doğru anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

### 7.3. Oksidatif Stres ve İnflamasyonla İlişki

Oksidatif stres, reaktif karbonil bileşiklerinin oluşumu ve protein glikasyonu arasında karmaşık ilişkiler bulunmaktadır. Bazı oksidatif reaksiyonlar, glikasyonla ilişkili reaktif ara ürünlerin oluşumuna katkıda bulunabilir. Diğer

taraftan AGE–RAGE etkileşimiyle ilişkili hücresel yanıtlar, oksidatif stres ve inflamatuvar süreçleri etkileyebilir. Bu mekanizmaların birbirleriyle etkileşimi, glikasyonun kronik hastalıklar bağlamında incelenmesini önemli kılmaktadır (Thornalley, 2005; Yan ve ark., 2008).

Bununla birlikte, antioksidan aktivite ile anti-glikatif etkinlik birbirinden farklı kavramlardır. Bir bileşiğin serbest radikalleri etkisizleştirebilmesi, protein glikasyonunu veya AGE oluşumunu mutlaka baskıladığı anlamına gelmez. Anti-glikatif etkinin ortaya konulabilmesi için glikasyon ürünlerinin oluşumunun uygun analitik yöntemlerle ölçülmesi ve sonuçların kullanılan deneysel sistem çerçevesinde değerlendirilmesi gerekir.

## 8. Glikasyon Araştırmalarında Biyomedikal Yaklaşımlar ve Gelecek Perspektifleri

Protein glikasyonu ve AGE oluşumuna yönelik araştırmalar, yalnızca hastalık mekanizmalarının anlaşılması açısından değil, analitik yöntemlerin geliştirilmesi ve olası koruyucu bileşiklerin değerlendirilmesi bakımından da önem taşımaktadır. Bu araştırmalarda glikasyon ürünlerinin kimyasal olarak tanımlanması, oluşum mekanizmalarının aydınlatılması ve biyolojik etkilerinin işlevsel ölçümlerle ilişkilendirilmesi temel gereksinimler arasındadır.

### 8.1. Anti-glikatif Bileşiklerin Araştırılması

Anti-glikatif bileşiklerin araştırılmasında temel amaç, glikasyon reaksiyonlarının veya belirli AGE ürünlerinin oluşumunun baskılanıp baskılanamayacağını incelemektir. Bu kapsamda bitkisel ekstraktlar, doğal bileşikler ve farklı kimyasal yapıdaki moleküller deneysel sistemlerde değerlendirilebilir. Ancak bir ekstraktın antioksidan aktivite göstermesi ile belirli bir glikasyon yolunu inhibe etmesi aynı sonucu ifade etmez. Bu nedenle anti-glikatif etkinlik, doğrudan glikasyon veya AGE oluşumuna yönelik ölçümlerle desteklenmelidir.

Akay ve arkadaşlarının 2024 yılında yayımlanan Morus nigra L. etanol ekstraktını DNA kaynaklı ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumunu inhibe etme potansiyeli açısından değerlendiren çalışması, bu araştırma alanına örnek oluşturmaktadır. Çalışmanın konusu, bitkisel ekstraktların DNA-AGE oluşumuyla ilişkili süreçlerdeki etkilerinin deneysel olarak incelenmesidir (Akay ve ark., 2024). Bununla birlikte, DNA-AGE oluşumuna yönelik bulguların protein glikasyonuna veya IgG'nin antijen bağlanmasına doğrudan genellenmemesi gerekir. Farklı biyomoleküllerdeki glikasyonla ilişkili modifikasyonların kimyasal mekanizmaları ve analitik değerlendirme yöntemleri ayrı ele alınmalıdır.

### 8.2. Protein Glikasyonu ile DNA-AGE Araştırmalarının Birlikte Değerlendirilmesi

Glikasyonla ilişkili araştırmalar, proteinler ve nükleik asitler gibi farklı biyomoleküllerde meydana gelen kimyasal değişikliklerin incelenmesini kapsayabilir. Ancak bu araştırma alanları arasında kavramsal bir bağlantı bulunması, kullanılan deneysel modellerin veya ölçülen sonlanım noktalarının eşdeğer olduğu anlamına gelmez. Protein glikasyonunda amino asit kalıntılarındaki modifikasyonlar ve protein işlevleri öne çıkarken DNA-AGE araştırmalarında DNA ile ilişkili ürünlerin oluşumu ve bunların uygun analitik yöntemlerle belirlenmesi önem taşır.

Bu ayrım, farklı çalışmaların sonuçlarının birlikte yorumlanmasında özellikle önemlidir. Örneğin bir bitkisel ekstraktın DNA-AGE oluşumunu baskılaması, aynı ekstraktın insan IgG'sinin glikasyonunu veya antijen bağlanmasını etkilediğini göstermek için yeterli değildir. Böyle bir ilişkinin kurulabilmesi için ilgili protein sistemi üzerinde doğrudan deneysel çalışmalar yürütülmelidir.

### 8.3. Analitik Yöntemlerin ve Deneysel Tasarımın Önemi

Glikasyon araştırmalarında güvenilir sonuçlara ulaşılması, uygun analitik yöntemin seçilmesine ve deneysel koşulların açık biçimde tanımlanmasına bağlıdır. Floresans ölçümleri, kromatografik yöntemler, kütle spektrometrisi ve uygun immünokimyasal analizler farklı glikasyon ürünlerinin incelenmesinde kullanılabilir. Bununla birlikte, her yöntem farklı analitik özelliklere ve sınırlılıklara sahiptir. Ölçülen parametrenin ne olduğu ve hangi kimyasal yapıyı temsil ettiği açıkça belirtilmelidir (Thornalley, 2005; Perrone ve ark., 2020).

Gelecekteki araştırmalarda glikasyon düzeyinin, belirli AGE ürünlerinin miktarının ve biyolojik işlevlerde meydana gelen değişikliklerin birlikte değerlendirilmesi, moleküler mekanizmaların daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Bunun yanı sıra farklı deneysel sistemlerde elde edilen sonuçların karşılaştırılabilmesi için kullanılan şeker veya karbonil bileşiklerinin, reaksiyon sürelerinin, konsantrasyonların ve analitik yöntemlerin ayrıntılı biçimde raporlanması önemlidir.

## 9. Sonuç

Protein glikasyonu, proteinlerin kimyasal yapısını ve biyolojik işlevlerini etkileyebilen enzimatik olmayan bir modifikasyon sürecidir. Erken glikasyon ürünlerinden ileri glikasyon son ürünlerine uzanan reaksiyonlar, farklı kimyasal yapıdaki bileşiklerin oluşumuna yol açabilir. Bu ürünlerin proteinlerde meydana getirdiği modifikasyonlar, çapraz bağlanma ve moleküler etkileşimlerdeki değişiklikler gibi sonuçlarla ilişkili olabilir. AGE–RAGE etkileşimi ise oksidatif stres ve inflamasyonla bağlantılı hücresel sinyal süreçlerinin anlaşılması açısından önem taşımaktadır.

Bununla birlikte, glikasyonun etkileri proteinin yapısına, modifikasyonun konumuna, oluşan ürünlerin kimyasal özelliklerine ve deneysel koşullara bağlıdır. Bu nedenle glikasyonun varlığı ile biyolojik işlevde meydana gelen değişiklikler birbirinden ayrılmalı; mekanistik çıkarımlar doğrudan analitik ve işlevsel kanıtlarla desteklenmelidir.

IgG glikasyonu ve antijen bağlanması üzerine yapılan araştırmalar, proteinlerdeki kimyasal modifikasyonların moleküler tanıma işlevleriyle ilişkisini incelemek açısından önemli bir örnek oluşturmaktadır. Benzer şekilde DNA-AGE oluşumu üzerine yürütülen çalışmalar, glikasyonla ilişkili kimyasal süreçlerin farklı biyomoleküller bakımından araştırılabileceğini göstermektedir. Ancak bu araştırma alanlarından elde edilen sonuçların birbirine aktarılmasında, kullanılan deneysel sistemlerin ve ölçülen biyolojik parametrelerin farklılıkları dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak protein glikasyonunun moleküler ve hücresel sonuçlarının anlaşılması; kimyasal mekanizmaların, analitik yöntemlerin ve biyolojik işlevlerin birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Bu bütüncül yaklaşım, glikasyonun hastalıklarla ilişkili süreçlerdeki rolünün daha doğru yorumlanmasına ve gelecekteki araştırmaların daha açık, karşılaştırılabilir ve kanıta dayalı biçimde tasarlanmasına katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKÇA


1. Akay, F. Z. (2023). İnsan immünoglobulin G'nin glikasyonu ve antijen bağlanması üzerindeki etkisi [Doktora tezi, Dicle Üniversitesi].

2. Akay, F., Çeken Toptancı, B., İnceören, N., Kızıl, G., & Kızıl, M. (2024). Evaluation of ethanol extract of Morus nigra L. as an inhibitory agent for DNA-Advanced glycation end product (DNA-AGEs). Indian Journal of Biochemistry and Biophysics, 61(2), 75–84. https://doi.org/10.56042/ijbb.v61i2.1610

3. Akay, F., İnceören, N., Nas, C., Yokuş, B., Kızıl, G., & Kızıl, M. (2025). Fructose derived glycation and immune function: Effects on antigen binding in huma n IgG and lymphocytes. Archives of Biochemistry and Biophysics, 765, 11 0315. https://doi.org/10.1016/j.abb.2025.110315

4. Akay, F., & Kızıl, G. (2023). Determination of antioxidant activity of dietary sele nium, oleuropein, glutathione mixture. European Journal of Technique, 13( 1), 4953. https://doi.org/10.36222/ejt.1303042

5. Kennedy, D. M., Skillen, A. W., & Self, C. H. (1994). Glycation of monoclonal a ntibodies impairs their ability to bind antigen. Clinical & Experimental Im munology, 98(2), 245–251. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1994.tb06133.x

6. Perrone, A., Giovino, A., Benny, J., & Martinelli, F. (2020). Advanced glycation end products (AGEs): Biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, Article 3818196. https://doi.org/10.1155/2020/3818196

7. Ramasamy, R., Yan, S. F., & Schmidt, A. M. (2011). Receptor for AGE (RAGE): Signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complication s. Annals of the New York Academy of Sciences, 1243(1), 88–102. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06320.x

8. Thornalley, P. J. (2005). Measurement of protein glycation, glycated peptides, and glycation free adducts. Peritoneal Dialysis International, 25(6), 522–533. https://doi.org/10.1177/089686080502500603

9. Yan, S. F., Ramasamy, R., & Schmidt, A. M. (2008). Mechanisms of disease: Advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications. Nature Reviews Endocrinology, 4, 285–293. https://doi.org/10.1038/ncpendmet0786

10. Zhou, M., Zhang, Y., Shi, L., Li, L., Zhang, D., Gong, Z., & Wu, Q. (2024). Activation and modulation of the AGEs-RAGE axis: Implications for inflammatory pathologies and therapeutic interventions—A review. Pharmacological Research, 206, Article 107282. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107282

# BÖLÜM 15

## Kardiyovasküler Hastalıklarda Biyobelirteçler: Troponinlerin Yeri ve Güncel Perspektifler

*Gülcan Üner*[1]

[1] Araştırma Görevlisi, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilim Dalı

## Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünya genelinde mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre kardiyovasküler hastalıklar küresel ölçekte önde gelen ölüm nedenidir ve 2022 yılında yaklaşık 19,8 milyon ölümden sorumlu olmuştur (Mohammad vd., 2025). Bu hastalık grubu; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, kalp yetmezliği ve diğer kalp ve damar sistemi bozukluklarını kapsamaktadır (Pedrero vd., 2014). Özellikle miyokard infarktüsü ve inme, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu nedenle hastalığın erken dönemde belirlenmesi, uygun klinik yönetimin başlatılması ve hastalık yükünün azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkışı ve ilerlemesi sırasında meydana gelen biyolojik değişikliklerin değerlendirilmesinde biyobelirteçler önemli bir yere sahiptir. Kardiyak biyobelirteçler, kalp dokusunda meydana gelen patolojik değişiklikleri yansıtan ve özellikle akut miyokard enfarktüsü (AMI) gibi kardiyovasküler hastalıklarda miyokard hasarının erken dönemde belirlenmesine, hastalığın klinik olarak değerlendirilmesine ve prognozun öngörülmesine yardımcı olan biyokimyasal göstergelerdir (Zhong vd., 2023).

Kardiyak biyobelirteçler arasında troponinler (cTn), miyokard hasarının değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Troponin kompleksi, kas kasılmasında görev alan troponin I, T ve C olmak üzere üç alt birimden oluşmakta; özellikle kardiyak troponin I (cTnI) ve kardiyak troponin T (cTnT), miyokard hasarı sonucunda dolaşıma salınmaları ve kardiyak hasarla ilişkileri nedeniyle klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır (Abdorahim vd., 2016). Akut miyokard infarktüsünün tanısında temel biyokimyasal göstergeler arasında yer alan bu belirteçlerin yanı sıra, kreatin kinaz-MB (CK-MB) ve miyoglobin miyokard hasarının değerlendirilmesinde; B-tipi natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptit (NT-proBNP) ise kalp duvarı gerilimi ve hemodinamik yüklenmeyle ilişkili olarak kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, söz konusu biyobelirteçler kardiyak özgüllükleri, biyolojik özellikleri ve klinik kullanım alanları bakımından farklılık göstermektedir (Tilea vd., 2021).

Bu bölümde, kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılan başlıca biyobelirteçler genel özellikleri ve klinik önemleri açısından ele alınacaktır. Özellikle kardiyak troponin I, kardiyak troponin T ve troponin C'nin biyolojik özellikleri, troponinlerin miyokard hasarı ve akut miyokard infarktüsündeki rolü, yüksek duyarlılıklı kardiyak troponinlerin klinik önemi ve mevcut biyobelirteçlerin temel sınırlılıkları üzerinde durulacaktır. Ayrıca BNP/NT-proBNP, CK-MB, miyoglobin ve inflamatuvar belirteçler gibi diğer kardiyovasküler biyobelirteçlere değinilecek; yeni nesil biyobelirteçlerin

kardiyovasküler hastalıkların erken tanısı, risk değerlendirmesi ve klinik yönetimindeki potansiyeli değerlendirilecektir.

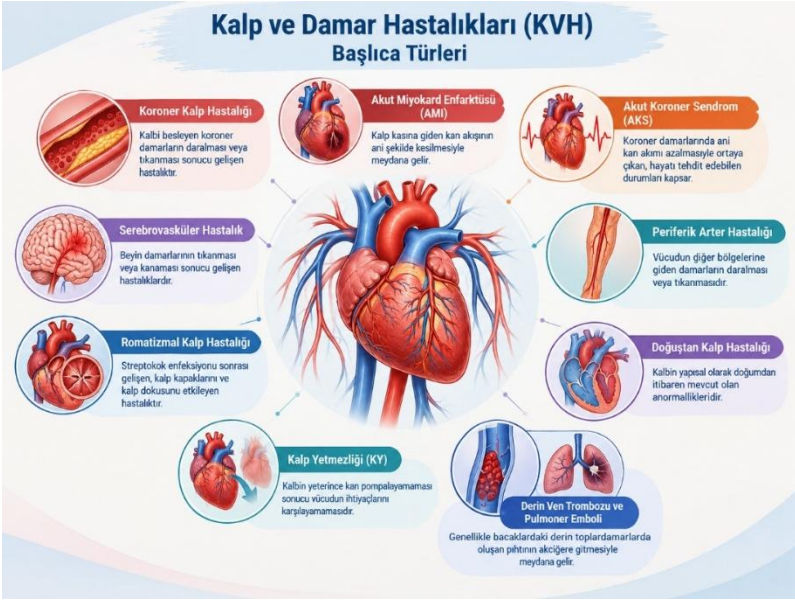
## 1. Kardiyovasküler Hastalıklara Genel Bakış

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kalp ve damar sistemini etkileyen hastalıkların genel bir grubunu ifade etmekte olup koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, romatizmal kalp hastalığı ve diğer çeşitli kardiyak ve vasküler bozuklukları kapsamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, 2015 yılında dünya genelinde meydana gelen ölümlerin yaklaşık 20 milyonu (%31) kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiş ve KVH hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak öne çıkmıştır (Pagidipati ve Gaziano, 2013).

Kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında dengesiz beslenme, obezite, tütün ve alkol kullanımı, yoğun stres ile yetersiz fiziksel aktivite önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (Altintas vd., 2014).

Kalp ve damar hastalıklarının (KVH) başlıca türleri arasında koroner kalp hastalığı, akut miyokard enfarktüsü(AMI), akut koroner sendrom(AKS), serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, romatizmal kalp hastalığı, doğuştan kalp hastalığı, kalp yetmezliği (KY), derin ven trombozu ve pulmoner emboli yer almaktadır (Pedrero vd., 2014) (Şekil 1).

Kardiyovasküler hastalıkların kardiyak biyobelirteçleri tanı, risk değerlendirmesi, tedavi ve takipte önemli roller oynar. Hastalığın erken dönemde tespit edilmesi, yalnızca hastaların sağlık durumunun iyileştirilmesine ve hastalığın seyrinin olumlu yönde değiştirilmesine değil, aynı zamanda sağlık harcamalarının azaltılmasına da katkı sağlayabilmektedir (Kazemi Asl ve Rahimzadegan, 2023).



Şekil 1: Kardiyovasküler hastalıklar.

Anjina ve miyokard infarktüsü gibi durumları kapsayan koroner arter hastalığı (KAH), kardiyovasküler hastalıkların en yaygın türlerinden biridir. Akut miyokard infarktüsü (AMI), klinik olarak kalp krizi olarak adlandırılmaktadır. Yüksek ölüm oranı, fiziksel hasara yol açması ve beraberinde çeşitli komplikasyonlar oluşturması nedeniyle AMI, ciddi kardiyovasküler hastalıklar arasında yer almaktadır (Sanchis-Gomar vd., 2016).

Günümüze kadar AMI'nin tanısında kullanılmak üzere çeşitli biyobelirteçler tanımlanmıştır. Bunlar arasında kardiyak troponinler (cTnI ve cTnT), miyoglobin (Mb), C-reaktif protein (CRP), kreatin kinaz-MB (CK-MB), alanin aminotransferaz (ALT), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), aspartat aminotransferaz (AST), miyeloperoksidaz (MPO) ve trombin yer almaktadır (Aldous, 2013).

## 2. Kardiyovasküler Biyobelirteç Kavramı

Biyobelirteçler; normal biyolojik süreçleri, patolojik süreçleri veya tedaviye verilen biyolojik yanıtı objektif olarak değerlendirmeye olanak sağlayan ölçülebilir göstergeler olarak kullanılmaktadır.

Tıpta neredeyse tüm hastalıkların teşhisi için "ideal" biyokimyasal belirteçler bulunmamaktadır. Bu durum, ülkelerin sağlık maliyetlerini artırmakta ve yetersizliği nedeniyle morbidite ve mortaliteyi yükseltmektedir. Tıptaki son gelişmelerine rağmen, kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbidite dünya sağlığının en önemli sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Kalp

sisteminin ideal bir biyokimyasal belirtecinin varlığı, akut miyokard enfarktüsüne (AMI) bağlı morbidite ve mortalite oranını azaltacaktır (Aydin vd., 2019).

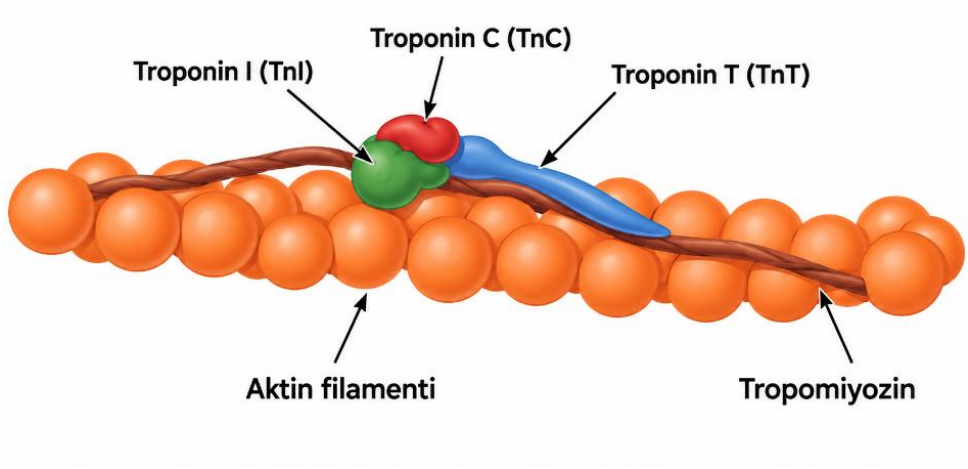
İdeal bir kardiyak belirteç: 1) Kalpteki küçük bir hasarı bile tespit edebilecek kadar hassas olmalı, 2) Kalp kasına özgü olmalı (diğer [iskelet] kaslarındaki hasarı dışlamalı), 3) Enfarktüsün şiddeti ve hastalığın prognozu hakkında bilgi vermeli, 4) AMI'da reperfüzyon tedavisinin sonucunu da göstermeli, 5) Geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz hasarı ayırt edebilmeli, 6) Miyokard hasarı göstermeyen hastalarda tespit edilmemeli, 7) Erken ve geç tanıya yardımcı olmalı, 8) Ölçülmesi kolay, hızlı, ucuz ve kantitatif olmalı ve son olarak, 9) Uzun süreli saklama koşullarına sahip olmalı ve bu koşullar altında stabil olmalıdır (Wu vd., 1999).

## 3. Kardiyovasküler Hastalıklarda Kullanılan Başlıca Biyobelirteçler

Kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılan başlıca biyobelirteçler arasında kardiyak troponin I (cTnI), kardiyak troponin T (cTnT), miyoglobin (Myo), kreatin kinaz-MB (CK-MB), B-tipi natriüretik peptid (BNP), N-terminal pro-BNP (NT-proBNP), miyeloperoksidaz (MPO), C-reaktif protein (CRP) ve kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) bulunmaktadır. Bunların yanı sıra, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olmakla birlikte daha düşük özgüllüğe sahip çeşitli biyobelirteçler de tanımlanmıştır. Bu grupta lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2), interlökinler (IL), tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), D-dimer, orta bölge pro-atriyal natriüretik peptid (MR-proANP), glikojen fosforilaz izoenzim BB (GPBB), kopeptin, prokalsitonin (PCT), çözünür tümör baskılayıcı 2 (sST2), galektin-3 (Gal-3), α-fetoprotein (AFP) ve ekzozomal mikroRNA'lar (ekzo-miR'ler) yer almaktadır. Bu biyobelirteçler, miyokard hasarı, inflamasyon, oksidatif stres, kardiyak yüklenme ve doku yeniden yapılanması gibi farklı patofizyolojik süreçleri yansıtarak kardiyovasküler hastalıkların tanı, risk değerlendirmesi ve prognozunun belirlenmesine katkı sağlayabilmektedir (Mani vd., 2022).

### 3.1. Kardiyak Troponinler

Çizgili kalp kası dokusunda bulunan troponin kompleksi, troponin I (cTnI), troponin T (cTnT) ve troponin C (cTnC) olmak üzere üç farklı protein alt biriminden oluşur. Bu proteinler, tropomiyozin ile birlikte çalışarak kalp kasının kasılma ve gevşeme süreçlerinin düzenlenmesinde önemli rol oynar (Thygesen vd., 2018).




**Şekil 2**: Troponin kompleksi

Troponin kompleksi, kalsiyum iyonlarını algılayarak aktin ve miyozin filamentleri arasındaki etkileşimi düzenler ve böylece kasılma sürecinin gerçekleşmesine katkıda bulunur (**Şekil 2**). Bu kompleks, farklı işlevlere sahip üç protein alt biriminden oluşmaktadır. Troponin C (TnC), kalsiyum iyonlarını bağlayarak kasılma sürecini başlatan alt birimdir. Troponin I (TnI), aktin ve miyozin arasındaki etkileşimi baskılayarak kasılmayı kontrol ederken, Troponin T (TnT) tropomiyozine bağlanarak troponin kompleksinin ince filament üzerindeki konumlanmasını sağlar ve kasılmanın düzenlenmesine katkıda bulunur (Abdorahim vd., 2016).

Troponin C hem kalp hem de iskelet kası hücrelerinde ifade edilirken, troponin I ve troponin T'nin kardiyak izoformları kalp kasına özgü amino asit dizileri bakımından farklılık göstermektedir. Miyokard hasarı meydana geldiğinde kardiyomiyositlerde bulunan troponinler dolaşıma salınabilir ve bu durum, kardiyak troponin I (cTnI) ile kardiyak troponin T'nin (cTnT) kanda ölçülebilmesini sağlar. cTnT, miyokard dokusu için spesifik bir biyobelirteç olarak yaygın olarak kullanılmaktadır ve yalnızca miyokardda üretilmesi ve kalp hasarı için spesifik bir göstergeye sahip olması nedeniyle "altın standart" olarak kabul edilmektedir (Bakirhan vd., 2018). Akut miyokard infarktüsü (AMI), kardiyomiyosit hasarının önemli nedenlerinden biri olduğundan, bu troponinlerin kandaki konsantrasyonlarının ve zaman içerisindeki değişimlerinin değerlendirilmesi tanı sürecinde önemli bir yer tutar.

AMI'nün hızlı tespiti için en kritik ve spesifik biyobelirteç troponindir (Reichlin vd., 2009). Bu nedenle, bu biyobelirteç tayini çalışmaları genellikle cTnT ve cTnI üzerine yoğunlaşmaktadır. cTnT proteini daha spesifik bir biyobelirteç olsa da, kandaki konsantrasyonu cTnI'den 5-10 kat daha düşüktür. Bu nedenle, kanda daha yüksek seviyelerde bulunan cTnI analizi daha fazla tercih edilmiştir. Bununla birlikte, cTnT için geliştirilen yöntemler duyarlılık ve tayin

sınırı açısından giderek daha fazla önem kazanmaktadır ve daha cazip hale gelmektedir.

Troponin kompleksini oluşturan üç alt birimin yapısal ve işlevsel olarak özellikleri **Tablo 1**'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

**Tablo 1:** Troponin C, Troponin I ve Troponin T'nin yapısal ve işlevsel özelliklerinin karşılaştırılması

| Özellik | Troponin C (TnC) | Troponin I (TnI) | Troponin T (TnT) |
|---|---|---|---|
| **Temel görevi** | Kalsiyum iyonlarını bağlayarak kasılma sürecinin başlatılmasını sağlar. | Aktin ve miyozin arasındaki etkileşimi inhibe ederek kasılmayı düzenler. | Troponin kompleksini tropomiyozine bağlayarak ince filament üzerindeki konumunu belirler. |
| **İzoform özellikleri** | Kalp ve yavaş kasılan iskelet kasında bulunan TnC izoformu aynıdır. | Kardiyak ve iskelet kası izoformları farklıdır. | Kardiyak ve iskelet kası izoformları farklıdır. |
| **Miyokard hasarındaki önemi** | Rutin klinik uygulamada miyokard hasarının belirlenmesi için kullanılmaz. | Kardiyak troponin I (cTnI), miyokard hasarının değerlendirilmesinde temel biyobelirteçlerden biridir. | Kardiyak troponin T (cTnT), miyokard hasarının değerlendirilmesinde temel biyobelirteçlerden biridir. |

Troponin C, I ve T kas kasılmasının düzenlenmesinde birlikte görev yapsa da işlevleri birbirinden farklıdır. Troponin C kalsiyum iyonlarını bağlayarak kasılma mekanizmasını başlatırken, Troponin I inhibitör düzenlemeyi gerçekleştirir ve Troponin T troponin kompleksinin tropomiyozinle bağlantısını sağlar. Klinik açıdan özellikle cTnI ve cTnT, miyokard hasarının belirlenmesinde kullanılan başlıca biyobelirteçlerdir.

### 3.2. Troponinler Dışındaki Kardiyak Biyobelirteçler

#### 3.2.1. CK-MB

Kreatin kinaz (CK), özellikle kas dokusunda yüksek düzeylerde bulunan bir enzimdir [63]. Bu enzimin CK-BB (beyin tipi), CK-MM (kas tipi) ve CK-MB olmak üzere üç temel izoenzimi bulunmaktadır [64]. CK-BB ağırlıklı olarak beyin dokusunda, CK-MM ise başlıca iskelet kasında yer alır. CK-MB izoenzimi ise miyokardda yaklaşık %25–30, iskelet kasında ise yaklaşık %1 oranında bulunurken, sağlıklı bireylerin kanında çok düşük düzeylerde saptanmaktadır [47, 52, 64].

CK-MB, başlangıçta akut miyokard enfarktüsünün (AMI) tanısında önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir. Ancak kardiyak troponinlerin (cTn) tanısal performansının ayrıntılı biçimde incelenmesiyle birlikte, CK-MB'nin miyokarda özgüllüğü ve tanısal duyarlılığı sorgulanmaya başlanmıştır. Günümüzde AMI tanısında altın standart olarak kabul edilen biyobelirteçler arasında kardiyak troponin I (cTnI) ön plana çıkmıştır. Bununla birlikte, CK-MB aktivitesinin ölçümü; analiz sıcaklığı ve pH gibi çeşitli analitik koşullardan etkilenebilmektedir. Ayrıca iskelet kası hastalıkları ve kokain kullanımı da CK-MB aktivitesinde yükselmeye neden olabilmektedir. Bu sınırlılıklar, CK-MB'nin tek başına AMI tanısında kullanımını azaltmış ve daha güvenilir biyobelirteçlerin belirlenmesine yönelik araştırmaların önemini artırmıştır.

CK-MB'nin kardiyak troponinlere kıyasla en önemli avantajı, dolaşımdaki düzeyinin daha kısa sürede normale dönmesi sayesinde tekrarlayan miyokard hasarının değerlendirilmesinde yardımcı olabilmesidir. Buna karşın, daha düşük kardiyak özgüllüğü ve tanısal duyarlılığı, özellikle yüksek duyarlılıklı troponin testlerinin kullanıma girmesiyle birlikte AMI tanısındaki rolünü sınırlandırmıştır. Bu nedenle CK-MB, günümüzde kardiyak troponinlerin yerini alan bir biyobelirteç olmaktan ziyade, seçilmiş klinik durumlarda tamamlayıcı bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (Katsioupa vd., 2023).

### 3.2.2. Miyoglobin

Miyoglobin (MYO), miyokard enfarktüsünün erken dönemde değerlendirilmesinde önemli bir biyobelirteçtir. Göğüs ağrısının başlamasının ardından kandaki düzeyinin hızla yükselmesi, miyokard hasarının erken tespitinde kullanılmasını sağlamaktadır. Ayrıca, miyoglobin düzeylerinin yüksek olması, miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda mortalite riskinin değerlendirilmesi açısından da önem taşımaktadır. Miyokard enfarktüsü ile kandaki miyoglobin konsantrasyonundaki artış arasındaki ilişki ilk kez 1975 yılında ortaya konmuştur (Kagen vd., 1975).

Miyoglobin, globin proteinleri ailesinde yer alan ve porfirin halkası içeren hem grubuna sahip, 154 amino asitten oluşan tek bir polipeptit zincirinden meydana gelmektedir (Martinez vd., 2019). Serum miyoglobin düzeyleri yaş ve etnik köken gibi bireysel faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Nitekim bazı çalışmalarda, siyahi bireylerdeki miyoglobin düzeylerinin beyaz bireylere kıyasla daha yüksek olabildiği bildirilmiştir.

Bununla birlikte, miyoglobinin kalbe özgü bir biyobelirteç olmaması, tanısal kullanımını sınırlandırmaktadır. Böbrek yetmezliği, inflamatuvar miyopatiler, şok ve travma gibi durumlarda da serum düzeyleri yükselebilmektedir. Bu nedenle miyoglobin, son yıllarda yüksek duyarlılığa ve kardiyak özgüllüğe sahip biyobelirteçlerin, özellikle kardiyak troponinlerin, yaygınlaşmasıyla birlikte AMI tanısında daha sınırlı bir rol üstlenmiştir (Zhong vd., 2023). Ancak erken

dönemde miyokard hasarının değerlendirilmesinde ve diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanıldığında tanısal sürece katkı sağlayabilmektedir.

### 3.2.3. BNP

B tipi natriüretik peptit (BNP), 32 amino asit kalıntısından oluşan ve kalp tarafından salgılanan natriüretik peptit ailesinin bir üyesidir (Daniels ve Maisel, 2007). İlk olarak domuz beyninde tanımlanması nedeniyle bu adı almıştır. Miyokard disfonksiyonu ve ventrikül duvar geriliminin artması durumunda, başlıca ventriküllerden salgılanan BNP, kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Fizyolojik etkileri arasında böbreklerden sodyum atılımını ve idrar oluşumunu artırmak, damar düz kaslarında gevşeme sağlayarak vazodilatasyona neden olmak ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) baskılamak yer almaktadır (Chen vd., 2019). Bu etkileri sayesinde BNP, sıvı-elektrolit dengesinin ve hemodinamik süreçlerin düzenlenmesine katkıda bulunur. Plazmadaki BNP konsantrasyonu, kalbin işlevsel durumuyla yakından ilişkilidir ve özellikle kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde önemli bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. BNP düzeylerinin normal aralıkta bulunması, kalp yetmezliği olasılığını önemli ölçüde azaltırken, yüksek konsantrasyonlar miyokardiyal stres ve kardiyak fonksiyon bozukluğuna işaret edebilir. Bununla birlikte, BNP düzeyleri böbrek fonksiyonları ve diğer klinik durumlar gibi faktörlerden de etkilenebildiğinden, sonuçların klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (Zhong vd., 2023).

### 3.2.4. CRP ve Diğer İnflamatuvar Belirteçler

C-reaktif protein (CRP), beş özdeş polipeptit alt biriminden oluşan pentamerik yapılı, özgül olmayan bir akut faz proteinidir. Başlıca karaciğerde sentezlenen CRP, sistemik inflamasyonun önemli göstergelerinden biri olup miyokard enfarktüsü (MI) geçiren hastalarda yükselmekte ve diğer kardiyovasküler hastalıklarla (KVH) da ilişkilendirilmektedir (Bisoendial vd., 2010). Sağlıklı bireylerde CRP'nin ortalama konsantrasyonu yaklaşık 0,8 mg/L düzeyindedir. Özellikle yüksek duyarlılıklı CRP (hs-CRP), düşük düzeyli inflamasyonun belirlenmesine olanak sağlaması nedeniyle kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde kapsamlı biçimde araştırılmıştır. Bazı çalışmalar, hs-CRP düzeylerinin kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde de önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir (Ridker, 2004). Bununla birlikte CRP, miyokard hasarına özgü bir biyobelirteç değildir; enfeksiyonlar ve diğer inflamatuvar durumlarda da yükselebilmesi nedeniyle AMI tanısında tek başına kullanılması uygun değildir.

CRP'nin yanı sıra interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) gibi inflamatuvar belirteçler de kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol

oynayan inflamatuvar süreçlerin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. IL-6, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde ve karaciğerde CRP sentezinin uyarılmasında rol oynarken, TNF-α inflamasyonun ilerlemesi ve damar duvarındaki hücresel süreçlerle ilişkilidir. Bu belirteçlerin düzeylerindeki değişimler, kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisi ve hastalık seyri hakkında tamamlayıcı bilgiler sunabilir. Ayrıca, daha önce miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda CRP düzeylerinin kalp yetmezliği gelişme riskinin değerlendirilmesine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (Cordiano vd., 2003). Bununla birlikte, inflamatuvar belirteçlerin klinik değeri diğer klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle AMI tanısında yüksek duyarlılıklı kardiyak troponinler temel biyobelirteçler olmaya devam ederken, CRP ve diğer inflamatuvar belirteçler kardiyovasküler riskin ve inflamasyonun değerlendirilmesinde destekleyici rol üstlenmektedir.

**Sonuç ve Güncel Perspektifler**

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya genelinde mortalite ve morbiditenin başlıca nedenleri arasında yer almakta olup erken tanı, risk değerlendirmesi ve uygun klinik yönetim hastalığın seyrinin iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu süreçlerde kardiyak biyobelirteçler, miyokard hasarının belirlenmesinden kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesine ve hastalık prognozunun öngörülmesine kadar geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu bölümde ele alınan biyobelirteçler arasında kardiyak troponin I (cTnI) ve kardiyak troponin T (cTnT), özellikle akut miyokard enfarktüsünün (AMI) tanısında yüksek duyarlılıkları ve kardiyak hasarla ilişkileri nedeniyle ön plana çıkmaktadır. Yüksek duyarlılıklı troponin testlerinin geliştirilmesi, miyokard hasarının daha düşük konsantrasyonlarda ve erken dönemde saptanmasına olanak sağlayarak klinik değerlendirmeye önemli katkılar sunmuştur. Bununla birlikte, troponin düzeylerindeki yükselmenin tek başına AMI tanısı için yeterli olmaması; sonuçların hastanın klinik bulguları, elektrokardiyografi bulguları ve zaman içindeki biyobelirteç değişimleriyle birlikte değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Troponin C (cTnC) ise kas kasılmasının düzenlenmesinde temel bir işleve sahip olmakla birlikte, kardiyak ve iskelet kasındaki izoform özellikleri nedeniyle rutin klinik uygulamada miyokard hasarının belirlenmesinde cTnI ve cTnT ile aynı tanısal role sahip değildir.

Troponinlerin yanı sıra CK-MB, miyoglobin, BNP ve NT-proBNP, CRP ve diğer inflamatuvar belirteçler, kardiyovasküler hastalıkların farklı patofizyolojik süreçlerinin değerlendirilmesine katkıda bulunmaktadır. CK-MB ve miyoglobin miyokard hasarıyla ilişkili olmakla birlikte, kardiyak özgüllük ve tanısal duyarlılık bakımından troponinlerin gerisinde kalmaktadır. BNP ve NT-proBNP özellikle kardiyak duvar gerilimi ve hemodinamik yüklenmenin değerlendirilmesinde, CRP ve diğer inflamatuvar belirteçler ise inflamasyonun ve kardiyovasküler riskin belirlenmesinde tamamlayıcı bilgiler sağlamaktadır.

Bu farklılıklar, kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde tek bir biyobelirtecin tüm klinik gereksinimleri karşılayamayacağını göstermektedir. Güncel araştırmaların önemli bir yönünü, mevcut biyobelirteçlerin analitik performansının iyileştirilmesi ve daha düşük konsantrasyonların hızlı, güvenilir ve seçici biçimde ölçülmesini sağlayan yeni nesil analiz yöntemlerinin geliştirilmesi oluşturmaktadır. Elektrokimyasal biyosensörler, nanomalzeme temelli algılama platformları ve CRISPR tabanlı biyosensör yaklaşımları, özellikle yüksek duyarlılık ve kısa analiz süresi gerektiren uygulamalar açısından dikkat çekmektedir. Bununla birlikte, bu teknolojilerin klinik kullanıma aktarılabilmesi için analitik doğruluk, seçicilik, tekrarlanabilirlik, biyolojik örneklerdeki performans ve klinik doğrulama gibi ölçütlerin kapsamlı biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, kardiyovasküler biyobelirteç araştırmalarının geleceği yalnızca yeni belirteçlerin tanımlanmasına değil, mevcut belirteçlerin biyolojik özelliklerinin daha iyi anlaşılmasına ve güvenilir ölçüm teknolojileriyle desteklenmesine de bağlıdır. Bu doğrultuda, farklı biyobelirteçlerin klinik rollerinin ayrı ayrı ve karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi, hastalığın erken tanısına, risk sınıflandırmasına ve hasta yönetiminin iyileştirilmesine katkı sağlayabilecek önemli bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir.

**Yazar Beyanı:** Kitap bölümü hazırlanmasında metinlerin okunabilirliği ve dil kalitesini iyileştirmek için ve çizilen şekillerin görsellik kalitesini artırmak amacıyla yapay zeka araçlarından yararlanılmıştır.

## Kaynakça


Abdorahim, M., Rabiee, M., Alhosseini, S.N., Tahriri, M., Yazdanpanah, S., Alavi, S.H., Tayebi, L. 2016. "Nanomaterials-based electrochemical immunosensors for cardiac troponin recognition: An illustrated review", TrAC Trends in Analytical Chemistry, 82, 337-347.

Aldous, S.J. 2013. "Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction", Int J Cardiol, 164, 282-294.

Altintas, Z., Fakanya, W.M., Tothill, I.E. 2014. "Cardiovascular disease detection using bio-sensing techniques", Talanta, 128, 177-186.

Aydin, S., Ugur, K., Aydin, S., Sahin, İ., Yardim, M. 2019. "Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives", Vasc Health Risk Manag, 15, 1-10.

Bakirhan, N.K., Ozcelikay, G., Ozkan, S.A. 2018. "Recent progress on the sensitive detection of cardiovascular disease markers by electrochemical-based biosensors", Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 159, 406-424.

Bisoendial, R.J., Boekholdt, S.M., Vergeer, M., Stroes, E.S., Kastelein, J.J. 2010. "C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease", European heart journal, 31, 2087-2091.

Chen, Y., Tao, Y., Zhang, L., Xu, W., Zhou, X. 2019. "Diagnostic and prognostic value of biomarkers in acute myocardial infarction", Postgraduate medical journal, 95, 210-216.

Cordiano, M.R., Palmieri, M.R., Pianca, M.S., Pagliara, M.V., Palatini, M.P. 2003. "C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure", American heart journal, 145, 1094-1101.

Daniels, L.B., Maisel, A.S. 2007. "Natriuretic peptides", Journal of the American college of cardiology, 50, 2357-2368.

Kagen, L., Scheidt, S., Roberts, L., Porter, A., Paul, H. 1975. "Myoglobinemia following acute myocardial infarction", The American journal of medicine, 58, 177-182.

Katsioupa, M., Kourampi, I., Oikonomou, E., Tsigkou, V., Theofilis, P., Charalambous, G., Marinos, G., Gialamas, I., Zisimos, K., Anastasiou, A., Katsianos, E., Kalogeras, K., Katsarou, O., Vavuranakis, M., Siasos, G., Tousoulis, D. 2023. "Novel Biomarkers and Their Role in the Diagnosis and Prognosis of Acute Coronary Syndrome", Life, 13, 1992.

Kazemi Asl, S., Rahimzadegan, M. 2023. "Recent Advances in the Fabrication of Nano-aptasensors for the Detection of Troponin as a Main Biomarker of Acute Myocardial Infarction", Critical Reviews in Analytical Chemistry, 53, 594-613.

Mani, V., Durmus, C., Khushaim, W., Ferreira, D.C., Timur, S., Arduini, F., Salama, K.N. 2022. "Multiplexed sensing techniques for cardiovascular disease biomarkers - A review", Biosensors and Bioelectronics, 216, 114680.

Martinez, P.F., Oliveira-Junior, S.A., Polegato, B.F., Okoshi, K., Okoshi, M.P., 2019. Biomarkers in acute myocardial infarction diagnosis and prognosis. SciELO Brasil, pp. 40-41.

Mohammad, S.I., Abu Owida, H., Al Oraini, B., Vasudevan, A., Mohammad, A.A.S., Alshdaifat, N., Alawaysheh, M.M., Hunitie, M.F.A. 2025. "Aptamer-based biosensors for troponin detection", CLINICA CHIMICA ACTA, 577.

Pagidipati, N.J., Gaziano, T.A. 2013. "Estimating deaths from cardiovascular disease: a review of global methodologies of mortality measurement", Circulation, 127, 749-756.

Pedrero, M., Campuzano, S., Pingarrón, J.M. 2014. "Electrochemical biosensors for the determination of cardiovascular markers: A review", Electroanalysis, 26, 1132-1153.

Reichlin, T., Hochholzer, W., Bassetti, S., Steuer, S., Stelzig, C., Hartwiger, S., Biedert, S., Schaub, N., Buerge, C., Potocki, M., Noveanu, M., Breidthardt, T., Twerenbold, R., Winkler, K., Bingisser, R., Mueller, C. 2009. "Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays", The New England journal of medicine, 361, 858-867.

Ridker, F.P.M. 2004. "High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clinical benefit", American heart journal, 148, S19-S26.

Sanchis-Gomar, F., Perez-Quilis, C., Leischik, R., Lucia, A. 2016. "Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome", Annals of Translational Medicine, 4, 256.

Thygesen, K., Alpert, J.S., Jaffe, A.S., Chaitman, B.R., Bax, J.J., Morrow, D.A., White, H.D. 2018. "Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)", Journal of the American College of Cardiology, 72, 2231-2264.

Tilea, I., Varga, A., Serban, R.C. 2021. "Past, present, and future of blood biomarkers for the diagnosis of acute myocardial infarction—promises and challenges", Diagnostics, 11, 881.

Wu, A.H., Apple, F.S., Gibler, W.B., Jesse, R.L., Warshaw, M.M., Valdes, R., Jr. 1999. "National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases", Clin Chem, 45, 1104-1121.

Zhong, S., Chen, L., Shi, X., Chen, G., Sun, D., Zhang, L. 2023. "Recent advances in electrochemical aptasensors for detecting cardiac biomarkers: A review", Microchemical Journal, 193, 109063.

# BÖLÜM 16

## *Galega officinalis* L. Taksonunun Farklı Bitki Kısımlarının N (Azot) Makroelement Değişimi

*Ayşegül Dağaşan Otur*[1]
*Tuğba Özbucak*[2]

[1] Ordu Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
[2] Ordu Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

## GİRİŞ

Bitkiler, bulundukları ortamdan aldıkları yaşamsal öneme sahip mutlak besin elementleri ile hayatlarını devam ettirebilmektedirler. Mutlak gerekli besin elementlerinden azot, fosfor, kükürt potasyum, kalsiyum ve magnezyum elementleri makro besin elementleridir. Özellikle azot ve fosfor elementleri bitki gelişimini en çok sınırlayan elementlerin başında gelmektedir (Bolat ve Kara, 2017). Bitkilerdeki besin elementi konsantrasyonun besin elementi sınırlanmasını gösteren bir ölçüt olarak son derece sıklıkla kullanılan bir yöntem olduğu, toplam mevcut besin miktarının güvenilir bir göstergesi olduğu bilinmektedir (Bilgin ve ark., 2004). Bitkilerdeki makroelement değerleri gelişme fazı, topografik ve yükseklik gradiyenti ile değişmektedir (Bilgin ve ark., 2004). Ayrıca hem yaprak yaşı hem de yükselti değişiklikleri bitkinin azot içeriğini değiştirmektedir (Zhao ve ark., 2015; Özbucak ve ark., 2017).

Bitkilerin beslenme durumlarını en iyi yansıtan organların başında yapraklar gelmektedir. Bu nedenle yaprak analizleri bitkilerin beslenme düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan önemli yöntemlerin başında gelmektedir. Yaprakların besin elementi içeriği, yaprağın alındığı döneme, meyveli ya da meyvesiz oluşuna, yaprağın yaşına, büyüklüğüne ve sağlıklı olup olmamasına göre değişmektedir (Güzel, 2017). Bitkinin yaşına, çevre koşullarına ve bitki kısımlarına göre de göre azot içeriği değişmektedir. Bitkiler hayat döngüleri boyunca hayatta kalabilmek ve nesillerini devam ettirebilmek için besin elementlerini farklı organları arasında paylaştırırlar ki buna allokasyon denilmektedir. Dolayısıyla bitkilerin besin elementi allokasyonu üzerinde ekolojik faktörlerin yanında genetik, ontogenik, yaş gibi içsel faktörler de etkili olabilmektedir (Korkmaz ve Alkan, 2017). Bu nedenle, besin elementlerinin bitkinin farklı kısımlarında birikimi ve dağıtımı bitkinin büyüme ve gelişimi boyunca sürekli bir akış halinde devam etmektedir (Bennett ve ark., 2012; Ludewig ve Flügge, 2013).

Temel makro besin elementlerinden azot (N), bitki kuru ağırlığında karbon ve oksijenden sonra ikinci sırada bulunan, bitki büyüme ve gelişiminin tüm aşamalarında yer alan çok önemli bir besin elementidir. Ayrıca proteinlerin, nükleik asitlerin, fosfolipidlerin, klorofilin, hormonların, vitaminlerin ve alkaloidlerin birincil bileşenidir (Jiang ve ark., 2024). Doğal ekosistemlerde ve tarımsal üretim sistemlerinde, toprak erozyonu toprak fakirliğini ciddi şekilde kötüleştirdiği ve toprak azotunda azalmaya neden olduğu için N eksikliği genellikle önemli sınırlayıcı faktörlerden birisi olarak kabul edilir (Wang ve ark., 2024).

N, bitki besin maddelerinin büyümekte olan organlara aktarılmasında hayati bir rol oynar (Fathi & Zeidali, 2021). Bu elementin varlığı, yeterli hidrasyon sağlayarak bitkisel büyüme ve fizyolojik performansı sürekli olarak teşvik etmektedir. Bununla birlikte, toprakta azotun yüksek konsantrasyonlarda

bulunması; terminal meristemlerden ve yaşlı yaprakların aksiller (yan) tomurcuklarından yeni yaprak primordiyumlarının gelişimini uyarmaktadır. Sonuç olarak, bu durum vejetatif aksamın verimliliğini artırmaktadır (Fathi, 2022).

Bitkide yaşamsal öneme sahip azot elementi eksikliğinde bitkide vejetatif büyüme durmakta ve yapraklarda sararma görülmektedir. Bununla beraber, kök büyümesinin gerilediği, dallanmanın azaldığı ve gövdenin zayıfladığı bilinmektedir (Özbucak ve Sağlam, 2021; Özbucak ve Keskin, 2023).

*Galega* cinsi Fabaceae familyasının bir üyesi olup ülkemizde *Galega officinalis* L. taksonu ile temsil edilmektedir. Karadeniz Bölgesinde yaygın olarak bulunan bitki, tıbbi ve süs bitkisi olarak kullanılmaktadır (Özbucak ve ark., 2005). *Galega officinalis*, biyoçeşitliliği ve potansiyel farmasötik etkileri nedeniyle tıbbi ve botanik araştırmacılar için ilgi çekici bir bitki olmuştur. Ancak, bitkinin kullanımı, kesin sağlık yararları ve riskleri konusunda daha fazla bilgi gereklidir (Hachkova ve ark., 2021). Bu çalışmada *Galega officinalis* bitkisinin farklı özellik gösteren habitatlardan alınan örneklerinin yaprak, çiçek ve gövde kısımlarındaki azot (N) elementinin değişimi incelenmiştir. Değişen koşullara maruz kalan yabani bitkiler için hayatta kalma tolerans sınırları, özellikle bitkilerin savunma tepkisi açısından yetersiz çalışılmıştır. Bu çalışmanın farklı alanlarda kullanılabilme potansiyeli bulunan *G. officinalis* bitkisinin farklı habitatlardaki örneklerinin azot dinamiklerinin ortaya konması adına önemli olacağı ve daha sonra yapılacak çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

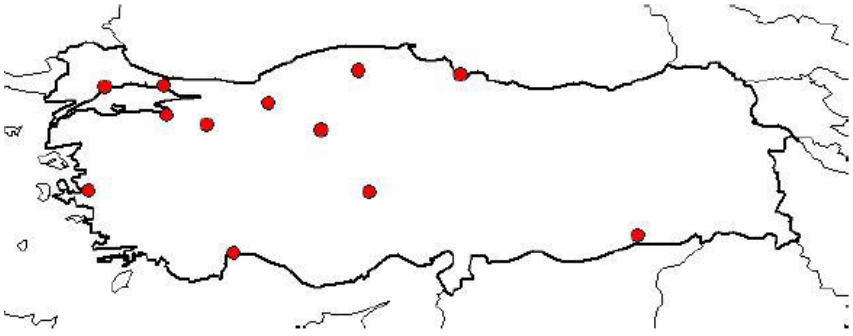
## MATERYAL VE METOT

### Materyal

Bu çalışmada keçi sedef otu veya keçi sakalı olarak bilinen *G. officinalis* bitkisi araştırılmıştır. Takson 0-1200 m arasındaki yüksekliklerde bulunabilen, çok yıllık hemikriptofit otsu bir bitkidir (Şekil 1). Haziran-Eylül aylarında çiçeklenen, çalı, orman ve nemli habitatlarda yaşayan, ülkemizde yayılış gösteren, Avrupa-Sibirya elementi bir bitkidir (Şekil 2).



**Şekil 1**. *G. officinalis*'in genel görünüşü



**Şekil 2**. *G. officinalis'*in Türkiye'deki yayılışı

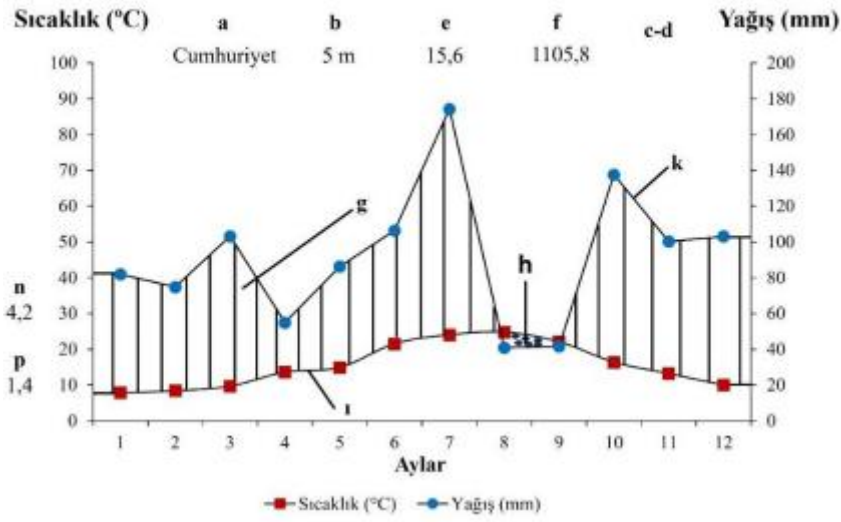
**Metot**

Bu çalışmada Ordu ili sınırları içinde bulunan fitocoğrafik açıdan önemli bir bölge olan Melet ırmağı doğu ve batısında çiçeklenme döneminde toplanan *G. officinalis*'in yaprak, çiçek ve gövde kısımları kullanılmıştır.

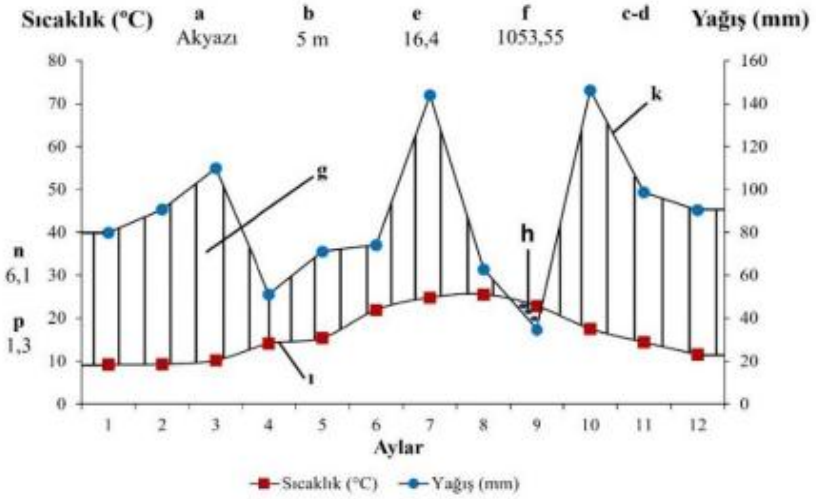
Karadeniz bölgesinin tamamı Avrupa-Sibirya fitocoğrafik bölgesinde yer almakla birlikte, Melet ırmağı Ordu ilini Öksin ve Kolşik alt bölgelerine ayırmaktadır. Bu durum Ordu İl'ini ekolojik bir geçiş zonu konumuna getirmektedir. Bu noktada Melet ırmağının iki tarafında lokaliteler belirlenmiş olup, doğu lokalitesi Ordu Üniversitesi Cumhuriyet kampüsü yakınında, batı lokalitesi ise Akyazı mahallesinde deniz kenarına yakın bir yerdedir. Seçilen alanlarda bitki örneklerinin yaygın olarak bulunmasına dikkat edilmiştir.

Toplanan bitki örneklerinin tayini Davis'in "Flora of Turkey and East Aegan Island" adlı eserinden faydalanılarak yapılmıştır (Davis, 1988). Çalışma materyalini oluşturan bitki kısımları 65 °C' de sabit ağırlığa ulaşıncaya kadar kurutulup bitki öğütme değirmeninde öğütülerek analize hazır hale getirilmiştir. Bütün bitki kısımlarının Azot(N) analizi Kjeldahl yöntemine göre yapılmıştır (Özbucak ve Keskin, 2023). Elde edilen analiz sonuçlara iki-yönlü ANOVA testi uygulanmıştır. Ortak (interaction) etkinin anlamlı bulunduğu durumlarda Bonferroni düzeltmesi altında basit etki (simple effects) analizleri sürdürülmüş ve ortalamalar arası farklar harflendirme yöntemi kullanılarak raporlanmıştır. Analizler SPSS v30 programı üzerinden yürütülmüş ve sonuçların tamamı $\alpha$=0.05 önem düzeyi dikkate alınarak yorumlanmıştır.

Çalışma alanlarına ait iklim verileri Ordu ili Meteoroloji Müdürlüğü'nden alınarak Walter iklim diyagramları çizilmiştir (Şekil 3 ve 4) (Akman, 2011).




**Şekil 3**. Doğu lokalitesi iklim diyagramı




**Şekil 4.** Batı lokalitesi iklim diyagramı

**a:**Meteoroloji istasyonunun yeri, **b:** İstasyonun deniz seviyesinden yüksekliği, **c:** Sıcaklık için ölçüm

süresi (yıl), **d:** Yağış için ölçüm süresi (yıl), **e:** Yıllık ortalama sıcaklık (°C), **f:** Yıllık toplam yağış

(mm), **g:** Yağışlı devre, **h:** Kurak devre, **ı:** Sıcaklık eğrisi, **k:** Yağış eğrisi, **m:** Muhtemel donlu aylar,

**n:** En soğuk ayın ortalama minimum sıcaklığı, **p:** Mutlak minimum sıcaklık

İklim grafiklerine bakıldığında, sıcaklığın batı lokalitesinde (16.4°C), doğu lokalitesine (15.4°C) göre, yağışın ise doğuda (1105,8 mm), batıya göre (1035.55 mm) biraz daha yüksek olduğu görülmektedir.

## BULGULAR VE TARTIŞMA

*Galega officinalis* taksonunun farklı lokalitelerden toplanan yaprak, çiçek ve gövde kısımlarına ait istatistiki Azot (N) içeriği (%) analiz sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Mevcut verilerin bölge ve bitki kısmı gruplamaları altında ortalamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı 2- yönlü ANOVA testi ile incelenmiş ve bölge ile bitki kısmı ana etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken, bölge * bitki kısmı ortak etkisinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu gözlenmiştir. Analiz sonuçlarına göre, "Bölge*Bitki kısmı" etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($F(2,12)=0.10$, $p=0.91$). Bu sonuç, azot içeriği üzerine bitki kısmının etkisinin bölgeye göre değişmediğini göstermektedir.

Ana etkiler incelendiğinde, "Bölge" değişkeni açısından anlamlı bir fark bulunmaktadır ($F(1,12)=11.66$, $p=0.01$). Aynı şekilde, "Bitki Kısmı" faktörü azot

içeriği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahiptir ($F(2,12)=20.65$, $p<0.05$).

**Tablo1.** Azot içeriği %(N/g) verisine ait iki yönlü ANOVA testi sonuçları

| Varyasyon Kaynakları | KT | sd | KO | F | Sig. | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Bölge | 6.48 | 1 | 6.48 | 11.66 | 0.01 | 0.49 |
| Bitki Kısmı | 22.96 | 2 | 11.48 | 20.65 | 0.00 | 0.78 |
| Bölge * Bitki Kısmı | 0.11 | 2 | 0.06 | 0.10 | 0.91 | 0.02 |
| Hata | 6.67 | 12 | 0.56 | | | |
| Genel Toplam | 655.27 | 18 | | | | |

sd: serbestlik derecesi, KT: Kareler toplamı, KO: Kareler ortalaması

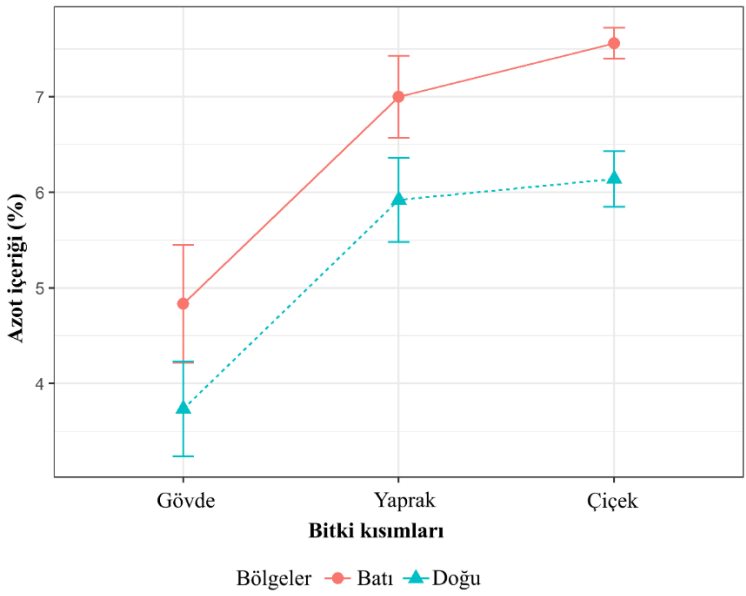
Tanımlayıcı istatistikler dikkate alındığında (Tablo 2, Şekil 5), en yüksek azot içeriği çiçek kısmında ($M=6.85\pm0.86$) olup, bunu yaprak ($M=6.46\pm0.90$) ve gövde ($M=4.28\pm1.05$) kısımlarının izlediği görülmektedir. Bu farklılık, aynı bölge altında çiçek, yaprak ve gövde kısımları arasında anlamlı farklar bulunduğunu göstermektedir ($p<0.05$). Batı bölgesinde yetişen örneklerde ortalama azot içeriği ($M=6.46\pm1.41$), doğu bölgesine ($M=5.26\pm1.31$) kıyasla biraz daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Sonuç olarak, azot içeriği değerlerinin bitki kısımlarına göre anlamlı şekilde değiştiği; ancak bu etkinin yetişme bölgesine bağlı olarak farklılaşmadığı belirlenmiştir.

**Tablo 2.** Azot içeriği (%N/g) verisine dair tanımlayıcı istatistikler ve ikili karşılaştırma analiz sonuçları

| Bitki Kısmı | Bölge | | |
|---|---|---|---|
| | Batı | Doğu | Toplam |
| | M ± SD | M ± SD | M ± SD |
| Gövde | 4.83 ± 1.07a | 3.73 ± 0.86a | 4.28 ± 1.05a |
| Yaprak | 7.00 ± 0.74b | 5.92 ± 0.77b | 6.46 ± 0.90b |
| Çiçek | 7.56 ± 0.28Ab | 6.14 ± 0.50Bb | 6.85 ± 0.86b |
| Toplam | 6.46 ± 1.41A | 5.26 ± 1.31B | 5.86 ± 1.46 |

Aynı bölge altında ortak küçük harf içermeyen bitki kısmı ortalamaları arasında fark vardır. ($p<0.05$)

Aynı bitki kısmı altında ortak büyük harf içermeyen bölge ortalamaları arasında fark vardır ($p<0.05$)




**Şekil 5.** Azot içeriği (%N/g) değişkeni için tahmini ortalamalar grafiği

## TARTIŞMA

Bu çalışmada fitocoğrafik açıdan önemli bir bölge olan Ordu İli sınırları içerisinde bulunan Melet Irmağı'nın doğu ve batısı olarak belirlenen iki lokaliteden toplanan *G. officinalis* bitkisinin yaprak, çiçek ve meyve kısımlarındaki azot içerikleri (%) incelenmiştir. Azot içeriği istatistik sonuçlarına bakıldığında bitki kısmı açısından anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bitkinin en yüksek azot ve protein değerleri çiçek ve yaprakta, en düşük içeriği ise gövde kısımlarında belirlenmiştir. Bu sonuçlar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Bitkinin yaşına, çevre koşullarına ve bitki kısmına göre azot içeriği değişmektedir. Bitkiler fenolojik döngüleri boyunca hayatta kalabilmek ve nesillerini devam ettirebilmek için besin elementlerini farklı organları arasında paylaştırırlar (allokasyon). Dolayısıyla bitkilerin besin elementi allokasyonu üzerinde ekolojik faktörlerin yanında genetik, ontogenik, yaş gibi içsel faktörler de etkili olabilmektedir (Korkmaz ve Alkan, 2017). Bu nedenle, besin elementlerinin bitkinin farklı kısımlarında birikimi ve dağıtımı bitkinin büyüme ve gelişimi boyunca sürekli bir akış halindedir (Bennett ve ark., 2012; Ludewig ve Flügge, 2013). Bitkide protein ve klorofilin yapısında yer almasından dolayı özellikle bitkinin yaprak kısmında azot birikimi daha fazla olmaktadır (Karahasan ve Özbucak, 2015). Yapılan çalışmada bitki örnekleri çiçeklenme yani olgun dönemde toplandığı için klorofil miktarı ve fotosentez hızının da en yüksek dolayısıyla azot miktarının yaprakta en fazla olduğu dönemdir (Bilgin ve ark., 2016). Yapraklar aynı zamanda bitkinin besin elementi konsantrasyonunun belirlenmesinde en fazla kullanılan bitki kısımlarıdır

(Özbucak ve Yağcıoğlu, 2026). Mevcut çalışmada azot değişimi bölgeye göre anlamlı bulunmamış olsa da Melet'in batı bölgesinin yaprak azot içeriği doğu bölgesine göre biraz yüksek bulunmuştur. Bitkilerin büyüme ve gelişmesi için zorunlu en fazla sınırlayacı elementlerden birisi olan azot, kommünite dinamikleri üzerinde de önemli bir rol oynar (Güzel, 2017). Karasal ekositemlerde azotun kullanılabilirliği toprağın mikrobiyal aktivitesi, organik kalıntının niteliği, niceliği ve iklim gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir (Carrera ve ark., 2009; Özbucak ve Sağlam, 2021). Ayrıca habitat farklılıkları ve bitkinin gelişme durumu, gibi faktörler de bitkilerin topraktan alacağı besin elementi miktarlarını etkileyebilir (Erdal ve ark., 2008). Yapılan çalışmada Melet'in doğusu ve batısı olarak belirlenen lokalitelere ait iklim diyagramlarına bakıldığında batı (Akyazı) lokalitesinin doğu (Cumhuriyet) lokalitesine göre daha sıcak ve daha az yağışlı olduğu görülmektedir. Yağış ve sıcaklığın bitki büyüme ve gelişimini direkt ya da dolaylı olarak etkileyen en önemli çevre faktörlerinden olduğu bilinmektedir (Li ve ark., 2013; Keskin, 2021). Yağış toprak nemini, verimliliğini, toprak besin elementi durumunu ve bitki besin elementi konsantrasyonlarını da düzenleyen önemli bir faktördür (Drury ve ark., 2003; Paul ve ark., 2003; Reich, 2003; Wright ve Westoby, 2003; Brant ve Chen, 2015). Bu nedenle besin elementi miktarları artan yağışla birlikte azalan eğilimler göstermektedir (Reed ve ark., 2012; Meier ve Leuschner, 2014). Yağışın daha az olduğu alanlarda daha güçlü azot limiti bitki büyümesini ve iç besin elementi döngüsünü etkilemektedir (Wardle, 2013). Keskin (2021) tarafından yapılan çalışmada da yağışın az sıcaklığın fazla olduğu lokalitelerdeki *Laurocerasus officinalis* M. Roem bitkisinin yaprak azot içeriğinin yüksek olduğu belirtilmektedir. Yağışın daha az olması ile toprak nemindeki azalmaya bağlı olarak mineralizasyon oranlarında azalma bu da toprak besin maddelerinin kök yüzeyine difüzyonu yoluyla bitki besin elementi miktarlarında azalmaya neden olmuş olabilir (Luo ve ark., 2018). Bu sonuçlar bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile benzerlik göstermektedir.

**Sonuç**

Bu çalışmada Ordu İli Melet Irmağı doğu ve batısında belirlenen iki lokaliteden çiçeklenme döneminde toplanan *G. officinalis* yaprak, çiçek ve gövde kısımlarının %N içerikleri belirlenmeye çalışılmıştır. Mevcut çalışma, Ordu ilinin fitocoğrafik olarak önemli bir ayrım noktası olan Melet'in iki tarafında *G. officinalis* bitkisinin farklı bitki kısımlarının azot elementi değişiminin belirlendiği ve karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışma sonucunda *G. officinalis* bitkisinin yaprak, çiçek ve gövde kısımlarının azot içeriğinin istatistiki olarak anlamlı şekilde değiştiği ancak çalışılan lokaliteler açısından böyle bir değişimin olmadığı tespit edilmiştir.

## Kaynaklar


Akman, Y. (2011). Türkiye'de iklim tiplerinin sınıflandırılması ve bölgesel dağılımı: SKYİ sistemi üzerine bir değerlendirme. Ankara: Ankara Üniversitesi Yayınları.

Bennett, E., Roberts, J. A., & Wagstaff, C. (2012). Manipulating resource allocation in plants. Journal of Experimental Botany, 63(9), 3391–3400.

Bilgin, A., Yalçın, E., Kutbay, HG. & Kök, T. (2004). Foliar N and P dynamics of Heracleum platytaenium (Apiaceae) in relation to edaphic characteristics along an elevation gradient in northern Turkey. Annales of Botanici Fennici, 41, 85-93.

Bilgin, A., Zeren, Y. & Güzel, S. (2016). Foliar N and P resorption and nutrient (N, P, C, and S) contents of Vaccinium arctostaphylos L. and Vaccinium myrtillus L. from East Black Sea region of Turkey. Turkish Journal of Botany, 40, 137-146.

Bolat, İ. & Kara, Ö. (2017). Bitki besin elementleri: kaynakları, işlevleri, eksik ve fazlalıkları. Bartın Orman Fakültesi Dergisi, 19(1), 218-228.

Brant, AN. & Chen, HYH. (2015). Patterns and Mechanisms of Nutrient Resorption in Plants. Critical Reviews in Plant Sciences, 34, 471–486.

Carrera, A. L., Díaz-Pines, E., & López, M. (2009). Soil nitrogen availability and microbial activity in Mediterranean ecosystems. Soil Biology & Biochemistry, 41(12), 2501–2508.

Davis P. H. (1988). Flora of Turkey and the East Aegean Islands (7. Basım). Edinburgh University Press.

Drury, C. F., Yang, X. M., & Reynolds, W. D. (2003). The effect of precipitation on soil nutrient dynamics and crop growth. Canadian Journal of Soil Science, 83(4), 451–460.

Erdal, S., Kaya, Z., & Yıldız, H. (2008). Habitat differences and nutrient uptake in forest plant species. Forest Ecology and Management, 255(5–6), 2107–2114.

Fathi, A., & Zeidali, E. (2021). Conservation tillage and nitrogen fertilizer: a review of corn growth, yield and weed management. Cent Asian J Plant Sci. Innov., 1(3), 121–142.

Fathi, A. (2022). Role of nitrogen (N) in plant growth, photosynthesis pigments, and N use efficiency: A. Agrisost, 28, 1-8.

Güzel, Ş. (2017). Fırtına Vadisi'nde Bazı Odunsu Taksonların Yüksekliğe Bağlı Makroelement Değişimi ve Rezorbsiyon. Doktora Tezi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Rize.

Hachkova, H., Kovalchuk, O., Stadnytska, N., & Ivankiv, L. (2021). Medicinal plants Galega officinalis L. and yacon leaves as potential sources of biologically

active substances with hypoglycemic and antioxidant properties. Ukrainian Biochemical Journal, 93(5), 30–38.

Jiang, H.; Qi, C.H.; Gao, H.N.; Feng, Z.Q.; Wu, Y.T.; Xu, X.X.; Cui, J.Y.; Wang, X.F.; Lv, Y.H.; Gao, W.S.; et al. MdBT2 regulates nitrogen-mediated cuticular wax biosynthesis via a MdMYB106-MdCER2L1 signalling pathway in apple. Nat. Plants 2024, 10, 131–144.

Karahasan, F., Özbucak, T.B. (2015). Typha latifolia L. Türünün Farklı Kısımlarındaki Ağır Metal ve Makro Element Miktarlarının Belirlenmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitü Dergisi 19(2): 151-160.

Keskin, E. (2021). Doğu Karadeniz'de iklim ve bitki gelişimi ilişkileri. Karadeniz Araştırmaları Dergisi, 15(2), 45–59.

Korkmaz, H., & Alkan, S. (2017). Bitkilerde allokasyonu etkileyen faktörler. Journal of the Institute of Science and Technology, 7(4), 23-32.

Li, X., Wang, Y., & Chen, Z. (2013). Climatic factors affecting plant growth and development in temperate forests. Journal of Vegetation Science, 24(4), 711–723.

Ludewig, F., & Flügge, U.-I. (2013). *Role of metabolite transporters in source–sink carbon allocation.* Frontiers in Plant Science, 4, 231.

Luo, W., Xu, C., Ma, W., et al. (2018). Effects of extreme drought on plant nutrient uptake and resorption in rhizomatous vs. bunch grass dominated grasslands. Oecologia, 188(2), 633–643.

Meier, I. C., & Leuschner, C. (2014). Leaf nutrient concentrations and rainfall gradients in temperate forests. Plant Biology, 16(5), 1042–1051.

Özbucak, T.B. (2005) ''Karadeniz Bölgesinin Bazı Lokalitelerinde Yayılış Gösteren

*Galega officinalis* L ( Leguminosae ) Türünün Varyasyon Sınırlarının Belirlenmesi'. Ot

Sistematik Botanik Dergisi (The Herb Journal of Systematic Botany), **12**, **2:** 31–42.

Özbucak, T. B., Polat, G., Akçın, Ö. E., & Kutbay, H. G. (2017). The effects of elevation on the morpho-anatomical and ecological traits in Cyclamen coum subsp. coum Mill. populations in the central black sea region of Turkey in contrasting habitats. *Polish journal of ecology*, *65*(2), 211-226.

Özbucak, T. & Sağlam, A. (2021). Phytolacca americana L. Bitkisinin Farklı Habitatlardaki Azot ve Fosfor Makro Element Değerlerinin Karşılaştırılması. Ordu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi, 11(2), 113-123.

Özbucak, T., Polat Keskin, G. (2023). Laurocerasus officinalis M. ROEM taksonunun yaprak N (Azot) dinamiklerinin değerlendirilmesi. Fen Bilimleri ve

Matematik Alanında Akademik Araştırma ve Derlemeler. Platanus Publishing. ISBN:978-625-6517-52-3, S:322-336.

Özbucak, T., & Yağcioğlu, M. Sambucus ebulus L. Bitkisinin Farklı Kısımlarının Azot ve Protein İçeriklerinin Karşılaştırılması. Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi, 16(2), 766-780.

Paul, E. A., Clarke, T., & Jones, R. (2003). Soil nutrient cycling under different precipitation regimes. Soil Biology & Biochemistry, 35(6), 803–813.

Reich, PB. (2003). The evolution of plant functional variation: Traits, spectra, and strategies. International Journal of Plant Sciences, 164, 143–S164.

Reed, S. C., Smith, M. D., & Foster, B. L. (2012). Nutrient allocation in response to rainfall variability. Ecology, 93(7), 1593–1602.

Wang, Q., Li, S., Li, J., & Huang, D. (2024). The utilization and roles of nitrogen in plants. Forests, 15(7), 1191.

Wardle, DA. (2013). Ecology: Drivers of decoupling in drylands. Nature, 502, 628–629.

Wright, I. J., & Westoby, M. (2003). Nutrient concentration, leaf structure and rainfall: global patterns in plant ecology. Ecology, 84(9), 2202–2215.

Zhao, HX., Duan, BL. & Lei, YB. (2015). Causes for the unimodal pattern of leaf carbon isotope composition in Abies faxoniana trees growing in a natural forest along an altitudinal gradient. Journal of Mountain Science, 12, 39–48.