
AKADEMİK PERSPEKTİFTEN BİYOLOJİ

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Türkan GÜRER



yaz
yayınları

Akademik Perspektiften Biyoloji

Editör

Dr.Öğr.Üyesi Türkan GÜRER

yaz
yayınları

2025

Akademik Perspektiften Biyoloji

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Türkan GÜNER

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5596-50-5

Haziran 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Is Paracetamol Innocent? Off-Target Toxic Effects from Plants to Mammals.....	1
<i>Selin SİPAHİ KULOĞLU</i>	
Gebelik Döneminde Kullanılan COVID-19 İlaçları ve Histopatolojik Etkileri	21
<i>Yücel BAŞIMOĞLU KOCA, Gülseren TOP</i>	
Malva Neglecta Wallr. (Çobançöreği) Bitkisinin Geleneksel Tıpta Kullanımları ve Antimikrobiyal Etkileri.....	46
<i>İbrahim DEMİR</i>	
Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri.....	65
<i>Hatice DANAHALİLOĞLU, Tuba TEKELİ</i>	
Mikro Yeşillikler	80
<i>Eda GÜNAY, Okan ACAR</i>	
Kanserin Biyolojik Temelleri: Epigenetik ve Beslenme Rolü.....	109
<i>Sema KÖSE, Deniz MIHÇIOĞLU</i>	
Meme Kanserinde Östrojen Sinyal Yolağının Öneme MikroRNA Perspektifinden Bakış.....	132
<i>Erhan ÖZTÜRK, Türkan GÜRER, Filiz ÖZBAŞ GERÇEKER</i>	
Otoimmün Hastalıklarda mikroRNA'ların Rolü.....	154
<i>Ruşen AVŞAR</i>	
Nano-Boyutta Bir Dünya: Nanoteknoloji, Sınıflandırma ve Etki Alanları.....	176
<i>Handan UYSAL, Özkan AKSAKAL</i>	

Dairesel RNA (circRNA)'lar ve Biyolojik Önemi220

Kübra PEKDEMİR, Türkan GÜNER

Bioinformatics and Microbial Biotechnology:

Current Tools, Applications and Future Perspectives....237

İlke KARAKAŞ, Nurcihan HACIOĞLU DOĞRU

Mustafakemalpaşa İlçesi (Bursa)'nin Florası.....254

Gülşah BAĞÇIVAN, Ruziye DAŞKIN

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

IS PARACETAMOL INNOCENT? OFF-TARGET TOXIC EFFECTS FROM PLANTS TO MAMMALS

Selin SIPAHI KULOĞLU¹

1. INTRODUCTION

Pharmaceutical-related pollutants and contaminants include synthetic chemicals that are either manufactured into new chemical compounds or are found in the environment worldwide. Pharmaceuticals have drawn more attention as possible bioactive substances in the environment throughout the past fifteen years. Pharmaceuticals are continuously released into the environment and are widely present in low concentrations, which can affect water quality and potentially impact drinking water sources, the ecosystem, and human health (Agarwal, 2021; Rivera-Utrilla, Sánchez-Polo, Ferro-García, Prados-Joya, & Ocampo-Pérez, 2013).

The most popular analgesic in the world, paracetamol is advised by the World Health Organization to be used as a first-line treatment for pain due to its accessibility and safety. Paracetamol is an inexpensive analgesic and antipyretic that is safe, effective, well tolerated, and has relatively few side effects when used at recommended therapeutic doses. It is one of the most widely consumed medicines in the world and the most widely used analgesic due to its over-the-counter availability and low cost. Paracetamol is a bioaccumulative substance with very

¹ Assist. Prof., Giresun University, Faculty of Science and Art, Department of Biology Giresun-Türkiye, selin.kuloglu@giresun.edu.tr, ORCID: 0000-0001-9560-0225.

low biodegradability, and it has been detected in the environment at concentrations of up to 65 $\mu\text{g L}^{-1}$. It is evident that even at low concentrations, prolonged exposure can be detrimental to a variety of living organisms. In addition to its effects as a pure substance, paracetamol undergoes a series of chemical reactions that ultimately result in the formation of 4-aminophenol. This by-product has been demonstrated to possess toxic, carcinogenic, and mutagenic properties (Ibrahim, Agnihotri, & Agnihotri, 2013; Vieira et al., 2024).

Although it was discovered that acetanilide had antipyretic properties, its intolerable toxic effects—most concerningly, cyanosis from methemoglobinemia—led to the hunt for less toxic aniline derivatives (Mohammad, 2025). A number of compounds were tested, and the most satisfactory were found to be phenacetin (acetophenetidine) and N-acetyl-p-aminophenol (acetaminophen, paracetamol) (Ogemdi, 2019).

Since the mid-1950s paracetamol has been accessible to the general public. It became popular as soon as it was introduced and since about 1980 paracetamol sales have overtaken aspirin sales in many countries. Alongside this shift, phenacetin has almost disappeared from the market as it is thought to cause ‘analgesic nephropathy’, haematological toxicity and psychotropic side effects that may increase the risk of abuse liability (Ogemdi, 2019).

Although paracetamol was developed more than a century ago, it wasn't until the 1960s that it was first used as an over-the-counter (OTC) medication, and it has since become the most commonly prescribed drug. Overdosing on paracetamol, a drug that is widely accessible and available, has become a common cause of poisoning worldwide. In the United States, paracetamol-induced liver failure is the second most common cause of liver failure requiring transplantation and has become the primary

cause of acute liver failure. Even when paracetamol is available in prescribed dosages, accidental and deliberate paracetamol overdoses continue to be a serious public health hazard (Ghaffar & Tadvı, 2014).

This review summarizes our understanding of the ingredients of paracetamol, its uses, the burden of deliberate toxicity, risks of ecological contamination, toxicity in non-target organisms and the evidence for adverse effects in its long-term therapeutic use.

2. CHEMISTRY AND HISTORY

A hydroxyl group and the nitrogen atom of an amide group (acetamide) replace the benzene ring at the core of paracetamol. It has the chemical formula $C_8H_9O_2N$ and a molecular weight of 151.17 g/mol (Picciochi, Diogo, & Minas da Piedade, 2010). Paracetamol appears as white and odorless crystalline particles or monoclinic prisms larger than water and melts at 169-170.5°C. The compound is soluble in water, ethanol, methanol, acetone, chloroform, glycerol, propylene glycol and alkaline hydroxide solutions, and insoluble in diethyl ether, petroleum ether and benzene (Ogemdi, 2019). Figure 1 shows the molecular structure of paracetamol (Freo, Ruocco, Valerio, Scagnol, & Nisoli, 2021).

Paracetamol is practically the only one that has survived among the so-called "aniline derivatives" or "aniline analgesics," which include acetanilide, phenacetin, and paracetamol. Acetanilide is the parent compound of both phenacetin and paracetamol (Bertolini et al., 2006). Harmon Northrop Morse first synthesized Paracetamol in 1878 by reducing P-nitrophenol with tin in glacial acetic acid, but Paracetamol was not used in medical treatment for another 15 years. In 1893 Paracetamol was discovered in the urine of people taking Phenacetin. In fact, the

story of the discovery began in the 1880s when doctors at the University of Strasburg mistakenly gave a patient acetanilide instead of naphthalene to fight worms. The pharmaceutical agent was ineffective in combating intestinal parasites but it reduced fever. Following the publication of this finding by Arnold Cahn and Paul Heppa, acetanilide was introduced into medical practice in 1886 under the name antifebrin. This chemical, which was very cheap to produce, was later found to induce serious toxicity and its use as an antipyretic was extremely risky (Mohammad, 2025).

It was discovered in 1899 that paracetamol was a metabolite of acetanilide. In 1948, Brodie and Axelrod concluded that paracetamol, the active metabolite of acetanilide, was responsible for the analgesic effect of the drug. (Ghaffar & Tadvi, 2014). It was promoted in the 1950s as a less harmful substitute for phenacetin, which by that time had been shown to be nephrotoxic and possibly carcinogenic. (McCrae, Morrison, MacIntyre, Dear, & Webb, 2018). In order to relieve children's pain and fever, McNeil Laboratories originally marketed the medicine in 1955 under the name Tylenol Children's Elixir (Ghaffar & Tadvi, 2014). In the UK, paracetamol surpassed aspirin as the most popular over-the-counter (OTC) painkiller around the beginning of the 1980s. (Bertolini et al., 2006). The World Health Organisation (WHO) has identified paracetamol as the first stage of the analgesic ladder for the treatment of cancer pain (Organization, 1996).

3. ENVIRONMENTAL RELEASE OF PARACETAMOL

Pharmaceuticals are significant agents that are pervasive in various ecosystems and can be designated as environmental pollutants. The primary causes of pollution are excessive consumption of pharmaceuticals and improper disposal methods.

These pharmaceuticals have the potential to be washed into crops through irrigation, posing a threat to the environment (Badar et al., 2024). The primary means by which pharmaceuticals reach the environment is via domestic wastewater, hospital waste, industrial wastewater from pharmaceutical production, fish farming, and fertilizers (Agarwal, 2021).

Pharmaceuticals are subject to partial metabolism in humans and animals, following which they are excreted into sewage systems. Antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory medications (NSAIDs) are the drug classes most frequently found in wastewater treatment facilities. Paracetamol is currently the most widely used pharmaceutical in the world. Moreover, traces of pharmaceutical compounds can now be detected in virtually all types of water resources, including surface water, groundwater, and even potable water supplies (Hammad et al., 2018). Figure 2 shows the distribution of paracetamol in the environment.

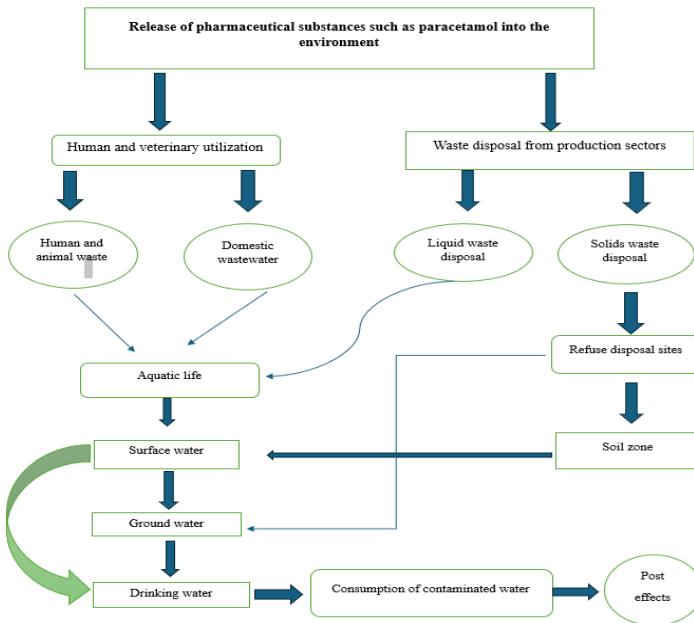


Figure 2. Environmental spreading of paracetamol (Agarwal, 2021).

The presence of pharmaceutical contaminants in the soil has been demonstrated to exert an influence on the growth of plants. These contaminants have the capacity to induce biochemical transformations of carbon and nitrogen within the soil, which can in turn engender indirect effects on plant growth by modifying nutrient availability, root growth, and development. Furthermore, these contaminants have been shown to inhibit photosynthesis and disrupt plant hormone balance. This can result in various adverse effects, including growth arrest, reduced reproduction, and weakened resistance to external stressors, thereby disrupting the ecosystem balance. The toxic compounds in question have the capacity to cause chronic and acute damage, especially in plants experiencing environmental stress (Badar et al., 2024; Hammad et al., 2018).

In a study with *Brassica napus* and *Capsella bursa-pastoris*, pharasonic contaminants were reported to cause a significant delay in germination (Minden, Deloy, Volkert, Leonhardt, & Pufal, 2017). Similarly, another study found that pharmaceutical compounds severely affected the germination of carrots and root elongation decreased linearly with increasing tetracycline concentrations (Pan & Chu, 2016). The presence of pharmaceuticals in water and soil has the potential to impact agricultural practices as these compounds can be transferred to a variety of crops, including wheat, rice, maize and soybeans. However, some plants are known to be highly resistant to these substances (Hammad et al., 2018). Studies have shown that the effects of medications depend on the type and concentration of the medications used, the plant species, and the plant organ (Carter et al., 2014). Furthermore, alterations in the physiological characteristics of plants were found, including a decrease in the rate of photosynthesis and transpiration as well as a drop in the activity of mitochondrial cytochrome C oxidase (Gómez, Bueno,

Lacorte, Fernández-Alba, & Agüera, 2007; Redshaw, Cooke, Talbot, McGrath, & Rowland, 2008).

These findings suggest that these medicinal substances can readily get into the soil and build up in plant tissues, where they can have detrimental impacts on the plants. Pharmaceutical residues accumulated in plants can be transferred to human food. Since sewage sludge is used as water and fertilizer in agriculture, these residues can easily enter the food chain (Hammad et al., 2018). People who handle products grown in these places may also be at danger from pharmaceutical substances present in the soil, water, and edible plants. Vegetables' absorption of popular medications and personal care products has been studied, and it has been found that these substances build up in plant roots and stems (Wu, Ernst, Conkle, & Gan, 2013).

Paracetamol levels in wastewater are generally low (0.012-0.058 ppb), but continuous irrigation with this water can lead to its accumulation in soil and the environment. This phenomenon has the potential to inflict harm upon plant life and the broader ecosystem. Research has demonstrated that various plant species, including lettuce, wheat, duckweed and onions, have been observed to absorb and accumulate paracetamol (Badar et al., 2024). Nevertheless, the available research on the impacts of varying paracetamol concentrations in plants remains somewhat restricted.

4. MODE OF ACTION

Despite the fact that the mechanisms of action of paracetamol have not yet been fully elucidated, it is known to exert its effects via both peripheral and central nervous system domains (Freo et al., 2021).

NSAIDs prevent arachidonic acid from being converted to prostaglandin (PG) G₂ by suppressing cyclooxygenase (COX) enzymes (Figure 3). In contrast, paracetamol modulates COX enzyme activity through interference with its peroxidase function, particularly affecting COX-2. This mechanism becomes more prominent in cellular environments with low arachidonic acid and peroxide concentrations (McCrae et al., 2018).

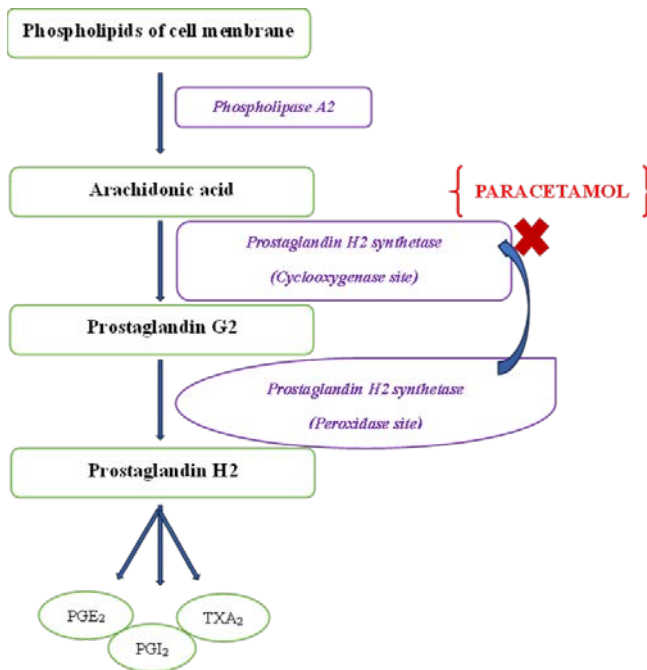


Figure 3. The mechanism by which paracetamol inhibits prostaglandin synthesis (Bchkol, Abdulkareem, & Habib, 2025).

Paracetamol undergoes metabolism primarily through conjugation, resulting in the formation of glucuronide and sulfate derivatives, which are then eliminated via the urine (Huber, Bartha, Harpaintner, & Schröder, 2009). Less than 5% of the drug is excreted unchanged. At therapeutic doses, approximately 10% of paracetamol is metabolized by cytochrome P450 (CYP)

enzymes, generating a reactive intermediate known as N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). Under normal conditions, this metabolite is detoxified by conjugation with intracellular glutathione and subsequently excreted in the form of cysteine and mercapturic acid conjugates (McCrae et al., 2018). The metabolism of paracetamol in plants (conjugation with glutathione and glucoside formation) is similar to that of mammals, confirming the concept of "green liver" associated with phytoremediation and first proposed by Sandermann (Sandermann Jr, 1994). The metabolic pathway of paracetamol in mammals is shown in Figure 4.

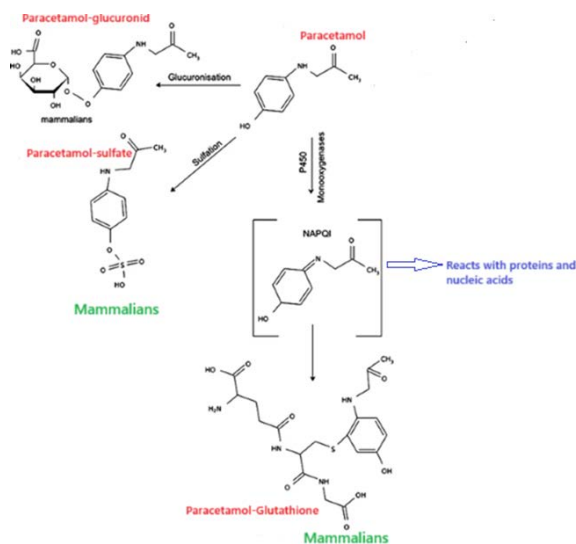


Figure 4. Metabolic pathway of paracetamol in mammals (Huber et al., 2009).

Paracetamol is a widely utilised pharmaceutical agent for the management of a range of health concerns. These include the reduction of fever, the alleviation of muscle and joint discomfort, the mitigation of cold and flu symptoms, and the treatment of headaches (Ogemdi, 2019). During the COVID-19 pandemic, paracetamol, which is used by almost 4 billion people worldwide, was the preferred medication for treating high fevers brought on

by the coronavirus (Valverde, Beal, Gonçalves, & Borin, 2025). The drug, which is also known to have anti-platelet and anti-inflammatory effects, even if at a low level, has also been reported to have cognitive-enhancer and antidepressant effects (Freo et al., 2021).

For the treatment of symptomatic fever (temperature $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$), a dose of 15 mg/kg every 6 hours (maximum 60 mg/kg/day) of oral or rectal paracetamol is advised. The suggested oral dosage for analgesia is 15 mg/kg every 4-6 hours, with a daily maximum of 60-90 mg/kg. With a daily maximum of 90 mg/kg, the rectal dose is fixed at 20 mg/kg every six hours. It is of particular importance to note that administration of paracetamol at doses above the therapeutic limit (>90 mg/kg/day) and especially administration to a sick child under 2 years of age for more than 1 day carries a serious risk of hepatotoxicity. Conversely, in cases of acute paracetamol ingestion, doses exceeding 150 mg/kg have been associated with toxicity (Ghaffar & Tadvi, 2014).

5. TOXIC EFFECTS OF PARACETAMOL: TARGET AND NON-TARGET ORGANISM

Three steps—glucuronide conjugation, sulphate conjugation, and cytochrome P450 enzymatic oxidation—make up the liver's first-order metabolism of paracetamol, which results in the reactive metabolite N-acetyl-p-benzoquinoneimine (Vieira et al., 2024). One major issue is the production of harmful compounds, such as N-acetyl-benzoquinone imine metabolites. Moreover, in cases of overdose, the formation of toxic substances in oxidative pathways can lead to deleterious effects, including protein denaturation, lipid peroxidation and DNA damage (Vieira et al., 2024).

In the US, there have been concerning instances of paracetamol poisoning, particularly acute poisoning (Chefirat, Zergui, Rahmani, Belmessabih, & Rezk-Kallah, 2020). Although there hasn't been much research done on humans' long-term exposure to paracetamol, studies have been done on test animals, such as fish, crustaceans, mice, and other aquatic species (Vieira et al., 2024).

The present study observed alterations in the levels of various components of the liver in animals exposed to low concentrations of paracetamol, attributable to increased oxidative stress (Olaleye & Rocha, 2008). In one of the studies conducted on aquatic organisms, *Cyprinus carpio* was administered paracetamol, and it was reported that the presence of the drug led to a reduction in survival and the incidence of malformations by up to 90% (Gutiérrez-Noya et al., 2021).

It is evident from the findings of studies conducted on other living organisms that paracetamol has the potential to be toxic to aquatic organisms and animals. The toxicological effects of paracetamol include liver and kidney damage, as well as oxidative stress at the DNA level, which is comparable to the toxic effects observed in humans (Vieira et al., 2024).

The most common site of bioactive metabolites of paracetamol in humans is the liver. Consequently, paracetamol toxicity is manifested in the liver. The consequences of paracetamol poisoning can be severe, including centrilobular hepatic necrosis, liver failure and death. This result has been observed in both mammals and humans, suggesting a similar mechanism of toxic action in different species (Nunes, 2020).

It has also been documented that exposure to paracetamol causes metabolic and antioxidant processes to be activated in polychaetes and mollusk species (Nunes, 2020). After both short-term and long-term exposures, paracetamol significantly reduced

the glutathione-S-transferases and glutathione reductase activities, indicating an antioxidant response to the chemical's effects on the freshwater bivalve *Corbicula fluminea* (Brandão, Pereira, Goncalves, & Nunes, 2014).

Exposure to paracetamol in the marine mollusk *Phorcus lineatus* has been reported to activate antioxidant mechanisms in individuals of this species, preventing oxidative damage by inducing the activation of catalases (Almeida & Nunes, 2019).

Short-term exposure of the crustacean *Daphnia magna* to paracetamol was found to activate important defense mechanisms. These included increased glutathione S-transferases and catalase activity (Daniel, Dionísio, de Alkimin, & Nunes, 2019).

According to a study by Castro et al., the toxicity of paracetamol to crustacean species is not limited to exposed organisms. It was reported that long-term exposure to paracetamol did not have a detrimental effect on the reproductive performance of *D. magna*, but caused an overall decrease in the fitness of unexposed juveniles (first generation neonates) (Castro, Freches, Rodrigues, Nunes, & Antunes, 2018).

It has been demonstrated that fish species such as the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exhibit a high degree of sensitivity to paracetamol at levels that are commonly found in the ecosystem. (Ramos, Correia, Antunes, Gonçalves, & Nunes, 2014).

The toxic effect of paracetamol was studied in a neotropical catfish (*Rhamdia quelen*) and the results showed changes in enzyme activities and reported that paracetamol caused toxic effects on the gills and posterior kidneys of the fish (Perussolo et al., 2019).

It has been demonstrated that exposure to paracetamol can result in alterations to the physiological processes of plants. This phenomenon can be attributed to the process of uptake, absorption and metabolism of paracetamol by the plant (Hammad et al., 2018).

A study was conducted on *Spinacia oleracea*, with the objective of determining the biochemical and molecular changes that occurred as a result of paracetamol exposure. The findings of this study indicated that paracetamol exposure led to an increase in oxidative stress, as indicated by elevated levels of oxidative stress markers. In addition, an increase in antioxidants and phytohormones was observed in spinach in response to paracetamol (Badar et al., 2024).

In a study investigating paracetamol toxicity, three doses of paracetamol (0.4 mg L^{-1} , 0.5 mg L^{-1} , and 0.6 mg L^{-1}) were applied to *Allium cepa*, and toxicity parameters were evaluated. It was observed that acute exposure to paracetamol induced several chromosomal aberrations of both clastogenic and aneugenic nature and was reported as indicative of the genotoxic effect of paracetamol (Ortiz-Molina, Gouvêa-Buchweitz, & de Aguiar, 2025).

In another study on *Allium cepa*, it was found that 0.1 mg/L paracetamol had a phytotoxic effect on the germination rate of *A. cepa* root tips compared to the control and caused DNA damage when exposed to environmental concentrations (Omotola, Genthe, Ndlela, & Olatunji, 2023).

Research on the harmful effects of paracetamol on wheat (*Triticum aestivum* L.) revealed that after 21 days of exposure, $1.4\text{--}22.4 \text{ mg/L}$ of paracetamol application harmed chlorophyll accumulation and soluble protein synthesis, and that wheat shoot and root elongation dramatically decreased as paracetamol concentration increased. (An, Zhou, Sun, & Zhang, 2009).

In order to assess the effects and accumulation of paracetamol in maize (*Zea mays* L.), two types of maize, one sensitive and one tolerant to paracetamol, were selected and observed. The findings demonstrated that paracetamol application led to a substantial reduction in grain yield (up to 50%) and a significant accumulation of paracetamol in the root. According to the findings, edible portions of crop plants are tainted with paracetamol in the current experimental setup, which could negatively impact consumers (Hammad et al., 2018).

6. CONCLUSION

When we examine paracetamol in terms of use, we see it as an innocent drug used as a fever reducer and painkiller, even in pregnant women. It is obvious that it is used from children to adults in the easiest way without a prescription. However, it can be said that it has much more toxic effects when used beyond therapeutic doses or for prolonged periods of time. The release of paracetamol into the environment, its ability to reach drinking water and plants and to affect all non-target organisms is an issue that needs to be examined. Especially since it can easily be incorporated into plants, it is important to assess how bioindicator plants respond to emerging contaminants such as paracetamol in order to develop strategies to reduce environmental pollution and stabilize the ecosystem.

REFERENCES

- Agarwal, N. (2021). Paracetamol-A contaminant of high concern: Existence in environment and adverse effects. *Pharmaceut. Drug Regul. Affair J*, 4, 000128.
- Almeida, F., & Nunes, B. (2019). Effects of acetaminophen in oxidative stress and neurotoxicity biomarkers of the gastropod *Phorcus lineatus*. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 9823-9831.
- An, J., Zhou, Q., Sun, F., & Zhang, L. (2009). Ecotoxicological effects of paracetamol on seed germination and seedling development of wheat (*Triticum aestivum* L.). *Journal of Hazardous Materials*, 169(1-3), 751-757.
- Badar, Z., El-Keblawy, A., Mosa, K. A., Al Mutery, A., Elnaggar, A., Mousa, M., . . . Semreen, M. H. (2024). Ecotoxicological effects of paracetamol on the biochemical and molecular responses of spinach (*Spinacia oleracea* L.). *Journal of Hazardous Materials*, 480, 136063.
- Bchkol, D. H. K., Abdulkareem, A. H., & Habib, F. A. (2025). Study of Quality Control Tests for Different Types of Paracetamol Tablets in Iraqi Markets and Their Effects on Health and the Environment: A Review.
- Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., & Leone, S. (2006). Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS drug reviews*, 12(3-4), 250-275.
- Brandão, F. P., Pereira, J. L., Goncalves, F., & Nunes, B. (2014). The impact of paracetamol on selected biomarkers of the mollusc species *Corbicula fluminea*. *Environmental toxicology*, 29(1), 74-83.
- Carter, L. J., Harris, E., Williams, M., Ryan, J. J., Kookana, R. S., & Boxall, A. B. (2014). Fate and uptake of

- pharmaceuticals in soil–plant systems. *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(4), 816-825.
- Castro, B. B., Freches, A., Rodrigues, M., Nunes, B., & Antunes, S. (2018). Transgenerational effects of toxicants: an extension of the daphnia 21-day chronic assay? *Archives of environmental contamination and toxicology*, 74, 616-626.
- Chefirat, B., Zergui, A., Rahmani, C., Belmessabih, M. N., & Rezk-Kallah, H. (2020). Acute paracetamol poisonings received at the Oran University Hospital. *Toxicology reports*, 7, 1172-1177.
- Daniel, D., Dionísio, R., de Alkimin, G. D., & Nunes, B. (2019). Acute and chronic effects of paracetamol exposure on *Daphnia magna*: how oxidative effects may modulate responses at distinct levels of organization in a model species. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 3320-3329.
- Freo, U., Ruocco, C., Valerio, A., Scagnol, I., & Nisoli, E. (2021). Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *Journal of Clinical Medicine*, 10(15), 3420.
- Ghaffar, U., & Tadvi, N. A. (2014). Paracetamol toxicity: a review. *J Contemp Med A Dent*, 2, 12-15.
- Gómez, M. J., Bueno, M. M., Lacorte, S., Fernández-Alba, A. R., & Agüera, A. (2007). Pilot survey monitoring pharmaceuticals and related compounds in a sewage treatment plant located on the Mediterranean coast. *Chemosphere*, 66(6), 993-1002.
- Gutiérrez-Noya, V. M., Gómez-Oliván, L. M., del Carmen Ramírez-Montero, M., Islas-Flores, H., Galar-Martínez, M., & García-Medina, S. (2021). Survival and malformations rates, oxidative status in early life stages of

- Cyprinus carpio due to exposure to environmentally realistic concentrations of paracetamol. *Science of The Total Environment*, 768, 144585.
- Hammad, H. M., Zia, F., Bakhat, H. F., Fahad, S., Ashraf, M. R., Wilkerson, C. J., . . . Shahid, M. (2018). Uptake and toxicological effects of pharmaceutical active compounds on maize. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 258, 143-148.
- Huber, C., Bartha, B., Harpaintner, R., & Schröder, P. (2009). Metabolism of acetaminophen (paracetamol) in plants—two independent pathways result in the formation of a glutathione and a glucose conjugate. *Environmental Science and Pollution Research*, 16, 206-213.
- Ibrahim, T., Agnihotri, S., & Agnihotri, A. K. (2013). Paracetamol toxicity-an overview. *Emergency Medicine*, 3(158), 1-3.
- McCrae, J., Morrison, E., MacIntyre, I., Dear, J., & Webb, D. (2018). Long-term adverse effects of paracetamol—a review. *British journal of clinical pharmacology*, 84(10), 2218-2230.
- Minden, V., Deloy, A., Volkert, A. M., Leonhardt, S. D., & Pufal, G. (2017). Antibiotics impact plant traits, even at small concentrations. *AoB plants*, 9(2), plx010.
- Mohammad, S. (2025). Good ol’paracetamol:‘But an overconsumption takes its toll’. *BOOK REVIEWS*, 2025.
- Nunes, B. (2020). Ecotoxicological Effects of the Drug Paracetamol: A Critical Review of Past Ecotoxicity Assessments and Future Perspectives. In L. M. Gómez-Oliván (Ed.), *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Water: Emerging Contaminants and Ecological Impact* (pp. 131-145). Cham: Springer International Publishing.

- Ogemdi, I. K. (2019). A Review on the Properties and Uses of Paracetamol. *International Journal of Pharmacy and Chemistry*, 5(3), 31-35.
- Olaleye, M. T., & Rocha, B. J. (2008). Acetaminophen-induced liver damage in mice: effects of some medicinal plants on the oxidative defense system. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 59(5), 319-327.
- Omotola, E., Genthe, B., Ndlela, L., & Olatunji, S. (2023). Phytotoxicity and apoptotic impact assessment of an over-the-counter drug (paracetamol) residue using *Allium cepa* as a bioindicator. *TASUED Journal of Pure and Applied Sciences*, 2(1), 39-49.
- Organization, W. H. (1996). *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability*: World Health Organization.
- Ortiz-Molina, G., Gouvêa-Buchweitz, J., & de Aguiar, R. B. (2025). *Cytotoxic effects of paracetamol (acetaminophen) in Allium cepa L. meristematic cells and seed germination*. Paper presented at the Anales de Biología.
- Pan, M., & Chu, L. (2016). Phytotoxicity of veterinary antibiotics to seed germination and root elongation of crops. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 126, 228-237.
- Perussolo, M. C., Guiloski, I. C., Lirola, J. R., Fockink, D. H., Corso, C. R., Bozza, D. C., . . . Cestari, M. M. (2019). Integrated biomarker response index to assess toxic effects of environmentally relevant concentrations of paracetamol in a neotropical catfish (*Rhamdia quelen*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 182, 109438.
- Picciochi, R., Diogo, H. P., & Minas da Piedade, M. E. (2010). Thermochemistry of paracetamol. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, 100(2), 391-401.

- Ramos, A., Correia, A., Antunes, S., Gonçalves, F., & Nunes, B. (2014). Effect of acetaminophen exposure in *Oncorhynchus mykiss* gills and liver: detoxification mechanisms, oxidative defence system and peroxidative damage. *Environmental toxicology and pharmacology*, 37(3), 1221-1228.
- Redshaw, C. H., Cooke, M. P., Talbot, H. M., McGrath, S., & Rowland, S. J. (2008). Low biodegradability of fluoxetine HCl, diazepam and their human metabolites in sewage sludge-amended soil. *Journal of Soils and Sediments*, 8, 217-230.
- Rivera-Utrilla, J., Sánchez-Polo, M., Ferro-García, M. Á., Prados-Joya, G., & Ocampo-Pérez, R. (2013). Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere*, 93(7), 1268-1287.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.07.059>
- Sandermann Jr, H. (1994). Higher plant metabolism of xenobiotics: the 'green liver' concept. *Pharmacogenetics and Genomics*, 4(5), 225-241.
- Valverde, D., Beal, R., Gonçalves, P. F. B., & Borin, A. C. (2025). Excited state relaxation mechanisms of paracetamol and acetanilide. *Journal of Computational Chemistry*, 46(1), e27521.
- Vieira, Y., Spode, J. E., Dotto, G. L., Georgin, J., Franco, D. S. P., dos Reis, G. S., & Lima, E. C. (2024). Paracetamol environmental remediation and ecotoxicology: A review. *Environmental Chemistry Letters*, 22(5), 2343-2373.
- Wu, X., Ernst, F., Conkle, J. L., & Gan, J. (2013). Comparative uptake and translocation of pharmaceutical and personal

care products (PPCPs) by common vegetables.
Environment international, 60, 15-22.

GEBELİK DÖNEMİNDE KULLANILAN COVID-19 İLAÇLARI VE HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ

Yücel BAŞIMOĞLU KOCA¹

Gülseren TOP²

1. GİRİŞ

Koronavirüs, SARS-CoV-2 kaynaklı olup solunum yoluyla bulaşan bir akut enfeksiyon hastalığıdır. İlk vaka 2019 yılının Aralık ayında Çin'in eyaletlerinden biri olan Hubei'ye bağlı Wuhan şehrinde görülen bu hastalık soğuk algınlığına neden olan diğer virüslerden farklı olarak, hızlı bir şekilde insanlarda yayılma potansiyeline sahiptir. COVID-19'un dünyaya hızla yayılması, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 11 Mart 2020'de pandemi ilan etmesine neden olmuştur (World Health Organization [WHO], 2020; Guan ve ark., 2020; Cavalcante M.B. ve ark., 2021).

COVID-19 tek sarmallı RNA virüsü olup bulaşması, damlacık ve/veya insandan insana temas yoluyla gerçekleşir (Hijawi ve ark., 2013). Semptomları genellikle ateş, öksürük ve nefes darlığı gibi belirtilerle başlamaktadır. Daha az yaygın semptomlar arasında baş ağrısı, boğaz ağrısı, ishal, burun akıntısı, kas ve eklem ağrıları ile tat ve koku kaybı yer almaktadır. Semptomsuz vakalar da görülmekle birlikte, bazı olgularda akciğer iltihabı (pnömoni), böbrek yetmezliği ve ağır akut

¹ Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, ykoca@adu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-1031-923X.

² Biyolog- Yüksek Lisans Öğrencisi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 2410300102@stu.adu.edu.tr, ORCID: 0009-0009-4566-8227.

solunum yolu enfeksiyonu gibi ciddi klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir (Siddiqi & Mehra, 2020; Şahin & Çelik, 2023).

COVID-19'un kadın doğurganlığı ve gebelik sonuçları üzerindeki etkileri ve gebeliğin farklı trimesterlerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun şiddeti hala bilinmemektedir. COVID-19'un klinik seyrinin gebelikle daha karmaşık olabileceği, ancak yüksek anne ölüm riskiyle ilgili sonuçların henüz kesinlik kazanmadığı belirtilmektedir (Stumpfe ve ark., 2020; Ellington, 2020).

Üreme çağındaki kadınlar, hamile ve emziren kadınlar, genellikle bu dönemlerde ilaç kullanımlarının güvenliğine dair net bir kanıt olmadan, farklı ilaçlara maruz kalan COVID-19'lu hastaların önemli bir yüzdesini oluşturmaktadır. Maalesef, bu ilaçların hamilelik ve emzirme döneminde güvenliğini araştıran çalışma oldukça sınırlıdır. Smith ve arkadaşları (2020) ClinicalTrials.gov veri tabanına kayıtlı 335.447 çalışmadan yalnızca 388'inin (%0,1) COVID-19 ile ilişkili olduğunu ve bu çalışmaların sadece 5'inin (%1,3) gebelikle ilgili olduğunu bildirmiştir (Smith ve ark., 2020).

COVID-19'un kadın fertilesi, gebelik sonuçları üzerindeki etkileri ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun gebeliğin farklı trimesterlerinde ne kadar şiddetli seyrettiği hâlâ net olarak bilinmemekle birlikte mevcut literatürlere göre, COVID-19'un klinik seyrinin gebelikle karmaşıklaşabileceği ancak yüksek düzeyde anne ölümleriyle ilişkili olup olmadığına dair kesin bir veri bulunmamaktadır (Ellington, 2020; Stumpfe ve ark., 2020). Ancak COVID-19' un hamile kadınlarda önemli hastalık ve ölüme neden olma potansiyeli nedeniyle, maternal ve fetal/neonatal olası risklere karşı dikkatlice değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022b).

Her ne kadar gebelikte hastalık semptomları erişkin bir bireyle aynı olsa da gebeliğin ileri yaşta gerçekleşmiş olması,

gebelik döneminde viral enfeksiyonu kapma riskinin yüksek olması ve gebelik döneminde ortaya çıkan hipertansiyon, diyabet gibi hastalıklar da risk oluşturmaktadır (Şahin & Çelik, 2023). Hastalığın şiddeti, annenin genel durumu, eşlik eden hastalıkların varlığı (şeker hastalığı, kalp hastalıkları, kan hastalıkları vb.), gebelik haftası ve fetusun durumu dikkate alınarak, doğumun zamanlaması, hasta özelinde karar verilmelidir. Tek başına grip veya COVID-19 tanısı, doğumun erken gerçekleştirilmesi için bir neden oluşturmadığı belirtilmektedir. COVID-19 enfeksiyonunda yeni doğana doğum sonrası bulaş olmasını engellemek için, anneye veya bebeğe yönelik herhangi bir acil durum yoksa doğum, izolasyon süresi tamamlandıktan sonra yapılabilir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022b).

Covid-19' lu gebelerde müdahaleyi haklı kılan ve uygulanmasını tıbben zorunlu hale getiren durumlar ve klinik aciliyet durumuna göre doğum şeklinin belirlenmesi gerektiği bildirilmektedir. Suda doğum bu hastalıklarda önerilmemekte, sezaryen doğumun annenin ve fetusun sıkıntı yaşaması durumunda uygun olacağı, zorunlu bir gereklilik olmadan yapılan sezaryen doğumların anne sağlığı açısından risk oluşturabileceği ifade edilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022b).

Virüsün anne sütüyle taşınabileceğine veya geçebileceğine dair güçlü kanıtlar bulunmamakla birlikte, emzirmenin bilinen faydaları ve bebeklere sağladığı koruma, COVID-19' un anne sütü yoluyla bulaşmasının olası risklerinden çok daha ağır bastığı da bilinen bir gerçektir. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü bildirisine göre (2022b); emzirmenin güvenliği veya anne bebek ayrılması ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte, anne klinik olarak ağır ya da kritik derecede hasta ise anne bebek ayrımı en iyi seçenektir. Bu süreçte anne süt üretimini devam ettirmek için sağmaya devam etmelidir. Anne klinik olarak stabil durumda ise, temizlik

ve maske kurallarına uyarak yenidoğanı emzirebilir. (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022b).

Gebelik ve emzirme döneminde kullanılan ilaçlar, teratojenik riski (doğumsal anomali oluşturma potansiyeli) ile anne, fetus ve yenidoğanda yol açabileceği komplikasyonlara göre, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA-Food and Drug Administration) tarafından beş risk kategorisine (A, B, C, D ve X) ayrılarak sınıflandırılmıştır. Bunlar;

- Yapılan yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar sonucunda, gebeliğin ilk üç ayında fetuse zarar vermediği gösterilen ve sonraki dönemlerde risk oluşturduğuna dair bir kanıt bulunmayan ilaçları içeren grup **(A)**,
- Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmaları sonucunda fetus için bir risk göstermediği belirlenen, ancak hamile kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmaların bulunmadığı ilaçları kapsayan grup **(B)**,
- Hayvanlarda fetuse zarar verdiği görülen, ancak insanlar üzerinde yeterli çalışma olmayan ilaç grubu (bu grup ilaçlar, bazı durumlarda ilacın faydası riskinden daha ağır basabilir ve gebelikte kullanılabilir) **(C)**,
- İnsanlarda yapılan çalışmalar veya kullanım deneyimleri sonucunda fetus için risk taşıdığı kesin olarak bilinen, ancak bazı durumlarda ilacın sağladığı faydalar bu risklere rağmen hamilelikte kullanımını gerekli olabilen ilaç grubudur **(D)** (Wilmer ve ark., 2016; Brucker & King, 2017)

2015 yılında FDA, eski gebelik risk kategorilerini daha iyi açıklamak amacıyla üç ana kategori içeren yeni bir sistem (Pregnancy and Lactation Labeling Rule-Gebelik ve Laktasyon Bilgilendirme/Sınıflandırma Kuralları) getirmiştir. Bu kategoriler; üreme potansiyeli olan kadınlar ve erkekler, gebelik (doğum ve doğum süreci dahil) ve laktasyon (emziren anneler

dahil) kategorileridir. Ancak, bu son değişikliğe rağmen, mevcut literatürlerin çoğu hâlâ eski sınıflandırma yöntemini kullanmaktadır (Wilmer ve ark., 2016; Brucker & King, 2017).

2020, 2021 kaynaklarına göre, COVID-19'un kadın fertilitesi (doğurganlığı) ve gebelik sonuçları üzerindeki etkileri ile SARS-CoV-2 enfeksiyonunun gebeliğin farklı trimesterlerindeki şiddeti tam olarak bilinmemektedir (Stumpfe ve ark., 2020; Ellington, 2020; Cavalcante M. B. ve ark., 2021). Mevcut literatürlere dayanarak, COVID-19'un gebelikle birlikte seyirinin daha karmaşık olabileceği düşünülse de, anne ölüm riskinin yüksek olduğuna dair kesin sonuçlara yaptığımız taramalarda ulaşılamamıştır.

2. GEBELİKTE KULLANILAN COVID-19 İLAÇLARI

COVID-19 salgını, önceki salgınlara kıyasla daha ağır seyretmiş; bu nedenle hem aşı geliştirme çalışmaları hız kazanmış hem de semptomları hafifletmek amacıyla çeşitli ilaçlar ve istirahat yöntemlerine başvurulmuştur. Bu süreçte dünyada ve ülkemizde pek çok antiviral ilaç kullanıma girmiştir. Başlıca kullanılan ilaçlar arasında Favipiravir, Lopinavir/Ritonavir, Umifenovir, Remdesivir, Klorokin/Hidroksiklorokin, Oseltamivir ve Azitromisin Ribavirin (Cavalcante M.B. ve ark., 2021; Kılıç C. ve ark., 2021; Salmanoğlu ve ark., 2021) ve Molnupiravir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022a) yer almaktadır.

COVID-19 tedavisinde dünyada gebelerde oseltamivir, lopinavir/ritonavir, remdesivir, azitromisin, klorokin ve hidroksiklorokin gibi ilaçların kullanımı önerilmiş, ülkemizde de ilk başta hidroksiklorokin, remdesivir ve lopinavir/ritonavir kullanımı onaylanmıştır. Molnupiravir ve favipiravir kullanımı ise gebelerde uygun görülmemiştir. İlerleyen araştırmalar sonucunda hidroksiklorokin ve lopinavir/ritonavir gibi ilaçların

etkinliğinin sınırlı olduğu anlaşılmış ve tedavi protokollerinden çıkarılmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022a).

Bu ilaçlar bireylerde yaygın olarak kullanılsa da, bazılarıyla ilgili yapılan çalışmalar, özellikle gebelik döneminde kullanımının uygun olmadığını ortaya koymuştur. Bu nedenle, hem dünya genelinde hem de Türkiye’de gebelere yönelik antiviral tedavi seçenekleri sınırlandırılmıştır. Bununla birlikte hastalığı geçiren gebenin genel durumu, hastane/ev izolasyonu gibi alınacak tedbirler gerekli tetkikler yapılarak karar verilmiştir. Maternal ve fetal durumlar da göz önünde bulundurularak multidisipliner yaklaşımla tedavisi tamamlanmıştır. Komplike olmayan gebelerde antiviral ilaç uygulaması yapılmaması öngörülmüş ancak komplike durumu varsa tanı ve tedavileri “Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tanı ve Tedavi Rehberi”ne göre uygulanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022a). COVID-19 teşhisli gebelerde kullanımına izin verilen ilaçlar ve özellikleri aşağıda verilmiştir.

2.1. Lopinavir/Ritanovir (Kaletra)

Esas olarak HIV-1 tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir proteaz inhibitörüdür ve SARS-CoV-2’nin ana proteazını inhibe ederek viral replikasyonu engelleme potansiyeline sahiptir (Gasmi ve ark., 2020; Mutlu ve ark., 2020). Lopinavir’in düşük dozda ritonavir ile birlikte kullanılması, ritonavir’in sitokrom P450 enzimini inhibe ederek lopinavir’in karaciğerde metabolizmasını yavaşlatması ve böylece lopinavir’in yarı ömrünü artırması nedeniyle etkinliğini artırır (Gasmi ve ark., 2020). Genellikle bu ilaçlar diğer antiretroviral ajanlarla birlikte, kombinasyon şeklinde uygulanır.

Tedavideki temel amaç; HIV’in vücutta çoğalmasını baskılamak ve böylece bağışıklık sisteminin daha fazla zarar görmesini önlemektir. Lopinavir/ritonavir, virüsün replikasyon sürecini bloke ederek viral yükü azaltırken, bağışıklık sisteminin

yeniden yapılanmasına da katkı sağlar. Uzun dönemli tedavi başarısı ve yaşam kalitesinin artırılması açısından bu kombinasyon, modern HIV yönetiminin köşe taşlarından biri olarak değerlendirilmektedir (Akgül ve ark., 2018).

FDA (Food and Drug Administration), Lopinavir/ritonavir (LPV/r)'yi gebelikte kategori C olarak sınıflandırmıştır. Bu ilacın en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı, nadir durumlarda ise pankreatit, hepatotoksisite ve kardiyak ileti bozukluklarıdır (Sanders ve ark., 2020). Bazı çalışmalar, LPV/r kullanılan hamile kadınlarda fetal malformasyonlar ve obstetrik komplikasyon oranlarının, ilaç kullanmayanlarla benzer olduğunu göstermiştir (Roberts ve ark., 2009). Solunum yolu enfeksiyonu olan hamilelerde kullanımına dair net bir bilgi bulunmamakla birlikte, HIV pozitif hamilelerde yapılan sınırlı sayıdaki çalışma, LPV/r'nin doğumsal anomali riskini artırmadığını ve belirgin perinatal yan etkilere yol açmadığını göstermiştir (Tookey ve ark., 2016). Bu nedenle, LPV/r COVID-19'a karşı hamile kadınlarda terapötik bir seçenek olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir (Sanders ve ark., 2020). Bir çalışmada emzirme döneminde ise LPV/r' in anne sütünde, annenin plazmasındaki konsantrasyonlara kıyasla oldukça düşük miktarda bulunduğu, bebeklerin plazma analizlerinde bu maddeye rastlanmadığı, buna dayanarak ilacın bebeğe geçişinin ihmal edilebilir düzeyde olduğu ifade edilmiştir (Gandhi ve ark., 2013).

İlaç, TC Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 tedavi rehberinde; lop/r (2 x 400/100, 10-14 gün) COVID- 19 kesin tanıli gebelerde komplike olmayan COVID-19 için tedavisiz izlem seçeneğinin düşünülmesini, olası tanı almış olan gebelerde risk faktörü varsa veya ağır seyir söz konusu ise hidrokisiklorekine (HCQ) alternatif olarak kullanılması önerilmiştir (Mutlu ve ark., 2020). Salgının başladığı ilk dönemde tedavi amaçlı kullanılmış,

daha sonra yapılan araştırmalar sonucunda tedavi rehberinden çıkarılmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022a).

2.2. Oseltamivir (Tamiflu)

Kullanımı, 1999 yılında FDA tarafından onaylanmış olup, influenza A ve B'nin tedavisi ve profilaksisinde etkinliği kanıtlanmıştır. Gebeler dahil özellikle komplikasyonsuz influenza enfeksiyonu geçiren hastalarda semptomların ilk iki günü içinde kullanıldığında faydalı olduğu gösterilmiştir. Hastalık Kontrol ve nleme Merkezleri (CDC) ile Dünya Sağlık rgt (DSÖ), bu ilacın ciddi hastalık tablosu gösteren ve hastaneye yatırılan hastalarda kullanılmasını önermektedir (Jamieson ve ark., 2009).

İlaç nöraminidaz enzimini inhibe ederek virüsün konak hücrede çoğalmasını engelleyen gl bir antiviral ajan olup, SARS-CoV-2'ye karşı etkili olduğu konusunda herhangi bir bilgi yoktur. COVID- 19 ortaya çıktığında, influenzanın pik yaptığı mevsim olması nedeniyle tanı konuncaya kadar olan süreçte hastaların tedavisinde kullanılmıştır (Tan Q & Jin Y., 2020; Kılıç C. ve ark., 2021).

İnfluenza tanısı almış gebelerde, influenzaya karşı etkinliği gösterilmiş oseltamivirin kullanılması önerilmiştir. Her ne kadar gebelik kategorisi C (*hayvan ve/veya insanlarda yapılan çalışmaların yetersiz olduğu, hayvan deneylerinde olumsuz etkilerin saptandığı, hastaya zarardan çok fayda getireceğine inanılıyorsa kullanılabilen ilaçları içeren, gebelikte kullanılan ilaçların bir kısmının bu grupta yer aldığı kategori*) olmakla birlikte, oseltamivir gebelerde influenza tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. Yaygın klinik deneyime sahip olması nedeniyle birinci seçenek antiviral tedavi ajanı olarak Dünya Sağlık rgt (DSÖ) tarafından önerilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2022b). Ülkemizde de T.C Sağlık Bakanlığının yayımladığı ‘‘COVID-19 Tanı ve Tedavi

Rehberi'ine'' göre gebelerde ilaç kullanımı erişkin hasta tedavi rehberine göre takip edildiğinden, COVID-19'la birlikte sadece influenza tanısı almış bireylerde oseltamivirin de tedaviye eklenmesi önerilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022a).

Günümüzde de halen influenza tedavisinde kullanılmaktadır. Çocuklarda kullanımı yasaktır. Ölümle sonuçlandığı bilinen ve mevsimsel influenzadan daha ağır olan kuş gribinde (H5N1) kullanılmıştır. İlaç tedavisi gören hastaların kuş gribi (H5N1) ölümlerinin önemli ölçüde azaldığı ayrıca tanıdan sonra çok geçmeden tedavinin başlanması da hastalığa iyi geldiği bildirilmiştir (Kandun ve ark., 2008).

Hamilelerde ve hayvan çalışmalarında yapılan araştırmalar teratojenitenin (doğumsal kusur) oseltamivir kullanımı ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Fakat gebe kadınların influenza enfeksiyonu nedeniyle oseltamivir kullanımı, klinik ve doğumsal komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altında olduklarından, daha ciddi sağlık sorunları yaşayabilirler ve bu durum hem gebelik sürecini hem de doğumu olumsuz etkileyebilir. Emziren sıçanlarda oseltamivirin sütle atıldığı ancak emzirilen bebeklerin oseltamivire maruziyeti hakkında güvenilir veri bulunmamaktadır (Donner ve ark., 2010; Anderson, 2020).

2.3. Remdesivir

Gilead Sciences (merkezi Foster City, Kaliforniya'da bulunan ve ledipasvir/sofosbuvir ve sofosbuvir dahil olmak üzere HIV/AIDS, hepatit B, hepatit C, grip ve COVID-19 tedavisinde kullanılan antiviral ilaçların araştırılması ve geliştirilmesine odaklanan bir Amerikan biyofarmasötik şirkettir) tarafından geliştirilen yeni nesil bir antiviral ilaçtır. İlk olarak Ebola virüsü ve Marburg virüs enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla kullanılmıştır (Mutlu ve ark., 2020).

Bu ilaç, hücre içinde metabolize edildikten sonra RNA polimeraz zincirlerine entegre edilen adenosin analogu bir antiviraldir ve böylece virüsün replikasyonunu (çoğalmasını) engeller (Grein ve ark., 2020). Remdesivir, filovirüsler (örneğin Ebola) ve koronavirüsler (örneğin SARS-CoV ve MERS-CoV) gibi çeşitli virüs ailelerine karşı geniş spektrumlu antiviral etki göstermektedir. Klinik öncesi çalışmalarda bu virüslere karşı hem koruyucu (profilaktik) hem de tedavi edici (terapötik) potansiyel ortaya koymuştur (Mutlu ve ark., 2020).

Gebelik ve emzirme döneminde Remdesivir'in kullanımı hakkında henüz yeterli çalışma bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında, embriyofetal gelişim üzerinde olumsuz bir etkiye rastlanmamıştır. Remdesivir'in gebelik süresince yalnızca potansiyel yararın, anne ve fetus için potansiyel riski haklı çıkardığı durumlarda kullanılması gerektiği bildirilmektedir. İlaçla ilgili olarak, insan sütünde bulunup bulunmadığına, emzirilen bebek üzerindeki etkilerine veya süt üretimine etkilerine dair veri mevcut değildir. Ancak bazı hayvan çalışmalarında, remdesivir verilen annelerin yavrularında ilaç ve metabolitlerine rastlanmış olmasına rağmen remdesivir'in Ebola enfeksiyonu geçiren hamile hastalarda kullanıldığı bazı durumlarda, ciddi yan etkiler gözlenmediği ve ilacın güvenli olduğu bildirilmiştir (Dashraath ve ark., 2020).

2.4. Klorokin/Hidroksiklorokin (HCQ)

1934 yılında Hans Andersag tarafından keşfedilen Klorokin (CQ), 1947 yılından beri sıtmanın tedavi ve profilaksisinde ağız yoluyla kullanılmaktadır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), CQ'nun kullanımını 1949'da onaylamıştır. İyi emilen bir ilaçtır (emilim oranı %67–100) ve kandaki en yüksek düzeye 30 dakika içinde ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %40–60'tır. Eliminasyonu çoğunlukla idrar yoluyla olur ve atılan ilacın yarısı metabolize edilmemiş formdadır.

Hidroksiklorokin (HCQ), CQ'ya göre daha az yan etkiye sahiptir. FDA, HCQ'nun kullanımını 1955 yılında onaylamıştır (Tripathy ve ark., 2020).

CQ/HCQ'nun etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, viral polimeraz enzimini inhibe etmesi ve endozomların pH'ını artırarak enfeksiyonun başlangıç aşamasında virüs ile hücre reseptörlerinin (anjiyotensin dönüştürücü enzim 2- ACE2, SARS-CoV-2'nin reseptörü) glikozilasyonunu değiştirme şeklindedir. Bunun yanısıra bağışıklık düzenleyici ve anti-inflamatuvar etkileri ile CQ/HCQ, Th17 yanıtını baskılayarak IL-6, IL-17 ve IL-22 gibi inflamatuvar interlökin düzeylerini düşürür. Bu özelliklerinde dolayı COVID-19 tedavisinde CQ/HCQ kullanımının önü açılmıştır (Tripathy ve ark., 2020).

Hidroksiklorokin (HCQ), hem sıtma tedavisinde hem de romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (Peterson ve ark., 2020). CQ/HCQ'nin gebelik öncesi, gebelik ve emzirme dönemlerinde kullanımıyla ilgili çalışmalar hâlâ sınırlıdır. Teorik olarak, CQ/HCQ'nun merkezi sinir sistemi üzerinde ototoksiste (işitme ve denge toksisitesi, doğumsal sağırılık), retinal kanamalar ve anormal retina pigmentasyonu yoluyla fetuste hasara yol açma risklerinin bulunduğu belirtilmektedir. İnsan gebeliklerinde doğumsal anomalilerde artış gözlenmemiş, canlı doğumla sonuçlanan vakalar bildirilmiştir.

Hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda CQ/HCQ embriyonik ölümler ve göz anomalilerine neden olmuştur. Anne sütüne yaklaşık %2'si kadar bir miktarda geçtiği, bu düşük miktara rağmen emzirme sırasında kullanımının potansiyel bir risk taşıdığı ifade edilmiştir (Cavalcante, M. B. ve ark., 2020). Sıtma ve romatizmal hastalıklarda önerilen dozlarda kullanıldığında CQ/HCQ'nun fetus üzerinde zararlı etkiler göstermediği, emzirme döneminde kullanımının da görme

problemleri ya da nörogelişimsel sorunlar açısından bir risk taşımadığı söylenmektedir. Bazı uzmanlar, CQ/HCQ kullanımının gebelik ve emzirme sırasında uyumlu ya da düşük riskli olduğunu ifade etmektedirler (Peterson ve ark., 2020; Talabi & Clowse, 2020).

İlaç- ilaç etkileşimi düşük olan ve maliyet açısından da ucuz olan bu ilaç salgının ilk çıktığı dönemde kullanımı için izin alınmış olup, hem dünyada hem Türkiye’de kullanılmıştır. Ancak Sağlık Bakanlığı ilerleyen dönemde etkinliğini düşük gördüğü için tedavi rehberinden çıkarmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022a).

2.5. Azitromisin

Deri, yumuşak doku ve solunum yolu enfeksiyonlarıyla birlikte cinsel yolla bulaşan bazı enfeksiyonları tedavi amacıyla kullanılan bir makrolid antibiyotiktir. Gebelik ve emzirme döneminde klinik kullanımı güvenli görünmekte olup FDA risk kategorisine göre B olarak sınıflandırılmıştır (*insanlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmayan, hayvan çalışmalarında fetus üzerinde risk göstermemiş kategori*). İnsanlarda yapılmış olan çalışmalarında da gebelik esnasında herhangi bir azitromisine bağlı teratojenite veya doğumsal komplikasyon riski gözlenmemiştir (Bookstaver ve ark., 2015).

COVID-19 pandemisi başlayana kadar da influenza, ebola, dang ve zika virüsleri gibi viral salgınlara mücadele etmek için de kullanılmıştır (Parnham ve ark., 2014; Damle ve ark., 2020). COVID-19 pandemisinin başlamasından sonra bir tedavi yöntemi olmuştur, ancak kullanımı ile ilgili sonuçları çelişkilidir. Klorokin/Hidroksiklorokin için gözlenen kardiyak komplikasyonları azitromisin için de geçerlidir. Azitromisin ile klorokin/hidroksiklorokininin birlikte kullanımı sinerjistik etki oluşturduğundan birlikte kullanımı önerilmemektedir (Damle ve ark., 2020; Gbinigie & Frie, 2020).

3. İLAÇLARIN ETKİLERİYLE İLGİLİ YAPILMIŞ ÖRNEK DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Çalışma 1: *Effects of lopinavir-ritonavir combined therapy during the rat pregnancy morphological and biochemical aspects.*

Cunha ve arkadaşları (2007), çalışmalarında, gebelik boyunca sıçanlara farklı dozlarda uygulanan lopinavir ve ritonavir kombinasyonunun maternal ve fetal karaciğer ile böbrek üzerindeki morfolojik ve biyokimyasal etkilerini değerlendirmiştir. Toplam 40 dişi Wistar sıçanı dört gruba ayrılarak (kontrol, düşük, orta ve yüksek doz) uygulanmış; 20. gebelik gününde alınan kan ve doku örnekleri analiz edilmiştir. Kontrol ve düşük doz grubunda belirgin değişiklik gözlenmezken, orta ve yüksek doz gruplarında maternal karaciğerde eozinofilik sitoplazmalı hepatositler, piknotik çekirdekler ve vazodilatasyon tespit edilmiştir. Böbreklerde ise proksimal tübüllerde hasar, glomerüler değişiklikler ve vazodilatasyon gözlenmiş, ancak BUN ve kreatinin düzeyleri artmak yerine azalmıştır; bu durum, olası intrarenal hemodinamik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Fetal organ gelişimi genel olarak normal bulunmuş, yalnızca yüksek doz grubunda fetal karaciğerde vazodilatasyon görülmüştür. Bu durum, ilaçların özellikle ritonavirin plasental geçişini ve fetal etki potansiyelini düşündürmüştür. Ayrıca tedavi süresince 4 sıçan ölmüş, ancak bu ölümlerin doğrudan ilaçlara bağlı olup olmadığı kesinleştirilememiştir. Sonuçlar, gebelikte yüksek doz lopinavir–ritonavir kullanımının maternal ve fetal dokularda morfolojik değişikliklere yol açabileceğini ve bu ilaçların dikkatle kullanılması gerektiğini ortaya koymuştur (Cunha ve ark., 2007).

Çalışma 2: Lopinavir/Ritonavir, an antiretroviral drug, lowers sperms quality and induces testicular oxidative damage in rats.

Bu çalışmada, HIV tedavisinde yaygın olarak kullanılan Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) kombinasyonunun erkek üreme sistemi üzerindeki olası toksik etkileri, Wistar sıçan modeli kullanılarak araştırılmıştır. Sıçanlara terapötik doz (8.3 mg/kg) ve bu dozun iki katı (16.6 mg/kg) Kaletra, 21 gün boyunca oral yolla uygulanmıştır. Özellikle yüksek dozda uygulandığında Kaletra'nın vücut ağırlığı kazanımını anlamlı düzeyde azalttığı ve sperm hareketliliği, sayısı ve morfolojisi üzerinde belirgin olumsuz etkiler yarattığı saptanmıştır. Ayrıca, testiküler antioksidan savunma sistemlerini baskılayarak glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon-S-transferaz aktivitelerinde doza bağlı azalmaya yol açtığı, buna karşın lipid peroksidasyon düzeylerini anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir. Elde edilen verilere dayanarak, Kaletra'nın testiküler oksidatif hasarı tetikleyerek erkek fertilitasını olumsuz yönde etkileyebileceği ifade edilmiştir (Adaramoye ve ark., 2015).

Çalışma 3: Pathological effects of Tamiflu on liver and kidneys of male rats.

Abdel-Ghaffar ve Abdelghffar' ın (2022), çalışmasında, Tamiflu'nun (oseltamivir fosfat-OP) farklı dozlarda sıçanların karaciğer ve böbrekleri üzerindeki etkileri histolojik, biyokimyasal ve DNA bütünlüğü analizleri ile birlikte incelenmiştir. İnsan kullanımına denk gelen dozlar sıçanlara uygulanarak, 5 gün (günde 2 kez) (G2), 10 gün (günde 1 kez) (G3) ve 45 gün (günde 1 kez) (G4) süreyle ağızdan verilmiştir. Kısa (5 gün) ve uzun (45 gün) süreli uygulamalarda karaciğer ve böbreklerde ciddi nekrotik ve fibrotik hasarlar ile DNA bütünlüğünde bozulmalar ve karaciğer/böbrek hasar

durumlarında anlamlı artış tespit edilmiştir. Orta süreli (10 gün) uygulama grubunda ise belirgin bir toksik etki gözlenmemiştir. Tamiflu'nun uzun süreli veya yoğun (tekrarlı) kullanımının hepatotoksisite ve nefrotoksisite riski taşıdığı, bununla birlikte kısa süreli koruyucu kullanımının daha güvenli olabileceği söylenmektedir. Bu sonuçlara dayanarak, özellikle karaciğer/böbrek hastalığı olan bireylerde kullanımına dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir. (Abdel-Ghaffar & Abdelghffar, 2022)

Çalışma 4: *The effect of remdesivir on heart in pregnant female rats.*

Remdesivir'in COVID-19 tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk antiviral ilaç olduğu, özellikle gebelik döneminde kullanımıyla ilgili etkilerinin hâlâ araştırıldığı ifade edilen bu çalışmada, gebe dişi sıçanlarda remdesivir uygulamasının kalp dokusu üzerindeki histolojik etkileri ile kan serumundaki sodyum ve potasyum düzeylerine etkisi incelenmiştir. Remdesivir verilen grupta potasyum düzeyinde anlamlı bir düşüş, sodyum düzeyinde ise anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Histolojik incelemelerde, remdesivir grubunda kalp dokusunda konjesyon, kanama, bazı kan hücrelerinde lizis ve iltihabi hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir. Bu durum, ilacın elektrolit dengesizliği yaratarak kardiyak hasara neden olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, remdesivir'in aktif metabolitlerinin mitokondriyal RNA polimerazla etkileşime girerek mitokondriyal fonksiyonları bozabileceği ve bunun kardiyotoksisiteye yol açabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla, remdesivir kullanımında özellikle kardiyak yan etkiler göz önünde bulundurulması ve güvenlik profilinin daha detaylı araştırılması gerektiği bildirilmektedir (İbrahim, 2024).

Çalışma 5: Developmental toxicity induced by prenatal exposure to remdesivir in pregnant female rats and their offspring.

Remdesivir'in hamile sıçanlar ve fetusleri üzerindeki etkilerini incelenene bir başka çalışmada, 10 mg ve 20 mg/kg Remdesivir uygulanan gruplarda, uterus morfolojisi ve embriyo gelişimi üzerine önemli değişiklikler gözlenmiştir. Kontrol grubundaki sıçanlarda, embriyolar uterin kollar arasında simetrik bir şekilde dağılmışken, Remdesivir verilen gruplarda embriyo yerleşim bölgelerinde anormallikler ve dismorfolojik belirtiler görülmüştür. Ayrıca, yüksek doz Remdesivir uygulamasının plasenta ağırlığında anlamlı bir azalma yarattığı, ancak düşük dozda bu değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Fetuslerin iskelet gelişiminde de, kontrol grubuna kıyasla, Remdesivir tedavisi gören sıçanlarda kıkırdak ve kemik oluşumunda azalma ve zayıf ossifikasyon gözlenmiştir. Histopatolojik incelemelerde ise, plasental dokuda önemli yapısal bozukluklar, kanama bölgeleri, glikojen hücrelerinde sitoliz ve trofospongiyumda genişlemiş kan damarları gibi değişiklikler tespit edilmiştir. Transmisyon elektron mikroskobu ile yapılan incelemeler, yüksek doz Remdesivir tedavisi ile hücre yapısında belirgin hasarların oluştuğunu, özellikle mitokondri ve hücresel vakuoller üzerinde şişme ve artışlar gözlendiğini ortaya koymuştur. Genel olarak, bu bulgular Remdesivir'in gebelik ve fetus gelişimi üzerindeki potansiyel zararlı etkilerinin olduğu vurgulanmıştır (Atta ve ark., 2024).

Çalışma 6: Effects of Azithromycin exposure during pregnancy at different stages, doses and courses on testicular development in fetal mice.

Bu çalışmada, gebelik döneminde anne sıçanlara uygulanan pre-natal azitromisin maruziyeti (PAZE) fetal testis gelişimi üzerindeki etkileri farklı gebelik evreleri (GD10-12,

GD15–17), dozlar (50, 100, 200 mg/kg/gün) ve uygulama süreleri (tekli ve çoklu doz) açısından değerlendirilmiştir. Histolojik olarak, özellikle orta gebelik döneminde (AZHM) testislerde interstisyel alanın genişlediği ve seminifer tübül sayısının azaldığı, bu etkilerin yüksek doz ve çoklu uygulamalarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Hücresel düzeyde, AZHM grubunda hücre proliferasyon belirteci Ki67'nin ekspresyonu azalırken, apoptoz belirteci Casp3'ün ekspresyonu artmıştır. Sertoli hücrelerine özgü Sox9, Amh, Cx43 ve Wt1 genlerinin ekspresyonu, özellikle orta gebelikte ve tekli doz uygulamalarında azalmıştır. İmmünofloresan ve immünohistokimyasal analizlerde, WT1'in CASP3 ile yüksek eşzamanlılığı Sertoli hücrelerinde artmış apoptozu göstermiştir. Leydig hücrelerinde ise, orta gebelikte *Star*, *3β-hsd* ve *17β-hsd* genlerinin ekspresyonu düşerken, immünohistokimyasal analizlerde StAR proteininin azaldığı ve proliferasyonun baskılandığı belirlenmiştir. Germ hücrelerinde, orta gebelikte PLZF ve Gfra genlerinin ekspresyonu azalmış, PLZF'nin düşük ekspresyonu immünofloresan analizlerle doğrulanmıştır. Araştırmada genel olarak, PAzE maruziyetinin testiküler gelişimi olumsuz yönde etkilediği, bu etkilerin özellikle orta gebelik döneminde, yüksek dozlarda ve tekli uygulamalarda daha belirgin olduğu tespit edilmiş, TGF-β ve Nrf2 sinyal yollarının bu gelişimsel bozulmalarda rol oynayabileceği düşünülmüştür (Kong ve ark., 2024).

Çalışma 7: Adverse effects of Hydroxychloroquine on testicular tissue and sperm quality: an experimental study on male albino rats.

Bu çalışmada, hidoksiklorokin (HCQ) uygulamasının erkek sıçanlarda üreme sistemi üzerindeki olumsuz etkileri çok yönlü olarak değerlendirilmiştir. Deneysel olarak HCQ uygulanan gruplarda testis ağırlığında anlamlı bir azalma gözlenmiş, bu durum testiküler yapının genel sağlığının

bozulduğunu göstermiştir. Ayrıca testis dokusunun total protein düzeyleri kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde düşmüş, bu da hücresel fonksiyonların ve yapısal bütünlüğün zayıfladığını düşündürmüştür. Antioksidan savunma sisteminde önemli bir bozulma saptanmış; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerin aktivitelerinde belirgin düşüşler görülürken, lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) düzeyleri artmıştır. Bu da HCQ'nun oksidatif stres yoluyla testiküler hasara yol açtığını ortaya koymaktadır. Sperm parametreleri incelendiğinde, HCQ tedavisinin sperm sayısı, hareketliliği ve canlılık oranlarını anlamlı şekilde azalttığı; buna karşın morfolojik bozukluk oranını artırdığı belirlenmiştir. Histopatolojik olarak ise seminifer tübüllerde büzülme, germinal epitelde dejenerasyon, spermatogenik hücre diziliminde düzensizlik ve hücre kayıpları tespit edilmiştir. Sonuç olarak, HCQ'nun erkek üreme sağlığı üzerinde hem biyokimyasal hem de yapısal düzeyde zararlı etkiler oluşturabileceği ve bu etkinin temelinde oksidatif stresin önemli bir rol oynayabileceği kararına varılmıştır (Mukhopadhyay ve ark., 2024).

Çalışma 8: Catastrophic consequences of the enormous use of hydroxychloroquine during COVID era on liver and kidney of male albino rats: an in-vivo study

Yapılan bu çalışmada, hidroklorokin (HCQ) kullanımının erkek albinolu sıçanların karaciğer ve böbrekleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. HCQ tedavisi sonrası, sıçanların serumunda glutamik oksaloasetik transaminaz (GOT), glutamik pirüvik transaminaz (GPT) ve alkalen fosfataz (ALP) enzim seviyelerinde önemli artışlar gözlemlenmiş olup, bu durum karaciğer ve böbreklerde meydana gelen hasarı işaret etmektedir. Ayrıca, histopatolojik incelemeler sonucunda HCQ ile tedavi edilen sıçanların karaciğerlerinde santral ven çapının daraldığı, hepatositlerin düzensiz ve kümelenmiş olduğu, böbreklerinde ise

glomerüllerin şiştiği ve Bowman boşluğunun kaybolduğu tespit edilmiştir. Bu bulgulara dayanarak, HCQ'nin organ fonksiyonlarını bozarak, karaciğer ve böbreklerde ciddi hasara yol açabileceği söylenmiştir. Ayrıca bu ilacın uzun süreli ve yüksek dozda kullanımının, özellikle böbrek ve karaciğer gibi hayati organlarda toksik etkilere neden olabileceği ve bu organların fonksiyonlarını ciddi şekilde zayıflatabileceği ileri sürülmüştür (Samanta ve ark., 2023).

4. SONUÇ

COVID-19 pandemisi süresince geliştirilen ve kullanılan farmakolojik tedavilerin etkinliği hâlen sınırlı kanıtlara dayanmaktadır. Bu ilaçların büyük bir kısmı için gebelik ve laktasyon dönemlerindeki güvenlik profili yeterince belirlenmemiştir. Mevcut literatürler, özellikle gebelikte ve emzirme döneminde kullanılan ilaçların çoğuna dair insan çalışmalarının yetersiz olduğunu, bazı hayvan deneylerinin ise potansiyel fetal ve neonatal risklere işaret ettiğini göstermektedir. Bu durumun hem anne hem de fetus açısından potansiyel zararlarını en aza indirmek adına dikkatli bir değerlendirme gerektirdiği açıktır.

Bu bağlamda, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ajanların üreme çağındaki kadınlarda, gebe bireylerde ve emziren annelerdeki etkilerini inceleyen, prospektif, çok merkezli ve kontrollü klinik çalışmalara duyulan ihtiyaç oldukça kritiktir. Bu tür çalışmalar yalnızca anne sağlığını değil, aynı zamanda fetal ve neonatal sağlığı da gözeten, uzun vadeli takipleri içeren bilimsel verilere dayanmalıdır. Böylelikle, bu özel popülasyon gruplarında güvenli ve etkili tedavi seçenekleri belirlenerek, hem klinik uygulamaya hem de halk sağlığı politikalarına yön verecek güçlü bir bilgi temeli oluşturulabilir.

KAYNAKÇA

- Abdel-Ghaffar, W. H., & Abdelghffar, E. A. (2022). Pathophysiological effects of Tamiflu on liver and kidneys of male rats. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 11(1), 15.
- Adaramoye, O. A., Akanni, O. O., Adewumi, O. M., & Owumi, S. E. (2015). Lopinavir/ritonavir, an antiretroviral drug, lowers sperm quality and induces testicular oxidative damage in rats. *Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 40(2), 51–57.
- Akgül, Ö., Çalışkan, R., & Öner, Y. A. (2018). HIV/AIDS: Güncel yaklaşımlar. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 1(1), 19–31.
- Anderson, P. O. (2020). Breastfeeding and respiratory antivirals: Coronavirus and influenza. *Breastfeeding Medicine*, 15(3), 128.
- Atta, M., Bakery, A., Adel, M., & Fadl, A. (2024). Developmental toxicity induced by prenatal exposure to remdesivir in pregnant female rats and their offspring. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, B. Zoology*, 16(2), 105–120.
- Bookstaver, P. B., Bland, C. M., Griffin, B., Stover, K. R., Eiland, L. S., & McLaughlin, M. (2015). A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 35(11), 1052–1062.
- Brucker, M. C., & King, T. L. (2017). The 2015 US Food and Drug Administration pregnancy and lactation labeling rule. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 62(3), 308–316.
- Cavalcante, M. B., Cavalcante, C. T. D. M. B., Braga, A. C. S., Andrade, D. A., Montenegro, M. A., Santos, P. A. N., ... &

- Júnior, E. A. (2021). COVID-19 treatment: Drug safety prior to conception and during pregnancy and breastfeeding. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 81(1), 46–60.
- Cunha, A. M., Hagemann, C. C. F., Simoes, R. S., Oliveira-Filho, R. M., Simões, M. J., Soares Jr, J. M., ... & Kulay Jr, L. (2007). Effects of lopinavir–ritonavir combined therapy during rat pregnancy: Morphological and biochemical aspects. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 133(1), 60–63.
- Damle, B., Vourvahis, M., Wang, E., Leaney, J., & Corrigan, B. (2020). Clinical pharmacology perspectives on the antiviral activity of azithromycin and use in COVID-19. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 108(2), 201–211.
- Dashraath, P., Wong, J. L. J., Lim, M. X. K., Lim, L. M., Li, S., Biswas, A., ... & Su, L. L. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(6), 521–531.
- Donner, B., Niranjana, V., & Hoffmann, G. (2010). Safety of oseltamivir in pregnancy: A review of preclinical and clinical data. *Drug Safety*, 33, 631–642.
- Ellington, S. (2020). Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–June 7, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69.
- Gandhi, M., Mwesigwa, J., Aweeka, F., Plenty, A., Charlebois, E., Ruel, T. D., ... & Cohan, D. (2013). Hair and plasma data show that lopinavir, ritonavir, and efavirenz all transfer from mother to infant in utero, but only efavirenz transfers via breastfeeding. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 63(5), 578–584.

- Gasmi, A., Noor, S., Tippairote, T., Dadar, M., Menzel, A., & Bjørklund, G. (2020). Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. *Clinical Immunology*, 215, 108409.
- Gbinigie, K., & Frie, K. (2020). Should azithromycin be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open*, 4(2).
- Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., Diaz, G., Asperges, E., Castagna, A., ... & Flanigan, T. (2020). Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2327–2336.
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720.
- Hijawi, B., Abdallat, M., Sayaydeh, A., Alqasrawi, S., Haddadin, A., Jaarour, N., & Alsanouri, T. (2013). Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: Epidemiological findings from a retrospective investigation. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 19(Suppl 1), S12–S18.
- Ibrahim, M. K. (2024). The effect of remdesivir on heart in pregnant female rats. *Edelweiss Applied Science and Technology*, 8(6), 6926–6933.
- Jamieson, D. J., Honein, M. A., Rasmussen, S. A., Williams, J. L., Swerdlow, D. L., Biggerstaff, M. S., & Olsen, S. J. (2009). H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *The Lancet*, 374(9688), 451–458.
- Kandun, I. N., Tresnaningsih, E., Purba, W. H., Lee, V., Samaan, G., Harun, S., ... & Wandra, T. (2008). Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: A case series. *The Lancet*, 372(9640), 744–749.

- Kılıç, C., Aydın, S., & Kılıç, F. S. (2021). COVID-19 pandemisinde kullanılan ilaçlar, etki mekanizmaları ve etkililikleri. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 43(3), 297–307.
- Kong, Z., Zhu, L., Liu, Y., Chen, G., Jiang, T., & Wang, H. (2024). Effects of azithromycin exposure during pregnancy at different stages, doses and courses on testicular development in fetal mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 170, 116063.
- Mukhopadhyay, S., Samanta, T., Khanra, S. K., & Jana, A. (2024). Adverse effects of hydroxychloroquine on testicular tissue and sperm quality: An experimental study on male albino rats. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 18(7).
- Mutlu, O., Uygun, İ., & Erden, F. (2020). Koronavirüs hastalığı (COVID-19) tedavisinde kullanılan ilaçlar. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 167–173.
- Parnham, M. J., Haber, V. E., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Perletti, G., Verleden, G. M., & Vos, R. (2014). Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacology & Therapeutics*, 143(2), 225–245.
- Peterson, E. A., Lynton, J., Bernard, A., Santillan, M. K., & Bettendorf, B. (2020). Rheumatologic medication use during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 135(5), 1161–1176.
- Roberts, S. S., Martinez, M., Covington, D. L., Rode, R. A., Pasley, M. V., & Woodward, W. C. (2009). Lopinavir/ritonavir in pregnancy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 51(4), 456–461.
- Salmanoğlu, D. S., Çalışkan, E. E., Sofu, M., Uyanıkgil, Y., & Uyanıkgil, E. Ö. Ç. (2021). COVID-19 tanı testleri,

tedavisindeki aşılar ve ilaçlar: Güncel durum. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 47(2), 295–308.

- Samanta, T., Mukhopadhyay, S., Khanra, S. K., & Jana, A. (2023). Catastrophic consequences of the enormous use of hydroxychloroquine during COVID era on liver and kidney of male albino rats: An in-vivo study. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 12(5), 657.
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA*, 323(18), 1824–1836.
- Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(5), 405.
- Smith, D. D., Pippen, J. L., Adesomo, A. A., Rood, K. M., Landon, M. B., & Costantine, M. M. (2020). Exclusion of pregnant women from clinical trials during the coronavirus disease 2019 pandemic: A review of international registries. *American Journal of Perinatology*, 37(8), 792–799.
- Stumpfe, F. M., Titzmann, A., Schneider, M. O., Stelzl, P., Kehl, S., Fasching, P. A., ... & Ensser, A. (2020). SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A review of the current literature and possible impact on maternal and neonatal outcome. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 80(4), 380–390.
- Şahin, G., & Çelik, A. S. (2023). COVID-19 salgınında gebelik ve doğuma yaklaşım. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(2), 794–801.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2022a). *COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) erişkin hasta tedavisi*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı.

- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2022b). *COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) solunum sistemi hastalıklarının yaygın olduğu dönemde sağlık kuruluşlarında gebe takibi*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı.
- Talabi, M. B., & Clowse, M. E. (2020). Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding. *Current Opinion in Rheumatology*, 32(3), 238–246.
- Tan, Q., & Jin, Y. (2020). Ostavimir is ineffective against COVID-19: In silico assessment, in vitro and retrospective study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20085762>
- Tookey, P. A., Thorne, C., van Wyk, J., & Norton, M. (2015). Maternal and foetal outcomes among 4118 women with HIV infection treated with lopinavir/ritonavir during pregnancy: Analysis of population-based surveillance data from the national study of HIV in pregnancy and childhood in the United Kingdom and Ireland. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 1–11.
- Tripathy, S., Dassarma, B., Roy, S., Chabalala, H., & Matsabisa, M. G. (2020). A review on possible modes of action of chloroquine/hydroxychloroquine: Repurposing against SAR-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(2), 106028.
- Wilmer, E., Chai, S., & Kroumpouzos, G. (2016). Drug safety: Pregnancy rating classifications and controversies. *Clinics in Dermatology*, 34(3), 401–409.
- World Health Organization. (2020). *Coronavirus disease (COVID-19) outbreak*. World Health Organization. <https://www.who.int>

MALVA NEGLECTA WALLR. (ÇOBANÇÖREĞİ) BİTKİSİNİN GELENEKSEL TIPTA KULLANIMLARI VE ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİ

İbrahim DEMİR¹

1. GİRİŞ

Malvaceae familyası dünyada 80 cins ve 1000'den fazla türle temsil edilir. Çoğu türü yaygın olan bu familyanın üyeleri çok soğuk bölgeler hariç hemen hemen dünyanın her yerinde yayılış gösterirler (Hutchinson, 1973; Heywood, 1978). Bu familya, ebegümeci, pamuk, hatmi, bamyı gibi ekonomik önemi olan cinsleri de barındırmaktadır (Rouhi & Ganji, 2007; Kültür ve ark., 2018; Kara ve ark., 2015; Baytop, 1999).

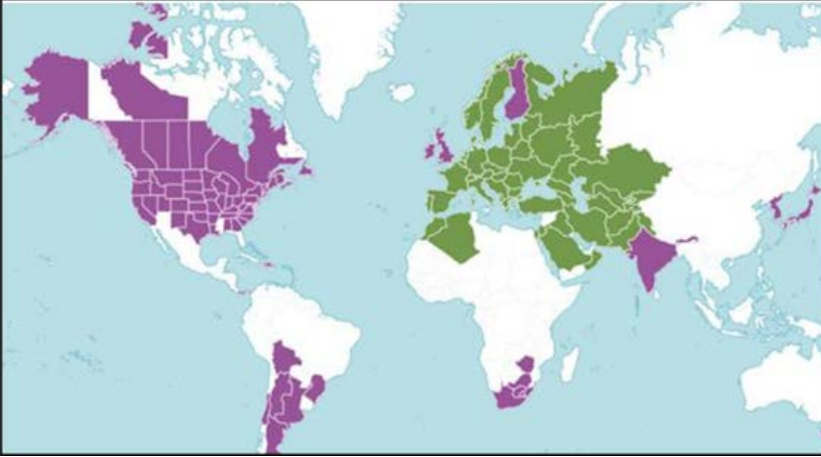
Malvaceae familyası, musilajı, sabit yağları ve uçucu yağları nedeniyle alternatif tıp kullanımlarında geniş bir yere sahiptir. Örneğin halk hekimliğinde en sık kullanılan türlerden biri, balgam söktürücü ve bronkodilatör olarak kullanılan *Althaea officinalis* (delihatmi)'in yaprakları ve çiçekleridir. Yine *Malva sylvestris* (ebegümeci)'in yaprakları ve çiçekleri solunum ve sindirim sistemi tahrişlerinde ve iltihaplarında balgam söktürücü ve koruyucu olarak kullanılır. Yine bu familyada yer alan *Alcea biennis*'in (Fatmaanagülü) çiçekleri balgam söktürücü olarak, kökleri ise solunum sistemi tahrişlerinde idrar söktürücü ve yara iyileştirici olarak kullanılır. *Abelmoschus esculentus* (Bamya) çiçeklerinden ve köklerinden hazırlanan infüzyonlar balgam

¹ Doç. Dr., Bitlis Eren Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, hosap65@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1533-556X.

söktürücü olarak meyveleri ise mide ülseri için kullanılır (Eraslan & Koçyiğit, 2019).

Ebegümecigiller familyasının üyelerinden birisi de *Malva neglecta* türüdür. Bu tür genel olarak step, tarla ve yol kenarları boş arazilerde bulunmaktadır. Bitki, kozmopolit bir tür olarak dünya genelinde ve ülkemizde geniş bir yayılışa sahiptir. Asya, Avrupa kıtaları *Malva neglecta*, bitkisinin anavatanıdır. Bu kıtalardan daha sonra Kuzey ve Güney Amerika kıtalarında yayılış göstermiştir (Şekil 1).

Şekil 1. *Malva neglecta* bitkisinin Dünya genelinde dağılımı



Kaynak: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:561795-1>

Çobançoşeği isminin yanı sıra, Türkiye'nin farklı bölgelerinde, küçük ebegümeci, çoban yatağı, ebem kümeci, dolluk, düye, tolk, toluk yöresel isimleri ile de bilinmektedir. (Gül ve ark., 2014; Yeşil & Akalın, 2009; Güneş & Özhatay, 2011; Bulut ve ark., 2014; Üstüner, 2022; Demir & Demir 2022; Demir, 2020a; Demir, 2020b; Dalar ve ark., 2018).

2. MALVA NEGLECTA’NIN TAKSONOMİK ÖZELLİKLERİ

Malva neglecta; tek yıllık, 50-100(-120) cm boyunda; gövdesinde seyrek yıldız şeklinde kadifemsi tüyler bulunmaktadır. Yaprakları böbreksi veya yuvarlak şekilde olup (3-)5-11 × (2-)5-11 cm, arasında boyutlara sahiptir. Çiçekleri genel olarak beyazımsı renktedir. Meyveleri düz-küresel, 5-7 mm çapında; Tohumları ise mor-kahverengi, böbreksi, yaklaşık 1,5 mm çapında ve tüysüzdürler (Davis, 1966), (Şekil2).

Malva neglecta’nın taksonomik sınıflandırılması aşağıdaki gibidir.

Kingdom: Plantae Subkingdom: Tracheobionta
Superdivision: Spermatophyta Division: Magnoliophyta Class:
Magnoliopsida Subclass: Dilleniidae

Order: Malvales Family: Malvaceae; Genus: *Malva* L.

Species: *Malva neglecta* Wallr. [<http://plants.usda.gov>].

Şekil 2. *Malva neglecta* bitkisinin genel görünümü



Foto: İbrahim DEMİR

3. MALVA NEGLECTA’NIN GELENEKSEL TIP KULLANIMLARI

Malva neglecta, Ortadoğu ülkelerinin çoğunda yaygın kullanılan bitkiler arasında yer almaktadır. İran’da, meyveleri müshil olarak (Beyrami-Miavagi ve ark., 2014), yaprakları ve çiçekleri çoğunlukla lapa olarak, iltihap, morarma ve böcek ısırıkları için veya dahili olarak solunum ve idrar yolu enfeksiyonları için (Seyednejad ve ark., 2010), ağız mantarı enfeksiyonu için kullanılır (Ahvazi ve ark., 2012). Yine İran’da tıbbi kullanımının yanında pilav, sebze olarak, çorba, güveç gibi yemeklerde de kullanılmaktadır (Jalali ve ark., 2024).

Bu bitkiyi alternatif tıpta yaygın olarak kullanan ülkelerden birisi de Pakistan’dır. Bu ülkede bitki, kusma, iştah açıcı, kemik hastalıkları, eklem ağrıları, yüksek tansiyon gibi hastalıklarda (Bibi ve ark., 2014) ve tohumları öksürük ve mesane ülserini gidermek için (Farooq ve ark., 2012), Ayrıca yaprakları sebze olarak pişirildiğinde kabızlık ve antispazmodik olarak (Rehman ve ark., 2015), ayrıca müshil olarak (Ullah, 2023) kullanılmaktadır. Yine Pakistan’da da tıbbi kullanımının yanı sıra bu bitki yabani yenilebilir gıda olarak geleneksel yemeklerde kullanımı da yaygındır (Khan ve ark., 2023).

Ürdün’de *Malva neglecta* özellikle öksürük giderici olarak alternatif tıpta kullanılmaktadır (Al-Qura’n, 2009).

Irak’ta ise bu bitkinin çiçekleri özellikle müshil olarak kullanımının yansira balgam söktürücü, solunum yolu hastalıklarında da kullanılmaktadır (Al-Douri ve ark., 2010).

Hindistan’da hamilelik ve doğum sırasında kullanılan tıbbi bitkilerin başında *Malva neglecta* gelmektedir (Jan ve ark., 2021).

Brezilya’da özellikle anti-inflamatuar olarak kullanılmaktadır (De Souza ve ark., 2004).

Kamerun'da bu bitki tıbbi olarak kullanımdan çok gıda olarak kullanılmaktadır. Bitkinin yapraklarında elde edilen mukus bamyaya gibi çorbanın koyulaşmasına neden olduğunda kullanımı yaygındır (Mercy, 2016).

Dağıstan bölgesinde ise yemek olarak pişirilme, olgunlaşmamış meyvelerinin atıştırmalık olarak kullanımı söz konusudur (Kaliszewska, 2015).

Avrupa ülkelerinin bazılarında da bitkinin geleneksel kullanımları mevcuttur. Örneğin İtalya'da *Malva neglecta* göğüs yumuşatıcı, öksürük, burun tıkanıklarını ve iltihap giderici olarak kullanılmaktadır (Guarrera, 2005). Ayrıca süt sığırlarında süt üretimini teşvik etmek için geleneksel olarak önerilmektedir (Dei Cas, 2015).

Çek Cumhuriyeti'nde bitkinin meyveleri özellikle atıştırmalık olarak kullanılmaktadır (Pawera, 2017).

Portekiz'de ise *Malva neglecta* bir dış dezenfektan ve içilebilen veya banyolarda kullanılabilen bir iltihap giderici olarak kullanılmaktadır (Carvalho ve ark., 2010).

İsviçre'de *Malva neglecta* bitkisi eskiden Valais ırkı koyunlarda doğumdan sonra rahim temizlemek için kullanılmıştır (Holzner ve ark., 2024).

4. MALVA NEGLECTA'NIN TÜRKİYE'DEKİ KULLANIMLARI

4.1. Gıda olarak kullanımları

Türkiye'de geleneksel gıda ve tıbbi olarak en yaygın kullanılan türler arasında *Malva neglecta* yer almaktadır. Bitki kalsiyum, fosfor, demir, bakır gibi elementler, B, C vitaminleri, malik asit, sitrik asit, tartarik asit, oksalik asit gibi bileşikler ve karbonhidratlarca zengin olup, protein açısından zengin

olmasından dolayı özellikle ilkbaharın erken dönemlerinde toplanan yaprak ve taze sürgünleri Anadolu'nun birçok yerinde sebze olarak pişirilerek tüketilmektedir. (Ceylan & Yücel, 2015; Güneş & Özhatay, 2011; Üstüner, 2022). Bunun yanında bu bitki börek iç malzemesi (Şekil3) ve yeşil yaprakları taze olarak, salatalarda ve sarmalarda kullanılır (Kaytanlıoğlu & Fakir, 2024).

Şekil 3. *Malva neglecta* bitkisinin börek yapımında kullanımı



Kaynak: (Demir & Ayaz 2022)

4.2. Tıbbi amaçlı kullanımı

Tıbbi olarak en çok kullanılan tıbbi bitkiler arasında yer almaktadır (Demir & Demir, 2022; Yeşil & Akalın, 2009). Bitki çok sayıda rahatsızlık için Anadolu'nun çeşitli yerlerinde kullanımı yaygındır. Böbrek iltihabını gidermek amacıyla içilir ve bitki su ile kaynatılarak içildiğinde vücuttaki şişkinliği gidermek amaçlı kullanılır (Yücel ve ark., 2011). Kaynatılan tohumları boğaz ağrısı ve öksürük, bağırsaklar ve kanser hastalıkları için ve düşük yapıcı olarak kullanılmaktadır (Özüdoğru ve ark., 2011). Mide ağrısı, romatizma, yara, karın ağrısı, iltihap giderici, soğuk algınlığı ve grip, idrar söktürücü, hemoroid, kısırlık, idrar yolu iltihapları, yaralar ve kesikler (Mükemre ve ark., 2015; Tuzlacı & Erol, 1999; Ezer & Arısan 2006; Karakaya ve ark., 2019), Apsenin olgunlaşmasını teşvik etmek, kısırlık, ağız ağrısı (Sezik ve ark., 2001), saç bakımı (Demirci Kayıran ve ark., 2023), karın ağrısı, kadın hastalıkları, kısırlık, adet bozuklukları, (Karakaya ve ark., 2023), astım, apselerin olgunlaşması, yara iyileşmesi ve kanser için (Tuker &

Datar 2013; Dalar ve ark., 2012), hazımsızlık gibi (Akaydın ve ark., 2013) birçok hastalık için kullanılmıştır.

5. MALVA NEGLECTA BİTKİSİNİN ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİ

Malva neglecta bitkisinin geleneksel tıpta kullanımlarına bakıldığında daha çok mikrobiyal hastalıklarda (iltihaplanmalar, öksürük, soğuk algınlığı, mide rahatsızlıkları vb.) kullanıldığı görülmektedir. Bu da bitkinin antimikrobiyal etkisinin olduğunu göstermektedir. *Malva neglecta* bitkisinin bu etkisini ortaya koymak için yapılan çalışmalarda bunu kanıtlamıştır. *Malva neglecta* yüksek konsantrasyonda alkaloidler, terpenler ve saponinlerden oluşur. Bu nedenle, bu bileşenler esas olarak analjezik, anti-piretik ve antiinflamatuvar aktivitelere atfedilir. Böylece iltihaplı bölgedeki ağrı reseptörlerinin duyarlılığını azaltarak analjezik aktivite gösterir (Hamayunvd, 2021; Dhara ve ark., 2000). Bitkilerin analjezik aktiviteleri esas olarak saponinler, terpenler, flavonoidler ve tanenler gibi ikincil metabolitlerin varlığına göre üretilir. Ayrıca, flavonoidler siklooksijenaz yolunu inhibe ettikleri için anti-inflamatuvar etkinin gösterildiği açıktır (Liang ve ark., 2001).

Malva neglecta özütünün antioksidan (Güder ve ark., 2012), anti-ülserojenik (Gülbüz ve ark., 2015) ve antibakteriyel aktiviteleri (Seyyednejad ve ark., 2010) ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada, *Malva neglecta* bitkisinin sulu özütünün tübülointerstisyel (böbreklerdeki tübülleri ve bunları çevreleyen dokuları etkileyen bir iltihaplanmadır) hasarı dozaja bağlı bir şekilde azaltma üzerinde yararlı etkilere sahip olduğu (Mirghiasi ve ark., 2015), anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir ancak destekleyici tedavi olarak kullanılması gerektiği ve bitki özütün nefrolitiazis (Saremi ve ark., 2015) gibi inflamasyon ve doku hasarıyla ilişkili diğer hastalıkları önlemede

ve tedavi etmede etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu tür etkilere sahip olan bitki özütünün kesin kimyasal bileşenleri henüz tam olarak bilinmemektedir.

Imtiaz ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada *Malva neglecta*'nın tüm çözücülerde (kloroform, su ve etanol) *Klebsiella pneumonia*, *Salmonella typhi* ve *Bacillus subtilis*'e karşı en iyi aktiviteyi gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca glukozinoller, alkaloidler, flavonoidler, ramnoz, galaktoz, galakturonik asit, glukuronik asit, fenolik asitler, tanenler ve uçucu yağlar gibi belirli fitokimyasalların varlığı antimikrobiyal etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Böylece *Malva neglecta*, çevremizde bulunan bu tür bakteri suşlarına ve ayrıca kolayca enfeksiyonlara neden olan ve özellikle yiyeceklerimizde bulunan mantar suşlarına karşı en iyi antibakteriyel aktiviteyi gösterdiği bu çalışma ile ortaya konulmuştur. Bu nedenle *Malva neglecta*, hastalıkları ve enfeksiyonları tedavi etmek için antimikrobiyal olarak kullanılabilirliği rapor edilmiştir.

Taherian ve ark. (2017) tarafından, *Malva neglecta* sulu özütünün eklem iltihabı üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan çalışmada, bitki özütünün sinoviyositlerdeki pro-inflamatuar sitokinleri azaltma üzerindeki etkilerini tespit edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada bitki özütünün hem LPS ile indüklenen THP-1 hücrelerinde hem de sinoviyositlerde TNF-  gen ekspresyonunu azalttığı sonucuna varılmıştır.

Yapılan başka bir çalışmada ise *Malva neglecta*'nın kloroform, etanol ve su özütlerinin yara enfeksiyonlarının bazı bakteriyel ve fungal kontaminantları üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Sonuçlar, bu tıbbi bitkinin kloroform, su ve etanol özütlerinin yara enfeksiyonlarının bazı bakteriyel ve fungal kontaminantları üzerinde kabul edilebilir bir etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Etanol  z tleri diğer tüm çözücülerden daha yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu yine bu

Çalışma ile saptanmıştır. Böylece antosiyaninin bakteriyostatik aktivitesi onaylanmıştır. Ayrıca bu özütlerin *Aspergillus niger*, *A. fumigatus* ve *Candida albicans* gibi farklı bakteri ve mantar ajanları üzerindeki geniş etkinlik olduğu böylece yara enfeksiyonlarında iyileşmenin teşviki için kabul edilebilir olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Zare ve ark., 2012).

Yapılan başka bir çalışmada *Malva neglecta*'nın, su ekstraktının *Basillus subtilis*, *B. megaterium* ve *Staphylococcus aureus* bakterileri üzerinde, etanol ve metanol ekstraktlarının ise *Escherichia coli*, *Pseudomonas vulgaris*, *P. aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Basillus subtilis*, *B. megaterium* ve *Staphylococcus aureus* bakterileri ve *Candida albicans* maya-mantarı üzerinde antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Keser ve ark., 2012).

Haşimi ve ark. (2017) tarafından yapılan alımda ise, *Malva neglecta*'nın etanol ztnn, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* zerinde aktivite gösterdiğini, en yüksek inhibitörü etanolik özütünde *Staphylococcus epidermidis*'e karşı grldğu rapor edilmiştir.

6. SONUÇ

Malva neglecta, Antik Roma, Mısır, Med Uygarlığı gibi eski uygarlıklardan günümüze kadar hem gıda hem de birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Ayrıca günümüzde antimikrobiyal, antioksidan, anti-inflamatuvar, anti-ülserojenik, hepatoprotektif, anti-ürolitiyazis, antikolinesteraz ve anjiyotensin gibi etkileri bilinen bu bitki birçok bilimsel araştırma için bir malzeme olmuştur. Özellikle *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Salmonella typhi*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* gibi patojen bakteri ve mantarlar üzerinde antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu birçok araştırma ile ortaya konmuştur. Tıbbi bitkilerin insan sağlığı açısından

önemlerinin anlaşılması için daha çok bilimsel çalışma yapılmalıdır. Bu bitkilerin önemli olanlarından birisi de kuşkusuz *Malva neglecta*'dır.

KAYNAKÇA

- Ahvazi, M., Khalighi-Sigaroodi, F., Charkhchiyan, M. M., Mojab, F., Mozaffarian, V. A., & Zakeri, H. (2012). Introduction of medicinal plants species with the most traditional usage in Alamut region. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 11(1), 185.
- Akaydın G, Şimşek I, Arıtuluk ZC & Yeşilada E. (2013). An ethnobotanical survey in selected towns of the Mediterranean subregion (Turkey). *Turk J. Biol.*, 37, 230- 47.
- Al-Douri, N., & Al-Essa, L. (2010). A survey of plants used in Iraqi traditional medicine. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(2).
- Al-Qura'n, S. (2009). Ethnopharmacological survey of wild medicinal plants in Showbak, Jordan. *Journal of Ethnopharmacology*, 123(1), 45-50.
- Baytop, T. (1999). *Türkiye’de Bitkilerle Tedavi*. İstanbul: Sanal Matbaası
- Beyrami-Miavagi A, Farokhi F & Asadi-Samani M. (2014). A study of the effect of prostodin and hydroalcoholic extract of *Malva neglecta* on kidney histopathology and renal factors in female rats. *Adv Environ Biol*, 8(9), 942-94.
- Bibi, T., Ahmad, M., Tareen, R. B., Tareen, N. M., Jabeen, R., Rehman, S. U., ... & Yaseen, G. (2014). Ethnobotany of medicinal plants in district Mastung of Balochistan province-Pakistan. *Journal of ethnopharmacology*, 157, 79-89.
- Bulut, G., Biçer, M., & Tuzlacı, E. (2016). The folk medicinal plants of Yüksekova (Hakkari-Turkey). *Journal of*

Faculty of Pharmacy of Istanbul University, 46(2), 115-124.

- Carvalho, A. M., & Morales, R. (2010). Persistence of wild food and wild medicinal plant knowledge in a northeastern region of Portugal. *Ethnobotany in the New Europe: People, health and wild plant resources*, 147-171.
- Ceylan, F., & Yücel, E. (2015). Düzce ve çevresinde gıda olarak tüketilen yabani bitkilerin tüketim biçimleri ve besin ögesi değerleri. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 15(3), 1-17.
- Dalar, A., Mükemre, M., Ünal, M., & Özgökçe, F. (2018). Traditional medicinal plants of Ağrı province, Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 226, 56-72.
- Dalar, A., Türker, M., & Konczak, I. (2012). Antioxidant capacity and phenolic constituents of *Malva neglecta* Wallr and *Plantago lanceolata* L from Eastern Anatolia Region of Turkey. *J Herb Med*, 2(2), 42- 51.
- Davis, PH. (1966). *Flora of Turkey and East Aegean Islands, Volume 2*. Edinburgh University Press, Edinburgh. 1966, pp 179-242.
- De Souza, G. C., Haas, A. P. S., Von Poser, G. L., Schapoval, E.
- Dei Cas, L., Pugni, F., & Fico, G. (2015). Tradition of use on medicinal species in Valfurva (Sondrio, Italy). *Journal of ethnopharmacology*, 163, 113-134.
- Demir, İ. (2020a). An Ethnobotanical study of medicinal plants used in Hizan District (Bitlis-Turkey). *Yuzuncu Yıl University Journal of Agricultural Sciences*, 30 (4), 732-741.

- Demir, İ. (2020b). A study on wild edible plants for human consumption in Hizan county of Bitlis, Turkey. *Bangladesh Journal of Plant Taxonomy*, 27(2), 377-389.
- Demir, İ., & Ayaz, N. (2022). Wild edible plants contributing to the traditional foods of Mardin (Turkey) Province. *Indian Journal of Traditional Knowledge (IJTK)*, 21(3), 569-582.
- Demir, Ü., & Demir, İ. (2022). Traditional plants used for medicinal purposes in Güroymak (Bitlis/Turkey) district. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 12(2), 609-621.
- Demirci Kayiran, S., Parlak, M., & Yilmaz Oral, D. (2023). Ethnobotany of medicinal plants used in dermatology in Türkiye: A review. *Turkish Journal of Botany*, 47(6), 408- 463.
- Dhara, AK., Suba, V., Sen, T., Pal, S., & Chaudary, AK. (2000). Preliminary studies on the anti-inflammatory and analgesic activity of the methanol fraction of the root extract of *Tragia involucrata* Linn. *J. Ethnopharmacol.*, 72, 265-268.
- E. S., & Elisabetsky, E. (2004). Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in the south of Brazil. *Journal of ethnopharmacology*, 90(1), 135-143.
- Erarslan, Z. B., & Koçyiğit, M. (2019). The important taxonomic characteristics of the family Malvaceae and the herbarium specimens in ISTE. *Turkish Journal of Bioscience and Collections*, 3(1), 1-7.
- Ezer, N, Arısan, O.M. (2006). Folk medicines in Merzifon (Amasya, Turkey). *Turk J Bot.*, 30,223-30.
- Farooq, S., Barki, A., Yousaf Khan, M., & Fazal, H. (2012). Ethnobotanical studies of the flora of tehsil Birmal in

- South Waziristan Agency, Pakistan. *Pakistan journal of weed science research*, 18(3).
- Guarrera, P.M., Salerno, G., & Caneva, G. (2005). Folk phytotherapeutical plants from Maratea area (Basilicata, Italy). *Journal of Ethnopharmacology*, 99(3), 367-378.
- Güder, A., & Korkmaz, H. (2012). Evaluation of in-vitro antioxidant properties of hydroalcoholic solution extracts *Urtica dioica* L., *Malva neglecta* Wallr. and their mixture. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 11(3), 913-23.
- Gül, A., Özçelik, H., & Uzun, Ö. (2014). Isparta yöresindeki bazı doğal yer örtücü bitkilerin adaptasyon ve özellikleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilim. Enstitüsü Dergisi*, 16, 133-145.
- Güneş, F., & Özhatay, N. (2011). An ethnobotanical study from kars eastern turkey. *Biological Diversity and Conservation*, 4(1), 30-41.
- Gürbüz, I, Özkan, AM., Yeşilada, E., & Kutsal, O. (2005). Anti-ulcerogenic activity of some plants used in folk medicine of Pinarbasi (Kayseri, Turkey). *Journal of ethnopharmacology*, 101(1), 313-8.
- Hamayun, R., Iqbal, M.S., & Qadir, M.I. (2021). Assessment of analgesic, anti-inflammatory and anti-pyretic activities of *Malva neglecta* Wallr. in animal model. *Bangladesh Journal of Botany*, 50(3), 577-583.
- Hasimi, N., Ertaş, A., Oral, E.V., Alkan, H., Boğa, M., Yılmaz, M. A., ... & Kolak, U. (2017). Chemical profile of *Malva neglecta* and *Malvella sherardiana* by LC-MS/MS, GC/MS and their anticholinesterase, antimicrobial and antioxidant properties with aflatoxin-contents. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(3), 471-484.

- Heywood, V.H. (1978). *Flowering Plants of the World*. London: Oxford University Press. ISBN 9780192176745
- Holzner, L.A., Hamburger, M., Dal Cero, M., Maeschli, A., Vogl, C. R., Meier, B., ... & Schlittenlacher, T. (2024). Farmers' knowledge in the Swiss canton Valais: cultural heritage with future significance for European veterinary medicine?. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 20(1), 73.
- Hutchinson, J. (1973). *The Families of Flowering Plants (Angiospermae) Dicotyledones*. Oxford: Oxford University
- Imtiaz, B., Waheed, A., Rehman, A., Ullah, H., Iqbal, H., Wahab, A., ... & Ahmad, I. (2012). Antimicrobial activity of malva neglecta and nasturtium microphyllum. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, 3(5).
- Jalali, M., Abedi, M., Memariani, F., & Ghorbani, A. (2024). Ethnobotanical study of wild edible plants in the mountainous regions of Semnan Province, Iran. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 20(1), 93.
- Jan, M., Khare, R. K., & Mir, T. A. (2021). Medicinal plants used during pregnancy and childbirth in Baramulla District of Jammu and Kashmir, India. *Ethnobotany Research and Applications*, 22, 1-19.
- Kaliszewska, I., & Kołodziejska-Degórska, I. (2015). The social context of wild leafy vegetables uses in Shiri, Daghestan. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 11, 1-14.
- Kara, A., Algur, Ö.F., & Köseoğlu, M.Ş. (2015). Bazı şifalı bitkilerin helicobacter pylori üzerindeki antimikrobiyal aktiviteleri. *Cumhuriyet Science Journal*, 32(2), 130-140.

- Karakaya, S., Kımışoğlu, Z., İncekara, Ü., Aksakal, Ö., Sümbüllü, Y. Z., & Polat, A. (2023). An ethnobotanical study on plants used in the treatment of gynecological diseases in some provinces of the eastern anatolia region. *Sakarya University Journal of Science*, 27(4), 834-843.
- Karakaya, S., Polat, A., Aksakal, Ö., Sümbüllü, Y. Z., & İncekara, Ü. (2019). An ethnobotanical investigation on medicinal plants in South of Erzurum (Turkey). *Ethnobot. Res. Appl*, 18(13), 1-18.
- Kaytanlıoğlu, E. H. T., Koca, A., & Fakir, H. (2024). Some Edible Wild Herbs in Isparta Region. *Bartın Orman Fakóltesi Dergisi*, 26(1), 137-147.
- Keser, F., Karatepe, M., Keser, S., Tekin, S., Türkoğlu, İ., Kaygili, O., ... & Kırbag, S. (2022). *Malva neglecta* Wallr.(Ebegümeçi)'nın In vitro Biyoaktif ve Fitokimyasal Özellikleri. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 10(4), 1654-1663.
- Khan, A. H., Adil, M., Aziz, M. A., Söukand, R., & Pieroni, A. (2023). Traditional foraging for ecological transition? Wild food ethnobotany among three ethnic groups in the highlands of the eastern Hindukush, North Pakistan. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 19(1), 9.
- Kültür, Ş., Altınbaşak, O., Anıl, S., & Melikoğlu, G. (2018). Türkiye’de mide ülserinde kullanılan tıbbi bitkiler. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 22(1), 1-14.
- Liang, Y.C., Tsai, S. H., Tsai, D. C., Lin-Shiau, S. Y., & Lin, J. K. (2001). Suppression of inducible cyclooxygenase and nitric oxide synthase through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-γ by flavonoids in mouse macrophages. *FEBS letters*, 496(1), 12-18.

- Mercy, N. A., Monah, N. L., & Mathias, M.A. (2016). Survey of wild vegetables in the Lebialem highlands of South Western Cameroon. *Journal of Plant Sciences*, 4(6), 172-184.
- Mirghiasi SM, Akhzari M, Vassaf M, Akbari A, Baghi SMM. (2015). The Effect of *Malva neglecta* on the Reduction of Inflammatory Agents in Patients with Osteoarthritis. *Molecular Biology*, Open Access.
- Mükemre, M., Behçet, L., & Çakılıcıoğlu, U. (2015). Ethnobotanical study on medicinal plants in villages of Çatak (Van-Turkey). *Journal of ethnopharmacology*, 166, 361-374.
- Özüdoğru, B., Akaydın, G., Erik, S., & Yeşilada, E. (2011). Inferences from an ethnobotanical field expedition in the selected locations of Sivas and Yozgat provinces (Turkey). *Journal of ethnopharmacology*, 137(1), 85-98.
- Pawera, L., Łuczaj, Ł., Pieroni, A., & Polesny, Z. (2017). Traditional plant knowledge in the white carpathians: ethnobotany of wild food plants and crop wild relatives in the Czech Republic. *Human Ecology*, 45, 655-671.
- POWO,(2025). <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:561795-1>. (Erişim tarihi: Nisan,2025).
- Rehman, K., Khan, M. A., Ullah, Z., & Chaudhary, H. J. (2015). An ethno botanical perspective of traditional medicinal plants from the Khattak tribe of Chonthra Karak, Pakistan. *Journal of ethnopharmacology*, 165, 251-259.
- Rouhi, H. & Ganji, F. (2007). Effect of *Althaea officinalis* on cough associated with ace inhibitors. *Pakistan Journal of Nutrition*, 6(3), 256-258

- Saremi, J., Kargar-Jahromi, H., & Pourahmadi, M. (2015). Effect of *Malva neglecta* Wallr on Ethylene Glycol Induced Kidney Stones. *Urology journal*. 12(6):2387-90.
- Seyyednejad, SM., Koochak, H., Darabpour, E., & Motamedi, H.A. (2010). Survey on *Hibiscus rosa—sinensis*, *Alcea rosea* L. and *Malva neglecta* Wallr as antibacterial agents. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 3(5),351-5.
- Sezik, E., Yeşilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., & Tanaka, T. (2001). Traditional medicine in Turkey. X. Folk medicine in Central Anatolia. *J Ethnopharmacol*, 75,95- 115.
- Taherian, R., Taherian, M., Maghsoudi, H., & Haj-alahyari, S. (2017). The effect of aqueous extract of *Malva neglecta* on expression of inflammatory biomarkers involved in pain in synoviocytes and THP-1 cells as a model of monocyte/macrophage and human cartilage cells in osteoarthritis. *Journal of Cellular & Molecular Anesthesia*, 2(4).
- Tuker, M., & Datar, A. (2013). In vitro antioxidant and enzyme inhibitory properties and phenolic composition of *M. neglecta* Wallr (Malvaceae) fruit: A traditional medicinal fruit from Eastern Anatolia. *Industrial Crops and Products*, 51,376-380.
- Tuzlacı, E., & Erol, MK. (1997). Turkish folk medicinal plants.nPart II: Eğirdir (Isparta). *Fitoterapia*, 70,593-610.
- Ullah, S., Badshah, L., Hussain, W., Hussain, I., & Ali, A. (2023). Quantitative ethnobotanical appraisal of plants used by inhabitants of Jelar Valley, Dir Upper, Northern Pakistan. *Ethnobotany Research and Applications*, 25, 1-21.

- USDA N. (2013). The plants database (<http://plants.usda.gov>). National Plant Data Team, Greensboro. North Carolina.27401-24901.
- Üstüner, T. (2022). Kahramanmaraş ilinde gıda olarak tüketilen bitki türlerinin ve kullanım amaçlarının belirlenmesi. *Turkish Journal of Weed Science*, 25(1), 54-68.
- Yeşil, Y., & Akalın, E. (2009). Folk medicinal plants in Kürecik area (Akçadağ/Malatya Turkey). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(3), 207-220.
- Yücel, E., Tapırdamaz, A., Şengün, İ.Y., Yılmaz, G., & Ak, A. (2011). Kisecik Kasabası Karaman ve çevresinde bulunan bazı yabani bitkilerin kullanım biçimleri ve besin ögesi içeriklerinin belirlenmesi. *Biological Diversity and Conservation*, 4(3), 71-82.
- Zare, P., Mahmoudi, R., Shadfar, S., Ehsani, A., Afrazeh, Y., Saeedan, A., ... & Pourmand, B.S. (2012). Efficacy of chloroform, ethanol and water extracts of medicinal plants, *Malva sylvestris* and *Malva neglecta* on some bacterial and fungal contaminants of wound infections. *J Med Plants Res*, 6(29), 4550-4552.

ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK TESTLERİ

Hatice DANAHALİLOĞLU¹

Tuba TEKELİ²

1. GİRİŞ

Antibiyotiklerin yaygın, bilinçsiz, düzensiz ve rastgele kullanımının artması sonucunda bulaşıcı hastalık ve enfeksiyonlara neden olan birçok mikroorganizma türünün antibiyotiklere karşı direnç geliştirdiği bilinmektedir. Ortaya çıkan bu antimikrobiyal direnç şu anda mevcut olan birçok ilacı etkisiz hale getirmiştir (Vaou vb., 2021). Günümüzde, birçok birinci nesil antibiyotik neredeyse etkisiz hale gelmiştir (Baym, Stone & Kishony, 2016). Antimikrobiyal direncin patlaması, yeni geliştirilen antimikrobiyal ilaçların kısıtlılığıyla birlikte, hem insan hem de hayvan sağlığı için büyük bir tehdit oluşturmaktadır (Li vb., 2017). Tedavi edici mevcut antibiyotiklere karşı mikroorganizmaların geliştirdiği direncin artması, farklı kaynaklardan antimikrobiyal aktivite gösteren yeni maddeler aramayı gerekli kılmıştır (Singh vb., 2011; Ceylan vb., 2017).

Antik çağlardan beri bitkiler geleneksel tıpta hem koruyucu hem de tedavi edici vazgeçilmez kaynaklar olmuştur (Kalayou vb., 2012). Mikrobiyal rahatsızlıklar ve enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotik ve antioksidan

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Altınözü Tarım Bilimleri MYO, Kimya ve Kimya İşleme Teknolojileri Bölümü, hkara@mku.edu.tr, ORCID: 0000-0002-5060-1275.

² Öğretim Gör. Dr., Adıyaman Üniversitesi Teknik Bilimler MYO, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, ttekeli@adiyaman.edu.tr, ORCID: 0009-0008-6429-8455.

potansiyelleri nedeniyle bitki ekstraktları yüzyıllardır kullanılmaktadır (Nadeem vb., 2021). Son zamanlarda, bitkiler, bitki ekstraktları, uçucu yağlar, sekonder metabolitler veya yeni sentezlenmiş maddelerin antimikrobiyal etkinlik araştırmaları artmıştır (Balouiri, Sadiki & Ibnsouda, 2016). Bu maddelerin *in vitro* antimikrobiyal aktivitesini belirlemek için farklı yöntemler kullanılmaktadır. Her bir yöntemin kendine özgü bazı avantajları ve sınırlamaları vardır (Mayrhofer vb., 2008). Ancak, yöntemlerin standartlaştırılmaması sebebiyle farklı yöntemlerle elde edilen sonuçları birbiriyle kıyaslamak zordur (Bankier vb., 2018). Antimikrobiyal duyarlılık testleri, bilimsel çalışmaların birçok alanında önemli yeri olan bir tekniktir. Patoloji alanında, mikrobiyal suşların antimikrobiyallere karşı direncini belirlemek için kullanılır. Etnofarmakoloji araştırmalarında ise, yeni geliştirilen antimikrobiyal maddelerin, özellikle tıbbi açıdan önemli mikroorganizmalar üzerindeki etkinliğini değerlendirmek için uygulanır. Bu test, yeni ilaçların geliştirilmesinde ilk adımdır. Araştırmacılar tarafından kullanılan farklı antimikrobiyal duyarlılık testi yöntemleri bulunmaktadır ve bu yöntemler, elde edilen sonuçlarda farklılıklara yol açabilir (Ncube, Afolayan & Okoh, 2008)

Yöntemler başlıca;

1. Seyreltme yöntemi
2. Difüzyon yöntemidir.

1.1. Seyreltme Yöntemi

Seyreltme yöntemi, bir maddenin herhangi bir mikroorganizmanın üremesini engellemek veya mikroorganizmayı öldürmek için gerekli olan minimum konsantrasyonunu (MİK) belirlemek için uygulanır. MİK belirlemek için başlıca iki yöntem kullanılır. Agar seyreltme ve Broth seyreltme yöntemleri yaygın olarak kullanılan, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) ve Avrupa

Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) gibi uluslararası kuruluşlar tarafından standardize edilmiş güvenilir yöntemler olarak kabul edilmektedir (Hossain, 2024). Seyreltme yöntemleri sıvı veya katı ortamlarda gerçekleştirilebilir. Buna göre Agar seyreltme ve Broth seyreltme olarak ikiye ayrılır. Bu yöntemlerin temelini, ortama farklı konsantrasyonlarda antimikrobiyal madde eklenmesinin ardından standart sayıda mikrobiyal hücrenin uygulanması oluşturur (Othman vb., 2011). Her iki yöntemde de antimikrobiyal maddenin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK değeri) belirlenir. Hem agar hem de broth seyreltme yöntemleri, MİK tayini yoluyla kantitatif veriler sağlayarak disk difüzyon yöntemine göre daha anlamlı sonuçlara ulaşmayı kolaylaştırır (Hossain, 2024).

Yöntemin iyi çalıştığından emin olmak ve bitki özütünün veya izole edilmiş bileşiğin aktivitesini karşılaştırmak için standart bir antibiyotik pozitif kontrol olarak kullanılır. Pozitif kontrol, aktivitesi incelenen madde ile aynı konsantrasyonda test edilmelidir. Negatif kontrol olarak da, mikroorganizmalar üzerindeki herhangi bir aktivitenin çözücü tarafından oluşturulmadığından emin olmak için, ekstraktı veya analizi yapılacak bileşiği çözmek için kullanılan çözücünün test edilmesi gerekir (Eloff, 2019).

1.1.1. Agar Seyreltme Yöntemi

Agar seyreltme yöntemi, doğruluğu ve tutarlılığından dolayı antimikrobiyal duyarlılık testleri için altın standart olarak kabul edilir (Hossain, 2024). Agar seyreltme yöntemi, bir antimikrobiyal ajanın geometrik olarak artan konsantrasyonlarda agar ortamına dahil edilmesi, ardından plakanın agar yüzeyine bir bakterinin uygulanmasından ibarettir (Varela vb., 2008). Bu yöntem, aynı plaka üzerinde birden fazla organizmanın aynı anda test edilebilmesi bakımından avantaj sağlar (Govekar, & Sonal, 2022). Bu yöntemde, ilk olarak antimikrobiyal maddenin

stok çözeltisi hazırlanır ve her seferinde ½ oranında seyreltme yapılarak bir seri çözelti hazırlanır. Bu çözeltiler 50 °C'ye soğutulmuş agar ile birlikte petrilere dökülür. Belirli sayıda bakteri hücresi içeren çözeltiler, farklı derişimlerde antimikrobiyal madde içeren agar besiyeri tabakalarına uygulanarak inkübasyona bırakılır (Wiegand, Hilpert & Hancock, 2008; Abbasoglu, 1996). Çoğunlukla Muller-Hinton besiyeri kullanılmasına rağmen nutrient agar da kullanılmaktadır (Ncube, Afolayan, & Okoh, 2008). İnkübasyondan sonra, plakalarda bakteri kolonilerinin varlığı organizmanın büyümesini gösterir. Büyümenin gözlenmediği en küçük madde derişimi mg/L veya µg/L ile ifade edilen MİK değeri olarak kabul edilir (Wiegand, Hilpert, & Hancock, 2008; Abbasoglu, 1996; Magréault, 2022). MİK değeri bir antibiyotiğin veya antimikrobiyal maddenin bir bakteriye karşı inhibe edici etkisinin bir göstergesidir. Bir mikroorganizmayı inhibe etmek için gerek duyulan konsantrasyonu ifade eden MİK değeri ne kadar küçükse maddenin antimikrobiyal etkinliği o kadar yüksektir (Akbulut, Kara, & Özcan, 2020).

1.1.2. Broth Seyreltme Yöntemi

Broth seyreltme yöntemi, reaksiyon karışımının hacmine bağlı olarak ikiye ayrılır:

1. Broth makroseyreltme

2. Broth mikroseyreltme

Broth makroseyreltme daha büyük hacimli bir dizi tüpte yapılırken, broth mikroseyreltme daha küçük hacimli bir mikrotitre plakasının kuyucuklarında yapılır. Tüpler veya kuyucuklar farklı derişimlerde antimikrobiyal madde içeren sıvı ortamlarla doldurulur (Hossain, 2024). Her iki yöntemde de Muller Hinton Broth besiyeri kullanılır (Abbasoglu, 1996).

1.1.2.1. Broth Makroseyreltme Yöntemi

Antimikrobiyal duyarlılık testinin en eski yöntemlerinden biri tüp seyreltme yöntemi olarak da bilinen broth makroseyreltme yöntemidir (Jorgensen, & Ferraro, 1998). Makroseyreltme testleri, yaklaşık 1,0 ml besiyeri hacmi kullanılarak standart test tüplerinde gerçekleştirilir (Jindal & Goswami, 2020). Broth makroseyreltme yöntemi, antimikrobiyal maddenin sıvı bir besin ortamında seri olarak seyreltildiği tüplerde gerçekleştirilir. Her tüpe, bilinen bir konsantrasyonda test çözeltisi ve mikroorganizma eklenir ve inkübe edilir. İnkübasyondan sonra, bulanıklığın olmadığı en düşük konsantrasyon, minimum inhibitör konsantrasyon olarak kabul edilir. Agar seyreltme yöntemine göre iki avantajı vardır: yöntem, minimum bakterisidal sayımı için kullanılabilir ve agar seyreltme yönteminde olan katılaşma riski bu yöntemde bulunmaz (Govekar & Sonal, 2022).

Makroseyreltme yönteminin mikro seyreltme yöntemine göre;

İşlemin manuel olarak yapılması ve sıkıcı olması,
Çözeltilerin hazırlanmasında hata riskinin daha fazla olması,

Büyük miktarlarda reaktif ve alan gerektirmesi

gibi dezavantajları bulunmaktadır (Balouiri, Sadiki, & Ibnsouda, 2016).

1.1.2.2. Broth Mikroseyreltme Yöntemi

Broth mikroseyreltme testleri broth makroseyreltme testlerine benzer; ancak antimikrobiyal madde de dahil olmak üzere daha az miktarda reaktif ve işlemi gerçekleştirecek alan gerektirirler (Espinell-Ingroff vb., 1991). Mikroseyreltme testleri, toplam 50-100 mikrolitre besiyeri çözeltisi kullanılarak mikrotitre formatında gerçekleştirilir (Jindal & Goswami, 2020). Bu

yöntem çok çeşitli mikroorganizma için kullanılabilmesi, ekonomik olması ve tekrarlanabilir sonuçlar elde edilebilmesi açısından avantaj sağlamaktadır (Ncube, Afolayan, & Okoh, 2008).

96 kuyucuklu steril mikrotitrasyon plakalarının bütün kuyucuklarına 100 µL Nutrient Broth besiyeri eklendikten sonra plakaların ilk kuyucuklarına analiz edilecek maddelerin stok çözeltilerinden 100 µL ilave edilir. İlk kuyucuktaki maddelerden 100'er µL alınarak 8. kuyucuğa kadar ½ seyreltme yapılır ve ardından her kuyucuğa standart sayıda bakteri içeren kültürden ilave edilir. 37 °C'de 24 saat inkübasyona bırakılır. Büyümenin varlığı, inkübasyondan önce ve sonra her kuyucuğun optik yoğunluğunun karşılaştırılmasıyla değerlendirilir (Taye vb., 2011).

Bu testin avantajları arasında, testin minyatürleştirilmesi sonucu reaktif ve alan ekonomisi, aynı antibiyotik seyreltme serisinden çok sayıda plakanın hazırlanabilmesi nedeniyle sonuçların tekrarlanabilirliği, gerektiğinde plakaların önceden hazırlanabilmesi, bir kantitatif sonucun elde edilmesi ve mikroparka üreticilerinden temin edilebilen bilgisayarlı raporlama sistemlerinin kullanılabilmesi ile sonuçlar kolaylıkla değerlendirilebilir. Ayrıca, bir mikroseyreltme plakasının bazı kuyucuklarına biyokimyasal substratlar ekleyerek bakterileri tanımlamak da mümkündür, böylece tek bir plakada eş zamanlı tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılığın belirlenmesine olanak sağlanır (Jorgensen & Ferraro, 1998).

1.2. Difüzyon Yöntemleri

Agar difüzyon teknikleri, bazı sınırlamaları olmasına rağmen antimikrobiyal aktivite belirlemek için yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Bu yöntemlerin temeli, antimikrobiyal maddelerin kağıt disklerden veya kuyulardan agar ortamına yayılarak agar yüzeyine uygulanan test mikroorganizmasının

büyümesini engellemesidir (Hossain, 2024). Bu yöntemlerde agar ortamına yayılan antimikrobiyal maddenin miktarını ölçmek mümkün olmadığından MİK değeri belirlenemez ve bu sebeple bu yöntemler genellikle ön tarama için kullanılan nitel yöntemlerdir. Bununla birlikte, bazı mikroorganizmalar ve antibiyotiklerin inhibisyon çaplarını hazır bazı algoritmalarla karşılaştırarak yaklaşık bir MİK değeri hesaplanabilir (Balouiri, Sadiki & Ibensouda, 2016).

Agar sulu bir preparat olduğundan, polar olmayan bileşikler polar bileşikler kadar ortama iyi yayılmayacaktır. Agar difüzyon yönteminin polaritesi bilinen tek bir bileşik ile uygulanması daha doğru sonuçlar verebilir. Böyle bir durumda bile pozitif kontrolün polaritesi bileşiğin polaritesinden çok farklıysa karşılaştırmalar geçerli olmayabilir. Bitki ekstraktları genellikle farklı polaritelere sahip birkaç antimikrobiyal bileşik içerdiğinden, agar difüzyon yöntemi bu maddelerin antimikrobiyal aktivitelerini belirlemek için uygun değildir.

Bu yöntemlerde, gerekli besiyerini içeren sıvı haldeki sıcak agar, test mikroorganizması ile aşılır ve ardından steril bir petri kabına dökülerek katılaşması sağlanır. Daha sonra agara bir delik açılır ve bu delik test edilecek çözelti ile doldurulur. Alternatif olarak, test çözeltisini içeren disk şeklinde bir filtre kağıdı (genellikle 6 mm çapında) agarın üzerine yerleştirilir (Eloff, 2019).

Disk difüzyon yönteminde belirlenen yüksek aktivite, mikrodilüsyon yöntemindeki düşük MİK değerleriyle korelasyon göstermemesine rağmen bazı araştırmalarda agar difüzyon yöntemiyle elde edilen MİK değerleri verilmektedir (Ncube, Afolayan & Okoh, 2008).

1.2.1. Disk Difüzyon Yöntemi

Genellikle 6 mm çapındaki steril kağıt diskler kullanılır. Diskler piyasada bulunabildiği gibi laboratuvarlarda da

hazırlanabilir. Whatman No 1 veya No 2 süzgeç kağıtlarından ortalama 6 mm çaplı diskler zımba ile kesilerek hazırlanır (Abbasoglu, 1996). Petri kaplarına dökülen agar üzerine bakteri yayıldıktan sonra istenilen konsantrasyondaki analiz edilecek antimikrobiyol madde disklerle emdirilir ve diskler agar yüzeyine yerleştirilir. Diskler, plakaların bakteri ile aşılmasından itibaren 15 dakika içinde agar yüzeyine uygulanmalıdır. Zon çaplarının güvenilir bir şekilde ölçülebilmesi için bir plakaya uygulanacak disk sayısı petri kabının boyutuna göre belirlenir. Disk sayısı, bölgelerin üst üste binmesinden kaçınılacak şekilde sınırlandırılmalıdır. 90 mm'lik bir petri kabına en fazla altı disk ve 150 mm'lik bir petri kabına en fazla 12 disk yerleştirilebilir (Matuschek, Brown & Kahlmeter, 2014).

Test sırasında, petri kaplarının arka yüzeylerine disklerin konumları işaretlenir. İnce uçlu bir pens kullanılarak, diskler petri kabının kenarından yaklaşık 15 mm ve birbirlerinden 25-30 mm mesafede olacak şekilde dikkatlice yerleştirilir (Abbasoglu, 1996). Bu şekilde hazırlanan petri kapları 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılır (Oskay vb., 2007). İnkübasyon sırasında, test edilen antimikrobiyal madde diskten agar ortamına yayılır ve diskin etrafında diskten uzaklaştıkça logaritmik olarak azalan dairesel bir konsantrasyon gradyanı oluşturur. Böylelikle, test edilen örnek diskten difüze oldukça, diskin etrafındaki alan hariç agar üzerinde bakteriler görünür bir büyüme alanı oluşturur. Disk etrafındaki belirli bölgelerde (zonlarda), yayılan moleküllerin bakteri üremesini engelleme özelliğine sahip olması nedeniyle bakteri büyümesi gözlenmez (Othman vb., 2011). İnkübasyon tamamlandıktan sonra, disklerin etrafında oluşan inhibisyon zonları ölçülerek mm cinsinden kaydedilir. Elde edilen ölçümler, standart değerlerle karşılaştırılarak mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılığı veya maddelerin etkinliği değerlendirilir. Buna göre mikroorganizmalar duyarlı,

orta derecede duyarlı veya dirençli olarak sınıflandırılırken, test edilen maddeler etkili, orta derecede etkili veya etkisiz olarak belirlenir (Abbasoglu, 1996).

Analiz edilen maddelerin inhibisyon çapları standart antibiyotiklerin inhibisyon çapları ile karşılaştırılarak sonuçlar değerlendirilir (Leite vb., 2006). Bir inhibisyon bölgesinin oluşmaması, her zaman için bileşiğin antimikrobiyal etkinliğinin olmaması anlamına gelmez. Örneğin düşük polariteli bileşikler kültür ortamına daha yavaş yayılacağından daha düşük etkinlik gözlemlenebilir. Suda çok az çözünen veya hiç çözünmeyen doğal antimikrobiyal bileşiklerin hidrofobik yapıları agar ortamında düzgün difüzyonu engelleyeceği için bu tür bileşikler için difüzyon testi uygun olmayabilir (Klančnik vb., 2010).

Zon büyüklüğünü etkileyen başlıca faktörler organizmanın duyarlılığı, kullanılan antimikrobiyal madde miktarı, antimikrobiyal maddenin yayılma hızı, bakterinin büyüme hızı ve disk çapıdır (Christofilogiannis, 2001)).

1.2.2. Kuyu Difüzyon Yöntemi

Bu yöntemde de disk difüzyon yönteminde olduğu gibi ilk olarak bakterinin tüm agar yüzeyine yayılmasıyla aşılama yapılır. Daha sonra, steril bir mantar delici veya paslanmaz çelik bir uçla 5 ila 8 mm çapında bir delik delinir ve kuyuya istenen konsantrasyonda 20–100 μ L arasında bir hacimde antimikrobiyal madde çözeltisi ilave edilir. Daha sonra, agar plakaları test mikroorganizmasına bağlı olarak uygun koşullar altında inkübe edilir. Antimikrobiyal madde agar ortamına yayılır ve test edilen mikrobiyal suşun büyümesini engeller (Balouiri, Sadiki & Ibensouda, 2016; Tarannum 2023).

Antimikrobiyal duyarlılık testleri, mikroorganizmalara karşı etkili tedavi olanaklarını belirleme sürecinde merkezi bir öneme sahiptir. Bu testlerin sonuçları, antibiyotiklerin etkinliğini, bakteriyel direnç mekanizmalarını ve tedavi

protokollerinin gerekli düzenlemelerini anlamak için kritik bilgiler sunar. Gelişen direnç sorunları, bu testlerin yalnızca tanı koyma aşamasında değil, aynı zamanda tedavi sonrasında da sürekli bir güncellemeye ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, antimikrobiyal testlerin sonuçları, hekimlerin klinik karar verme süreçlerinde temel bir unsur olarak hizmet eder.

2. SONUÇ

Antimikrobiyal duyarlılık testlerinin sağladığı veri yelpazesi, halk sağlığı politikalarına ve mikroorganizma yönetimine doğrudan etki eder. Test sonuçlarının analizi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilmesine, yeni tedavi stratejilerinin oluşturulmasına ve antimikrobiyal ilaçların akılcı kullanımına katkı sağlar. Sağlık kuruluşlarının bu verileri doğru bir şekilde değerlendirebilmesi, hem bireysel hasta yönetimini hem de toplum sağlığını koruma çabalarını artıracak bir temel oluşturur. Testlerin standartlaşması ve sonuçların erişilebilirliğinin artırılması ise, direnç gelişimini azaltma hedefleri doğrultusunda büyük önem taşır.

Sonuç itibarıyla, antimikrobiyal duyarlılık testleri, bakteriyel enfeksiyonların doğru bir şekilde tanınmasını ve etkin bir şekilde tedavi edilmesini sağlarken, aynı zamanda antibiyotik direncinin izlenmesi ve yönetilmesi için de vazgeçilmez bir araçtır. Tıbbi uygulamalardaki bu testlerin, tıbbi eğitim ve araştırma alanlarında daha fazla ilgi görmesi gerekliliği, gelecekte daha etkili tedavi yöntemleri ve halk sağlığı stratejileri geliştirilmesine zemin hazırlayacaktır. Hekimler, laboratuvar teknisyenleri ve sağlık politika yapımcıları arasında iyi bir işbirliği, bu testlerin sağladığı faydaların en üst düzeye çıkarılmasında ve enfeksiyon hastalıklarının yönetiminde belirleyici bir rol oynayacaktır.

KAYNAKLAR

- Abbasoglu, U. (1996). Antimikrobiyal aktivite araştırma yöntemleri. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22, 111-118.
- Akbulut, A., Kara, Ş. M., & Özcan, A. (2020). Siyah, yeşil ve beyaz çayların kalite kriterleri, mineral içerikleri, antioksidan ve antimikrobiyal aktivite yönünden karşılaştırılması. *Akademik Ziraat Dergisi*, 9(2), 279-288.
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibnsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2), 71-79.
- Bankier, C., Cheong, Y., Mahalingam, S., Edirisinghe, M., Ren, G., Cloutman-Green, E., & Ciric, L. (2018). A comparison of methods to assess the antimicrobial activity of nanoparticle combinations on bacterial cells. *PLoS One*, 13(2), e0192093.
- Baym, M., Stone, L. K., & Kishony, R. (2016). Multidrug evolutionary strategies to reverse antibiotic resistance. *Science*, 351(6268), aad3292.
- Ceylan, Ş., Saral, Ö., Özcan, M., & Harşıt, B. (2017). Yaban mersininin (*Vaccinium myrtillus* L.) farklı çözücü ekstraktlarındaki antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi. *Artvin Çoruh Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 18(1), 21-27.
- Christofilogiannis, P. (2001). Current inoculation methods in MIC determination. *Aquaculture*, 196(3-4), 297-302.
- Eloff, J. N. (2019). Avoiding pitfalls in determining antimicrobial activity of plant extracts and publishing the results. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19, 1-8.

- Espinel-Ingroff, A., Kerkering, T. M., Goldson, P. R., & Shadomy, S. (1991). Comparison study of broth macrodilution and microdilution antifungal susceptibility tests. *Journal of Clinical Microbiology*, 29(6), 1089-1094.
- Govekar, A. & Sonal, S. G. (2022). Determination of minimum inhibitory concentration by Broth dilution method-A review. *BTRA Scan*, 51(2),11-16.
- Hossain, T. J. (2024). Methods for screening and evaluation of antimicrobial activity: A review of protocols, advantages, and limitations. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 14(2), 97-115.
- Jindal, K., & Goswami, M. (2020). Sensitivity testing of antibiotics: A brief review. *Antibiotics*, 23(15), 357-68.
- Jorgensen, J. H., & Ferraro, M. J. (1998). Antimicrobial susceptibility testing: General principles and contemporary practices. *Clinical Infectious Diseases*, 26, 973-980.
- Kalayou, S., Haileselassie, M., Gebre-Egziabher, G., Tiku'e, T., Sahle, S., Taddele, H., & Ghezu, M. (2012). In-vitro antimicrobial activity screening of some ethnoveterinary medicinal plants traditionally used against mastitis, wound and gastrointestinal tract complication in Tigray Region, Ethiopia. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(7), 516-522.
- Klančnik, A., Piskernik, S., Jeršek, B., & Možina, S. S. (2010). Evaluation of diffusion and dilution methods to determine the antibacterial activity of plant extracts. *Journal of Microbiological Methods*, 81(2), 121-126.
- Leite, S. P., Vieira, J. R. C., de Medeiros, P. L., Leite, R. M. P., de Menezes Lima, V. L., Xavier, H. S., & de Oliveira

- Lima, E. (2006). Antimicrobial activity of *Indigofera suffruticosa*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 3(2), 261-265.
- Li, J., Xie, S., Ahmed, S., Wang, F., Gu, Y., Zhang, C., & Cheng, G. (2017). Antimicrobial activity and resistance: Influencing factors. *Frontiers in Pharmacology*, 8(364), 1-11.
- Magréault, S., Jauréguay, F., Carbonnelle, E., & Zahar, J. R. (2022). When and how to use MIC in clinical practice?. *Antibiotics*, 11(12), 1748.
- Matuschek, E., Brown, D. F., & Kahlmeter, G. (2014). Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(4), 255-266.
- Mayrhofer, S., Domig, K. J., Mair, C., Zitz, U., Huys, G., & Kneifel, W. (2008). Comparison of broth microdilution, Etest, and agar disk diffusion methods for antimicrobial susceptibility testing of *Lactobacillus acidophilus* group members. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(12), 3745-3748.
- Nadeem, A., Ahmed, B., Shahzad, H., Craker, L. E., & Muntean, T. (2021). *Verbascum thapsus* (mullein) versatile polarity extracts: GC-MS analysis, phytochemical profiling, anti-bacterial potential and anti-oxidant activity. *Pharmacognosy Journal*, 13(6), 1488-1497.
- Ncube, N. S., Afolayan, A. J., & Okoh, A. I. (2008). Assessment techniques of antimicrobial properties of natural compounds of plant origin: current methods and future trends. *African Journal of Biotechnology*, 7(12).

- Oskay, M., Aktaş, K., Sarı, D., & Azeri, C. (2007). *Asphodelus aestivus* (Liliaceae)'un antimikrobiyal etkisinin çukur ve disk diffüzyon yöntemiyle karşılaştırmalı olarak belirlenmesi. *Ekoloji*, 16(62), 62-65.
- Othman, M., San Loh, H., Wiart, C., Khoo, T. J., Lim, K. H., & Ting, K. N. (2011). Optimal methods for evaluating antimicrobial activities from plant extracts. *Journal of Microbiological Methods*, 84(2), 161-166.
- Singh, B., Dutt, N., Kumar, D., Singh, S., & Mahajan, R. (2011). Taxonomy, ethnobotany and antimicrobial activity of *Croton bonplandianum*, *Euphorbia hirta* and *Phyllanthus fraternus*. *Journal of Advances in Developmental Research*, 2(1), 21-29.
- Tarannum, N., Hossain, T. J., Ali, F., Das, T., Dhar, K., & Nafiz, I. H. (2023). Antioxidant, antimicrobial and emulsification properties of exopolysaccharides from lactic acid bacteria of bovine milk: Insights from biochemical and genomic analysis. *Lwt- Food Science And Technology*, 186, 115263.
- Taye, B., Giday, M., Animut, A., & Seid, J. (2011). Antibacterial activities of selected medicinal plants in traditional treatment of human wounds in Ethiopia. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1(5), 370-375.
- Vaou, N., Stavropoulou, E., Voidarou, C., Tsigalou, C., & Bezirtzoglou, E. (2021). Towards advances in medicinal plant antimicrobial activity: A review study on challenges and future perspectives. *Microorganisms*, 9(10), 2041.
- Varela, N. P., Friendship, R., Dewey, C., & Valdivieso, A. (2008). Comparison of Agar Dilution and E-test for antimicrobial susceptibility testing of *Campylobacter*

coli isolates recovered from 80 Ontario swine farms. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 72(2), 168.

Wiegand, I., Hilpert, K., & Hancock, R. E. (2008). Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nature Protocols*, 3(2), 163-175.

MİKRO YEŞİLLİKLER

Eda GÜNAY¹

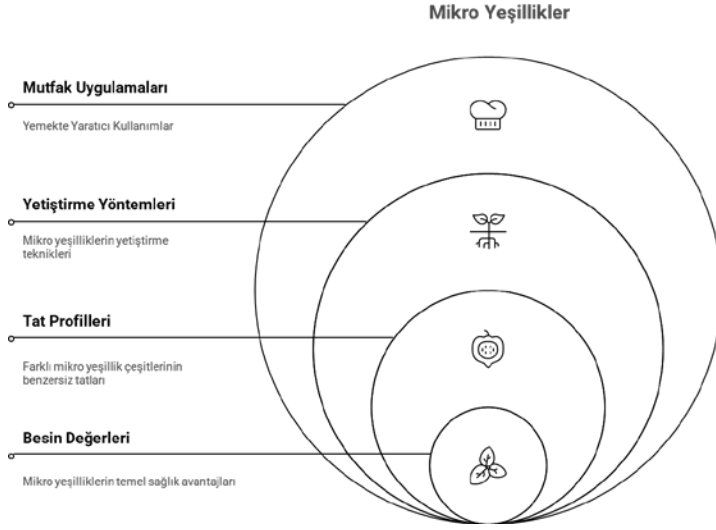
Okan ACAR²

1. GİRİŞ

Mikro yeşillikler, sebze ve tahıl olarak tüketilen bitkilerin yanı sıra yabancı otlar gibi bazı bitkilerin tohumlarının çimlenmesinden sonra ilk gerçek yapraklarının oluşumunu takiben hasat edilen yenilebilir bitki fideleridir. Kısa büyüme döngüleri ve yüksek besin içerikleri nedeniyle, iç mekân çiftçiliği için mükemmel sebzelerdir. Tat ve ürün özellikleri bakımından besin değeri yüksek, zengin aromalı bir fonksiyonel gıda ürünü özellikleri ile bir yandan kentleşmeye ve küresel iklim değişikliğine uyumu kolaylaştırmakta bir yandan da insan sağlığını destekleyen sürdürülebilir bir besin kaynağı olmaktadırlar. Öyle ki, mikro yeşillikler yüksek düzeyde fitokimyasallar, vitaminler, mineraller ve antioksidan bileşenler içermeleri nedeniyle süper besin olarak değerlendirilmektedir. Diğer yandan, çok çeşitli yemeklerde kullanılan bir mutfak spesiyalitesi haline gelmişlerdir (Ghoora ve ark., 2020). Bu bölüm mikro yeşilliklerin özellikleri, kullanım alanları, üretimi, besinsel içeriği ile sağlık üzerindeki etkileri hakkında bilgi vermek ve mikro yeşillikleri gıda güvenliği açısından değerlendirme sunmaktadır (Şekil 1).

¹ Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, eda.gunay@comu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6616-6228.

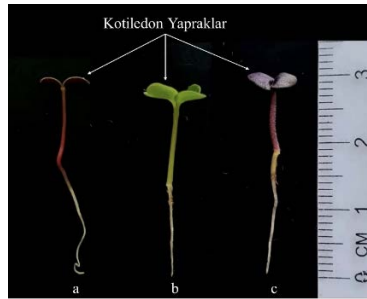
² Prof. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, oacar@comu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9818-8827.



Şekil 1. Mikro Yeşilliklerin Fonksiyonel Özellikleri ve Kullanım Alanları

2. MİKRO YEŞİLLİK NEDİR?

Mikro yeşillikler, gövde ve kotiledonlar (tohumlardaki çenek yaprakları) dahil olmak üzere ilk gerçek yaprak ile genç büyüme aşamasında tüketilen genç yenilebilir bitkilerdir. Genellikle yoğun aromaları, parlak renkleri, yüksek besin içerikleri ve yiyeceklerde estetik kullanımlarıyla öne çıkan fonksiyonel bir gıda grubudur.



Şekil 2. Semizotu (*Portulaca oleracea*) (a), roka (*Eruca vesicaria*) (b) ve reyhan (*Ocimum basilicum*) (c) mikro yeşillikleri

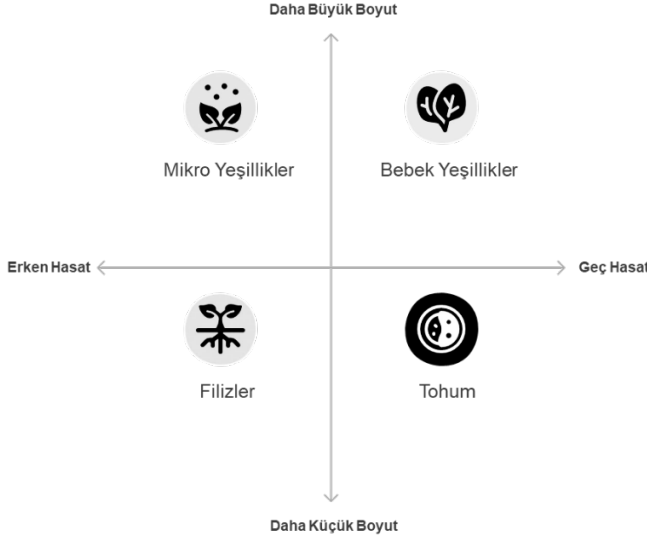
Bir mikro yeşillik üç kısımdan oluşur: gövde, kotiledon ve gerçek yaprak/yaprakları (Şekil 2) (Choe ve ark., 2018). Tohum ekiminden 7-14 gün sonra, yaklaşık 5-10 cm boylandıklarında; merkezi bir gövde, kotiledon yaprakları ve bir çift genç gerçek yapraktan oluştuklarında hasat edilirler.



Şekil 3. Bitkilerin yenilebilir aşamaları ve hasat süreleri (Tallei ve ark., 2023 düzenlenmiştir)

Filizler (sprouts), mikro yeşillikler ve bebek yeşillikler; bitkilerin farklı büyüme aşamalarında hasat edilen ürünlerdir. Her biri kendine özgü özelliklere, hasat sürelerine ve tüketim şekillerine sahiptir. Filizler bitkilerin en genç halidir ve yeni filizlenmiş tohumlardır. Genellikle yeşil renkleri oluşmamıştır. Hasat süresi 2-7 gün arasında değişir. Filizler, kökleri ve tohumları dahil olmak üzere tüm bitki tüketilebilir. Mikro yeşillikler ise filizlerden farklı olarak ilk gerçek yaprakları çıktıktan hemen sonra, kökleri olmadan hasat edilir. Hasat süreleri 7-14 gün aralığındadır (Şekil 3). Filizlere kıyasla daha büyük, bebek yeşilliklerden ise daha küçüktürler. Türkçe kaynaklarda bazen “mikro filizler”, “bebek yeşillikler” veya “mikro sebzeler” olarak adlandırılırsa da filizlerden yetiştirme şekli, ortamı, yaprak oluşumu ve tüketilen kısımları açısından ayrılırlar. Mikro yeşilliklerin kökleri haricindeki kısımları tüketilir. Bebek yeşillikler (baby greens) ise 15-40 gün arasında hasat edilir ve yaprakları daha büyük, olgunlaşmaya daha yakın bir formdadır (Şekil 3, 4). Bu farklı büyüme süreleri, ürünlerin tatları arasında da belirgin farklar yaratır. Hepsi de çok genç ve hassas bitkiler olup, salata veya garnitür olarak birçok yemekte kullanılırlar.

Yemeklere renk, doku ve ilginç tatlar katma özellikleriyle bilinirler.



Şekil 4. Yenilebilir bitki büyüme aşamaları; mikro yeşillikler, filizler ve bebek bitkilerin karşılaştırması.

Mikro yeşillikler türleri, makro ve mikro besin konsantrasyonları ve çeşitli renkleriyle görsel olarak değişiklik göstermektedir. Kısa üretim döngüleri ve yüksek besin içerikleri bu bitkileri özel bir ürün grubu olarak öne çıkarmaktadır. Bu nedenle, mikro yeşillikler genellikle yemeklerde, çorbalarda, salatalarda, sandviçlerde, garnitürlerde ve tatlılarda; renk, doku, tat ve lezzeti geliştirmek amacıyla kullanılmaktadırlar. Diğer yandan içecek, yemek ve salata olarak diyeti ve sağlığı destekleyici olarak kullanılabilir (Choe ve ark., 2018). Hasattan sonra besin içeriği ve lezzetlerini hızla kaybetme eğilimindedirler. Bu nedenle mikro yeşilleri daha uzun süre kullanmak üzere kurutularak saklanabilmektedir, ancak kurutulan mikro yeşillikler besin değerini korumak için 3 ay içinde tüketilmesi gereklidir.

Tablo 1. Yaygın Olarak Yetiştirilen Mikro Yeşillikler

Aile (Familya)	Türkçe İsmi	Latince İsmi
Alliaceae	Frenk soğanı	<i>Allium schoenoprasum</i>
Amaryllidaceae	Soğan	<i>Allium cepa</i>
	Sarımsak	<i>Allium sativum</i>
Amaranthaceae	Amaranth	<i>Amaranthus spp.</i>
	Pancar	<i>Beta vulgaris</i>
	Pazı	<i>Beta vulgaris subsp. cicla</i>
	Kereviz	<i>Apium graveolens</i>
	Ispanak	<i>Spinacia oleracea</i>
Apiaceae	Kişniş	<i>Coriandrum sativum</i>
	Rezene	<i>Foeniculum vulgare</i>
	Maydanoz	<i>Petroselinum crispum</i>
	Havuç	<i>Daucus carota</i>
	Dereotu	<i>Anethum graveolens</i>
Asteraceae	Ayçiçeği	<i>Helianthus annuus</i>
	Marul	<i>Lactuca sativa</i>
Brassicaceae	Hardal	<i>Brassica spp.</i>
	Lahana	<i>Brassica oleracea</i>
	Kırmızılahana	<i>Brassica oleracea var. capitata f. rubra</i>
	Brokoli	<i>Brassica oleracea var. italica</i>
	Turp	<i>Raphanus sativus</i>
	Roka	<i>Eruca vesicaria</i>
	Tere	<i>Lepidium sativum</i>
	Alabaş	<i>Brassica oleracea var. gongylodes</i>
	Şalgam	<i>Brassica rapa</i>
	Çin Lahanası	<i>Brassica rapa subsp. chinensis</i>
Fabaceae	Bezelye	<i>Pisum sativum</i>
	Mercimek	<i>Lens culinaris</i>
	Bakla	<i>Vicia faba</i>
Lamiaceae	Nane	<i>Mentha spp.</i>
	Fesleğen	<i>Ocimum basilicum</i>
	Chia	<i>Salvia hispanica</i>
	Melisa	<i>Melissa officinalis</i>
Poaceae	Mısır	<i>Zea mays</i>
	Buğday	<i>Triticum aestivum</i>
Portulacaceae	Semizotu	<i>Portulaca oleracea</i>

Mikro yeşillikler işlevsel bir gıda olarak kabul edilir ve yüksek konsantrasyonlarda mineral besin maddeleri ve fitokimyasallar içerir (Li ve ark., 2021). *Amaranthaceae*, *Apiaceae*, *Asteraceae*, *Brassicaceae*, *Fabaceae* ve *Lamiaceae* ailelerinden birçok bitki türü mikro yeşillik olarak üretilmektedir (Tablo 1).

3. MIKRO YEŞİLLİKLERİN ANTIOKSİDAN AKTİVİTELERİ VE SAĞLIK YARARLARI HAKKINDA YAPILAN İNCELEMELER

Mikro yeşillikler, canlı renkleri ve aromatik tatlarının yanı sıra, zengin vitamin, mineral ve biyoaktif bileşik içerikleri sayesinde “**fonksiyonel gıda**” olarak değerlendirilmektedir (Treadwell ve ark., 2010; Kou ve ark., 2014; Delian ve ark., 2015; Marchioni ve ark., 2021). Son yıllarda sağlıklı yaşam ve fonksiyonel beslenme trendlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte, mikro yeşilliklere olan ilgi giderek artmaktadır (Işık ve ark., 2022). Araştırmalar, mikro yeşilliklerin olgun bitkilerden çok daha fazla besin sağlayabildiğini ve bunları hem besin hem de lezzet açısından üstün hale getirmektedir. Ayrıca biyoaktif bileşik içerikleri zengindir; bu büyük ölçüde bitki büyümesinin erken aşamalarında meydana gelen biyolojik ve fizyolojik değişikliklerden kaynaklanır. (Gupta ve ark., 2023; Szopa ve ark., 2023; Barut Gök ve ark., 2024). Yüksek besin yoğunluğu, zengin fitokimyasal içeriği ve antioksidan kapasitesi sayesinde mikro yeşillikler, “**süper besin**” olarak sınıflandırılır. Bu süper besinler temel mineraller (Ca, Mg, Fe, Zn), vitaminler (E, C, filokinon, β -karoten), fenolik bileşikler ve karotenoidler gibi fitokimyasalları içermelerinden dolayı çeşitli diyetlere entegre edilmekte ve özellikle smoothie, toz içecek karışımları ve besin takviyesi ürünlerinde aktif bileşen olarak kullanılmaktadır (Xiao ve ark., 2012; Ghoora ve ark., 2020). Bu yönüyle mikro yeşillikler hem

geleneksel hem de modern gıda formülasyonlarında fonksiyonel bir bileşen olarak öne çıkmaktadır.

Bitkiler olgunlaştıkça besin dağılımı kökler, meyveler ve tohumlar gibi diğer kısımlara dağılır. Bu durum, çoğunlukla yapraklardan ve gövdelerden oluşan mikro yeşilliklerin neden özellikle besin açısından yoğun olduğunu açıklar. Dahası, olgunlaşmamış bitkiler daha küçük boyutları ve hızlı büyüme oranları nedeniyle olgunlarına kıyasla daha yüksek fotosentetik aktivite gösterir ve bu da besin ve biyoaktif bileşik konsantrasyonlarını daha da artırır (Bielczynski ve ark., 2017). Ekim öncesi tohum uygulamaları, tohum ekim oranı, sıcaklık, ışık ve büyüme ortamı gibi mikro çevre koşullarının tümü mikro yeşilliklerin verimini ve besin bileşimlerini etkileyebilir (Li ve ark., 2021). Araştırmalar, mikro yeşilliklerde ölçülen vitamin ve antioksidan seviyelerinin, aynı bitkilerin olgun hallerine kıyasla belirgin derecede daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Besin içerikleri türler arasında farklılık gösterse de mikro yeşillikler genellikle potasyum (K), kalsiyum (Ca), demir (Fe), magnezyum (Mg) ve çinko (Zn) gibi temel mineraller bakımından zengindir (Singh ve ark., 2021). Bu bitkilerin fitokimyasal profili ve antioksidan kapasitesi üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir. Özellikle *Brassicaceae* ailesine ait mikro yeşillikler, glukozinolatlar ve bunların türevleri gibi biyoaktif bileşenleri sayesinde fonksiyonel gıda olarak ön plana çıkmakta ve sağlık üzerinde çeşitli olumlu etkiler sunduğu bildirilmektedir (Dereje ve ark., 2023). Ek olarak *Chenopodiaceae*, *Malvaceae*, *Lamiaceae*, *Fabaceae* ve *Apiaceae* gibi farklı bitki ailelerine ait türlerden elde edilen mikro yeşilliklerin fitokimyasal içerikleri de son yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalar, mikro yeşilliklerin çeşitliliğini ve potansiyel sağlık faydalarını daha kapsamlı şekilde ortaya koymaktadır. Brassica mikro yeşillikleri askorbik asit, filokinon, karotenoidler, α -tokoferoller, glukozinolatlar ve polifenoller dahil olmak üzere yüksek oranda

sağlıklı fitokimyasallara sahiptir. C vitamini olarak bilinen askorbik asit'in 25 çeşit mikro yeşillik arasında en yüksek kırmızı lahanada olduğu belirlenmiştir (Xiao ve ark., 2012). Ayrıca, mikro yeşilliklerin besinsel içeriği üzerine yapılan araştırmalar turp ve amarant mikro yeşilliklerinin yüksek düzeyde K vitamini içerdiğini göstermiştir (Singh ve ark., 2021). Fillokinon, kanın pıhtılaşması ve kemik gelişimi için önemlidir (Choe ve ark., 2018). E vitamini ailesinin bir parçasını oluşturan α -tokoferoller, güçlü ve doğal antioksidanlardır. Bu bileşenler bazı kanser türlerine, oksidatif strese ve inflamatuvar hastalıklara karşı koruyucu etki gösterebilmektedir (Flakelar ve ark., 2017; Işık ve ark., 2022). *Brassicaceae* familyasına ait 30 mikro yeşillik üzerine yapılan başka bir araştırmada, en yüksek α -tokoferol içeriğinin kırmızı turpta olduğu rapor edilmiştir. Ek olarak fesleğen ve pazı mikro yeşilliklerinin yüksek K ve Mg kaynakları olduğu bildirilmiştir (Li ve ark., 2021). Brokoli (*Brassica oleracea* var. *italica*) mikro yeşillikleri, zengin glukorafanın içeriği ve bu bileşiğin sülforafan (SFN) formuna dönüşümü sayesinde dikkat çeken bir fonksiyonel gıdadır (Fahey ve ark., 1997; Zhang ve ark., 1992). SFN, güçlü bir izotiyosiyanat olarak antioksidan, antikanserojenik ve antienflamatuvar etkiler göstermekte; faz II detoksifikasyon enzimlerini aktive ederek toksinlere karşı koruma sağlamaktadır (Kensler ve ark., 2013). Mikro yeşil brokolideki glukorafanın düzeylerinin olgun bitkiye kıyasla 20–100 kat fazla olduğu bildirilmiştir (Baenas ve ark., 2020). *Apiaceae* familyasından olan anason, maydanoz, kimyon ve dereotu makro ve mikro mineraller, toplam klorofil, askorbik asit, karotenoidler, polifenoller ve antioksidan aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Anason en yüksek lutein içeriğine sahip bulunmuştur. Maydanoz ve dereotu ise yüksek askorbik asit içeriğine sahip olarak karakterize edilmiştir (Giordano ve ark., 2022).

Araştırmacılar, lezzet ve görünümünün yanı sıra besin içerikleri ve özellikle antioksidan içermeleriyle ilgilenmektedir. Antioksidanlar, serbest radikallerin hücrelerde oluşturduğu zararlı etkileri engelleyen bileşiklerdir. Serbest radikallerin üretimi, organizmanın bu zararlı molekülleri etkisiz hale getirme kapasitesini aştığında oksidatif stres ortaya çıkar ve antioksidanlar bu duruma karşı koruyucu bir rol oynar. (Karpinska & Foyer, 2024). Mikro yeşillikler; karotenoidler ve fenolik bileşikler gibi güçlü antioksidanların yanı sıra C, E ve K vitaminleri, Fe ve Mg gibi mineraller ile lif ve omega-3 yağ asitleri gibi değerli besin maddeleri açısından oldukça zengindir (Singh ve ark., 2025). Bu bileşenlerin yüksek konsantrasyonu, mikro yeşilliklere serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresini azaltma potansiyeli kazandırmaktadır. Özellikle fenolik bileşikler, askorbik asit ve karotenoidler gibi doğal antioksidanlar, hücresel düzeyde savunma mekanizmalarını desteklemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, brokoli mikro yeşilliklerinin içerdiği SFN'in, biyoyararlanım açısından önemini ortaya koymuştur (Bouranis ve ark., 2023; Wijaya ve ark., 2024). Benzer şekilde kırmızı pancar mikro yeşilliklerinin özellikle sitrik asit ve antioksidan aktiviteyi destekleyen flavonoidler olmak üzere organik asitler açısından zengin olduğu; siyah turp mikro yeşilliklerinin ise en yüksek DPPH antioksidan kapasitesine ve fenolik içeriğe sahip olduğu belirlenmiştir. Ayçiçeği mikro yeşilliğinde ise en yüksek Ca ve fumarik asit seviyelerine sahip bulunmuştur (Balık ve ark., 2025).

Dünya çapında üretim ve tüketimi artan mikro yeşilliklerin kaliteli ve güvenli şekilde üretilip tüketicilere sunulması önem taşımaktadır. Ancak, tüm bitkiler mikro yeşillik olarak tüketilemez. Mikro yeşillik olarak tüketilmeyen çoğu bitki patlıcangiller (*Solanaceae*) ailesine aittir. Domates (*Solanum lycopersicum*), patlıcan (*Solanum melongena*), biber (*Capsicum* spp.) ve patates (*Solanum tuberosum*) gibi bu familyaya ait olan

bitkiler, fide aşamasında yüksek oranda solanin gibi alkaloid toksinler içerir ve bu nedenle mikro yeşillik olarak tüketilmezler (Milner ve ark., 2011; Di Gioia & Santamaria, 2014.). Baklagillerden (*Fabaceae*), barbunya (*Phaseolus vulgaris*) ve soya fasulyesi (*Glycine max*) çiğ olarak toksiktir (Boschin & Arnoldi 2011) (Tablo 2). Bu amaçla, yetiştirilen türlerin iyi tanımlanması; yetiştirme, hasat ve depolama koşullarının belirlenmesi, kaliteyi koruyarak raf ömrünün uzatılması, gıda güvenliği açısından değerlendirilmesi ve risklerinin ortaya konulması hem üretici hem de tüketiciler için önemlidir. Ancak, sınırlı da olsa yapılmış çalışmalar çoğunlukla mikro yeşilliklerin yetiştirilmesi ve besin değerinin belirlenmesi üzerinedir.

Tablo 2. Mikro Yeşillik Olarak Tüketilmeyen Bitkiler

Bitki Adı	Aile	Neden Mikro Yeşil Olarak Tüketilmez?
Domates (<i>Solanum lycopersicum</i>)	Pathcangiller (<i>Solanaceae</i>)	Solanin içerir ve sindirim sistemine zarar verebilir (Milner ve ark., 2011).
Patlıcan (<i>Solanum melongena</i>)		Yüksek miktarda solasodin içerir; toksik etki gösterebilir (Maga, 1980).
Soya Fasulyesi (<i>Glycine max</i>)	Baklagiller (<i>Fabaceae</i>)	Tripsin inhibitörleri ve hemaglutinasyon yapan lektinler içerir; çiğ tüketimi sindirim bozukluklarına yol açabilir (Liener, 1994).
Barbunya (<i>Phaseolus vulgaris</i>)		Filizleri yüksek miktarda fitohemaglutinin (lektin) içerir; bu bileşik ısıya duyarlıdır ve pişirilmeden tüketilmesi toksik etki oluşturabilir (FDA, 2017).
Burçak (<i>Vicia ervilia</i>)		Vezikotin (neurotoxic alkaloid), tanen, lektin gibi antinutrient maddeler içerir ve çiğ olarak sindirimi zordur; şişkinlik, mide rahatsızlıkları yapabilir (Boschin & Arnoldi 2011).
Hint Yağı Bitkisi (<i>Ricinus communis</i>)	Sütlegengiller (<i>Euphorbiaceae</i>)	Risin adlı ribozom inhibe edici protein içerir; mikro düzeylerde bile öldürücü olabilir (Audi ve ark., 2005).
Kuzukulağı (<i>Rumex spp.</i>)	Gevencikgiller (<i>Polygonaceae</i>)	Oksalik asit içerir; yüksek alımda böbrek taşı ve mineral emiliminde bozukluklara neden olabilir (Noonan & Savage, 1999).

4. MİKRO YEŞİLLİKLERİN SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Mikro yeşillikler; fizyolojik yapıları, besleyici özellikleri ve sağlık üzerindeki birçok olumlu etkisi sayesinde beslenmede önemli bir yere sahiptir (Liv d., 2021). Bitkilerin sekonder metabolik aktivitesi sonucu meydana gelen, sağlık üzerinde olumlu etkileri olan biyoaktif bileşikler “fitokimyasallar” olarak adlandırılırlar. Mikro yeşillikler yapılarında bulunan yüksek miktardaki fitokimyasallar sayesinde çeşitli hastalıkların önlenmesinde etkili olabilmektedir. Antialerjenik, antienflamatuvar, antimikrobiyal, antitrombotik (kanın pıhtılaşmasını önleyici), antikarsinojen ajan olarak görev yapan biyoaktif bileşiklerin yanı sıra çeşitli vitaminleri ve mineralleri bünyesinde bulundurması nedeniyle mikro yeşillikler, beslenmede önemli bir yere sahiptir. Ayrıca cilt ve göz sağlığına iyi gelmesi, vücudun genel hormonal dengesini iyileştirmeye yardımcı olması, kilo artışını engellemesi mikro yeşilliklerin önemini arttırmaktadır (Işık ve ark., 2022). Mikro yeşillikler, kardiyovasküler ve kronik hastalık riskini azaltmaya yardımcı olan yüksek vitamin ve antioksidan konsantrasyonları nedeniyle giderek daha popüler hale gelmektedir. Mikro yeşillikler, olgun yeşilliklerden daha fazla miktarda besin maddesi içerdiğinden, hastalıkların riskini azaltabilecekleri düşünülmektedir: Sebze yemek, içerdikleri yüksek miktarda vitamin, mineral ve faydalı bitki bileşiği nedeniyle birçok hastalığa yakalanma riskinin daha düşük olmasıyla bağlantılıdır. Mikro yeşilliklerin olgun bitkilere kıyasla C vitamini, beta-karoten ve K vitamini gibi önemli besin öğeleri açısından daha zengin olduğunu ortaya koymaktadır (Sun ve ark., 2015). Örneğin, kırmızı lahana mikro yeşilliklerinin C vitamini içeriği, olgun kırmızı lahanaya göre altı kat daha yüksek bulunmuştur (Verma ve ark., 2023). Aynı şekilde, rezene, turp ve hardal mikro yeşilliklerinin beta-karoten konsantrasyonlarının da oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir (Paciolla ve ark., 2023).

Ayrıca rezene, nane, amarant ve çemen otu mikro yeşillikleri ise yüksek C vitamini ve beta-karoten içerikleriyle dikkat çeken türler arasında yer almaktadır (Hussain ve ark., 2023). Mikro yeşillikler hücre hasarına karşı korumaya yardımcı olan karotenoid ve E vitamini gibi antioksidanlarca zengin olması serbest radikallerin temizlenmesinde etkili bir şekilde görev alır (Bahavas ve ark., 2023).

Polifenol açısından zengin sebzelerin tüketimi çeşitli kanser türlerinin riskini düşürmektedir. Mikro yeşillikler, kalp hastalığı riskinin daha düşük olmasıyla bağlantılı bir antioksidan türü olan polifenollerin zengin bir kaynağıdır. Polifenol açısından zengin mikro yeşilliklerin de benzer etkilere sahip olması beklenebilir. Yapılan bir araştırma kırmızı lahana mikro yeşilliklerinin kolesterol seviyesi düşürdüğünü ileri sürmüştür (Wang ve ark., 2017). Bir diğer çalışmada özellikle turp mikro yeşilinin daha yüksek antioksidan aktiviteler ve daha güçlü enzim inhibisyonuna neden olduğu, ayrıca oksidatif stresi, kan glikoz seviyelerini ve kolesterolü yönetmek için önemli olabileceği rapor edilmiştir. Bu özellikler, turp mikro yeşilinin diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi metabolik durumların önlenmesinde değerli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Elde edilen sonuçlar *Brassicaceae* üyelerinin, besin açısından yoğun gıda kaynakları olarak potansiyelleri açısından önemli olan yüksek konsantrasyonlarda esansiyel amino asitler ve mineraller ile dengeli bir beslenme profiline sahip olduğunu göstermiştir (Vucetic ve ark., 2025). Ek olarak, mikro yeşilliklerin kardiyovasküler sağlığı geliştirdikleri, iltihabı azalttıkları, kanserle savaştıkları, diyabetle başa çıktıkları, sinir sistemini korudukları ve sindirimi iyileştirdikleri gösterilmiştir (Choe 2018; Wu ve ark., 2023; Tallei ve ark., 2024; Lee ve ark., 2025). Pancar ve kırmızı lahana mikro yeşilliklerinin günlük diyetle eklenerek 2 hafta boyunca yetişkinlerde tüketildiği bir çalışmada, mikro yeşillik tüketiminin uygulanabilir ve

gastrointestinal açıdan tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark., 2025). Mikro yeşilliklerin insan sağlığı üzerindeki etkileri üzerine yapılan klinik çalışmalar sınırlı olsa da mevcut araştırmalar bu gıdaların sağlık için potansiyel yararlarına işaret etmektedir.

5. MİKRO YEŞİLLİK ÜRETİMİNDE RİSK YÖNETİMİ

Mikro yeşillik yetiştiriciliğinde tohum seçimi, sağlıklı ve güvenli ürün elde etmek açısından önemlidir. Özellikle pestisit, herbisit, fungusit gibi kimyasallarla kaplanmış tohumlar, oluşabilecek kimyasal kalıntı, toksik etki ve gıda güvenliği riski açısından mikro yeşillik üretiminde kullanılmamalıdır (EFSA, 2021) (Tablo 3). Tohumlar, pestisit vb. kaplamalar içermeyen işlenmemiş özellikte olmalıdır. Kimyasal kaplı tohumlar mor, yeşil, kırmızı gibi renklere boyanır ve bu renkler mikro üretim için bir uyarı işareti sayılabilir (Choe ve ark., 2003). Tohum satın alırken mutlaka sertifikasına, etiket bilgilerine ve ürün tanımına dikkat etmek gerekir. “Mikro yeşillik için uygundur”, “organik”, “ilaçsız” ve/veya “doğal” ibareleri bulunmalı. Mikro yeşillik üretiminde dikkat edilmesi gereken bir diğer konu ise bakteri, küf, maya ve mantar oluşumuna karşı hijyenik koşulların sağlanması büyük önem taşır. Mikro yeşillikler kısa sürede ve yüksek nem içeren ortamlarda üretildiklerinden, bu koşullar *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Aspergillus* spp. ve *Fusarium* spp. gibi patojen mikroorganizmaların gelişimi açısından elverişli bir zemin oluşturur (Vandekinderen ve ark., 2009; Erickson & Doyle, 2007). Mikro yeşilliklerin çiğ tüketilmesi, bu mikroorganizmaların doğrudan insan sağlığını tehdit etmesine yol açabilir. Uygun olmayan sulama, havalandırma eksikliği ve yetersiz hijyen koşulları hem mikrobiyal yükü artırmakta hem de raf ömrünü azaltmaktadır. Bu

nedenle üretim sürecinde steril tohum kullanımı, düzenli hava sirkülasyonu, filtrelenmiş su ile sulama ve temiz yetiştirme ortamı sağlanması, gıda güvenliği açısından oldukça önemlidir. Tablo 3'te sunulan “Mikro Yeşillik Üretiminde Risk Yönetimi” diyagramı, söz konusu hijyen uygulamalarının risk azaltmadaki rolünü açıkça ortaya koymaktadır. Diyagramda, tohum seçiminden başlayarak ilaçsız tohum kullanımı, hijyenik üretim koşulları (sterilizasyon, hava sirkülasyonu, filtrelenmiş su kullanımı ve temiz ortam koşulları) aracılığıyla sağlıklı mikro yeşillik üretimi hedeflenmektedir.

5.1. Mikro Yeşillik Üretim Sürecinde Karşılaşılan Riskler

Mikro yeşillik üretim sürecinde karşılaşılan başlıca riskler şu şekilde özetlenebilir:

5.1.1. Kimyasal Kalıntı Riski

Mikro yeşillikler genellikle 7–14 gün gibi kısa bir sürede hasat edildiğinden, bu dönemde tohum kabuğunda bulunan pestisit veya tarım ilacı kalıntıları çimlenen yapraklara geçebilir (Di Gioia ve ark., 2017).

5.1.2. Toksik Etki

Kullanılan sistemik ilaçlar fide üzerinden yaprak dokusuna kadar taşınabilir ve insan sağlığı üzerinde alerjik reaksiyonlar veya toksik etkiler oluşturabilir (Choe ve ark., 2021).

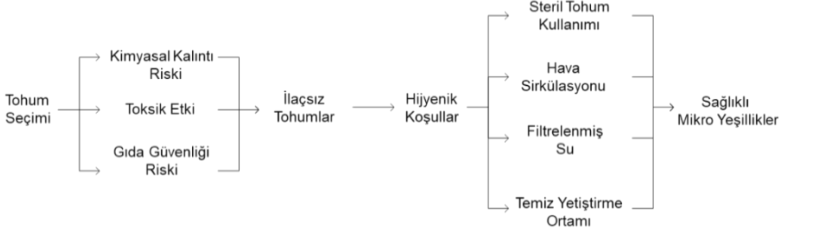
5.1.3. Gıda Güvenliği Riski

Mikro yeşilliklerin çoğunlukla çiğ tüketilmesi, herhangi bir pestisit ya da mikrobiyal kontaminasyonun doğrudan alınmasına neden olabilir (Kou ve ark., 2013).

Bu nedenlerle, üretim sürecinde başta tohum sterilizasyonu ve hijyenik ortamın sağlanması olmak üzere çeşitli kontrol noktaları oluşturulmalı, bu riskler minimize edilmelidir.

Risk yönetimi yaklaşımı, sadece ürün güvenliğini değil aynı zamanda tüketici güvenliğini de artırmada temel bir unsurdur.

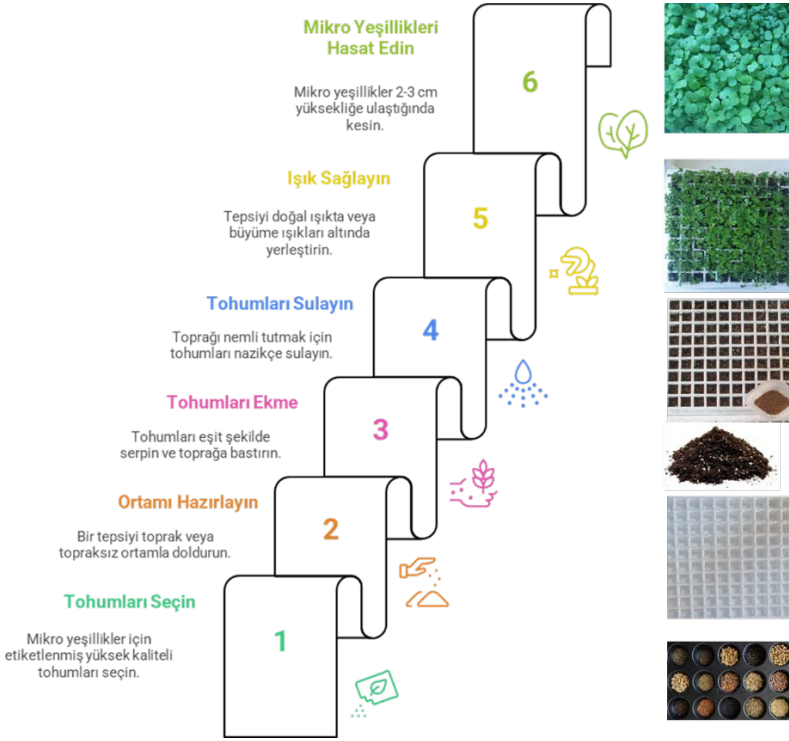
Tablo 3. Mikro Yeşillik Üretiminde Risk Yönetimi

	
Risk	Açıklama
Kimyasal Kalıntı Riski	Mikro yeşillikler hasat edilene kadar genellikle 7-14 gün gibi kısa sürede büyür. Bu sürede tohum kabuğundaki ilaç kalıntıları çimlenen yapraklara geçebilir (Choe ve ark., 2021).
Toksik Etki	Sistemik ilaçlar yapraklara kadar taşınabilir. İnsan sağlığı üzerinde alerjik reaksiyonlar veya toksik etkiler yaratabilir.
Gıda Güvenliği Riski	Mikro yeşillikler genellikle çiğ tüketilir; bu da pestisit kalıntılarının doğrudan alınmasına neden olabilir (Kou ve ark., 2013).

Son yıllarda Dünya genelinde sağlıklı beslenme eğilimlerinin artmasıyla birlikte mikro yeşilliklere olan talep önemli ölçüde artmıştır. Mikro yeşilliklerin kaliteli ve güvenli biçimde üretilerek tüketime sunulması hem üretici hem de tüketici açısından kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, yetiştirilen türlerin doğru şekilde tanımlanması, optimum yetiştirme ortamlarının (ışık, sıcaklık, nem vb.) belirlenmesi, uygun hasat zamanının saptanması ve raf ömrünü uzatacak depolama koşullarının geliştirilmesi gereklidir (Kyriacou ve ark., 2016). Ayrıca, mikro yeşilliklerin taze olarak tüketilmesi ve çoğunlukla herhangi bir ısıl işleme tabi tutulmaması, mikrobiyolojik riskleri de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, gıda güvenliği açısından mikrobiyal yük, pestisit kalıntıları ve çapraz kontaminasyon riskleri detaylı şekilde araştırılmalıdır (Callejon ve ark., 2015). Ancak mevcut literatürdeki çalışmaların büyük bir kısmı mikro yeşilliklerin yetiştirme teknikleri ve besin değerleri üzerine yoğunlaşmış olup, özellikle hasat sonrası kalite yönetimi,

muhafaza ve mikrobiyolojik güvenlik konularında çalışmalar sınırlıdır (Weber, 2017). Bu durum, mikro yeşilliklerin ticarileşme sürecinde karşılaşılan temel bilimsel boşluklardan biri olarak değerlendirilmektedir.

6. MİKRO YEŞİLLİKLER İÇİN OPTİMUM KOŞULLAR VE KONTROLLÜ YETİŞTİRME ORTAMLARI



Şekil 5. Mikro Yeşillik Yetiştirme Adımları

Başarılı bir mikro yeşillik üretimi için sıcaklık, nem ve ışık gibi temel çevresel faktörlerin yetiştirme süreci için önemlidir. Mikro yeşillikler çoğunlukla iç mekân, dikey tarım sistemleri ya da sera koşullarında yetiştirilmektedir. Optimum gelişim koşulları, genellikle 18–24°C arasında değişen sıcaklık aralığı ve %40–60 düzeyinde sabitlenen bağıl nem oranıyla

sağlanmaktadır (Şekil 5). Bu tür kontrollü ortamlar, bitki gelişimini destekleyen mikro iklim oluşturarak hem ürün kalitesini artırmakta hem de çimlenme süresini kısaltmaktadır. Koşullar optimum olduğunda mikro yeşillik üretimi, çeşitli iklimsel ve mekansal şartlara rağmen başarıyla yetiştirilebilir (Tablo 4).

Tablo 4. Mikro Yeşilliklerin Optimum Yetiştirme Koşulları
(Kyriacou ve ark., 2016; Kozai ve ark., 2022)

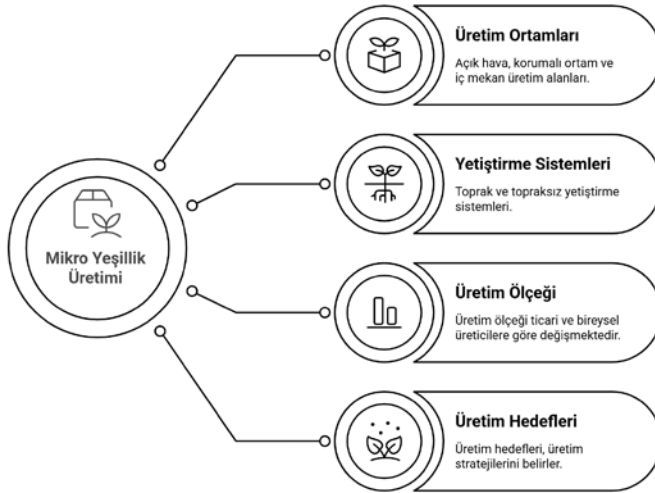
Çevresel Faktör	Önerilen Aralık	Açıklama
Sıcaklık	18–24°C	Çimlenme ve gelişme için ideal aralık
Bağıl Nem	%40–60	Yetersiz nem yapraklarda kuruma; fazla nem küf riski doğurur
Işık Süresi	10–16 saat/gün	Gelişim için doğal ışık ya da LED destekli yapay ışık
Işık Yoğunluğu	100–200 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$	Fotosentez için yeterli ışık şiddeti
Havalandırma	Düzenli	Stoma açıklığının düzenlenmesi, transpirasyon ve gaz değişimini optimize eder

Mikro yeşilliklerin kontrollü ortamda yetiştirilmesi, bitki fizyolojisi prensiplerine dayanan optimize edilmiş bir sistem gerektirir. Fotosentez için gerekli olan ışık spektrumu ve yoğunluğu, genellikle 12-16 saatlik bir fotoperiyotla sağlanan LED ışık panelleri aracılığıyla kontrol edilir. Ortamın sıcaklık ve bağıl nem değerleri, transpirasyon hızını ve besin alımını doğrudan etkilediğinden, termometre ve higrometrelerle sürekli olarak izlenir. Bağıl nemin ideal aralıkta tutulması, nemlendiriciler vasıtasıyla sağlanır ve bu, stoma açıklığını optimize ederek CO₂ alımını ve dolayısıyla fotosentetik aktiviteyi destekler. Hava sirkülasyonunu sağlayan fanlar, yaprak yüzeyindeki nem birikimini azaltarak fungal patojenlerin gelişim riskini minimize eder ve homojen bir mikro iklimin sürdürülmesine katkıda bulunur. Tohumların çimlendiği ve kök sisteminin geliştiği ortam (toprak/topraksız) üzerindeki mikro yeşillikler, alt su haznesi veya spreysel sulama sistemleri aracılığıyla kontrollü bir şekilde sulanır, bu da su stresini önler ve besin maddelerinin etkin bir şekilde alınmasını sağlar. Bu entegre sistem, abiyotik stres faktörlerini minimize ederek mikro

yeşilliklerin hızlı ve verimli bir şekilde büyümesini destekler (Kozai ve ark., 2016; Al-Kodmany, 2018).

Mikro yeşillik yetiştiriciliği için hem topraklı hem de topraksız çok sayıda yetiştirme ortamı bulunmaktadır. Her ortamın kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır ve seçim, yetiştiricinin hedefleri, mevcut imkanları ve sürdürülebilirlik anlayışına göre yapılmalıdır. Geleneksel toprak bazlı yöntemler, doğal ve organik üretim imkanları sunarken, hidroponik sistemler daha kontrollü bir yetiştirme ortamı ve potansiyel olarak daha yüksek verim sağlayabilir (Şekil 6). Mikro yeşillik üretiminin başarısı, uygun yetiştirme ortamının seçimiyle doğrudan ilişkilidir. Bu ortamlar, bitkiye fiziksel destek sağlamanın yanı sıra, su ve besin maddelerinin temininde de kritik rol oynar. Topraklı yetiştirme ortamları, mikro yeşillik üretimi için geleneksel ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Özellikle organik üretim prensiplerine uygunluk sağlaması açısından tercih edilmektedir. Torf, hafif yapısı, yüksek su tutma kapasitesi ve iyi havalandırma özellikleri sayesinde mikro yeşillik yetiştiriciliğinde en yaygın kullanılan topraklı ortamlardan biridir (Yılmaz ve Köse, 2024). Genellikle perlit ve/veya vermikülit ile karıştırılarak drenaj ve kök bölgesindeki hava sirkülasyonu optimize edilir (Aksoy ve ark., 2023). Tek başına veya diğer materyallerle karıştırılarak kullanılabilir. Hidroponik sistemler, toprağa ihtiyaç duymadan, bitkilerin ihtiyaç duyduğu besinleri içeren sulu çözeltiyle beslenmesi prensibine dayanır (Jones, 2022). Bu sistemlerde, tohumların filizlenmesi ve köklerin fiziksel olarak desteklenmesi için çeşitli ortamlar kullanılır. Sürdürülebilir bir alternatif olarak öne çıkan hindistan cevizi lifi, yüksek su tutma kapasitesine sahip olup, aynı zamanda köklerin yeterli hava almasını sağlar (Demir ve Can, 2024). Doğal olarak steril olması ve hastalık taşıma riskinin düşük olması, ticari yetiştiricilikte tercih edilme nedenlerindendir (Öztürk ve ark., 2023). Tohumların yerleştirileceği ve köklerin tutunacağı mat

veya blok formunda kullanılır. Genellikle küçük küpler halinde veya mat şeklinde bulunur. Bir diğeri doğal, biyolojik olarak parçalanabilir ve sürdürülebilir bir seçenek olarak kendir, keten ve kabak lifi matları, yüksek su tutma kapasitesi ve tohumların tutunması için uygun bir yüzey sunar (Yeşil ve Doğan, 2023). Genellikle tek kullanımlık olup çevre dostu bir alternatif sunarlar. Su tutma ve hava alma kapasiteleri sayesinde mikro yeşillik yetiştiriciliğinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca mısır nişastası ve şeker kamışı gibi doğal ve biyolojik olarak parçalanabilir malzemelerden üretilen bu matlar hem tohumları destekler hem de hasattan sonra kolayca kompost edilebilir olmaları nedeniyle çevresel sürdürülebilirlik açısından avantajlıdır (Green Paper Products, 2024).



Şekil 6. Mikro Yeşilliklerin Üretimi

7. MİKRO YEŞİLLİKLERİN TARIMDA GELECEĞİ: SÜRDÜRÜLEBİLİR ÜRETİM VE GİRİŞİMCİLİK

Günümüz tarım uygulamalarında artan nüfus, azalan tarım alanları ve iklim değişikliği gibi küresel sorunlara karşı

daha sürdürülebilir, verimli ve yenilikçi üretim modelleri giderek önem kazanmaktadır. Bu bağlamda, kısa sürede hasat edilebilen, besin değeri yüksek ve düşük alanda üretilebilen özellikleriyle mikro yeşillikler çağdaş tarımın önemli bir bileşeni haline gelmiştir. Kontrollü ortam tarımı, dikey tarım sistemleri ve hidroponik üretim teknikleriyle entegre biçimde geliştirilebilen bu ürünler sadece gıda güvenliği açısından değil, aynı zamanda kentsel tarım, girişimcilik ve yeşil ekonomi konularında da yeni fırsatlar sunmaktadır. Mikro yeşillik üretimi; düşük su ve toprak gereksinimi, atık minimizasyonu ve çevresel ayak izinin küçüklüğü ile sürdürülebilir tarımın örnek modellerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Aynı zamanda, bireysel girişimler ve küçük ölçekli üretim sistemleri için uygun yapısı sayesinde, genç girişimciler ve kent tarımı uygulayıcıları için yeni bir ekonomik faaliyet alanı oluşturmaktadır.

8. TİCARİ VE EKONOMİK BOYUT

Mikro yeşillikler hem pazar payı hem de üretim ve dağıtım süreçleri açısından küresel ölçekte hızla büyüyen dinamik bir endüstri haline gelmiştir. Yıl boyunca taze, besin yönünden yoğun ve kısa sürede üretilebilmeleri sayesinde, restoran mutfaklarından ev kullanımına kadar geniş bir alanda tercih edilmektedir. Vitaminler, mineraller, antosiyaninler, karotenoidler, glukozinolatlar ve antioksidan enzimler (askorbat, peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz, α -tokoferol vb.) gibi birçok biyoaktif bileşik açısından zengin olan mikro yeşillikler, sağlıklı yaşamın desteklenmesinde giderek daha fazla ilgi görmektedir. Dünya nüfusunun önemli bir kısmı mikro besin eksikliği ile karşı karşıya iken, mikro yeşillikler bu besin eksikliklerinin giderilmesinde etkili olabilecek zengin besin profiline sahiptir. Günümüzde nutrigenomik ve nutrigenetik yaklaşımlar kullanılarak mikro yeşilliklerin sağlık koruyucu

etkileri üzerine araştırmalar ilerlemektedir (Choe ve ark., 2018; İşlam ve ark., 2025). Güçlü tatları, görsel çekicilikleri ve yüksek pazar değerleri; sera yetiştiricilerinin ve kentsel çiftliklerin mikro yeşillik üretimine yatırım yapmalarını teşvik etmektedir. Ancak düşük verim, hızlı yaşlanma ve kısa raf ömrü gibi ticari üretim zorlukları, ölçeklenebilirliği sınırlamaktadır. Bu sorunları aşmak için hasat öncesi ve sonrası raf ömrünü uzatan ve besin kalitesini iyileştiren teknikler geliştirilmektedir (Zhang ve ark., 2021).

9. SONUÇ

Bu bölümde, mikro yeşilliklerin besin içerikleri, antioksidan kapasiteleri, üretim teknikleri ve fonksiyonel gıda olarak taşıdığı potansiyel kapsamlı bir biçimde ele alınmıştır. Gelişimlerinin erken evresinde yüksek biyoyararlılık gösteren vitaminler, mineraller, fenolik bileşikler ve antioksidanlar sayesinde, mikro yeşillikler sağlıklı beslenmeyi destekleyen değerli bir gıda grubudur. Tarımda su ve enerji kısıtlarının giderek önem kazandığı günümüzde, mikro yeşillikler kısa üretim süresi, yüksek verimlilik ve kontrollü ortam sistemlerine entegrasyon kabiliyeti ile sürdürülebilirlik açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Bu yönleriyle mikro yeşillikler hem bireysel tüketim hem de kent tarımı uygulamaları açısından önemli bir potansiyele sahip görünmektedir.

Mikro yeşillikler fonksiyonel gıda özellikleriyle insan sağlığı üzerindeki etkilerini tam olarak anlayabilmek ve uygulama alanlarını genişletmek için daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç vardır. Gelecek araştırmalar; üretim süreçlerinin optimizasyonu, besin içeriğinin geliştirilmesi, hasat sonrası kalite yönetimi ve sağlık üzerine etkileri incelenmesini içermelidir. Mikro yeşillikler bu yönleriyle yalnızca fonksiyonel bir gıda değil, aynı zamanda sürdürülebilir tarım ve sağlık

araştırmaları açısından stratejik bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKÇA

- Aksoy, M., Yılmaz, H., & Demir, F. (2023). Mikro yeşillik yetiştiriciliğinde toprak kullanımının değerlendirilmesi. *Tarım Bilimleri Dergisi*, 29(1), 45-58.
- Al-Kodmany, K. (2018). The vertical farm: A review of developments and implications for the vertical city. *Buildings*, 8(2), 24.
- Audi, J., Belson, M., Patel, M., Schier, J., & Osterloh, J. (2005). Ricin poisoning: A comprehensive review. *JAMA*, 294(18), 2342-2351.
- Balık, H., Yılmaz, M., & Demir, F. (2025). Ayçiçeği mikro yeşilliklerinin besin bileşenleri ve antioksidan aktiviteleri. *Bitkisel Beslenme Dergisi*, 12(1), 45-58.
- Barut Gök, A., Özdemir, E., & Kılıç, G. (2024). Mikro yeşilliklerin fitokimyasal bileşenleri ve sağlık etkileri: Güncel yaklaşımlar. *Fonksiyonel Gıdalar Araştırmaları*, 9(3), 101-115.
- Bielczynski, L., Ratajczak, L., & Kowalski, T. (2017). Photosynthetic activity in microgreens vs mature plants. *Journal of Plant Physiology*, 205, 92-98.
- Boschin, G., & Arnoldi, A. (2011). Toxicity of raw legume sprouts. *Food Chemistry and Toxicology*, 49(6), 1403-1410.
- Bouranis, D. L., Karageorgos, P., & Papadakis, A. K. (2023). Sulforaphane bioavailability in broccoli microgreens. *Nutrition and Cancer*, 75(4), 1202-1211.
- Callejon, R. M., Rodriguez-Naranjo, M. I., Ubeda, C., Hornedo-Ortega, R., Garcia-Parrilla, M. C., & Troncoso, A. M. (2015). Microbial safety of sprouts and microgreens. *Trends in Food Science & Technology*, 45(2), 133-146.

- Choe, J., Kim, J., & Lee, J. (2018). Functional properties of microgreens: A review. *Journal of Functional Foods*, 45, 22-30.
- Choe, J., Min, D. B., & Lee, S. (2003). Seed treatments and their effect on microgreen safety. *Food Safety Journal*, 8(2), 78-87.
- Delian, E., Tsimogiannis, D., & Oreopoulou, V. (2015). Phytochemical and antioxidant activity of microgreens. *Food Chemistry*, 175, 220-227.
- Demir, F., & Can, G. (2024). Hindistan cevizi lifi ve hidroponik mikro yeşillik üretimindeki rolü. *Modern Tarım Teknikleri*, 11(1), 22-33.
- Dereje, B., Jacquier, J. C., Elliott-Kingston, C., Harty, M., & Harbourne, N. (2023). Brassicaceae microgreens: Phytochemical compositions, influences of growing practices, postharvest technology, health, and food applications. *ACS Food Science & Technology*, 3(6), 981–998.
- Di Gioia, F., & Santamaria, P. (2014). Toxic compounds in Solanaceae sprouts. *Food Safety Reviews*, 6(2), 102-111.
- EFSA (European Food Safety Authority). (2021). Scientific opinion on the risks associated with pesticide residues in microgreens. *EFSA Journal*, 19(3), 1234.
- Erickson, M. C., & Doyle, M. P. (2007). Food safety for sprouts and microgreens. *Journal of Food Protection*, 70(3), 704-718.
- Fahey, J. W., Zalcmann, A. T., & Talalay, P. (1997). The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants. *Phytochemistry*, 56(1), 5-51.

- FDA (U.S. Food and Drug Administration). (2017). Phytohemagglutinin in red kidney beans. <https://www.fda.gov>
- Flakelar, C. L., Williams, C. M., & Butler, L. M. (2017). Tocopherols as natural antioxidants: Health benefits and food applications. *Nutrition Reviews*, 75(3), 158-171.
- Ghoora, M., Kumari, S., & Prasad, K. (2020). Nutritional and antioxidant potential of microgreens: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(2), 319-332.
- Giordano, L., Moretti, S., & Lucini, L. (2022). Phytochemical composition and antioxidant activity of Apiaceae microgreens. *Plant Foods for Human Nutrition*, 77(2), 210-218.
- Green Paper Products. (2024). *Microgreens growers: Benefits of compostable trays*. <https://greenpaperproducts.com/blog/microgreens-growers%3A-the-benefits-of-using-compostable-trays>
- Gupta, S., Sharma, R., & Patel, R. (2023). Comparative analysis of nutrient composition in microgreens and mature vegetables. *Journal of Functional Foods*, 95, 104771.
- Işık, B., Karadağ, M., & Demirtaş, B. (2022). Sağlıklı yaşamda mikro yeşilliklerin yeri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 50(1), 11-20.
- Islam, M. A., Rahman, M. M., & Akter, S. (2025). Nutritional and health benefits of microgreens: A review. *Food Science and Nutrition*, 13(1), 98-110.
- Jones, D. L. (2022). Hydroponic production systems and applications. *Plant Growth Regulation*, 88(1), 7-20.
- Kensler, T. W., Egner, P. A., & Trush, M. A. (2013). Chemoprotection by sulforaphane: Molecular

- mechanisms and clinical trials. *Cancer Prevention Research*, 6(4), 286-292.
- Kou, X., Chen, N., & Xu, J. (2014). Antioxidant activity of microgreens: Current knowledge and future perspectives. *Food Science and Technology International*, 20(4), 337-345.
- Kozai, T., Niu, G., & Takagaki, M. (2016). *Plant factory: An indoor vertical farming system for efficient quality food production*. Academic Press.
- Kyriacou, M. C., Roupahel, Y., Colla, G., & Zrenner, R. (2016). Microgreens: Novel horticultural products for nutrition and health. *Agronomy for Sustainable Development*, 36(3), 30.
- Lee, S. Y., Michell, K. A., Butler, M. M., Smith, B. T., Woolf, E. K., Holmes, S. C., Grabos, L. E., Vazquez, A. R., Isweiri, H., Bunning, M., Uchanski, M. E., Rao, S., Newman, S. E., Weir, T. L., & Johnson, S. A. (2025). Feasibility and tolerability of daily microgreen consumption in healthy middle-aged/older adults: A randomized, open-label, controlled crossover trial. *Nutrients*, 17(3), 467.
- Li, X., Chen, Y., & Wang, H. (2021). Effects of cultivation conditions on nutrient profiles of microgreens. *Horticulture Research*, 8(1), 199.
- Liener, I. E. (1994). Implications of antinutritional components in soybean foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 34(1), 31-67.
- Maga, J. A. (1980). Toxic constituents of plant foodstuffs. *Annual Review of Nutrition*, 1(1), 283-296.
- Marchioni, I., Gómez, M., & Morales, P. (2021). Functional food potential of microgreens: A review. *Foods*, 10(2), 347.

- Milner, S. E., Brunton, N. P., & Jones, P. (2011). Toxic alkaloids in Solanaceae microgreens: A review. *Food Chemistry Toxicology*, 49(3), 580-586.
- Noonan, S. C., & Savage, G. P. (1999). Oxalate content of foods and its effect on humans. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 8(1), 64-74.
- Öztürk, E., Kaya, B., & Yıldırım, H. (2023). Ticari mikro yeşillik üretiminde hindistan cevizi lifinin avantajları. *Tarım ve Teknoloji Dergisi*, 18(4), 56-64.
- Singh, A., Kumar, V., & Yadav, R. (2021). Mineral content analysis in various microgreens. *Journal of Agricultural Science*, 13(4), 156-167.
- Szopa, A., Ekiert, H., & Ekiert, R. (2023). Phytochemical and antioxidant profiles of microgreens vs mature plants. *Antioxidants*, 12(2), 345.
- Tallei, T. E., Kepel, B. J., Wungouw, H. I. S., Nurkolis, F., Adam, A. A., & Fatimawali. (2024). A comprehensive review on the antioxidant activities and health benefits of microgreens: Current insights and future perspectives. *International Journal of Food Science and Technology*, 59(1), 58–71.
- Treadwell, D. D., Hochmuth, R. C., & Landrum, L. (2010). Microgreens: A new specialty crop. *HortScience*, 45(6), 950-953.
- Vandekinderen, I., Devlieghere, F., Vermeulen, A., & Debevere, J. (2009). Microbial safety of ready-to-eat vegetables and sprouts. *Food Microbiology*, 26(3), 291-297.
- Vučetić, A., Šovljanski, O., Pezo, L., Gligorijević, N., Kostić, S., Vulić, J., & Čanadanović-Brunet, J. (2025). A comprehensive antioxidant and nutritional profiling of Brassicaceae microgreens. *Antioxidants*, 14(2), 191.

- Wang, T., Pham, Q., Wu, Y., Huang, H., Jiang, X., Li, R. W., Yu, L., Luo, Y., & Wang, T. T. Y. (2017). Red cabbage microgreens lower circulating low-density lipoprotein cholesterol and hepatic triglycerides in a mouse model of diet-induced obesity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(44), 9794–9801.
- Weber, J. (2017). Postharvest handling and storage of microgreens. *Horticultural Reviews*, 45, 1-29.
- Wijaya, Y., Setiawan, A., & Rahmawati, A. (2024). Anti-inflammatory properties of sulforaphane in microgreens. *Phytotherapy Research*, 38(3), 874-882.
- Wu, Y., Pham, Q., Wang, Y., Huang, H., Jiang, X., Li, R. W., & Wang, T. T. (2023). Modulation of gut microbiota by red cabbage microgreens is associated with attenuation of diet-induced obesity risk factors in a mouse model. *Food & Function*, 14(14), 6654–6664.
- Yeşil, E., & Doğan, S. (2023). Doğal liflerin mikro yeşillik yetiştiriciliğindeki çevresel etkileri. *Sürdürülebilir Tarım Dergisi*, 9(2), 39-50.
- Yılmaz, H., & Köse, E. (2024). Torf kullanımının mikro yeşillik yetiştiriciliğine etkisi. *Bitki Bilimi ve Teknolojileri*, 27(1), 14-27.
- Zhang, L., Chen, X., & Wang, Y. (2021). Postharvest quality preservation techniques for microgreens. *Food Packaging and Shelf Life*, 28, 100621.
- Zhang, Y., Talalay, P., & Cho, C. G. (1992). Sulforaphane inhibits carcinogenesis through induction of phase II detoxification enzymes. *Cancer Research*, 52(16), 4842-4846.
- Xiao, Z., Lester, G. E., Luo, Y., & Wang, Q. (2012). Assessment of vitamin and carotenoid concentrations of emerging

food products: Edible microgreens. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 60(31), 7644–7651.

KANSERİN BİYOLOJİK TEMELLERİ: EPİGENETİK VE BESLENMENİN ROLÜ

Sema KÖSE¹

Deniz MIHÇIOĞLU²

1. GİRİŞ

Kanser dünyanın her bölgesinde var olan ve artan yaşam süresinin önünde engel olan multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Kanser gelişiminde birçok faktör etkili olmaktadır. Bu faktörler endojen ve eksojen olarak ikiye ayrılmaktadır. Ek olarak bireyin davranışları, beslenme şekli, tütün ve alkol kullanımı değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer almakta olup hücrel mekanizmaları anlaşılmaya çalışılmaktadır. Besinler, en yaygın epigenetik değişikliklerden olan Deoksiribonükleik asit (DNA) metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA (miRNA) ile gen susturma gibi çeşitli yollarla kanser gelişimi riskinin artması veya azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bazı besin ve besin bileşenleri, karsinogenezin ilerlemesini doğrudan engelleyerek, başlangıcına veya büyümesine elverişli koşullar yaratan tümörün mikro ortamını değiştirerek kanseri önlemede koruyucu rol oynamaktadır. Beslenmedeki farklılıkların genlerin epigenetiğinde değişikliklerle karakterize kanser riski üzerindeki etkisi modern bir kavramdır ve gözlemsel çalışmalarla desteklenmektedir. Bu bölümde kanserin hücrel boyuttaki

¹ Uzm. Dyt., SANKO Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, kosesema@icloud.com, ORCID: 0000-0002-3957-2722.

² Dr.Öğr.Üyesi, SANKO Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, denizmihcioglu@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-2355-8026.

etkilerini epigenetik ve nutrigenomik perspektifinden incelenecektir.

2. KANSER NEDİR?

Kanser, doğal seleksiyonla evrimleşen dönüştürülmüş hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu ortaya çıkan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Brown ve ark., 2023). Kanser mortalitesinin başlıca nedeni olan bu hücrelerin köken aldığı organ dışında diğer dokularda veya organlarda yayılma yeteneğine ‘metastaz’ denir (Gerstberger, Jiang, & Ganesh, 2023).

İnsanlık tarihinin en eski hastalıklarından biri olan kanserin ilk kanıtları M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmakta ve Mısır papirüslerinde dahi kanserden bahsedilmektedir. Kelimenin kökeni Latince yengeç anlamına gelen ‘cancer’ veya ‘carcinus’ kelimelerinden türetilmiştir. Tümör kelimesi ilk olarak M.Ö. 3. yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlanmış ve tümörün etrafında bulunan şişkin damarları yengecin bacaklarına benzetmiştir. Doktor Galen ise şişme anlamında olan ‘oncos’ terimini kullanmıştır. Onkoloji ise eski Yunanca’da ‘onkos’ ve ‘logos’ kelimelerinden türemiştir. Aynı zamanda onkolojiye tümör bilimi de denilmektedir (Sigerist, 1932).

Kanserle ilgili epidemiyolojik araştırmalar, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) bünyesinde yapılmakta ve Global Kanser İstatistikleri (GLOBOCAN) veri tabanında yayınlanmaktadır. GLOBOCAN 2020’ye göre; Dünya da toplam 19.3 milyon yeni kanser vakası gelişmiştir. Kansere bağlı mortalite sayısı ise 10 milyon olarak gerçekleşmiştir. Tüm dünyada en çok tanı alan kanser türlerinin sırasıyla meme, akciğer, prostat ve mide kanserleri olduğu bildirilmiştir. Akciğer kanseri kanserden ölümlerin ilk sırasında yer alırken bunu kolorektal, karaciğer, mide ve meme kanserleri takip etmiştir.

Erkeklerde en yaygın görülen kanser türleri; akciğer, prostat ve kolorektal kanserdir. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında en sık yaşam kaybı akciğer, karaciğer ve kolorektal kanser türlerinde görülmektedir. Kadınlarda ise en sık görülen kanser türü meme kanseridir ve kanserden ölümlerin önde gelen nedenidir; bunu hem insidans hem de mortalite açısından kolorektal kanser ve akciğer kanseri izlemektedir (Sung ve ark., 2021).

Ülkemizin nüfusu her geçen gün artmaya devam etmektedir ve bu duruma paralel olarak yeni kanser tanısı ve kansere bağlı ölüm oranları sayısı da artmaktadır. 2022 yılı GLOBOCAN verilerine göre ülkemizde en yaygın görülen ilk 5 kanser türü sırasıyla akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal (kolon ve rektumu içeren) kanseri, prostat kanseri ve tiroid kanseridir. Bu kanserler tüm kanserlerin yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Erkeklerde en yaygın 3 kanser türü dünyadaki tabloyu yansıtmaktadır; bunlar akciğer, prostat ve kolorektal kanserler iken kadınlarda sırasıyla meme, tiroid ve kolorektal kanser türleri görülmektedir (Bray ve ark., 2024).

3. KANSERİN ETİYOLOJİSİ

Kanser, multifaktöriyel bir hastalık olup gelişimini çok sayıda faktör etkilemektedir. Bu risk faktörleri genetik ve çevresel olarak sınıflandırılmaktadır. Çevresel faktörler (%90-95) kanser gelişiminde daha etkinken genetik faktörler (%5-10) daha az etkili olan etmenlerdir. DNA hasarı sonucunda hücrede neoplastik transformasyon mekanizmasını tetikleyen ya da tümör gelişimine neden olan maddelere ve etkilere ‘karsinojen’ denir (Cogliano ve ark., 2011).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) karsinojenik ajanları 5 grupta sınıflandırmıştır (Cancer, 2012):

Grup 1	İnsanlar için kanserojen olan maddeler
Grup 2A	İnsanlar için muhtemel karsinojen maddeler
Grup 2B	İnsanlar için olası karsinojenik maddeler
Grup 3	İnsanlarda karsinojenik etkileri sınıflandırılabilir olmayanlar
Grup 4	İnsanlar için muhtemelen karsinojenik etkisi olmayanlar

Kanser oluşumunda temel risk faktörleri eksojen (çevresel karsinojenler) ve endojen (organizma temelli) olarak ikiye ayrılmaktadır. Çevreden gelen karsinojenler kimyasal, fiziksel ve viral karsinojenler olarak 3 grupta toplanmaktadır.

3.1. Eksojen Karsinojenler

3.1.1. Kimyasal Karsinojenler

Hücre içerisinde DNA hasarına ve mutasyonlarına, hücre yüzeyinde ise reseptörlerle reaksiyona girerek toksik etkiye neden olmaktadır. Kanser etiyojolojisindeki kimyasal karsinojen ajanlar ile ilgili ilk keşifler İngiliz bilim insanları Dr. John Hill ve Sir Percivall Pott'un çalışmaları ile başlamıştır. Hill ilk kez 1771 yılında enfiye çekenlerin burun mukozasında karsinojen ajanlara rastlandığını bildirmiştir. Pott ise 1775 yılında ise özellikle baca temizleyicilerinde görülen sukrotum deri kanserinin baca kurumundan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Daha sonra bazı ülkelerde katranlarla ve parafin yağları ile uzun süreli etkileşimi bulunan insanlarda cilt kanserlerine rastlandığı bildirilmiştir. Anilin boyasının ise mesane kanserine neden olduğu bildirilmiştir (Kumar, Abbas, Fausto, & Aster, 2014; Loeb & Harris, 2008).

Büyük moleküllere kovalent bağ yaparak yapısını bozan bu maddeler, enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlarla DNA, Ribonükleik asit (RNA) ve proteinlere metil (CH₃) gibi radikallerin eklenmesine neden olur. Örneğin; polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PHA) benzoapiren DNA içerisine girerek sarmal yapısını bozar. Bu durum deri ve mesane kanserine neden olurken nitrozaminler ise özofagus ve mide kanserlerine neden olmaktadır. Karsinojenler, onkogenlerde nokta mutasyonu oluşturarak, kromozomal translokasyon vb. gibi çeşitli

mekanizmalarla gen amplifikasyonunu aktif hale getirmektedir. DNA sarmalındaki alkilenmiş bazlar, replikasyon aşamasında yanlış yerleşim gösterdiklerinde de mutasyona neden olmaktadır. Örneğin benzoapiren böyle bir etki göstermektedir. Alkilenmiş ajanlarda guanin yerine adenin bazen de guanin yerine timin bazı geçmektedir (Loeb & Harris, 2008).

3.1.2. Fiziksel Karsinojenler

Kansere neden olan etkenlerden biri de radyasyondur. Ultraviyole ve X ışınları DNA hasarına neden olmaktadır. Bu durum kimyasal karsinojenlerin neden olduğu gibi baz değişimine, mutasyonlara ve DNA onarımında aksaklıklara neden olmaktadır. Ultraviyole ışınlar, öldürücü olabilen ve DNA onarımı olmayan yan yana iki pirimidin, bazı arasında, siklobütan dimerleri oluşturmaktadır. Bu dimerler, Timin-Timin ve Timin-Sitozin şeklinde ortaya çıkmaktadır. Radyasyon aynı zamanda serbest radikal oluşumuna da neden olmaktadır. DNA harabiyeti sırasında moleküler genetik olaylar meydana gelmektedir. Erken cevap veren genlerin aktivasyonuna (C-jun ve egr-1) geç cevap veren genlerin ise uyarılmasına neden olmaktadır (*TNF- α* , *FGF* ve *PDGF- α* genleri). Bu genler radyasyona maruz kaldığında hücrel bir cevap oluşturur. Radyasyonun etkileri uzun vadede de görülmektedir (Lösemi hastalarında 7-10 yıl, beyin tümörlerinde 27 yıl, tiroid kanserlerinde ise 20 yıl gibi). Güneş ışınları deride DNA harabiyeti oluşturur; DNA harabiyeti onarılamadığı durumlarda skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom ve malign melanoma gibi deri kanserleri meydana gelmektedir. Kseroderma pigmentozum (XP) kalıtımla geçen bir hastalıktır. Bu hastalığa sahip bireyler güneş ışınlarına hassastır. Güneşe maruz kaldıklarında derileri kurumakta ve kanser gelişmektedir (Gupta, Sharma, & Singh, 2022).

3.1.3. Viral Karsinojenler

Kansere neden olan virüslerin mekanizmalarının araştırıldığı ilk çalışmalar Temin ve Baltimore tarafından yapılmıştır. Temin, kansere neden olan gen kavramını onkogen olarak isimlendirmiştir. DNA yapısındaki virüsler tümör baskılayan genleri engelleyerek onkogenik etki gösterirler. Onkogenik DNA yapısındaki virüsler 2 önemli işlev gösterirler: Tümör baskılayan genleri ve proteinlerini (p53, Rb) proteinlerini inhibe etmek ve onkogenik etkilerini güçlendirmek. RNA yapısındaki virüsler ise RNA'ya bağımlı DNA polimeraz enzimi sayesinde DNA'larını kopyalayıp insan genomunda çoğalırlar. RNA yapısındaki virüsler doğrudan onkogenik etki göstermektedir. Onkogenik RNA ve DNA virüsleri insanlarda lenfoma ve lösemiye neden olma eğilimindedir. HIV enfeksiyonuna sebep olan HIV virüsü özellikle AIDS hastalarında bağışıklık sisteminin çökmesi ile birlikte çok sayıda tümör oluşumuna neden olmaktadır. Primer serebral lenfoma, Non-Hodgkin lenfoma, T hücreli lenfoma, Hodgkin lenfoma gibi maligniteler de örnek verilebilir. Human Herpes Virus ailesinin bir üyesi olan Epstein-Barr virüsü (EBV), B lenfositleri etkileyerek tümör oluşumuna neden olabilmektedir. EBV yaygın olarak Afrikalı çocuklarda Burkitt lenfoması vakalarında görülmektedir (Kumar et al., 2014).

Çekirdek ve protein kılıftan oluşan virüsler elektron mikroskopunda görülen yapılarına ve biyolojik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. RNA virüsleri, B tipi (farede meme tümörü virüsü, Rhesus maymununda meme kanserine yol açan mason-pfizer virüsleri) ve C tipi (kobay, fare, sıçan, kuş, kedi, maymun, ve insanda lösemi ve sarkomlara neden olan virüsler) olarak ikiye ayrılmaktadır. RNA virüsleri, "RNA bağımlı DNA polimeraz" enziminin aktivitesi ile transformasyona neden olmaktadır. Viral RNA, bu enzimin sayesinde DNA'nın bir kopyasını oluşturarak

hücresinin genetik materyali içinde sürekli kalabilmektedir (Bozgeyik, 2020).

3.2. Endojen (Organizma Temelli) Karsinojenler

Birçok kimyasal karsinojen tarafından DNA’da meydana gelen değişiklikler dolaylıdır. DNA’da mutasyona sebep olan ürünlere mutajen denmektedir. Metabolizmada ara ürünler olan ve normal olarak üretilen birçok reaktif molekül, DNA dahil birçok hücresel molekülü değiştirir bu nedenle mutajen ve karsinojendir. Ancak, tüm mutajenler karsinojen değildir. Her normal hücrenin günde 10.000’den fazla DNA hasarına maruz kaldığı bildirilmiştir. DNA’nın endojen olarak üretilen modifikasyonları arasında S-adenozilmetiyon ile metilasyon, lipid peroksidasyon ürünleri ile modifikasyon, klorlama, glikozilasyon, oksidasyon ve nitrozilasyon yer almaktadır. Reaktif oksijen ve nitrojen türleri özellikle önemlidir çünkü aktif türler konak hücreler tarafından üretilir ve yeniden sentez süreci günde hücre başına >50.000 nükleotidin değiştirilmesiyle sonuçlanmaktadır. Bu durum karsinojenik etkiye neden olmaktadır (Bozgeyik, 2020; Loeb & Harris, 2008).

Geçtiğimiz yüzyılda yapılan çalışmalar, endojen süreçlerin ve ekzojen mutajenlerin mutasyon oranını artırabildiğini, somatik genetik varyasyon yaratabildiğini ve kanser insidansının artmasında büyük rol oynadığını göstermiştir (Cannataro, Mandell, & Townsend, 2022). Daha yakın zamanda, DNA dizileri değişmeden gen aktivitesini değiştiren küçük kimyasal değişiklikler olan epimutasyonların da kansere neden olabileceği görülmüştür

4. EPİGENETİK

Genetik en basit haliyle organizmalardaki genleri, genetik çeşitliliği ve kalıtımı araştırmaktadır. Epi-, Yunanca’da

"yukarıda" anlamına gelen bir ön ek olup "Epigenetik" kelimesi tam anlamıyla "genetik üstü" demektir. Epigenetik terimi ilk olarak Conrad Waddington tarafından 1940'ların başında ortaya atılmıştır. Epigenetiği, "fenotipi ortaya çıkaran genler ve genlerin ürünleri arasındaki nedensel etkileşimleri inceleyen bilim dalı " olarak tanımlamıştır (Waddington, 1942). Normal koşullarda bir gene ihtiyaç duyulduğunda DNA'da istenilen gen bölgesi enzimler tarafından histon proteinleri gevşetilir ve farklı proteinler hedef gene yapışabilir, kodlanmış bilgi kullanılabilir. Bu süreç düzensiz gen aktivitesi oluşumunu engellemek amacıyla sıkıca kontrol edilmektedir. Kromatinin yapısını ve gen ifadesinin epigenetik mekanizmalarını düzenleyen başlıca üç modifikasyon türü vardır (Q. W. Chen, Zhu, Li, & Meng, 2014).

4.1. DNA Modifikasyonları

Metilasyon en yaygın DNA modifikasyonudur. DNA metiltransferaz (DNMT) enzimleri tarafından belirli bazlara metil grubu (-CH₃) eklenmesiyle oluşmaktadır. Genellikle bir baza birden fazla metil grubu eklenerek genin sessizleştirilmesi ile sonuçlanmaktadır. Metilasyon gen aktivitesiyle ilişkili olduğundan, tek bir genin metilasyonundaki değişiklikler de kansere neden olmaktadır. Örneğin hücrelerin proliferasyonunu sağlayan genler aşırı aktif hale gelebilirken hücrelerin kontrolsüz büyümesini önleyen genler devre dışı kalabilmektedir (Kulis & Esteller, 2010). DNA'nın daha az metile olmasıyla tanımlanan hipometilasyon; sessizleştirilmesi gereken genlerin aktifleşmesiyle hücrenin kontrolsüz büyümesi ile sonuçlanıp kansere sebebiyet verebilmektedir. Aynı zamanda fazla metilasyon nedeniyle de kanser oluşmaktadır. DNA'yı onarmak ve hücre bölünmesini kontrol eden tümör baskılayıcı genlerin hipermetilasyonu nedeniyle sessizleştirilmesi örnek verilmektedir (Askari, Sobti, Nikbakht, & Sharma, 2013).

4.2. Histon Modifikasyonları

DNA ipliklerinin H2A, H2B, H3 ve H4 proteinlerinin üzerine sarılıp bir araya gelmesi ile histon oktameleri oluşmaktadır. Oluşan yapının protein kuyrukları merkezden dışarı uzanmaktadır ve histon modifikasyonunun ana bölgesidir. Protein kuyruklarında bulunan özellikle lizin ve serin aminoasitleri, modifikasyonun yaygın hedefleridir. Çok sayıda histon modifikasyonu türü vardır ve her birinin birden fazla ilişkili enzim türü vardır. Histon fosforilasyonu; histon proteinlerindeki aminoasitlere fosfat gruplarının eklenmesi, Histon metilasyon; histon proteinlerindeki bir veya birden fazla aminoasite metil gruplarının eklenmesi, Histon asetilasyonu lizine bir asetil grubunun eklenmesi veya çıkarılması en yaygın görülenlerdendir. Bu küçük değişiklikler oktamelerin bir araya gelerek oluşturduğu nükleozomların yapısını ve DNA'nın etkileşime girme şeklini değiştirmektedir. Sıkı bir şekilde kontrol edilen histon modifikasyon yapıları değiştirildiğinde, düzensiz aktivitelere veya genlerin sessizleştirilmesine neden olmaktadır. Sonuç olarak o hücrenin apoptozisine ya da kanserleşmesine yol açabilmektedir (Gürel, Nursal, & Yiğit, 2016). Histon deasetilasyonunun artması histon asetil belirteçlerinin kaybıyla karakterizedir. Ek olarak kanser tedavilerinin odak noktasıdır (Zhao & Zhang, 2019).

4.3. miRNA

miRNA'lar, 19-25 nükleotid uzunluğunda kısa RNA molekülleridir. Yakın zamanda hedef miRNA'larının translasyonunu inhibe ederek ve/veya bozunmasını tetikleyerek gen ekspresyonunu düzenlemede önemli roller oynadıkları tanımlanmıştır (Avsar, Gurer, & Aytekin, 2023). Kanser ve miRNA arasındaki ilk doğrudan bağlantı, 2002 yılında 13q14 delesyonu olan kronik lenfositik B hücreli lösemi (KLL) hastalarında miR-15 ve miR-16'nın kaybıyla tanımlanmıştır (Hill

& Tran, 2021). Epigenetik modifikasyonların başlıca sebepleri arasında kötü beslenme, sedanter yaşam, uyuşturucular, sigara ve çevresel karsinojenlere maruz kalma yer almaktadır. Bunların hepsi kansere yol açabilen epimutasyonlara neden olma potansiyeline sahiptir (Taby & Issa, 2010).

5. NUTRİGENOMİK

Nutrigenomik, besin ve besin bileşenlerinin genom çapındaki etkilerini incelemeye çalışan yeni bir bilim alanıdır. Ayrıca beslenmenin homeostazı nasıl etkilediğini genom düzeyinde beslenme ile ilişkili hastalık riskini etkileyen genleri belirlemeyi ve bireylerdeki genetik yatkınlıkların altında yatan mekanizmaları anlamayı amaçlamaktadır (Irimie ve ark., 2019). Kronik hastalıklar dahil olmak üzere çok sayıda kanser türünün tedavisi ve önlenmesinde faydalı olarak görülmektedir. Nutrigenomik; epigenetik, transkriptomik ile metabolomik ve proteomik gibi diğer “omik” leri kapsamakta olup, benzer beslenme tercihlerine sahip kişiler arasında tümör riskindeki büyük dalgalanmayı açıkça göstermektedir (Hurlimann ve ark., 2014). DNA metabolizması ve onarımı metabolik yollarda kofaktör görevindeki diyet faktörlerine bağlı olduğundan, diyet temelli tedaviler ve bazı diyet bileşenleri de kansere karşı koruyucu bir etkiye sahiptir. Bazı biyoaktif besin bileşiklerinin, epigenetik mekanizma, genetik modifikasyon ve besin-gen etkileşimleri yoluyla kanserin ve oksidatif strese bağlı hasarın önlenmesinde kanıtlanmış rolleri bulunmaktadır (Bull & Fenech, 2008). Besin tercihlerinin yanı sıra aynı zamanda belirli besin bileşenlerinin miktarı da genleri etkilemektedir. Bitkisel fitokimyasallar, çoklu doymamış yağlar, vitamin ve minerallerin diyet ve kanser etkileşiminde kanıtlanmış rolleri bulunmaktadır. Polifenolik bileşikler, fenolik bileşikler, karotenoidler, flavonlar, flavanoller, soyadan elde edilen izoflavonlar ve sülfür bileşikleri

halen tartışma konusudur. Domatesten likopen, üzüm ve meyvelerden resveratrol, tarçından sinnamik asit, turuncgillerden hesperidin, kırmızı sebze ve meyvelerden karotenoidler, askorbik asit, kahveden kahve asidi, çözünebilir lifler, deniz ürünlerinden çoklu doymamış yağ asitleri kanserde koruyucu rol oynamaktadır (Hardy & Tollefsbol, 2011).

5.1. Omega-3

Omega 3 yağ asitleri, yağlı balıklar ve keten tohumunda bulunurken kardiyovasküler hastalıklar ve kanserler dahil olmak üzere birçok hastalığa karşı kanıtlanmış anti-inflamatuar ajanlar olarak kabul edilmektedir. Eikozanoidlerin sentezinde siklooksijenaz-2 anahtar enzim görevi görür. Araşidonik asit üzerinden eikozanoidlerin sentezinde COX-2 enzimi aşırı üretilirken, Omega 3 yağ asidinden eikozanoidlerin sentezinde COX-2 enzimi üzerinde inhibitör etkisi sayesinde karsinogenezi önlemektedir (Wang ve ark., 2014). Çalışmalar prostat kanserinde COX-2'nin aşırı üretildiğini göstermiştir (Sikka, Chen, Sethi, & Kumar, 2012). Araşidonik asit bakımından zengin bir diyet COX-2 enziminin aşırı üretimi ile karakterize olduğundan kansere neden olmaktadır (Irimie et al., 2019).

5.2. Diyet polifenolleri

Polihidroksi fenoller olarak da bilinen polifenoller meyve ve sebzelerde bulunur. Diyetle alındıklarında diyet polifenolleri denirken şikimat yoluyla üretilen bitkilerin ikincil metabolitleri olarak da adlandırılır. Kimyasal özellikleri ve yapılarına göre fenolik bileşikler, flavonoidler, benzokinonlar, ksantonlar, ligninler ve asetofenonlar gibi 10 farklı gruba ayrılırlar (Santhakumar, Battino, & Alvarez-Suarez, 2018). Tüm polifenoller aromatik halka ve en az bir hidroksil grubu içermektedir. Fenilalanin veya öncülleri olan şikimik asitten türetilmektedir. 800'den fazla polifenol bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalar, diyet polifenollerinin kanser önleme dahil olmak

üzere potansiyel sağlık yararları olduğunu kanıtlamıştır. Diyet polifenollerinin DNA metiltransferazı inhibe etme ve histonları modifiye etme gibi kanseri önleme yeteneği bulunmaktadır. Polifenollerin özellikleri tümör hücrelerinin epigenomunu değiştirebilir ve kanserin önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır (L. Chen ve ark., 2018; Sehitoglu, Farooqi, Qureshi, Butt, & Aras, 2014).

5.3. Epigallokateşin

Çay ve yeşil çaydan elde edilen polifenoller bir alt grubu olan kateşinler, epikateşin 3 gallat, epikateşin ve epigallokateşini içermektedir. Bunların tümü benzer özelliklere sahiptir ve kanser dahil birçok hastalıkta koruyucu rol oynamaktadır. Epigallokateşin, antikanserojen özellikleri açısından çayda bulunan tüm biyoaktif bileşiklerin %50'sini oluşturur. Epigallokateşin tüketimi ile ağız, meme, cilt, yemek borusu, kolorektal, prostat, baş, boyun ve pankreas kanserinin önlenmesi arasında önemli pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Fei, Shen, Li, & Guo, 2014). Epigallokateşin 3 gallat, hücre döngüsü yavaşlaması, programlanmış hücre ölümü, oksidatif stres ve anjiyogenezden korunma yoluyla kanseri önlemede epigenetik rolü bulunmaktadır. Epigallokateşin DNA metiltransferaz ile etkileşime girerek susturulmuş genleri yeniden aktifleştirerek enzimin demetilasyonuna katılmaktadır (Khan, Rath, Adhami, & Mukhtar, 2018). Taniguchi ilk kez C57BL/6 farelerine %0,05 ve %0,1'lik epigallokateşin solüsyonunun uygulanmasıyla akciğerdeki nodüllerin sayısında azalma olduğunu ve malign hücrelerinin metastazlarının inhibe edildiğini göstermiştir (Fujiki, Watanabe, Sueoka, Rawangkan, & Suganuma, 2018).

5.4. C Vitamini

C vitamini veya diğer adıyla askorbik asit meyve ve sebzedeki doğal haliyle veya takviye formuyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Kanser vakalarının sağlıklı kontrollerle

karşılaştırıldığında serum konsantrasyonlarının önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (Q. Chen, Polireddy, Chen, & Dong, 2015). C vitamini doza bağlı olarak kanserin prognozunu etkilemektedir. Örneğin melanomda, yüksek doz C vitamini apoptozu indüklerken, düşük doz C vitamininin hücre proliferasyonunu desteklediği bildirilmektedir (Mastrangelo, Pelosi, Castelli, Lo-Coco, & Testa, 2018; Mustafa ve ark., 2018). Diyetle alınan C vitamini genellikle, bu molekülü hücre zarlarından geçiren ve oksidatif stresi düzenleyen iki taşıyıcı protein tarafından aktarılır: bunlar, sodyum bağımlı C vitamini taşıyıcısı (SBCT) ve glikoz taşıyıcısıdır (GLUT). Ayrıca, oksidatif stres, antioksidan enzimler olan manganez süperoksit dismutaz (MnSOD), glutatyon S-transferaz (GS) ve hemoglobinle bağlantılı bir protein olan haptoglobin (Hp) tarafından etkilenmektedir. Hp geni, Hp1 ve Hp2 olarak yapısal olarak farklı iki allel kodlamaktadır. Kafkasyalıların %48'inde ve Asyalıların %52'sinde görülen bu Hp2-2 genotipi, C vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmektedir (Michels, Hagen, & Frei, 2013). C vitamininin dahil olduğu bilinen oksidatif stres, anti-apoptotik protein olan Bcl-2'yi düzenleyerek apoptozu etkilediği, N-nitrosamin kanserojen bileşiklerin oluşumunu engellediği ayrıca bağışıklık tepkisini modüle ettiği görülmektedir (Azad ve ark., 2010). (Ohwada, Ozeki, & Saitoh, 2017).

5.5. Folik Asit

Besinlerde doğal formuyla bulunan folat DNA sarmalına urasil bazının dahil edilmesi ve çift sarmallı kırıklara neden olması sebebiyle karsinogenezele ilişkilendirilmektedir. Aynı zamanda folat "çift taraflı keskin kılıç" olarak nitelendirilmektedir. Yüz atmış iki yaşlı ile 14 kişilik kontrol grubunun üzerinde yapılan metilasyon profili çalışmasında, 431.312 farklı metilasyonlu gen tanımlanmıştır. Farklı metilasyonlu bölgeler, folik asit grubu ile kontrol grubu karşılaştırılarak altı bölgeye ayrılmıştır. Karsinogeneze ve erken

embriyonik gelişimde rol oynayan *DIRAS3*, *ARMC8* ve *NODAL* genlerinde önemli bir modifikasyon paterni gözlemlenmiştir (Kok ve ark., 2015). Folat ökaryotik hücrelerin genomik stabilitesinin korunmadığı durumda DNA biyosentezinde, onarım ve metilasyon mekanizmalarında değişiklikler meydana gelmektedir. Normal embriyonik gelişimi etkilemenin yanı sıra yaşlanmayı hızlandırmakta ve karsinogenezi tetiklemektedir (Duthie, 2011). DNMT3B enzim polimorfizminin baş ve boyundaki karsinogenezi ilişkili folat yolunun düzenlenmesinde yer aldığı bildirilmiştir (Succi ve ark., 2014). Ayrıca folat seviyeleri lenfoma, lösemi, kolorektal, meme ve prostat kanseri gibi çeşitli kanser türleriyle ilişkilendirilmektedir (Collin ve ark., 2010; Kennedy ve ark., 2011; Succi et al., 2014; Tower & Spector, 2007; Xu & Chen, 2009).

5.6. Selenyum

Selenyum (Se) sevipleri düşük miktarlarda bile organizma üzerinde güçlü etkileri olan doğal bir mineraldir. Tahıllar, kuruyemişler, sebzeler, balık, et, süt ürünleri ve kümes hayvanları diyetle alınan Se için besinsel kaynaklardır (Razaghi, Poorebrahim, Sarhan, & Björnstedt, 2021). Se alımını, metabolizmasını ve atılımını etkileyen 30'dan fazla gen bulunmaktadır. Yüksek dozlarda kanser hücrelerinin malign fenotipik dönüşümüne katkıda bulunabilen reaktif oksijen türlerinin ortadan kaldırılmasında önemli bir rol oynar (Cai ve ark., 2016). Se' nin farklı oksidasyon formları (selenyum oksit, selenyum asit, selenit tuzları), DNA adüktlerinin oluşumunu, DNA veya kromozom kırılmasını önlemektedir. Aynı zamanda az bilinen önemli bir rolü de telomer uzunluğu ve işlevi ile bağlantılı olduğudur (Ferguson, Karunasinghe, Zhu, & Wang, 2012). Selenyum bağlayıcı protein 1 (SBP1) seviyesinin, akciğer kanseri, nazofarenks karsinomu, meme kanseri ve böbrek kanserinde prognostik rolü olduğu bildirilmiştir (F. Chen ve ark.,

2016; Ha ve ark., 2014; Li, Ping, Tang, & Zhang, 2016; Zhang ve ark., 2013).

6. SONUÇ

Bu bölümde ele alındığı üzere kanser endojen ve eksojen risk faktörlerinin neden olduğu kompleks bir hastalıktır. Her ne kadar genetik, kanser üzerinde %5-10 etkili görünüyorsa da çevresel etkiler hücresel boyuta indirgenmediğinde daha fazla etkili görünmektedir. Epigenetik DNA dizisini değiştirmeden gen ifadesini kontrol edebilen veya düzenleyen tüm mekanizmaları içermektedir. Hücre içeriğindeki mekanizmalar denge halinde olmalıdır, aksi halde kansere yatkınlık gelişebilmektedir. Besinler DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA'ya bağlı gen susturulması gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla epigenetik durumu etkileyebilmektedir. Besin ve besin bileşenlerinin alımının ne olduğu kadar miktarı da kanser gelişimindeki potansiyelini doğrudan ya da dolaylı olarak etkilemektedir. Beslenmenin epigenetik değişikliklerle ilişkili olduğu ve doğrudan insan kanseri üzerindeki gerçek ve ölçülebilir etkilerinin, uzunlamasına çalışmalarda gözlemlenme olasılığının daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Askari, M., Sobti, R. C., Nikbakht, M., & Sharma, S. C. (2013). Promoter hypermethylation of tumour suppressor genes (p14/ARF and p16/INK4a): case-control study in North Indian population. *Molecular biology reports*, 40, 4921-4928.
- Avsar, R., Gurer, T., & Aytekin, A. (2023). Bioinformatics and Expression Analyses of miR-639, miR-641, miR-1915-3p and miR-3613-3p in Colorectal Cancer Pathogenesis. *Journal of Cancer*, 14(13), 2399-2409. doi:10.7150/jca.86974
- Azad, N., Iyer, A., Vallyathan, V., Wang, L., Castranova, V., Stehlik, C., & Rojanasakul, Y. (2010). Role of oxidative/nitrosative stress-mediated Bcl-2 regulation in apoptosis and malignant transformation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1203(1), 1-6.
- Bozgeyik, E. (2020). *Kanserin Moleküler Biyolojisi ve İmmünolojisi: Akademisyen Kitabevi*.
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229-263.
- Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the definition of cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142-1147.
- Bull, C., & Fenech, M. (2008). Genome-health nutrigenomics and nutrigenetics: nutritional requirements or 'nutriomes' for chromosomal stability and telomere maintenance at the

- individual level: Symposium on 'Diet and cancer'. *Proceedings of the Nutrition Society*, 67(2), 146-156.
- Cai, X., Wang, C., Yu, W., Fan, W., Wang, S., Shen, N., Wu, P., Li, X., & Wang, F. (2016). Selenium exposure and cancer risk: an updated meta-analysis and meta-regression. *Scientific Reports*, 6(1), 19213.
- Cancer, I. A. f. R. o. (2012). Chemical agents and related occupations. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 100(F), 94.
- Cannataro, V. L., Mandell, J. D., & Townsend, J. P. (2022). Attribution of cancer origins to endogenous, exogenous, and preventable mutational processes. *Molecular Biology and Evolution*, 39(5), msac084.
- Chen, F., Chen, C., Qu, Y., Xiang, H., Ai, Q., Yang, F., Tan, X., Zhou, Y., Jiang, G., & Zhang, Z. (2016). Selenium-binding protein 1 in head and neck cancer is low-expression and associates with the prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *Medicine*, 95(35), e4592.
- Chen, L., Teng, H., Jia, Z., Battino, M., Miron, A., Yu, Z., Cao, H., & Xiao, J. (2018). Intracellular signaling pathways of inflammation modulated by dietary flavonoids: The most recent evidence. *Critical reviews in food science and nutrition*, 58(17), 2908-2924.
- Chen, Q., Polireddy, K., Chen, P., & Dong, R. (2015). The unpaved journey of vitamin C in cancer treatment. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 93(12), 1055-1063.
- Chen, Q. W., Zhu, X., Li, Y., & Meng, Z. (2014). Epigenetic regulation and cancer. *Oncology reports*, 31(2), 523-532.
- Cogliano, V. J., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L.,

- Guha, N., & Freeman, C. (2011). Preventable exposures associated with human cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(24), 1827-1839.
- Collin, S. M., Metcalfe, C., Refsum, H., Lewis, S. J., Zuccolo, L., Smith, G. D., Chen, L., Harris, R., Davis, M., & Marsden, G. (2010). Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 19(6), 1632-1642.
- Duthie, S. J. (2011). Folate and cancer: how DNA damage, repair and methylation impact on colon carcinogenesis. *Journal of inherited metabolic disease*, 34, 101-109.
- Fei, X., Shen, Y., Li, X., & Guo, H. (2014). The association of tea consumption and the risk and progression of prostate cancer: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*, 7(11), 3881.
- Ferguson, L. R., Karunasinghe, N., Zhu, S., & Wang, A. H. (2012). Selenium and its' role in the maintenance of genomic stability. *Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis*, 733(1-2), 100-110.
- Fujiki, H., Watanabe, T., Sueoka, E., Rawangkan, A., & Suganuma, M. (2018). Cancer prevention with green tea and its principal constituent, EGCG: From early investigations to current focus on human cancer stem cells. *Molecules and cells*, 41(2), 73-82.
- Gerstberger, S., Jiang, Q., & Ganesh, K. (2023). Metastasis. *Cell*, 186(8), 1564-1579.

- Gupta, S., Sharma, R. S., & Singh, R. (2022). Non-ionizing radiation as possible carcinogen. *International Journal of Environmental Health Research*, 32(4), 916-940.
- Gürel, Ç., Nursal, A. F., & Yiğit, S. (2016). Epigenetik ve kanser. *Türkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics*, 2(1), 45-51.
- Ha, Y.-S., Lee, G. T., Kim, Y.-H., Kwon, S. Y., Choi, S. H., Kim, T.-H., Kwon, T. G., Yun, S. J., Kim, I. Y., & Kim, W.-J. (2014). Decreased selenium-binding protein 1 mRNA expression is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma. *World journal of surgical oncology*, 12, 1-7.
- Hardy, T. M., & Tollefsbol, T. O. (2011). Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics*, 3(4), 503-518.
- Hill, M., & Tran, N. (2021). miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer. *Disease models & mechanisms*, 14(4), dmm047662.
- Hurlimann, T., Menuz, V., Graham, J., Robitaille, J., Vohl, M.-C., & Godard, B. (2014). Risks of nutrigenomics and nutrigenetics? What the scientists say. *Genes & nutrition*, 9, 1-12.
- Irimie, A. I., Braicu, C., Pasca, S., Magdo, L., Gulei, D., Cojocneanu, R., Ciocan, C., Olariu, A., Coza, O., & Berindan-Neagoe, I. (2019). Role of key micronutrients from nutrigenetic and nutrigenomic perspectives in cancer prevention. *Medicina*, 55(6), 283.
- Kennedy, D. A., Stern, S. J., Moretti, M., Matok, I., Sarkar, M., Nickel, C., & Koren, G. (2011). Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer epidemiology*, 35(1), 2-10.

- Khan, M. I., Rath, S., Adhami, V. M., & Mukhtar, H. (2018). Targeting epigenome with dietary nutrients in cancer: Current advances and future challenges. *Pharmacological research*, 129, 375-387.
- Kok, D. E., Dhonukshe-Rutten, R. A., Lute, C., Heil, S. G., Uitterlinden, A. G., van der Velde, N., van Meurs, J. B., van Schoor, N. M., Hooiveld, G. J., & de Groot, L. C. (2015). The effects of long-term daily folic acid and vitamin B 12 supplementation on genome-wide DNA methylation in elderly subjects. *Clinical epigenetics*, 7, 1-14.
- Kulis, M., & Esteller, M. (2010). DNA methylation and cancer. *Advances in genetics*, 70, 27-56.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C. (2014). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*: Elsevier health sciences.
- Li, Y. J., Ping, C., Tang, J., & Zhang, W. (2016). MicroRNA-455 suppresses non-small cell lung cancer through targeting ZEB1. *Cell biology international*, 40(6), 621-628.
- Loeb, L. A., & Harris, C. C. (2008). Advances in chemical carcinogenesis: a historical review and prospective. *Cancer research*, 68(17), 6863.
- Mastrangelo, D., Pelosi, E., Castelli, G., Lo-Coco, F., & Testa, U. (2018). Mechanisms of anti-cancer effects of ascorbate: Cytotoxic activity and epigenetic modulation. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 69, 57-64.
- Michels, A. J., Hagen, T. M., & Frei, B. (2013). Human genetic variation influences vitamin C homeostasis by altering vitamin C transport and antioxidant enzyme function. *Annual review of nutrition*, 33(1), 45-70.

- Mustafi, S., Camarena, V., Volmar, C.-H., Huff, T. C., Sant, D. W., Brothers, S. P., Liu, Z.-J., Wahlestedt, C., & Wang, G. (2018). Vitamin C sensitizes melanoma to BET inhibitors. *Cancer research*, 78(2), 572-583.
- Ohwada, R., Ozeki, Y., & Saitoh, Y. (2017). High-dose ascorbic acid induces carcinostatic effects through hydrogen peroxide and superoxide anion radical generation-induced cell death and growth arrest in human tongue carcinoma cells. *Free Radical Research*, 51(7-8), 684-692.
- Razaghi, A., Poorebrahim, M., Sarhan, D., & Björnstedt, M. (2021). Selenium stimulates the antitumour immunity: Insights to future research. *European Journal of Cancer*, 155, 256-267.
- Santhakumar, A. B., Battino, M., & Alvarez-Suarez, J. M. (2018). Dietary polyphenols: Structures, bioavailability and protective effects against atherosclerosis. *Food and Chemical Toxicology*, 113, 49-65.
- Sehitoglu, M. H., Farooqi, A. A., Qureshi, M. Z., Butt, G., & Aras, A. (2014). Anthocyanins: targeting of signaling networks in cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(5), 2379-2381.
- Sigerist, H. E. (1932). Annual Graduate Fortnight: "Tumors", October 17 to 28, 1932: The Historical Development of the Pathology and Therapy of Cancer. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 8(11), 642.
- Sikka, S., Chen, L., Sethi, G., & Kumar, A. P. (2012). Targeting PPAR γ signaling cascade for the prevention and treatment of prostate cancer. *PPAR research*, 2012(1), 968040.
- Succi, M., de Castro, T. B., Galbiatti, A. L. S., Arantes, L. M. R. B., da Silva, J. N. G., Maniglia, J. V., Raposo, L. S., Pavarino, E. C., & Goloni-Bertollo, E. M. (2014).

- DNMT3B C46359T and SHMT1 C1420T polymorphisms in the folate pathway in carcinogenesis of head and neck. *Molecular biology reports*, 41, 581-589.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- Taby, R., & Issa, J. P. J. (2010). Cancer epigenetics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60(6), 376-392.
- Tower, R. L., & Spector, L. G. (2007). The epidemiology of childhood leukemia with a focus on birth weight and diet. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 44(3), 203-242.
- Waddington, C. H. (1942). The epigenotype. *Endeavour*, 1, 18-20.
- Wang, W., Zhu, J., Lyu, F., Panigrahy, D., Ferrara, K. W., Hammock, B., & Zhang, G. (2014). ω -3 polyunsaturated fatty acids-derived lipid metabolites on angiogenesis, inflammation and cancer. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 113, 13-20.
- Xu, X., & Chen, J. (2009). One-carbon metabolism and breast cancer: an epidemiological perspective. *Journal of Genetics and Genomics*, 36(4), 203-214.
- Zhang, S., Li, F., Younes, M., Liu, H., Chen, C., & Yao, Q. (2013). Reduced selenium-binding protein 1 in breast cancer correlates with poor survival and resistance to the anti-proliferative effects of selenium. *PloS one*, 8(5), e63702.

Zhao, L.-M., & Zhang, J.-H. (2019). Histone deacetylase inhibitors in tumor immunotherapy. *Current Medicinal Chemistry*, 26(17), 2990-3008.

MEME KANSERİNDE ÖSTROJEN SİNYAL YOLAĞININ ÖNEMİNE mikroRNA PERSPEKTİFİNDEN BAKIŞ

Erhan ÖZTÜRK¹

Türkan GÜRER²

Filiz ÖZBAŞ GERÇEKER³

1. GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en yaygın görülen kanser türü olup dünya genelinde önemli bir sağlık sorununu oluşturmaktadır. Yıllık 500.000–685.000 ölümle kansere bağlı ölümler arasında ikinci sıradadır (Maraş ve ark., 2024). Her yıl vaka sayısı artarken gelişen tedaviler ölüm oranlarını azaltmaktadır. Hastalığın daha iyi anlaşılması ve kişiselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesi için meme kanseri histolojik olarak duktal ve lobüler, moleküler düzeyde ise Luminal A, Luminal B, HER2 pozitif ve triple negatif alt tiplerine ayrılır. Bu moleküler alt tipler ER, PR ve HER2 biyobelirteçlerine göre belirlenir. Vakaların %70–80'i östrojen reseptörü pozitifdir (Dimauro ve ark., 2021; Toska, 2024) ve bu tümörler hormonal tedaviye genellikle iyi yanıt verir. Östrojen, estradiol (E2), estron (E1) ve estriol (E3) olmak üzere üç temel formda bulunur (Jackson ve ark., 2020). Östrojen, hücresel yanıtını genomik ve non-genomik

¹ Biyolog, Gaziantep Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, erhanmbgoztrk@gmail.com, ORCID: 0009-0007-1525-7932.

² Dr.Öğr.Üyesi, Gaziantep Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, taytekin@gantep.edu.tr, ORCID: 0000-0003-2207-0360.

³ Prof. Dr., Gaziantep Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, gerceker@gantep.edu.tr, ORCID: 000-0003-1243-5880.

olmak üzere iki yol üzerinden iletir. Genomik yol, östrojenin reseptöre bağlanıp gen ekspresyonunu etkilemesiyle, non-genomik yol ise hücre zarındaki reseptörler aracılığıyla hızlı bir şekilde gerçekleşir. Meme kanserinde bu yolların genetik veya epigenetik bozulmaları, tümör oluşumunu ve ilerlemesini kolaylaştırır (Toska, 2024). Epigenetik düzenlemeler içinde önemli görev üstlenen mikroRNA'lar (miRNA'lar), östrojen sinyal yollarının hassas dengesini etkileyerek meme kanserinin oluşumunda rol almaktadırlar (Treeck ve ark., 2023).

Bu derlemede, östrojen sinyal yolağının meme kanserindeki rolü ve bu yolda görev alan moleküllerle miRNA'lar arasındaki ilişkiler irdelenmektedir.

2. MEME KANSERİ

Meme kanseri, dünya genelinde kanser ilişkili ölümlerin başlıca nedenlerindendir. 2020 yılında 2,3 milyon yeni meme kanseri vakası görülmüş ve 685.000 kadının ölümüne neden olmuştur (Zhang ve ark., 2025). Gelişmiş ülkelerde insidans yüksek olsa da ölüm oranı düşüktür. Orta gelirli ülkelerde ise bu oranların her ikisi de yüksektir. 2030'a kadar vaka sayısının 2,7 milyona, ölümlerin ise 870.000'e ulaşması beklenmektedir (Łukasiewicz ve ark., 2021). Bu artışta düşük ve orta gelirli ülkelerin yaşam tarzındaki batılılaşmanın (düşük doğurganlık, az emzirme, hareketsizlik, sağlıksız beslenme) büyük etkisi bulunmaktadır. Meme kanseri gelişiminde etkili risk faktörleri, değiştirilebilir (obezite, alkol, sigara, hareketsizlik) ve değiştirilemeyen (yaş, cinsiyet, genetik, aile öyküsü) olarak ikiye ayrılır. Genetik yapı ve aile öyküsü önemli risk faktörleri arasında yer alır. *BRCA1/2* genlerinde meydana gelen mutasyonlar ailevi geçişle riski artırır. Özellikle genç yaşta birden fazla vaka varsa genetik danışmanlık önerilir (Yara & Oroszi, 2025). Erken tanı ve kişiselleştirilmiş tedavi oldukça önemlidir. Bu nedenle meme

kanseri, farklı alt tipler halinde sınıflandırılır. Moleküler alt tiplere göre meme kanserlerinin %50–60'ını Luminal A, %15–20'sini Luminal B oluşturmaktadır (Yersal & Barutca, 2014). Her iki tipte de östrojen reseptörü (ER) pozitifdir. Genel olarak, meme kanserlerinin %70–80'inde ER pozitifliği görülür (Dimauro ve ark., 2021; Toska, 2024). Bu durum, tümör hücrelerinde östrojen bağlayan reseptörlerin varlığını gösterir. Östrojen sinyal yoluyla birlikte, hücre çoğalması, apoptoz anjiyogenez, invazyon ve metastazı düzenleyen birçok yolak da tümör gelişiminde rol oynar.

Meme kanserinin oluşumunda etkili olan birçok sinyal yolağı bulunmaktadır. Bu sinyal yollarından biri PI3K/AKT/mTOR olup, özellikle ER+ ve HER2+ alt tiplerde aktiftir (du Rusquec ve ark., 2020). Diğer bir yolak olan MAPK/ERK yolu ise HER2+ kanserlerde HER2'nin ligand bağımsız aktivasyonu ile tümör büyümesini destekler (Rocca ve ark., 2022). Triple negatif meme kanserinde (TNBC) JAK/STAT, özellikle STAT3 üzerinden aktiftir ve invazyon ile immün kaçışı artırır (Qin ve ark., 2019). Wnt/ β -katenin yolu bazal benzeri alt tiplerde aktive olup metastaz riskini yükseltir (Khramtsov ve ark., 2010). Önemli sinyal yolları arasında yer alan östrojen sinyal yolu da meme kanserinde hücre çoğalmasını destekleyerek tümör gelişiminde önemli rol oynar. Bu nedenle, östrojen sinyal yolunun iyi anlaşılması ve hedeflenmesi, etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilebilmesi için büyük önem taşır.

3. ÖSTROJEN SİNYAL YOLAĞI

Östrojen, etkisini hücre içindeki östrojen reseptörlerine bağlanarak gösterir. Östrojen sinyal yolu, hücre çoğalması, apoptoz ve farklılaşmayı etkileyen karmaşık bir süreçtir. Bu sinyal iletimi, genomik ve non-genomik olmak üzere iki ana yolla gerçekleşir (Fuentes & Silveyra, 2019; Miziak ve ark., 2023).

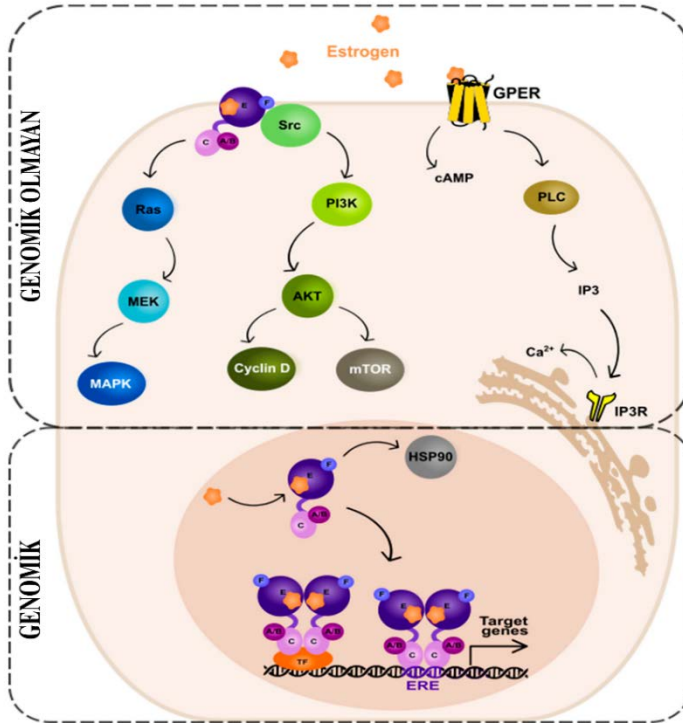
3.1. Genomik Östrojen Sinyal Yolu

Östrojenin hücre içi reseptörlere, ER α ve ER β 'ye bağlanmasıyla başlar. En aktif östrojen formu olan 17 β -östradiol, ER α 'ya ER β 'den daha güçlü bağlanır. Bu bağlanma reseptör yapısını değiştirerek aktif hale gelmesine ve dimer yapmasına neden olur (Lee & Barron, 2017; Wang, McInnes, & Zhu, 2013). Aktif ve dimerleşmiş östrojen reseptör kompleksi, çekirdekte östrojen yanıt elemanlarına (ERE) bağlanarak hedef genlerin ifadesini düzenler. Bazı durumlarda, reseptör Sp1 veya AP-1 gibi faktörlerle dolaylı olarak DNA'ya bağlanabilir. Bu proteinlerle yapılan etkileşimler, hedef gen dizisinde klasik ERE motiflerinin bulunmadığı ancak östrojen tarafından regüle edilen genlerin kontrolünde önem kazanır (Barreto-Andrade ve ark., 2018; Cascio ve ark., 2007; Fuentes & Silveyra, 2019; Schultz, Petz, & Nardulli, 2005) (Şekil 1). Reseptör-DNA etkileşimi sonrası ko-aktivatörler ve ko-represörler olarak adlandırılan yardımcı faktörler devreye girer. Ko-aktivatörler kromatini gevşetip gen aktivasyonunu desteklerken, ko-represörler baskılar (Miziak ve ark., 2023). Aynı reseptör, farklı hücresel bağlamlarda farklı ko-regülatörlerle etkileşime girerek ya gen aktivasyonuna ya da gen baskılanmasına neden olabilir. Bu esneklik, östrojenin çok çeşitli biyolojik süreçlerde yer almasını mümkün kılar.

3.2. Non-Genomik Östrojen Sinyal Yolu

Östrojenin hücre zarındaki ER α , ER β ya da özellikle GPER reseptörlerine bağlanmasıyla başlar ve hızlı, gen transkripsiyonundan bağımsız yanıtlar üretir. Bu bağlanma, G proteinleri üzerinden MAPK/ERK, PI3K/Akt, cAMP/PKA ve PKC gibi yolları aktive eder. Örneğin, GPER1'in aktive olmasıyla adenil siklaz uyarılır, cAMP üretimi artar ve bu da PKA'yı aktive ederek çeşitli hücresel yanıtları tetikler (Chan ve ark., 2019; Girgert ve ark., 2019; Lappano ve ark., 2014; Vivacqua, 2021; Xu, Yu, Dong, & Lee, 2019) (Şekil 1). PI3K

aktivasyonu ise AKT yolunu devreye sokar. Aktif PI3K, PIP2'yi PIP3'e çevirir. PIP3, hücre zarında birikerek AKT'nin buraya yönelmesini sağlar. AKT, PIP3'e bağlanarak PDK1 ve mTORC2 tarafından fosforile edilir ve aktifleşir. Aktif AKT, hücre büyümesi, hayatta kalma, metabolizma ve hareketlilik gibi işlevleri düzenler (Bratton ve ark., 2010; Liu ve ark., 2009; Soteriou ve ark., 2025). Ayrıca, bu yol genomik mekanizmalarla etkileşime girerek çekirdekteki ER'leri fosforile edebilir veya CREB gibi faktörler üzerinden gen ekspresyonunu dolaylı yoldan düzenleyebilir. Sonuç olarak, non-genomik yol hızlı, geçici ve transkripsiyon dışı süreçleri yönetirken genomik yollarla da etkileşebilir (Fuentes & Silveyra, 2019; Miziak ve ark., 2023) (Şekil 1).



Şekil 1. Östrojenin hücre içi hedeflerine iki ana yol üzerinden etkisi (Miziak et al., 2023).

4. ÖSTROJEN SİNYAL YOLAĞI VE miRNA ETKİLEŞİMLERİ

Östrojenin hücre içi etkileri, sadece klasik transkripsiyonel ya da hızlı sinyal yollarıyla sınırlı olmayıp miRNA'larla da etkileşim içindedir. Hem genomik hem non-genomik yollar, miRNA profillerini değiştirebilirken, bazı miRNA'lar da bu yolların bileşenlerini hedefleyerek östrojen yanıtlarını düzenleyebilir (Xiang ve ark., 2022; Wu ve ark., 2022). Genomik östrojen sinyalinde, ER'lerin DNA'daki ERE bölgelerine bağlanması yalnızca protein kodlayan genleri değil, miRNA genlerini de etkileyebilir. Böylece östrojen, bazı miRNA'ların ekspresyonunu artırarak ya da azaltarak hücreSEL süreçleri (proliferasyon, apoptoz, farklılaşma) dolaylı olarak düzenler (Gao, Ding, & Lou, 2020). Öte yandan, bazı miRNA'lar ER mRNA'larını hedefleyerek reseptör düzeyini düşürür ve östrojen yanıtını sınırlar (Treeck ve ark., 2023). Non-genomik yolda da benzer karşılıklı etkileşimler görülür: yol bileşenleri miRNA'ları etkileyebilir veya miRNA'lar bu bileşenleri hedefleyerek hızlı yanıtları modüle edebilir (Liang ve ark., 2021; Nagpal ve ark., 2018). Bu çift yönlü etkileşim, östrojenin etkilerini genetik, epigenetik ve post-transkripsiyonel düzeylerde ince ayarlı şekilde yönlendirmesini sağlar. Bu nedenle, östrojen yollarının temel bileşenleri ile miRNA'lar arasındaki ilişkilerin açıklanması önemlidir.

4.1. Östrojen Sinyal Yolağında Görev Alan Önemli Moleküller

Östrojen biyosentezinde kilit rol oynayan aromataz, androjenleri östrojene dönüştürerek lokal östrojen düzeyini belirler ve böylece sinyal yolunun başlangıcını şekillendirir (Barwal ve ark., 2021). Üretilen östrojenler, HSD17B1 ve HSD17B2 enzimleriyle birbirine dönüştürülerek dokuların ihtiyaçlarına göre ayarlanabilir (Järvensivu ve ark., 2015; Rizner

& Romano, 2023; Sinreih ve ark., 2017). Sentezin ardından östrojen, nükleer reseptörleri ER α ve ER β 'ye bağlanarak genomik yolu başlatır. Ligand bağlanması, reseptörlerin aktifleşmesini ve DNA'daki ERE bölgelerine bağlanarak hedef genlerin transkripsiyonunu düzenlemesini sağlar. ER α genellikle proliferasyonu, ER β ise farklılaşmayı destekler. Genomik östrojen etkileri yalnızca reseptörlerle değil, aynı zamanda ko-regülatör proteinlerle düzenlenir. Önemli ko-aktivatörler arasında yer alan SRC ailesi (SRC-1/NCOA1, SRC-2/NCOA2, SRC-3/NCOA3), histon asetilasyonu yoluyla kromatini gevşeterek transkripsiyonu artırır. Özellikle SRC-3, meme kanserinde aşırı eksprese edilerek tümör progresyonuna katkı sağlar (Eedunuri ve ark., 2015). CREBBP (CBP), histon asetiltransferaz aktivitesiyle gen promotör bölgelerini erişilebilir kılar. FOXA1, kromatini açarak transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasını kolaylaştırırken, MED1 ise ER ile RNA Polimeraz II arasında bağlantı kurarak transkripsiyonel aktiviteyi destekler (Nagpal ve ark., 2018).

Non-genomik östrojen sinyal iletiminde, hücre zarındaki GPER reseptörü östrojen bağlanmasıyla hızlı hücresel yanıtları başlatır. Bu yanıtlar, genellikle ikinci haberci sistemler üzerinden gerçekleşir. Örneğin adenilat siklaz izoformu olan ADCY6, ATP'yi cAMP'ye çevirerek cAMP/PKA ve PKC yollarını aktive eder. PI3K/Akt yolunda ise AKT1, önemli bir bileşen olarak görev alır. Bu moleküllerle miRNA'lar arasındaki etkileşimler, non-genomik yolun düzenlenmesinde kritik rol oynar. Bu nedenle, her bir molekül ve ilişkili miRNA'lar ayrı ayrı ele alınmalıdır.

4.2. Östrojen Sinyal Yolağında Görev Alan Önemli Moleküller ve miRNA Etkileşimleri

4.2.1. Aromataz Enzimi

Östrojen seviyelerinin dengesi, meme sağlığı açısından kritik öneme sahiptir (Barwal ve ark., 2021). Bu dengede,

androjenleri östrojene dönüştüren aromataz enzimi önemli bir rol oynar. *CYP19A1* geni tarafından kodlanan bu enzimin ifadesi, miRNA'lar tarafından da düzenlenebilir. *CYP19A1* gen ekspresyonunun miRNA'lar aracılığıyla hem doğrudan hem de dolaylı olarak düzenlenebileceğine dair literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin, Morgan ve Bale (2017) tarafından Argonaute HITS-CLIP analiziyle miRNA-CYP19A1 etkileşimleri doğrudan gösterilmiştir. Benzer şekilde, Xu ve ark. (2011), granüloza hücrelerinde miR-378'in aşırı ekspresyonunun aromataz ve estradiol düzeyini düşürdüğünü saptamışlardır. Hayvan modellerinde de benzer bulgular elde edilmiştir. Kalinina ve ark. (2017), DTT ile tedavi edilen sıçanlarda miR-205, miR-221 ve miR-222 ekspresyonunun attığını, CYP19A1 seviyesinin ise azaldığını gözlemlemişlerdir. İnsan meme kanseri hücre hatlarında yapılan çalışmalarda da miR-205'in baskılanmasının aromataz ekspresyonunu ve östradiol düzeylerini artırarak tümör progresyonunu teşvik edebileceği bildirilmiştir (Iorio ve ark., 2009; Wu ve ark., 2009). Başka bir çalışmada ise, meme kanseri hücre hatlarında, miR-19a-3p'nin aşırı ekspresyonunun, CYP19A1 mRNA ve protein düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, insan plazma örnekleri üzerinde yapılan analizlerde, yüksek miR-19a-3p düzeylerinin düşük CYP19A1 ekspresyonu ile güçlü bir ters korelasyon içinde olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, miR-19a-3p'nin hem hücre kültürü modellerinde hem de klinik örneklerde aromataz biyosentezi üzerinde önemli bir düzenleyici rol oynayabileceğini göstermektedir (Xiang ve ark., 2022). Klinik açıdan önemli bir çalışmada Let-7f miRNA'sının CYP19A1'i doğrudan hedef alarak, letrozol tedavisi sırasında anlamlı düzenleyici rol oynayabileceği bildirilmiştir (Shibahara ve ark., 2012).

4.2.2. HSD17B1 ve HSD17B2 Enzimi

HSD17B1, zayıf etkili E1'i güçlü E2'ye çevirerek östrojenik aktiviteyi artırırken, HSD17B2, E2'yi E1'e

dönüştürerek bu aktiviteyi sınırlar. E2, östrojen reseptörlerine daha yüksek afiniteyle bağlanarak güçlü hücresel yanıtlar oluşturur. Bu nedenle, aşırı östrojen sinyalinde E2'nin E1'e dönüşümü, yanıtın fizyolojik düzeyde kalmasını sağlar (Järvensivu ve ark., 2015; Rizner & Romano, 2023; Sinreih ve ark., 2017). E1-E2 dönüşümünü yöneten *HSD17B1* ve *HSD17B2* genlerinin miRNA'larla düzenlenmesi, özellikle meme dokusunda östrojenik aktivitenin hassas kontrolü için kritik öneme sahiptir. Bir çalışmada, insan meme kanseri hücre hatlarında *HSD17B1* ve *HSD17B2* genlerinin belirli miRNA'lar aracılığıyla nasıl düzenlendiği incelenmiştir. Bulgular, miR-17, miR-210 ve miR-7-5p'nin hücre tipine bağlı olarak *HSD17B1* ekspresyonunu artırabildiğini veya baskılayabildiğini, miR-1304-3p'nin ise bu geni belirgin şekilde baskıladığını göstermiştir. Ayrıca, miR-204-5p, miR-498, miR-205-3p ve miR-579-3p'nin *HSD17B2* ekspresyonunu azalttığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar, miRNA'ların yalnızca aromataz değil, HSD17B ailesi aracılığıyla da östrojen aktivitesini düzenleyebildiğini göstermektedir (Hilborn ve ark., 2017).

4.2.3. ER α ve ER β Reseptörleri

Östrojenin en güçlü formu olan estradiol (E2), lipofilik yapısı sayesinde hücre zarını geçerek ER α ve ER β reseptörleriyle etkileşime girer. Bu reseptörler *ESR1* ve *ESR2* genleri tarafından kodlanır ve hem sitoplazmada hem de çekirdekte bulunabilir (Fuentes & Silveyra, 2019; Miziak ve ark., 2023). Son yıllarda yapılan çalışmalar, çeşitli miRNA'ların özellikle *ESR1* gen ekspresyonunu doğrudan düzenleyebildiğini ortaya koymuştur. Örneğin, miR-206'nın *ESR1*'in 3'-UTR bölgesine bağlanarak gen ekspresyonunu azalttığı hem in silico analizler hem de lusiferaz deneyleri ile gösterilmiştir (Treeck, Haerteis, & Ortmann, 2023). Bu etki, miR-206'nın *ESR1*'i doğrudan hedeflediğini ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra, high-throughput analizlerle miR-22, miR-18a/b ve miR-193b'nin de *ESR1* ekspresyonunu baskıladığı

belirlenmiştir (Treeck, Haerteis, & Ortmann, 2023). Farklı bir çalışmada ise yapılan Spearman korelasyon analizleri, ESR1 ile miR-30a ve miR-145 arasında negatif ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Deneysel veriler, bu miRNA'ların ESR1 mRNA'sına bağlanarak translasyonu baskıladığını ve böylece ER α protein düzeyini azalttığını göstermiştir (Yang, Manna, & Manna, 2025). miRNA–ESR1 etkileşimlerini inceleyen başka bir çalışmada, meme kanseri örneklerinde, ESR1 ekspresyonu ile yedi miRNA (let-7a-5p, let-7c-5p, miR-30a-5p, miR-29c-3p, miR-10b-5p, miR-195-5p ve miR-497-5p) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. ESR1'in siRNA ile susturulması bu miRNA'ların ekspresyonunu azaltmış, bu da ESR1'in bu miRNA'ların yukarı akışta yer alan bir düzenleyicisi olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, bu miRNA'lar ve hedef genleri arasında zıt yönlü ifade ilişkileri bulunmuştur. Örneğin, miR-30a-5p ile MYBL2 ve miR-497-5p ile CCNE1 genleri arasında zıt yönlü bir ifade ilişkisi saptanmıştır. Tüm bu veriler, düzenleyici ESR1–miRNA–mRNA ağının varlığına işaret etmektedir (Gao, Ding, & Lou, 2020).

4.2.4. SRC Ko-Aktivatörü

Östrojen reseptörlerinin transkripsiyonel aktivitesinde görev alan p160 SRC ailesi (SRC-1, SRC-2, SRC-3), önemli ko-aktivatörlerdir. Son yıllarda, çeşitli miRNA'ların bu ko-aktivatörlerin ekspresyonunu doğrudan düzenleyebildiği gösterilmiştir. Örneğin, miR-137'nin SRC-3'ün 3'-UTR bölgesine bağlanarak ekspresyonunu azalttığı ve meme kanseri hücrelerinde proliferasyonu baskıladığı gösterilmiştir (Eedunuri ve ark., 2015). Benzer şekilde, miR-17-5p'nin de SRC-3 ekspresyonunu translasyonel düzeyde baskıladığı ve östrojen yanıtı büyüme sınırlandırdığı raporlanmıştır (Eedunuri ve ark., 2015). Ayrıca, bioinformatik analizler SRC-1'in de miR-23 gibi miRNA'lar tarafından hedeflenebileceğini göstermektedir (Eedunuri ve ark., 2015).

4.2.5. CREBBP Ko-Aktivatörü

CREBBP (CBP), histon asetiltransferaz aktivitesiyle kromatin yapısını açarak ER'nin hedef genlerin transkripsiyonunu artırmasında merkezi bir işlev görmektedir. miRNA- CREBBP etkileşimini inceleyen bir çalışmada, miR-766-5p ile miR-4474/4717 gibi miRNA'ların *CREBBP* genini doğrudan hedefleyerek, östrojen sinyal yolunun önemli bir efektör geni olan MYC'nin ekspresyonunun baskılanmasına yol açtığı ortaya konmuştur. Bu durum, östrojen sinyalleşmesinin ince ayarlanmasında miRNA'ların rolünü ve CBP'nin miRNA aracılı post-transkripsiyonel düzenlenmesini vurgulamaktadır (Treeck ve ark., 2023).

4.2.6. MED1 Ko-Aktivatörü

MED1 geninin aşırı ekspresyonu, özellikle ER⁺ meme kanserinde agresif seyirle ilişkilidir. miRNA- *MED1* etkileşimini inceleyen bir çalışmada, *MED1* artışı, miR-191-5p ve miR-425-5p düzeylerini yükseltirken, miR-10b-5p ve miR-205-5p'yi baskılar. miR-191/425 kümesi hem *MED1*'in hem de ER α 'nın hedefidir ve ERE bölgelerine bağlandıkları gösterilmiştir (Nagpal ve ark., 2018). *MED1* ve ER α , birlikte miR-191/425 ekspresyonunu tetikler. Bu miRNA'ların artışı hücre proliferasyonu, göçü ve tümör progresyonunu destekler. Özellikle miR-191, SATB1, CDK6 ve BDNF gibi tümör baskılayıcıları baskılayarak hücre döngüsünü hızlandırır. *MED1* ve miR-191'in birlikte aşırı ekspresyonu, JUN, FOS, VEGF gibi metastazla ilişkili genleri de aktive eder (Nagpal ve ark., 2018).

4.2.7. FOXA1 Ko-Aktivatörü

FOXA1, önemli bir ko-aktivatör olup, yüksek düzeydeki ifadesi meme kanseri ilerlemesi ve tedaviye dirençle ilişkilidir. Araştırmalar, miR-204'ün meme kanseri dokularında düşük, FOXA1'in ise yüksek seviyelerde ifade edildiğini ve aralarında ters yönlü bir ilişki olabileceğini göstermiştir. MCF-7

hücrelerinde miR-204'ün artırılması FOXA1 ekspresyonunu azaltmıştır. miR-204'ün FOXA1'in 3'-UTR bölgesine bağlanarak bu etkiyi sağladığı gösterilmiştir (Shen ve ark., 2017). Benzer şekilde, miR-100'ün aşırı ifadesi de FOXA1 mRNA ve protein düzeylerini düşürmüştür. Bu da miR-100'ün FOXA1 üzerinde baskılayıcı bir rol oynadığını göstermektedir (Xie ve ark., 2021).

4.2.8. GPER1 Reseptörü

GPER1'in meme kanserinde tümör baskılayıcı rolü olabileceği ve bu reseptörün miR-339 tarafından post-transkripsiyonel olarak düzenlendiği gösterilmiştir (Liang ve ark., 2021). miR-339'un aşırı ekspresyonu, GPER1 düzeylerini artırmış, aynı zamanda hücre proliferasyonu ve invazyonu azaltmıştır. Bu veriler, GPER1'in miR-339 aracılığıyla tümör baskılayıcı bir mekanizma ile kontrol edildiğini ve östrojenin non-genomik etkilerinin bu yolla şekillenebileceğini göstermektedir.

4.2.9. ADCY6 Enzimi

ADCY6, ATP'yi cAMP'ye dönüştüren bir adenilat siklazdır ve meme kanserinde düşük düzeyde ifade edilir. Bu düşüşün, gen promotöründeki metilasyonun artmasıyla ilişkili olduğu ve TET1'in bu bölgedeki demetilasyon işlevinin azalmasından kaynaklandığı öne sürülmektedir. TET1'in ise miR-27a-3p tarafından baskılandığı, bunun da ADCY6 ekspresyonunu azaltarak EMT sürecini tetiklediği ve tümör progresyonunu desteklediği gösterilmiştir (Wu ve ark., 2022).

4.2.10. AKT1 Enzimi

Yao ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, meme kanserinde AKT1 ekspresyonunun miR-215 tarafından post-transkripsiyonel olarak düzenlendiği gösterilmiştir. miR-215'in düşük seviyeleri, AKT1'in artmış ifadesiyle ilişkilendirilirken, miR-215'in aşırı eksprese edilmesi AKT1 protein düzeyini

azaltmış ve hücre proliferasyonu ile invazyonu sınırlamıştır. Lusiferaz testleri, miR-215'in *AKT1* mRNA'sının 3'-UTR bölgesine doğrudan bağlandığını doğrulamıştır. Bu bulgular, miR-215'in tümör baskılayıcı bir rol oynadığını göstermektedir (Yao ve ark., 2017).

KAYNAKÇA

- Barreto-Andrade J. N., de Fátima L. A., Campello R. S., Guedes J. A. C., de Freitas H. S., Okamoto M. M., & Machado U. F. (2018). Estrogen receptor 1 (ESR1) enhances Slc2a4/GLUT4 expression by a SP1 cooperative mechanism. *International Journal of Medical Sciences*, 15(12), 1320–1328. <https://doi.org/10.7150/ijms.26774>
- Barwal T. S., Sharma U., Bazala S., Singh I., Jain M., Prakash H., Shekhar S., Sandberg E. N., Bishayee A., & Jain, A. (2021). MicroRNAs and long noncoding RNAs as novel therapeutic targets in estrogen receptor-positive breast and ovarian cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4072. <https://doi.org/10.3390/ijms22084072>
- Bratton M. R., Duong B. N., Elliott S., Weldon C. B., Beckman B. S., McLachlan J. A., & Burow M. E. (2010). Regulation of ER α -mediated transcription of Bcl-2 by PI3K-AKT crosstalk: Implications for breast cancer cell survival. *International Journal of Oncology*, 37(3), 541–550. https://doi.org/10.3892/ijo_00000703
- Cascio S., Bartella V., Garofalo C., Russo A., Giordano A., & Surmacz E. (2007). Insulin-like growth factor 1 differentially regulates estrogen receptor-dependent transcription at estrogen response element and AP-1 sites in breast cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, 282(6), 3498–3506.
- Chan Y.-T., Lai A. C.-Y., Lin R.-J., Wang Y.-H., Wang Y.-T., Chang W.-W., ... Yu A. L. (2019). GPER-induced signaling is essential for the survival of breast cancer stem cells. *International Journal of Cancer*, 146(6), 1674–1685. <https://doi.org/10.1002/ijc.32588>

- Dimauro I., Grazioli E., Antinozzi C., Duranti G., Arminio A., Mancini A., Greco E. A., Caporossi D., Parisi A., & Di Luigi L. (2021). Estrogen-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: The role of body composition and physical exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(18), 9834. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189834>
- du Rusquec P., Blonz C., Frenel J. S., & Campone M. (2020). Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in estrogen-receptor positive HER2 negative advanced breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 12, <https://doi.org/10.1177/1758835920940939>
- Eedunuri V. K., Rajapakshe K., Fiskus W., Geng C., Chew S. A., Foley C., Shah S. S., Shou, J., Mohamed J. S., Coarfa C., O'Malley B. W., & Mitsiades N. (2015). miR-137 targets p160 steroid receptor coactivators SRC1, SRC2, and SRC3 and inhibits cell proliferation. *Molecular Endocrinology*, 29(8), 1170–1183. <https://doi.org/10.1210/me.2015-1080>
- Fuentes N., & Silveyra P. (2019). Estrogen receptor signaling mechanisms. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 116, 135–170. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>
- Gao S., Ding B., & Lou W. (2020). microRNA-dependent modulation of genes contributes to ESR1's effect on ER α positive breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 10, 753. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00753>
- Girgert R., Emons G., & Gründker C. (2019). Estrogen signaling in ER α -negative breast cancer: ER β and GPER. *Frontiers in Endocrinology*, 9, Article 781. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00781>

- Hilborn E., Stål O., Alexeyenko A., & Jansson A. (2017). The regulation of hydroxysteroid 17 β -dehydrogenase type 1 and 2 gene expression in breast cancer cell lines by estradiol, dihydrotestosterone, microRNAs, and genes related to breast cancer. *Oncotarget*, 8(37), 62183–62194. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19136>
- Iorio M. V., Casalini P., Piovan C., Di Leva G., Merlo A., Triulzi T., Ménard S., Croce C. M., & Tagliabue E. (2009). microRNA-205 regulates HER3 in human breast cancer. *Cancer Research*, 69(6), 2195–2200. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2920>
- Jackson L. M., Parker R. M., & Mattison D. R. (2020). The clinical utility of compounded bioidentical hormone therapy: A review of safety, effectiveness, and use. National Academies Press.
- Järvensivu P., Saloniemi-Heinonen T., Awosanya M., Koskimies P., Saarinen N., & Poutanen M. (2015). HSD17B1 expression enhances estrogen signaling stimulated by the low active estrone, evidenced by an estrogen responsive element-driven reporter gene in vivo. *Chemico-Biological Interactions*, 234, 126–134. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.01.008>
- Kalinina T. S., Kononchuk V. V., & Gulyaeva L. F. (2017). Expression of hormonal carcinogenesis genes and related regulatory microRNAs in uterus and ovaries of DDT-treated female rats. *Biochemistry (Moscow)*, 82, 1118–1128. <https://doi.org/10.1134/S0006297917100042>
- Khramtsov, A. I., Khramtsova, G. F., Tretiakova, M., Huo, D., Olopade, O. I., & Goss, K. H. (2010). Wnt/ β -catenin pathway activation is enriched in basal-like breast cancers and predicts poor outcome. *American Journal of*

- Pathology, 176(6), 2911–2920.
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.091125>
- Lappano R., Pisano A., & Maggiolini M. (2014). GPER function in breast cancer: An overview. *Frontiers in Endocrinology*, 5, Article 66.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00066>
- Lee S., & Barron M. G. (2017). Structure-based understanding of binding affinity and mode of estrogen receptor α agonists and antagonists. *PLoS ONE*, 12(1),
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169607>
- Liang Y., Lu Q., Li W., Zhang D., Zhang F., Zou Q., Chen L., Tong Y., Liu M., Wang S., Li W., Ren X., Xu P., Yang Z., Dong S., Zhang B., Huang Y., Li D., Wang H., & Yu W. (2021). Reactivation of tumour suppressor in breast cancer by enhancer switching through NamiRNA network. *Nucleic Acids Research*, 49(15), 8556–8572.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkab626>
- Liu P., Cheng H., Roberts T. M., & Zhao J. J. (2009). Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8, 627–644.
<https://doi.org/10.1038/nrd2926>
- Łukasiewicz S., Czezelewski M., Forma A., Baj J., Sitarz R., & Stanisławek A. (2021). Breast cancer—Epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—An updated review. *Cancers*, 13(17), 4287.
<https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
- Maraş, G., Kalaycı, H., Ceyhan, Ö. (2024). Comparison of predictive models in postoperative nausea and vomiting in patients undergoing breast cancer surgery. *Supportive*

- Care in Cancer, 32, Article 578.
<https://doi.org/10.1007/s00520-024-08781-z>
- Miziak P., Baran M., Błaszczak E., Przybyszewska-Podstawka A., Kałafut J., Smok-Kalwat J., Dmoszyńska-Graniczka M., Kielbus M., & Stepulak A. (2023). Estrogen receptor signaling in breast cancer. *Cancers*, 15(19), 4689.
<https://doi.org/10.3390/cancers15194689> BUNDA DA
- Morgan C. P., & Bale T. L. (2017). Sex differences in microRNA-mRNA networks: Examination of novel epigenetic programming mechanisms in the sexually dimorphic neonatal hypothalamus. *Biology of Sex Differences*, 8(27). <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0149-3>
- Nagpal N., Sharma S., Maji S., Durante G., Ferracin M., Thakur J. K., & Kulshreshtha R. (2018). Essential role of MED1 in the transcriptional regulation of ER-dependent oncogenic miRNAs in breast cancer. *Scientific Reports*, 8, Article 11805.
- Qin, J.-J., Yan, L., Zhang, J., & Zhang, W.-D. (2019). STAT3 as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer: A systematic review. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38, Article 195
- Rizner T. L., & Romano A. (2023). Targeting the formation of estrogens for treatment of hormone dependent diseases—current status. *Frontiers in Pharmacology*, 14, Article 1155558. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1155558>
- Rocca, A., Braga, L., Volpe, M. C., Maiocchi, S., & Generali, D. (2022). The predictive and prognostic role of RAS–RAF–MEK–ERK pathway alterations in breast cancer: Revision of the literature and comparison with the analysis of cancer genomic datasets. *Cancers*, 14(21), <https://doi.org/10.3390/cancers14215306>

- Schultz J. R., Petz L. N., & Nardulli A. M. (2005). Cell- and ligand-specific regulation of promoters containing activator protein-1 and Sp1 sites by estrogen receptors α and β . *Journal of Biological Chemistry*, 280(1), 347–354.
- Shen S.-Q., Huang L.-S., Xiao X.-L., Zhu, X.-F., Xiong D.-D., Cao X.-M., Wei K.-L., Chen G., & Feng Z.-B. (2017). miR-204 regulates the biological behavior of breast cancer MCF-7 cells by directly targeting FOXA1. *Oncology Reports*, 38(1), 368–376. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5644>
- Shibahara Y., Miki Y., Onodera Y., Hata S., Chan M. S. M., Yiu C. P. C., Loo T. W., Nakamura Y., Akahira J., Ishida T., Abe K., Hirakawa H., Leung L. W. C., Suzuki T., Ouchi N., & Sasano H. (2012). Aromatase inhibitor treatment of breast cancer cells increases the expression of let-7f, a microRNA targeting CYP19A1. *Journal of Pathology*, 227(3), 357–366. <https://doi.org/10.1002/path.4019>
- Sinreih M., Knific T., Anko M., Hevir N., Vouk K., Jerin A., Frković Grazio S., & Lanišnik Rižner T. (2017). The significance of the sulfatase pathway for local estrogen formation in endometrial cancer. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 368. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00368>
- Soteriou C., Xu, M., Connell S. D., Tyler A. I. I., Kalli A. C., & Thorne J. L. (2025). Two cooperative lipid binding sites within the pleckstrin homology domain are necessary for AKT binding and stabilization to the plasma membrane. *Structure*, 33(1), 181–195.e5. <https://doi.org/10.1016/j.str.2024.10.020>
- Toska E. (2024). Epigenetic mechanisms of cancer progression and therapy resistance in estrogen-receptor (ER+) breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews*

- on Cancer, 1879(3),
<https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189097>
- Trecek O., Haerteis S., & Ortmann O. (2023). Non-coding RNAs modulating estrogen signaling and response to endocrine therapy in breast cancer. *Cancers*, 15(6), 1632. <https://doi.org/10.3390/cancers15061632>
- Vivacqua A. (2021). GPER1 and microRNA: Two players in breast cancer progression. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 98. <https://doi.org/10.3390/ijms22010098>
- Wang P., McInnes C., & Zhu, B. T. (2013). Structural characterization of the binding interactions of various endogenous estrogen metabolites with human estrogen receptor α and β subtypes: A molecular modeling study. *PLoS ONE*, 8(9), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074615>
- Wu H., Qiu J., Wu Z., He T., Zhou C., & Lv Q. (2022). miR-27a-3p binds to TET1 mediated DNA demethylation of ADCY6 regulates breast cancer progression via epithelial-mesenchymal transition. *Frontiers in Oncology*, 12, 957511. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.957511>
- Wu H., Zhu S., & Mo Y.-Y. (2009). Suppression of cell growth and invasion by miR-205 in breast cancer. *Cell Research*, 19, 439–448. <https://doi.org/10.1038/cr.2009.18>
- Xiang Y., Liu H., Hu H., Li L.-W., Zong Q.-B., Wu T.-W., Li X.-Y., Fang S.-Q., Liu Y.-W., Zhan Y., Wang H., & Lu Z.-X. (2022). LINC00094/miR-19a-3p/CYP19A1 axis affects the sensitivity of ER positive breast cancer cells to Letrozole through EMT pathway. *Aging (Albany NY)*, 14(11), 4755–4768. <https://doi.org/10.18632/aging.204110>

- Xie H., Xiao R., He Y., He L., Xie C., Chen J., & Hong Y. (2021). MicroRNA 100 inhibits breast cancer cell proliferation, invasion and migration by targeting FOXA1. *Oncology Letters*, 22(5), Article 807. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.13077>
- Xu S., Linher-Melville K., Yang B. B., Wu D., & Li, J. (2011). Micro-RNA378 (miR-378) regulates ovarian estradiol production by targeting aromatase. *Endocrinology*, 152(10), 3941–3951. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1147>
- Xu S., Yu S., Dong D., & Lee L. T. O. (2019). G protein-coupled estrogen receptor: A potential therapeutic target in cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 10, Article 725. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00725>
- Yang S., Manna C., & Manna P. R. (2025). Harnessing the role of ESR1 in breast cancer: Correlation with microRNA, lncRNA, and methylation. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(7), 3101. <https://doi.org/10.3390/ijms26073101>
- Yao J., Zhang P., Li J., & Xu W. (2017). MicroRNA-215 acts as a tumor suppressor in breast cancer by targeting AKT serine/threonine kinase 1. *Oncology Letters*, 14(1), 1097–1104. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6200>
- Yara D., & Oroszi T. (2025). Understanding breast cancer: A comprehensive review of epidemiology, risk factors, and treatment strategies. *Advances in Breast Cancer Research*, 14(1), Article 141001. <https://doi.org/10.4236/abcr.2025.141001>
- Yersal, O., & Barutca, S. (2014). Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World*

Journal of Clinical Oncology, 5(3), 412–424.
<https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.412>

Zhang Y., Ji Y., Liu S., Li J., Wu J., Jin Q., Liu X., Duan H., Feng Z., Liu Y., Zhang Y., Lyu Z., Song F., Song F., Yang L., Liu H., & Huang Y. (2025). Global burden of female breast cancer: New estimates in 2022, temporal trend and future projections up to 2050 based on the latest release from GLOBOCAN. Journal of the National Cancer Center. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1016/j.jncc.2025.02.002>

OTOİMMÜN HASTALIKLARDA mikroRNA'LARIN ROLÜ

Ruşen AVŞAR¹

1. GİRİŞ

MikroRNA'lar (miRNA'lar) hedef mRNA'lara bağlanan ve ilgili mRNA'ların bozunmasına veya translasyonel baskılanmasına yol açan kısa, endojen olarak başlatılan, kodlamayan RNA'lardır. Genellikle 18-25 nükleotid uzunluğunda olan, son derece korunmuş RNA dizileridir (George ve ark., 2024). Farklılaşma, hücrel çoğalma, gelişme ve apoptozis gibi fizyolojik süreçlerde önemli oyuncular olarak bildirilmiştir (Mihçioğlu ve ark., 2023). Bağışıklık sisteminde gen ifadesi düzenleyicileri olarak önem kazanmışlardır. Antikor üretimini kontrol ederler ve çeşitli inflamatuvar medyatörleri serbest bırakırlar. Bağışıklık sisteminde miRNA'nın anormal ifadesi ve işlevi, inflamatuvar bozukluklar, alerjik hastalıklar, kanserler vb. gibi çeşitli hastalıklarla bağlantılıdır. miRNA'ların proliferasyon, farklılaşma, bağışıklık hücresi kalıtımı ve bağışıklık sistemi homeostazının sürdürülmesi gibi çeşitli biyolojik süreçlerde protein kodlayan genlerin %90'ını modüle edebilir (Pashangzadeh ve ark., 2021). miRNA'lar, mRNA'lar negatif transkripsiyon sonrası modifikasyonu/düzenlenmesi yoluyla, ya çevirisini engelleyerek ya da stabilitesini etkileyerek bir hücrenin protein sentez mekanizması üzerinde etki etmektedir (Nakashima ve ark., 2024). İlk miRNA *Caenorhabditis elegans*'ta tespit edilmiş olup o zamandan beri

¹ Dr, Gaziantep Üniversitesi, rusenavsar@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3058-0117.

çok sayıda miRNA tanımlanmıştır (Dusan, 2024). Araştırmacılar daha önce insan genomunun 1.000'den fazla miRNA kodlayabileceğini tahmin etmişler ve yenilerinin keşfi ile bu sayı her yıl artmaktadır. miRNA'ların transkripsiyonunun değiştirilmesiyle, bağışıklık sistemindeki bazı anormallikler ve otoimmün hastalıkların gelişimi büyük ölçüde ilişkilidir (Gaál, 2024). Çalışmalar, bu küçük moleküllerin çeşitli otoimmün hastalıkları teşhis etmek ve izlemek için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Dahası, spesifik miRNA'ları hedeflemek, otoimmünite tedavisi için başka bir yaklaşım olabilir. Ancak, her bir miRNA'nın çok farklı mRNA hedeflerine sahip olabileceği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, spesifik miRNA'lar ile hedeflenen genler arasındaki karmaşık etkileşim tamamen doğrulanmamıştır. Kapsamlı genom çalışmaları, miRNA'larda birkaç tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ve beklenen miRNA hedef bölgelerini göstermiştir (Bhatia ve ark., 2024). Bazı durumlarda, miRNA işlevinin değiştirilmesi hastalık gelişimine katılan SNP'ler tarafından indüklenir. Çeşitli biyolojik yollarda önemli görevler üstlenmesi sebebiyle, bu bölümde miRNA'ların otoimmün hastalıklardaki rolü irdelenmektedir.

2. miRNA'LARIN BİYOGENEZİ VE FONKSİYONEL İŞLEYİŞİNE GENEL BAKIŞ

miRNA'lar, çoğalma, farklılaşma, olgunlaşma, apoptoz, metabolizma gibi en temel hücresel fizyolojik süreçlere katılır, bunları düzenler ve ayrıca hücrelerin ve organizmanın normal işleyişi için gerekli olan bağışıklık tepkilerini düzenler (Ma ve Zhao, 2023). Çekirdekte, birincil miRNA (Pri-miRNA) transkriptleri RNA polimeraz II tarafından transkribe edilir (Elias ve ark., 2023). Sonra DROSHA/DGCR8, bir RNA polimeraz III enzim kompleksi tarafından pre-miRNA'lar olarak

bilinen 70-100 nt uzunluğundaki saç tokası halka yapısına kesilir. Pre-miRNA'lar, nükleer bir membran taşıyıcısı olan exportin tarafından aktif olarak sitoplazmaya taşınır ve sitoplazmada bulunan bir RNA polimeraz III, DICER/TRBP enzim kompleksi tarafından tekrar 18-25 nt çift sarmallı miRNA'lara kesilir. Bu çift sarmallı RNA'nın ipliklerinden biri, argonat proteinleri içeren RNA kaynaklı susturma kompleksine (RISC) yüklenen olgun bir miRNA oluşturur ve hedef haberci RNA'ların (mRNA'ların) 3' çevrilmemiş bölgelerine (3' UTR) bağlanarak mRNA'ların bozulmasına ve/veya çevirinin baskılanmasına neden olurlar (Radhakrishnan ve ark., 2025). mRNA'ların bu şekilde hedeflenmesi, protein sentezinin ve etkilerinin modülasyonunu sağlar.

2.1. miRNA'lar ve Bağışıklık Düzenlemesi

Bağışıklık düzenlemesi karmaşık ancak incelikle düzenlenmiş bir süreçtir. Toleransın sürdürülmesi ve yabancı mikroorganizmaların ortadan kaldırılması, bağışıklık homeostazını etkili bir şekilde koruyan bu büyük resmin önemli yönleridir. Frasca ve arkadaşlarının 2022 yılında fare hematopoietik sisteminde miRNA ifadesinin analizi, hücre farklılaşması ve hücre mekanizması kimliğinin sürdürülmesi üzerinde önemli etkiler göstermiştir. miRNA'ların B hücreleri, T hücreleri ve antijenli hücreler gibi bağışıklık hücrelerinin farklılaşmasında temel roller oynadığı bulunmuştur. Çeşitli bağışıklık hücrelerinin gelişimi, olgunlaşması, aktivasyonu, işleyişi ve yaşlanması dahil olmak üzere immünolojik tepkileri düzenlemede miRNA'nın rolünü belirten kapsamlı raporlar yayınlanmıştır. Birkaç miRNA'nın bağışıklık sistemiyle ilişkili organların oldukça spesifik ifade kalıplarını sergilediği gözlemlenmiştir. Hematopoietik progenitör hücrelerin lenfoid veya miyeloid soya farklılaşması bile çeşitli miRNA'ların ifade profili tarafından modüle edilir. Bu, miRNA'ların bağışıklık hücresi gelişimi ve işleyişinde önemli bir rol oynadığını açıkça

göstermektedir (O'connell ve ark., 2010). Hem doğuştan hem de adaptif bağışıklık tepkileri miRNA'lardan etkilenir ve bu da çeşitli hastalıkların sonucu üzerinde etkilerine yol açar. Bu nedenle, miRNA'ların normal ve hastalıklı durumda bağışıklık sisteminin farklı fizyolojik süreçlerini nasıl düzenlediğini anlamak gerekir (Raisch ve ark., 2013).

2.1.1. Doğuştan Bağışıklık Tepkisinin Düzenleyicileri Olarak miRNA'lar

miRNA'ların doğuştan gelen bağışıklık ve inflamatuvar yanıtta rol oynayan hedef genler üzerinde etkilidir (Ostrycharz-Jasek ve ark., 2024). İnflamatuvar miRNA'lar, doğrudan bağışıklık süreçlerini düzenleyen veya inflamasyon sırasında ifade seviyeleri değişen bir grup miRNA'yı temsil eder (Naqvi ve ark., 2022). Anti-inflamatuvar miRNA'lar, inflamatuvar süreçleri zayıflatır ve miyeloid farklılaşma birincil tepkisi 88 (MyD88) veya interlökin-1 reseptörüyle ilişkili kinaz (IRAK) ve tümör nekroz faktörü (TNF) reseptörüyle ilişkili faktör (TRAF) proteinleri gibi bağışıklık tepkilerinin önemli aracılarını doğrudan hedef alır (Arenas-Padilla ve ark., 2018). Dahası, miRNA'lar doğrudan NLPR3 inflamazomunu inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde önemli bir azalmaya yol açabilir (Houshmandfar ve ark., 2021). Bunun aksine, proinflamatuvar miRNA'lar, sirtuinler gibi inflamatuvar yolların negatif düzenleyicilerini aşağı düzenleyerek inflamasyonu teşvik eder (Das ve Rao, 2022). Zhang ve arkadaşlarının 2024 yılında yapmış olduğu çalışmada depolanmış kırmızı kan hücrelerindeki miR-33a-5p, doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin genlerini düzenlemekte ve inflamasyonu artırmaktadır. Doğal bağışıklık, patojenlere karşı birincil savunma hattı görevi görür ve çeşitli inflamatuvar tepkileri başlattığı kabul edilir. Bu tepkiler, patojenle ilişkili moleküler desenlere yanıt veren desen tanıma reseptörleri tarafından başlatılır (Kawai ve Akira, 2010). Desen tanıma reseptörleri beş sınıfa ayrılır: C tipi lektin reseptörleri,

Nod benzeri reseptörler, RIG benzeri reseptörler, AIM2 benzeri reseptörler ve Toll benzeri reseptörler (TLR'ler). Bu reseptörler, doğal bağışıklık tepkisini düzenlemede önemli bir rol oynarlar. Özellikle, TLR'ler genellikle çeşitli patojenlerin tanımlanmasına aracılık eder (Jang ve ark., 2015). TLR3, virüslerde bulunan çift sarmallı RNA'yı tanıırken, TLR4, özellikle ligand lipopolisakkarit (LPS) olmak üzere bakteri ürünlerini tanımlamak içindir. TLR'ler tarafından patojenlerin tanınması, çeşitli hücreler arası sinyalleme tetikler. Bu kaskad ayrıca iki yola ayrılır: MyD88 ve Toll/IL-1R alanı içeren adaptör indükleyen IFN- β (TRIF) bağımlı yol. MyD88, TLR2, TLR5, TLR7, TLR8 ve TLR9 tarafından kullanılır; TRIF, TLR3 tarafından kullanılırken TLR4, proinflamatuvar sitokinlerin ve interferon (IFN) uyarılı genin aktivasyonu için bu iki yolu da kullanır (Vidya ve ark., 2018). Bu iki yolun da doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin önemli bir düzenleyicisi olan Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) sinyallemesini tetiklediği bildirilmiştir. NF- κ B, bir dizi miRNA tarafından hedeflenir ve bunların doğuştan gelen bağışıklık tepkisini modüle ettiği bulunmuştur. Bu yolların uyarılması, mitogenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve interferon düzenleyici faktör 3 (IRF3) gibi diğer kaskadları da aktive eder (Virtue ve ark., 2012).

2.1.2. Makrofaj ve Monositlerin miRNA'lar Tarafından Düzenlenmesi

Makrofajlar ve monositler, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların düzenlenmesinde rol oynarlar. Bu hücreler, herhangi bir inflamatuvar/enfeksiyöz uyarana maruz kaldıklarında sitokin üretimini başlatırlar. Ek olarak, bu hücreler tarafından doğuştan gelen yanıtlar sırasında mikrobiyal fagositoz gözlemlenir (Roy, 2016). miRNA'nın makrofaj yaşam döngüsünün tüm aşamalarını etkileyebileceği ve değiştirebileceği vurgulanmıştır (Ta ve Chawla, 2013). O'Connell ve meslektaşları tarafından 2007'de yapılan bir

çalışmada, miR-155'in TLR ligandları tarafından aktive edilebileceğini gösterdiler. Bu deneyde, makrofajlar TLR4/TLR9/hipometile DNA veya TLR2'nin sentetik bir aktivatörü olan Pam3CSK4 aracılığıyla sinyal veren LPS ile uyarıldı (Wu ve ark., 2016). Tili ve arkadaşları 2007'de miR-155'in TNF- α geninin transkript kodlayan proteinlerini hedef aldığını ve bunun da TNF- α uyarımına yol açtığını gözlemlediler. Başka bir çalışmada TLR ile uyarılan aktivatör protein 1 ve NF- κ B transkripsiyon faktörlerinin uyarılması çeşitli bağışıklık tepkilerine aracılık edildiği saptanmıştır (Curtale ve ark., 2019). Veziküler stomatit virüsü tarafından başlatılan Tip-I IFN üretimi, RIG-1 yolu aracılığıyla miR-146a ekspresyonu ile negatif olarak inhibe edilmiştir. Makrofajlarda bildirilen olası hedefler IRAK1, IRAK2 ve TRAF6'dır. Bu nedenle, doğuştan gelen tepkiler sırasında miR-146a, TLR ve sitokin sinyallemesini negatif olarak düzenler. Benzer şekilde, monositlerde TLR ve sitokin aktivasyonu ile miR-9 indüksiyonu, NF- κ B'ye bağlı tepkileri kontrol etti. miR-125'in TNF- α 'nın mRNA transkriptlerini baskıladığı ve LPS'nin etkisiyle aşağı düzenlendiği bulunmuştur (Virtue ve ark., 2012). Makrofajlarda, aşırı inflamatuvar yanıt miR-147 tarafından hem MyD88 hem de TRIF'e bağlı şekilde TLR2, TLR3 ve TLR4'ün aktivasyonu yoluyla inhibe edilir (Curtale ve ark., 2019).

2.1.3. Granülositlerin miRNA Tarafından Düzenlenmesi

miRNA'lar granülositlerin çoğalması ve işlevinde önemli bir rol oynar. Özellikle miR-223 ve miR-155 ön plana çıkarılmıştır. Araştırmacılar tarafından hem negatif hem de pozitif miR-223 düzenlemesi gözlemlenmiştir. Fazi ve arkadaşları 2005 yılında granülosit farklılaşmasının miR-223 tarafından pozitif olarak düzenlendiğini göstermiştir. miR-223 ekspresyonunun aktivitesi nükleer faktör-IA (NF-IA) ve CCAAT güçlendirici proteinler (C/EBPa) tarafından aracılık

edilmektedir. NF-IA, miR-223'ün düşük seviyelerini korumak için gereklidir ancak farklılaşma sırasında C/EBPa ile ikame edilerek miR-223 ekspresyonunun artmasına neden olur (Ha, 2011). miR-223'ün nakavt edilmesi, doğrudan Mef2c'yi (miyeloidprogenitör çoğalması için gerekli bir transkripsiyon faktörü) hedef alarak granülosit farklılaşmasını ve aktivasyonunu düzenlemede negatif rolünü göstermektedir. miR-223'ün ayrıca, MYD88/NF-κB'nin düzenlenmesi yoluyla LPS tarafından indüklenen insan nötrofillerindeki hücre fonksiyonlarını kontrol ettiği bulunmuştur. Başka bir miRNA olan miR-155'in, inflamasyon sırasında granülosit veya makrofaj genişlemesinde SHIP1 üzerinde etki ettiği bulunmuştur (Chandan ve ark., 2020).

2.1.4. Dendritik Hücrelerin miRNA'lar Tarafından Düzenlenmesi

Dendritik hücreler (DC'ler), hematopoietikprogenitör hücrelerden ve monositlerden kaynaklanan antijen sunan hücrelerdir. Ekzojen cisimlere karşı bir bağışıklık tepkisi teşvik eder ve öz toleransı korurlar. Bu hücreler, vücudumuzun doğuştan ve adaptif bağışıklık sistemleri arasında bir köprü görevi görür (Al-Ashmawy, 2018). T hücresi aktivasyonu için gerekli olan eş uyarım ve sitokinleri sağlamak da DC'lerin bir işlevidir. Olgunlaşmalarını ve lenf düğümlerine göçlerini başlatmak için TLR'ler gibi çeşitli patojen tanıma reseptörlerini ifade ederler. Doğuştan ve adaptif bağışıklık sisteminin hücrelerinde, 100'den fazla miRNA'nın ifadesi bildirilmiştir. miR-21 ve miR-34 inhibitörleri, her iki miRNA'nın inhibisyonu üzerine artan bir etki olan monositlerde monosit kaynaklı dendritik hücrelerin (MDDC) farklılaşmasını durdurmaktadır. Bu miRNA'lar, Wnt Aile Üyesi 1 (WNT1) ve Jagged Canonical Notch Ligand 1 (JAG1) geninin ifadesini düzenlemektedir. Önemli olarak, MDDC farklılaşması sırasında WNT1 ve JAG1 mRNA'larının ifadesinin arttığı bulunmuştur (Turner ve ark.,

2011). Doğal olarak, DC'ler düşük seviyelerde miR-146a ifade eder, ancak DC'lerin farklılaşması sırasında miR-146a ifadesi granülosit/makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve IL-4 kullanılarak yukarı olarak ifade olmuştur. Olgun DC'lerde proinflamatuvar sitokinlerin üretimini düzenler. Bu miRNA ayrıca bu hücrelerde TRAF6 ve IRAK-1'i hedefler ve bu nedenle DC'lerin apoptozunu artırmıştır (Park ve ark., 2015).

2.2. miRNA'nın Uyarlanabilir Bağışıklık Tepkisini Düzenlemesi

Uyarlanabilir bağışıklık tepkileri çoğunlukla T ve B hücrelerinin aktivasyonu ve klonal genişlemesiyle karakterize edilir. Bu aktivasyon ve genişleme, sitotoksik efektör tepkisine ve enfeksiyonlara yanıt olarak antikor üretimine yol açar (Contreras ve Rao, 2012). miRNA, T ve B hücrelerinin gelişimini, aktivasyonunu, hayatta kalmasını ve çoğalmasını düzenleyerek uyarlanabilir bağışıklığı modüle etmekle yaygın olarak ilişkilendirilmiştir (Raisch ve ark., 2013).

2.2.1. miRNA'ların T-Hücre Farklılaşması ve Aktivasyonunu Düzenlenmesi

T hücreleri, spesifik inflamatuvar yanıtlardan sorumludur. Bu aktivite, MHC bağlamında spesifik antijenlerin varlığıyla aracılık edilir (Min, 2018). T hücrelerinin gelişimi, miRNA'lar tarafından aracılık edilen çeşitli sinyalleme kaskadlarının rolünü içerir. miRNA'ların T hücrelerinin işlevlerini kontrol etmesi miRNA eksikliği olan farelerde ortaya çıkarılmıştır. Ek olarak, efektör ve bellek CD8⁺ hücrelerinin profili çıkarılırken birkaç ifade edilen miRNA gözlemlenmiştir. Artan CD8⁺ T hücresi seviyelerinin, efektör CD8⁺ T hücrelerindeki miRNA'ların aşağı düzenlenmesiyle bağlantılı olduğu bulunmuştur (Zhang ve ark., 2018). Ayrıca, daha kısa 3'UTR'lere sahip miRNA'ların CD4⁺ T hücrelerinin aktivasyonu sırasında daha fazla ifade edildiği gözlemlenmiştir. Çok sayıda çalışma, T hücrelerinin

aktivasyonu ve farklılaşması sırasında miRNA'ların potansiyelini ortaya koymuştur. miRNA biyogenezindeki bozulma, erken gelişim aşamasında dicer'in koşullu olarak çıkarılmasına neden olabilir ve bu da T hücresi sayısının azalmasına neden olabilir. Ek olarak, T yardımcı hücrelerinin ve sitokin üretiminin anormal farklılaşması ve $\alpha\beta$ ekspresyonlu timositlerin hayatta kalma oranında azalma da gözlemlenmiştir. Periferik T hücrelerinde de sayıda azalma, zayıf proliferasyon ve artmış apoptozis gözlemlenmiştir (Koenecke ve Krueger, 2018). T hücre alt kümelerindeki miRNA'ların ekspresyon deseninde belirli dinamik değişiklikler gözlemlenmiştir. T hücre aktivasyonunun aşağı akışındaki sinyalleme kaskadında çeşitli miRNA'ların, yani miR-181 ailesinin, miR-17-92 kümelerinin, miR-214, miR-146a, miR-155, let-7, miR-29, miR-125 ve miR-216'nın farklı ekspresyonu gözlemlenmiştir (Luan ve ark., 2018). miR-181'in yukarı düzenlenmesi, SH2 bölgesini içeren protein tirozin fosfataz 2, protein tirozin fosfataz reseptör olmayan tip 22, çift özgülüklü protein fosfataz 5 (DUSP5) ve DUSP6 dahil olmak üzere birden fazla hedefi etkileyerek TCR sinyallemesini artırır. Bu, sitozolik TCR/CD3 kompleksinin aktivasyon bölgesinin fosforilasyonunu artırır. miR-181 ekspresyonu, bazı T hücresi klonlarının silinmesine yol açarak merkezi toleransın korunmasına olanak tanır (Simpson ve Ansel, 2015). Ek olarak, miRNA'lar Treg hücrelerinin işlevini düzenlemede kritik bir rol oynar. Treg hücreleri, bağışıklık tepkilerini sınırlayarak ve otoimmüniteyi önleyerek bağışıklık hücresi homeostazını sürdürmek için gereklidir. Forkhead kutusu proteini P3+'daki (Foxp3+) dicer'in silinmesi, esas olarak miRNA eksikliğinden kaynaklanır ve ölümcül otoimmün patolojilere neden olur. Çeşitli miRNA'lar arasında miR-10a, miR-146a ve miR-155, Treg homeostazına ve işlevlerine katkıda bulunmuştur (Hippen ve ark., 2018). miR-10a, transkripsiyonel baskılayıcı Bcl-6 üzerinde etki ederek Treg hücrelerinin T-foliküler yardımcı

hücrelere dönüşümünü kısıtlar ve böylece Treg hücre fenotipinin stabilitesine katkıda bulunur. Treg'in indüksiyonu TGF- β tarafından gerçekleşir ve retinoik asit, CD4+ T hücrelerinden indüklenebilir Treg hücre farklılaşması sırasında gerçekleşir. Retinoik asit, uyarı üzerine miR-10 ekspresyonunu düzenleyen TGF- β tarafından uyarılır (Jeker ve ark., 2012).

2.2.2. miRNA'ların B-Hücre Gelişimi, Farklılaşması ve Aktivasyonunu Düzenlemesi

B hücreleri birincil lenfoid dokuda gelişmeye başlar ve ikincil lenfoid dokularda olgunlaşır. Bu hücreler antikor aracılı yanıtta sorumludur. Son literatür, çeşitli miRNA'ların B hücrelerinin gelişimi ve farklılaşmasındaki rolünü vurgulamaktadır. Germinal merkezi (GC) ve post-germinal merkezi B hücrelerinde miRNA ekspresyonu gözlemlenmiştir ve bu da miRNA'ların B hücrelerinin gelişimi ve olgunlaşmasındaki rolünü ima etmektedir (Dekojová ve ark., 2024). Xu ve çalışma arkadaşları 2012'de miRNA'nın B hücresi farklılaşmasındaki rolünü vurgulamışlardır. Ago2'deki hematopoietik bir defekt yalnızca erken pro-B hücresi oluşumunu etkilemekle kalmamış, aynı zamanda pre- ve periferik B hücresi oluşumunu da önemli ölçüde bozmuştur. Ayrıca, dicer veya Ago2'nin silinmesi, pro-B'nin pre-B hücresi gelişimine geçişini engelleyerek miRNA'ların rolünü vurgulamaktadır (Marques ve ark., 2014).

3. miRNA'LAR VE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

3.1. SLE'de miRNA'lar

Sistemik lupus eritematozus (SLE), mukokutanöz, kas-iskelet, hematolojik ve böbrek sistemleri de dahil olmak üzere birden fazla organ sisteminde iltihaplanma ve bağışıklık aracılı hasarla karakterize kronik bir otoimmün hastalıktır. Dünya

çapında yaklaşık 3,4 milyon kişiye SLE tanısı konmuştur (Siegel ve Sammaritano, 2024). Bağışıklık homeostazını korumak için önemli bir süreç olan apoptozisin düzensizliği, SLE patogeneğinde kritik bir rol oynar. miRNA'lar, bağışıklık hücrelerinde apoptozisin önemli modülatörleri olarak ortaya çıkmış ve bağışıklık toleransı ile otoimmünite arasındaki dengeyi etkilemiştir. Belirli miRNA'ların anormal ekspresyonu, SLE bağışıklık hücrelerinde apoptozisin düzensizleşmesine katkıda bulunur. miR-125b ve miR-150 gibi pro-apoptotik miRNA'lar genellikle aşağı düzenlenir ve bu da otoreaktif bağışıklık hücrelerinin daha fazla hayatta kalmasına yol açar. Ancak, miR-21 dahil anti-apoptotik miRNA'lar yukarı düzenlenir ve bu da bağışıklık hücresi apoptozunun hassas dengesini daha da bozar. miR-155 gibi çift işlevli miRNA'lar, hücresel ortamlara ve hedef gen etkileşimlerine dayalı bağımlı roller sergiler. Bu düzensizlik, otoreaktif bağışıklık hücrelerinin devamlılığını ve otoimmünitenin gelişimini destekler. miRNA'lar apoptozis yollarını düzenlemede kritik roller oynar ve bu da onları SLE için umut vadeden terapötik hedefler haline getirir. Pro-apoptotik ve anti-apoptotik miRNA'ların dengesinin yeniden sağlanması, bağışıklık toleransının yeniden sağlanmasına ve doku hasarının azaltılmasına yardımcı olabilir. Gelecekteki araştırmalar, miRNA hedef bölgelerini aydınlatmaya, iletim sistemlerini iyileştirmeye ve terapötik potansiyellerini tam olarak kullanmak için hedef dışı etkileri ele almaya odaklanmalıdır (Azizan ve ark., 2025). Birlikte ele alındığında, çalışmalar etkili bir şekilde miRNA'ların hem bağışıklık düzenlemesi hem de organ yaralanması süreçleri sırasında SLE gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Bulgular ayrıca miRNA'ların hastalığın potansiyel bir biyobelirteci olabileceğini ve tedavi için potansiyel terapötik hedefler olarak da hizmet edebileceğini göstermektedir.

3.2. Romatoid Artrit miRNA'lar

Romatoid artrit (RA), sinovyal hiperplazi ve kemik erozyonu ile karakterize, sıklıkla eklem hasarına yol açan bir inflamatuvar otoimmün hastalıktır (Zhao ve ark., 2024). RA'daki başlıca hücresel katkıda bulunanlar T ve B lenfositler, nötrofiller, monosit/makrofajlar ve çoğalan sinovyal fibroblast benzeri hücrelerdir. Sinovyal mikroçevrenin proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler tarafından modifiye edilmesi T, B ve mononükleer antijen sunan hücreleri çeker ve eklem yıkımını destekleyen proteazların salgılanmasını destekler. miR15a, miR16, miR124a, miR146a, miRNA155, miR203 ve miR-346'nın farklı ifadelerinden oluşan benzersiz bir miRNA imzası RA dokularında tanımlanmıştır (Duroux-Richard ve ark., 2011). Örneğin, romatoid artrit sinovyal fibroblastlarında miR155'in aşırı ekspresyonu, proinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonuna ve TLR ligandlarının aktivasyonuna yanıt olarak ortaya çıkan metaloproteinazlar MMP-1 (Matriks metaloproteinaz-1) ve MMP-3'ün üretimini baskılar (Duroux-Richard ve ark., 2011). MMP-1 ve -3 hastalık durumunu teşvik eder. Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), istilacı patojenlerin tanımlanmasında ve temizlenmesinde önemli bir rol oynar. TLR 1-6, romatoid artrit sinovyal fibroblastları tarafından eksprese edilir ve aktivasyonlarının ürünlerinin eklem iltihabını tetiklediği düşünülmektedir (Rodrigues ve ark., 2009). Kadın romatoid artrit hastalarının bir alt grubunda, plazma estradiol seviyelerinin periferik kan hücrelerinde miR-21, miR-25 ve miR-124a ekspresyonuyla pozitif korelasyon gösterdiğini bulunmuştur. Estradiolün miR-124a üzerindeki etkisi özellikle ilginçtir, çünkü bu miRNA'nın yukarıda incelendiği gibi sinovyal proliferasyon üzerinde büyük etkileri vardır. Şu anda, çoğu miRNA'nın hedefleri henüz tanımlanmamıştır ve aday miRNA'lar ile estradiol seviyeleri arasındaki ilişki daha fazla araştırma gerektirmektedir (Singh ve ark., 2013).

3.3. Multipl Sklerozda miRNA'lar

Multipl skleroz, beyni ve omuriliği etkileyen ve böylece iltihaplanma, demiyelinizasyon ve gliyozis gibi ana üçlü semptomlara yol açan bir otoimmün nörolojik hastalıktır. Sinir hücrelerini çevreleyen miyelin kılıfının koruyucu örtüsünün hasar görmesi, motor, konuşma, yutma ve görme bozuklukları ve diğer nöronal problemler dahil olmak üzere tek veya çoklu semptomlara neden olur (Polman ve ark., 2005). Genellikle 20 ila 40 yaşları arasında teşhis edilir ve genç yetişkinlerde travmatik olmayan nörolojik sakatlığın birincil nedenidir (Frohman ve ark., 2006). Beyni ve omuriliği etkiler. Bağışıklık reaksiyonları ve iltihaplanma, sinir uyarılarının iletimini yavaşlatan veya durduran miyelin kılıfının bozulmasına yol açar. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, relapsing-remitting MS (RRMS) teşhisi konulan hastaların lenfositlerindeki 365 miRNA ekspresyonu analiz edildi ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında MS hastalarında CD4 T, CD8 T hücreleri ve B hücrelerinde farklı miRNA ekspresyon profillerine dair ilk kanıtlar ortaya konulmuştur (Lindberg ve ark., 2010). Araştırmalar, miRNA'ların Th-17 polarizasyonunda ve MS'in patolojik mekanizmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Th-17 hücresiyle ilişkili bir miRNA olan miR-326'nın ifadesi, MS hastalarında ve deneysel otoimmün ensefalomyelitli (EAE) farelerde hastalığın şiddetiyle oldukça alakalıydı. miR-326'nın in vivo susturulması, Th-17 hücrelerinin sayısında azalmaya ve hafif EAE'ye neden olurken, aşırı ifadesi Th-17 hücrelerinin sayısında artışa ve şiddetli EAE'ye katkıda bulunmuştur. miR-326, Th-17 farklılaşmasının negatif bir düzenleyicisi olan Ets-1'i hedef alarak Th-17 farklılaşmasını destekleyebilir (Du ve ark., 2009).

4. SONUÇ

miRNA'lar bağışıklık sisteminin normal işleyişinde ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli roller oynamaktadır. Bazı miRNA'lar otoimmün hastalıkların gelişimi ve şiddetiyle yakından ilişkiliyken, bazıları immünoisitlerin aktivasyonu, düzenlenmesi, bağışıklık tepkileri ve diğerleri organ yaralanması sürecini önceden haber verir. Ancak miRNA'ların otoimmün hastalıkları etkilediği kesin mekanizma hala belirsizliğini korumakta olup ve konuyla ilgili daha ayrıntılı bilgiler elde edebilmek için insanlardaki gözlemlerle birlikte transgenik hayvan modelleri kullanılarak daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut bilgiler ışığında, miRNA'ların gelecekte otoimmün hastalıkların yönetiminde biyobelirteç ve yeni bir terapötik hedef olarak hizmet etme potansiyeline sahip olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Al-Ashmawy, G. M. Z. (2018). Dendritic cell subsets, maturation and function. *Dendritic Cells*, 2018, 11-24.
- Arenas-Padilla, M., & Mata-Haro, V. (2018). Regulation of TLR signaling pathways by microRNAs: implications in inflammatory diseases. *Central European Journal of Immunology*, 43(4), 482-489.
- Azizan, A., Farhadi, E., Faezi, S. T., Jamshidi, A., Alikhani, M., & Mahmoudi, M. (2025). Role of miRNAs in Apoptosis Pathways of Immune Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Immunity, Inflammation and Disease*, 13(2), e70124.
- Bhatia, A., Upadhyay, A. K., & Sharma, S. (2024). Screening and analysis of single nucleotide polymorphism in the 3'-UTR microRNA target regions and its implications for lung tumor genesis. *Pharmacogenomics*, 25(7), 299-314.
- Chandan, K., Gupta, M., & Sarwat, M. (2020). Role of host and pathogen-derived microRNAs in immunoregulation during infectious and inflammatory diseases. *Frontiers in immunology*, 10, 3081.
- Contreras, J., & Rao, D. S. (2012). MicroRNAs in inflammation and immune responses. *Leukemia*, 26(3), 404-413.
- Curtale, G., Rubino, M., & Locati, M. (2019). MicroRNAs as molecular switches in macrophage activation. *Frontiers in immunology*, 10, 799.
- Das, K., & Rao, L. V. M. (2022). The role of microRNAs in inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15479.

- Dekojová, T., Gmucová, H., Macečková, D., Klieber, R., Ostašov, P., Leba, M., ... & Holubová, M. (2024). Lymphocyte profile in peripheral blood of patients with multiple myeloma. *Annals of Hematology*, 1-11.
- Du, C., Liu, C., Kang, J., Zhao, G., Ye, Z., Huang, S., ... & Pei, G. (2009). MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis. *Nature immunology*, 10(12), 1252-1259.
- Duroux-Richard, I., Jorgensen, C., & Apparailly, F. (2011). miRNAs and rheumatoid arthritis – promising novel biomarkers. *Swiss Medical Weekly*, 141(1112), w13175-w13175.
- Dusan, B. (2024). History of Micrornas: From Gene Controlling Development of Nematode to a Promising Tool for Molecular Therapy. *Acta Medica Martiniana*, 24(3), 153-162.
- Elias, A. E., Nuñez, T. A., Kun, B., & Kreiling, J. A. (2023). *primiReference*: a reference for analysis of primary-microRNA expression in single-nucleus sequencing data. *Journal of Genetics and Genomics*, 50(2), 108-121.
- Fazi, F., Rosa, A., Fatica, A., Gelmetti, V., De Marchis, M. L., Nervi, C., & Bozzoni, I. (2005). A microcircuitry comprised of microRNA-223 and transcription factors NFI-A and C/EBP α regulates human granulopoiesis. *Cell*, 123(5), 819-831.
- Frasca, F., Scordio, M., & Scagnolari, C. (2022). MicroRNAs and the immune system. In *MicroRNA* (pp. 279-305). Academic Press.

- Frohman, E. M., Racke, M. K., & Raine, C. S. (2006). Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *New England Journal of Medicine*, 354(9), 942-955.
- Gaál, Z. (2024). Role of microRNAs in immunoregulation with translational and clinical applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1942.
- George, T. P., Subramanian, S., & Supriya, M. H. (2024). A brief review of noncoding RNA. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 25(1), 98.
- Ha, T. Y. (2011). The role of microRNAs in regulatory T cells and in the immune response. *Immune network*, 11(1), 11-41.
- Hippen, K. L., Loschi, M., Nicholls, J., MacDonald, K. P., & Blazar, B. R. (2018). Effects of microRNA on regulatory T cells and implications for adoptive cellular therapy to ameliorate graft-versus-host disease. *Frontiers in immunology*, 9, 57.
- Houshmandfar, S., Saeedi-Boroujeni, A., Rashno, M., Khodadadi, A., & Mahmoudian-Sani, M. R. (2021). miRNA-223 as a regulator of inflammation and NLRP3 inflammasome, the main fragments in the puzzle of immunopathogenesis of different inflammatory diseases and COVID-19. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1-9.
- Jang, J. H., Shin, H. W., Lee, J. M., Lee, H. W., Kim, E. C., & Park, S. H. (2015). An overview of pathogen recognition receptors for innate immunity in dental pulp. *Mediators of inflammation*, 2015(1), 794143.

- Jeker, L. T., Zhou, X., Gershberg, K., de Kouchkovsky, D., Morar, M. M., Stadthagen, G., ... & Bluestone, J. A. (2012). MicroRNA 10a marks regulatory T cells. *PLoS one*, 7(5), e36684.
- Kawai, T., & Akira, S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature immunology*, 11(5), 373-384.
- Koenecke, C., & Krueger, A. (2018). MicroRNA in T-cell development and T-cell mediated acute graft-versus-host disease. *Frontiers in immunology*, 9, 992.
- Lindberg, R. L., Hoffmann, F., Mehling, M., Kuhle, J., & Kappos, L. (2010). Altered expression of miR-17-5p in CD4⁺ lymphocytes of relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *European journal of immunology*, 40(3), 888-898.
- Luan, X., Zhou, X., Naqvi, A., Francis, M., Foyle, D., Nares, S., & Diekwisch, T. G. (2018). MicroRNAs and immunity in periodontal health and disease. *International Journal of Oral Science*, 10(3), 24.
- Ma, Y. M., & Zhao, L. (2023). Mechanism and therapeutic prospect of miRNAs in neurodegenerative diseases. *Behavioural Neurology*, 2023(1), 8537296.
- Marques, S. C., Laursen, M. B., Bødker, J. S., Kjeldsen, M. K., Falgreen, S., Schmitz, A., ... & Dybkaer, K. (2014). MicroRNAs in B-cells: from normal differentiation to treatment of malignancies. *Oncotarget*, 6(1), 7.
- Mihcioglu, D., Elihan, E., Aytekin, A., & Gurer, T. (2023). miR-564 and miR-718 expressions are downregulated in

- colorectal cancer tissues. Turkish Journal of Biochemistry, 48(5), 570-580.
- Min, B. (2018). Spontaneous T cell proliferation: a physiologic process to create and maintain homeostatic balance and diversity of the immune system. Frontiers in immunology, 9, 547.
- Nakashima, M., Suga, N., Yoshikawa, S., Ikeda, Y., & Matsuda, S. (2024). Gut Microbiota and Non-coding RNAs Might Be Involved in the Pathogenesis of Alcohol Dependence.
- Naqvi, R. A., Gupta, M., George, A., & Naqvi, A. R. (2022, April). MicroRNAs in shaping the resolution phase of inflammation. In Seminars in cell & developmental biology (Vol. 124, pp. 48-62). Academic Press.
- Ostrycharz-Jasek, E., Fitzner, A., Siennicka, A., Budkowska, M., & Hukowska-Szematowicz, B. (2024). MicroRNAs regulate the expression of genes related to the innate immune and inflammatory response in rabbits infected with Lagovirus europaeus GI. 1 and GI. 2 genotypes. International Journal of Molecular Sciences, 25(17), 9531.
- O'Connell, R. M., Taganov, K. D., Boldin, M. P., Cheng, G., & Baltimore, D. (2007). MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. Proceedings of the National Academy of Sciences, 104(5), 1604-1609.
- O'Connell, R. M., Rao, D. S., Chaudhuri, A. A., & Baltimore, D. (2010). Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. Nature Reviews Immunology, 10(2), 111-122.
- Park, H., Huang, X., Lu, C., Cairo, M. S., & Zhou, X. (2015). MicroRNA-146a and microRNA-146b regulate human dendritic cell apoptosis and cytokine production by

- targeting TRAF6 and IRAK1 proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 290(5), 2831-2841.
- Pashangzadeh, S., Motalebnezhad, M., Vafashoar, F., Khalvandi, A., & Mojtavavi, N. (2021). Implications of the Role of miR-155 in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, 12, 669382.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., ... & Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revision to the "McDonald Criteria". *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 58(6), 840-846.
- Radhakrishnan, A., Manchanda, M., Chattopadhyay, R., & Srivastav, R. (2025). MicroRNA tools for gene silencing. In *MicroRNA Advances and Application in Plant Biology* (pp. 215-232). Academic Press.
- Raisch, J., Darfeuille-Michaud, A., & Nguyen, H. T. T. (2013). Role of microRNAs in the immune system, inflammation and cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 19(20), 2985.
- Rodrigues, H. M., Jüngel, A., Gay, R. E., & Gay, S. (2009). Innate immunity, epigenetics and autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Molecular Immunology*, 47(1), 12-18.
- Roy, S. (2016). miRNA in macrophage development and function. *Antioxidants & Redox Signaling*, 25(15), 795-804.
- Siegel, C. H., & Sammaritano, L. R. (2024). Systemic lupus erythematosus: a review. *Jama*, 331(17), 1480-1491.

- Simpson, L. J., & Ansel, K. M. (2015). MicroRNA regulation of lymphocyte tolerance and autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*, 125(6), 2242-2249.
- Singh, R. P., Massachi, I., Manickavel, S., Singh, S., Rao, N. P., Hasan, S., ... & Rehimi, H. (2013). The role of miRNA in inflammation and autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, 12(12), 1160-1165.
- Ta, W., Chawla, A., & Pollard, J. (2013). Origins and hallmarks of macrophages: development, homeostasis, and disease. *Nature*, 496(7446), 445-455.
- Tili, E., Michaille, J. J., Cimino, A., Costinean, S., Dumitru, C. D., Adair, B., ... & Croce, C. M. (2007). Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF- α stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock. *The journal of immunology*, 179(8), 5082-5089.
- Turner, M. L., Schnorfeil, F. M., & Bocker, T. (2011). MicroRNAs regulated dendritic cell differentiation and function. *The Journal of Immunology*, 187(8), 3911-3917.
- Vidya, M. K., Kumar, V. G., Sejian, V., Bagath, M., Krishnan, G., & Bhatta, R. (2018). Toll-like receptors: significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals. *International reviews of immunology*, 37(1), 20-36.
- Virtue, A., Wang, H., & Yang, X. F. (2012). MicroRNAs and toll-like receptor/interleukin-1 receptor signaling. *Journal of hematology & oncology*, 5, 1-17.
- Wu, X. Q., Dai, Y., Yang, Y., Huang, C., Meng, X. M., Wu, B. M., & Li, J. (2016). Emerging role of micro RNAs in regulating macrophage activation and polarization in immune response and inflammation. *Immunology*, 148(3), 237-248.

- Zhang, Z., Zhang, C., Li, F., Zhang, B., & Zhang, Y. (2018). Regulation of memory CD8⁺ T cell differentiation by microRNAs. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 47(6), 2187-2198.
- Zhang, J., Zhang, D., Zhao, J., & Zheng, W. (2024). MiR-33a-5p in stored red blood cells regulates genes of innate immune response and promotes inflammation. *Aging (Albany NY)*, 16(12), 10239.
- Zhao, L., Wu, Q., Long, Y., Qu, Q., Qi, F., Liu, L., ... & Ai, K. (2024). microRNAs: critical targets for treating rheumatoid arthritis and angiogenesis. *Journal of drug targeting*, 32(1), 1-20.

NANO-BOYUTTA BİR DÜNYA: NANOTEKNOLOJİ, SINIFLANDIRMA VE ETKİ ALANLARI

Handan UYSAL¹

Özkan AKSAKAL²

1. GİRİŞ

Yapılan bilimsel araştırmalar ile insan hayatının daha kolay ve konforlu hale getirilmesi için yeni teknolojiler geliştirilmekte, buna bağlı olarak da gelişen dünyaya uygun yeni ürünler üretilmektedir. Bu yeni ürünlerden pek çoğu son yıllarda endüstriyel devrim olarak tanımlanan nanoteknolojik yöntemlerle üretilmektedir.

Nano yunanca kökenli bir sözcük olup cüce demektir. Bu sözcük milyarda bir anlamına gelmekte ve nanometre (nm) metrik bir ölçü birimi olarak nanoteknolojide kullanılmaktadır. Her bir nm sadece üç ile beş atom genişliğindedir yani ortalama bir insan saç telinin kalınlık olarak yaklaşık 100,000 kez daha küçüğü olarak örneklendirilmektedir. Nano boyutu ifade etmek için bir başka kıyaslama ise futbol topu ve dünyanın büyüklüklerinin karşılaştırılması ile yapılmaktadır.

Nano bilim ve nano teknolojinin tam bir tanımı bulunmamakla birlikte genel görüşe göre, 1-100 nanometre boyutlarda maddelerin anlaşılması, kontrol edilmesi ve atomsal

¹ Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, hauysal@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0002-4290-8223.

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, ozkanaksakal@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0760-7502.

seviyede değiştirilip işlevsel hale getirilmesidir. Nanoteknoloji terimi atomların ve moleküllerin en küçük birimlerini ifade etmek ve maddeyi atomik boyutu ile kontrol etmek amacı ile de kullanılmaktadır. Nanoteknoloji için bir başka tanım “maddenin atomik, moleküler ve supramoleküler seviyede kontrol edilmesi” şeklinde yapılmaktadır. Atom üstüne atom koyarak veya mevcut maddelerin molekül yapısını değiştirerek yeni maddeler oluşturma ise bu teknolojinin hedef noktasıdır. Konu ile ilgili bilim insanları, “Eğer doğadaki atomik dizilim taklit edilebilir ya da kopyalanabilirse atomlar hareket ettirilebilir ve böylece birçok yeni ve farklı madde oluşumu sağlanabilir” düşüncesi ile hareket etmektedir. Bu düşünce günümüzde nanoteknolojiye olan ilgiyi hem artırmakta hem de bu alandaki çalışmaları hızlandırmaktadır. Bir başka deyişle 100 nm’den küçük nanopartiküllerin (NP) yapılarında fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerindeki değişimler nanoteknolojinin ilgi alanıdır.

Nano boyutta NP’lerin göstermiş oldukları fiziksel dayanıklılık, kimyasal reaktivite, elektriksel iletkenlik, manyetizma ve optik gibi farklı özellikleri mikrometrik veya daha büyük moleküllere göre çok daha farklıdır. Bu gibi özelliklerinden dolayı günümüzde NP’ler ile üretilen nano ürünler tüm dünyada savunma sanayi, sağlık, tekstil, çevre, kozmetik ve gıda gibi sektörlerde sıklıkla kullanılmaktadır (Erkoç 2010).

Ancak günlük hayatımızda giderek artan nano ürün kullanımı, insan sağlığı konusunda kaygı yaratmakta ve bu partiküllerin olası toksik etkileri üzerine yapılan çalışmaların sonuçları çeşitli platformlarda paylaşılmaktadır. Bu kaygıların başlıca sebebi kullanılan NP’lerin insanlar ve diğer canlılar üzerindeki doğrudan veya dolaylı kontaminasyonudur. Örneğin titanyum dioksit (TiO₂) NP’leri günlük hayatta sıklıkla kullanılan gıda boyası, güneş kremleri, diş macunları ile hava ve su arıtma

filtreleri gibi ürünlerde kullanılmaktadır (Waghmode *et al.* 2019). Çeşitli araştırmacılara göre, TiO_2 NP'ler çok küçük boyutlarda oldukları için canlı sistemlerde deri, solunum ve sindirim yollarından geçip hücre bariyerlerini aşarak hücrelerde toksik etkiler oluşturabilmektedirler (Foroozandeh and Aziz 2018; Ziental *et al.* 2020). Her ne kadar nanoteknolojik ürünler pazarda yerini almış olsa da insan sağlığı bakımından toksik yan etkileri ya da çevresel zararlı etkileri henüz tam anlamıyla açığa kavuşturulamamıştır.

2. NANOTEKNOLOJİ VE NANOTEKNOLOJİNİN TARİHÇESİ

Nanobilim ve nanoteknolojinin hedefi nano ölçekte belli bir işlevi olabilecek malzemeleri kontrollü bir şekilde üretebilmek, özelliklerini ve işlevlerini belirleyecek nano ebatlarda aygıt yapabilmek, bu aygıtları günlük hayatımızda kullanılır hale getirmektir (Erkoç 2010). Nanoteknoloji kavramından ilk kez 1959 yılında Nobel Fizik Ödülü sahibi Richard Feynman bahsetmiştir. Feynman "Aşağıda Daha Çok Yer Var" başlıklı konferansında atomların ve moleküllerin kontrol edilmesinin olanaklı olduğundan söz etmiş ve bunun gerçekleştirilebilmesi için ise birtakım yeni aletlerin geliştirilmesi gerektiğine işaret etmiştir. Nanoteknoloji terimi, Tokyo Bilim Üniversitesi öğretim üyelerinden Norio Taniguchi tarafından da 1974 yılında ilk kez bir makalede kullanılmıştır. Sözü edilen makalede Taniguchi nanoteknolojiyi; “genel olarak malzemelerin atom ya da molekül boyutunda işlenmesi, ayrılması, birleştirilmesi ve bozulması” olarak tanımlamaktadır. Nanoteknoloji konusunda öncülük eden diğer bir bilim insanı ise Eric Drexler'dir. Drexler, ilk kez 1980'lerde kullandığı “nanoteknoloji” terimi ile molekül boyutunda bir takım makinelerin, motorların, robot ve hatta bilgisayarların

üretilebilme olanaklarından bahsetmektedir. Drexler'in 1986'da yayınladığı "Yaratma Motorları: Nanoteknolojinin Yaklaşan Devri" ve "Nanosistemler: Moleküler Mekanizmalar, Üretim ve Hesaplama" başlıklı kitaplarında istenilen bir maddenin geliştirilen nanorobotlar yardımı ile atom atom dizilebileceğinden söz edilmektedir (Erkoç 2010).

Nanoteknolojinin gelişmesini sağlayan en önemli buluş ise Tarama Tünelleme Mikroskobu'nun keşfedilmesidir. Bu mikroskop iletken bir yüzeydeki atomların yerlerinin değiştirilmesini sağlamaktadır. 1999 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kurulan "National Nanotechnology Initiative" isimli kuruluşun çalışmaları ile nanoteknoloji konusunda ilk resmi adım atılmıştır. 2001 yılında ise nanoteknoloji Avrupa Birliği Çerçeve Programı'na öncelikli alan olarak dâhil edilmiştir (Perker 2010). Bu gelişmelere paralel olarak nanomateryal sentezi ve bununla bağlantılı nanoteknoloji sektörü ortaya çıkmıştır. Savunma sanayi, sağlık, gıda, otomotiv ve kozmetik gibi endüstriyel alanlarda kullanılan nanoteknoloji, bugün gelişmiş ülkelerin büyük yatırımlar yaptığı ve araştırma merkezleri kurduğu çok önemli bir alan haline gelmiştir (Gong and Cheng 2016; Salawu *et al.* 2018). Bu endüstriyel alanlardaki nanoteknolojik ürün sayısı 2017 yılı verilerine göre 3000 iken 2020 yılında 4870'e yükselmiştir. Nanoteknolojik ürünlerin piyasa değerinin ise 2016 yılında 39,6 milyar dolar ve 2017 yılında 49 milyar dolardan 2020 yılında yaklaşık 75,8 milyar dolara yükselmiş olması da nanoteknolojiye verilen önemin göstergesi olarak kabul edilmektedir (Chandra *et al.* 2019).

2.1. NP'lerin Sınıflandırılması

NP'ler doğal, antropojenik ve endüstriyel olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır (Hester and Harrison 2007).

2.1.1. Doğal NP'ler

İnsan aktivitesine bağlı olmaksızın doğada biyo-jeokimyasal veya mekanik proseslerle (Hochella *et al.* 2019). Bu tür NP'ler volkanların patlaması, denizdeki dalgaların kırılması, orman yangınları, kum fırtınaları ve toprakların aşınmaları sonucu meydana gelmektedirler. Doğal NP'ler çevrede gerçekleşen fiziksel, kimyasal ve biyolojik süreçlerde minerallerin biyokimyasal ayrışması, foto-oksidasyon, redoks ve çökelme reaksiyonlarının sonucunda da oluşmaktadır (Sharma *et al.* 2015). Doğal ve tesadüfi bir kökene sahip NP'ler, genellikle ultra ince partiküller olarak da adlandırılırlar (Kumar 2009).

Doğal NP'lerin ana kaynaklarından bir diğeri çölde ve karada meydana gelen toz fırtınalarıdır. Uydu görüntüleriyle desteklenen araştırmalarda, fırtınalar ile tozun içerisinde bulunan nano ve mikro boyuttaki maddelerin binlerce kilometre uzaklara taşınabildiği belirlenmiştir. Çeşitli araştırmalar ile bu maddelerin genellikle 100 ile 200 nm boyutunda olduğu (d'Almeida and Schütz 1983; Shi *et al.* 2005) ve havada asılı kalan bu toz parçacıklarının astım ve amfizem gibi solunuma dayalı hastalıklara neden olabileceği bildirilmektedir (Sapkota *et al.* 2005; Ankamwar 2012). Tozların içerdikleri metal NP'leri, Taylor (2002)'a göre, akciğer hücrelerinde reaktif oksijen üreterek dokulara zarar verebilmektedir.

Volkanik patlamalar sonucunda mikrometre ve nanometre boyutlarında aerosol ve ultra ince NP'ler meydana gelmektedir (Buzea *et al.* 2007). Tek bir volkanik patlama sonucunda 30×10^6 ton NP kül şeklinde atmosfere dağılabilmektedir (Taylor 2002). Hatta 1985 yılında yapılan bir çalışmada, bismut oksid NP'nin volkanik patlama sonucunda stratosferde bulunduğu kaydedilmiş ve 10 km uzaklığa kadar saçılmıştır (Yano *et al.* 1990). Bu gibi patlamaların kısa süreli etkileri göz, burun, boğaz ve cilt tahrişleri olarak gözlenirken uzun süreli etkiler bronşiyal semptomlara ve

podokonyoz hastalığına (ayağın toz hastalığı, uzun süre volkanik kökenli kırmızı kil toprağına maruz kalan kişilerin ayaklarında görülen bulaşıcı olmayan, kaşıntı, ayak ağrısı ve ayağın şişmesi şeklinde semptomları olan tropikal bir hastalık) sebep olmaktadır (Corachan *et al.* 1988; Blundell *et al.* 1989).

Doğal NP'ler çeşitli canlı organizmalarda da bulunmaktadır. Örneğin bitkiler toprak ve suda bulunan besinleri ve biyomineralleri nano formda biriktirerek kullanırlar (Jeevanandam *et al.* 2018). İnsan vücudunda bulunan kollajen fibrilleri 35-60 nm boyutunda oldukları için doğal NP örneğı olarak kabul edilmektedir. Yine bir çeşit demir depolama proteini olan ferritin, ve kemiklerin sert nanokristalin bileşeni olan kalsiyum hidroksiapatit de doğal nanomateriyallerdir (Hochella *et al.* 2019). *Pseudomonas stutzeri* A259 bakterilerinin periplazmik boşluğunda (gram negatif bakterilerde peptidoglikan katmanla dış zar arasındaki boşluk) gümüş NP'ler bulunmaktadır. Bazı manyetotaktik bakterileri (manyetik alan kristalleri taşıyan magnetozom denilen prokaryotik organelleri ile jeomanyetik alan boyunca hareket eden (magnetotaksi) bakteriler) nano manyetit (Fe_3O_4) üretirler ve bunları navigasyon için kullanırlar. *Fusarium oxysporum* mantarı altın ve demir oksit NP'lerini hücre dışında redüktaz enzimi sayesinde iyonlardan indirgeyerek sentezlemektedir. Alglerden *Chlorella vulgaris* yüzey özellikleri nedeni ile metalleri ve metal kirleticileri biriktirerek biyolojik mediyatör (herhangi bir reaksiyonun gerçekleşmesine aracılık eden maddeler) özelliğı ile gümüş nitrattan gümüş (Ag) NP'lerini sentezleyebilmektedirler (Soleimani and Habibi-Pirkoohi 2017; Jeevanandam *et al.* 2018)

2.1.2. Antropojenik NP'ler

Doğrudan veya dolaylı olarak insan aktivitesi sonucunda meydana gelmektedir (Hochella *et al.* 2019). Örneğın; enerji santralleri, çöp yakma fırınları, jet motorları, içten yanmalı

motorlara ait dumanlar ile çeşitli metal dumanlarında ve gıda dönüştürme işlemleri sırasındaki pişirme ve kızartma sonucunda oluşan yağlarda antropojenik NP'ler bulunmaktadır (Oberdörster *et al.* 2005). Demir kaynak dumanında ve düşük bir amonyak (NH_3) konsantrasyonunun varlığında, sülfür dioksitin (SO_2) oksidasyonu ile oluşan sülfirik asitin su ile birleşmesinden ortaya çıkan NP'ler de antropojenik NP'lere örnektir (Hester and Harrison 2007). Motorlu araçlardan kaynaklanan hava kirliliği 1990'lı yıllarda, mutfak araçlarından ve lazer yazıcılarından salınan NP'ler ile gerçekleşen kirlilik ise son yıllarda kanıtlanmıştır (Dolez 2015). Sadık (2013)'e göre, endüstriyel NP'lerin tüketici ürünlerinde kullanılması, çevredeki antropojenik NP'lerin seviyesinde bir artışa yol açabilecektir.

2.1.3. Endüstriyel NP'ler

İnsanlar tarafından şekil, boyut ve yüzey alanları gibi özellikleri kontrol altında tutularak fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemler ile endüstriyel NP'ler sentezlenirler. Bu tür NP'lerin sahip oldukları yüzey alanları ve farklı şekilleri nedeniyle kullanım alanları çok geniştir. Ancak bu sınıfa dahil olan NP'ler, sağlık sorunlarına ve çevresel risklere sebebiyet verebilmektedirler (Ünşar 2013). Endüstriyel NP'ler karbon bazlı NP'ler, metal NP'ler ve metal oksit NP'ler olmak üzere üç sınıfa ayrılmaktadır (Khan *et al.* 2019).

2.1.4. Karbon Bazlı NP'ler

Fullerenler ve karbon nanotüpler (CNT) karbon bazlı NP'lerin iki ana sınıfını temsil etmektedir. Fullerenler, karbonun allotropik formları gibi küresel oyuk kafesten yapılmış nanomateryal içerirler. İyi bilinen bazı fullerenler, beşgen ve altıgen şeklinde karbon atomları ile sp^2 hibritleşmesi yaparak oluşmaktadır (Khan *et al.* 2019). Elektrik iletkenlikleri, yüksek mukavemetleri, yapıları, elektron ilgileri ve çok yönlülükleri nedeniyle ticari olarak önemli NP'lerdir (Astefanei *et al.* 2015).

Özellikle kozmetik ve cilt bakım ürünlerinde kullanılmaktadır (Mousavi *et al.* 2018).

Karbon bazlı NP'lerin bir diğeri tübüler yapıda olan CNT'lerdir ve çapları 1-2 nm olup metalik veya yarı iletken özelliğe sahiptirler (Khan *et al.* 2019). Karbon atomları birbirleriyle altıgen oluşturacak şekilde bağlanarak katlanır ve tüp şeklini alır (Şekil 3). Bu esnada altıgenler tüp eksenine paralel veya spiral şekilde desenler oluşturabilir. Karbon nanotüpler tek duvarlı veya çok duvarlı (iç içe geçmiş tüpler) olabilirler (Zhu *et al.* 2009) CNT'ler sahip oldukları fiziksel, kimyasal ve mekanik özellikleri nedeni ile birçok ticari alanda kullanılmaktadır (Khan *et al.* 2019). Örneğin biyosensör yapımında, elektronik cihazlarda ve yakıt pillerinde CNT'lerden faydalanılmaktadır (Nasir *et al.* 2018).

2.1.5. Metal NP'ler

Metal NP'ler altın, platin, gümüş, titanyum, çinko gibi saf metallerden oluşurlar. Bu NP'ler, iyi bilinen lokalize yüzey plazmon rezonans (LSPR) özellikleri nedeniyle, benzersiz optik ve elektrik özelliklere sahiptir. Bu gibi özellikleri sebebiyle günümüzün son teknoloji malzemelerinde örneğin elektronik depolama sistemlerinde, ilaç dağıtım sistemleri ve optik özelliklerinden dolayı altın NP (Au NP)'leri SEM görüntülemede kullanılmaktadır (Dreaden *et al.* 2012).

2.1.6. Metal Oksit NP'ler

Bu NP'ler ile metal elementleri ve çok çeşitli oksit birleşikleri oluşturulabilmektedir ve bu nedenle son zamanlarda metal oksit NP'lerin kullanımına ilgi artmıştır. Çünkü bu partiküller endüstriyel katalizörler, kimyasal algılama cihazları, tıbbi uygulamalarda, kozmetik ürünlerinde, dezenfeksiyonda, antimikrobiyal madde, dolgu maddesi, opaklaştırıcı, yarı iletken olarak, ayrıca teknolojik uygulamalarda da mikroelektronik devrelerin, sensörlerin ve yakıt hücrelerinin yüzeylerini

korozyona karşı koruma gibi pek çok alanda kullanılmaktadır (Grigore *et al.* 2016). Metal oksit NP'lerinin boyutları küçüldükçe yüzey atomlarında artış olmakta, bu nedenle adsorpsiyon, çözünme, oksidasyon ve indirgenme gibi özellikler kazanmaktadırlar. Yüzey alanlarının reaktiviteli parçacık boyutları ve kristal özellikleri nedeniyle canlılarda redoks reaksiyonlarına, radikallerin üretimine veya NP'lerin çözünerek iyonların salınmasına da doğrudan yol açmaktadırlar (Auffan *et al.* 2009). Titanyum dioksit (TiO₂), çinko oksit (ZnO), bakır oksit (CuO), nikel oksit (NiO), seryum oksit (CeO₂) ve demir oksit (Fe₂O₃) metal oksit NP'lerdir (Rastogi *et al.* 2017).

2.2. Nanopartiküller ve Kullanım Alanları

2.2.1. Gıda Endüstrisinde ve Tarım Sektöründe NP'ler

Gıda endüstrisinde ve tarım sektöründe gıda güvenliğini sağlamak amacıyla gıdalarda tazeliğin izlenmesine yönelik nanosensörler, gıda işleme süreçlerini izleme, yüksek güvenliklili ambalajlama, yeni besin değeri yüksek ürünlerin moleküler sentezi gibi konularda NP'lerden faydalanılmaktadır. Nanoteknolojik uygulamaların gelişmesi ile üretilen NP'ler, gıda maddelerine tekstür (gıda maddelerinde koku, yumuşaklık, kıvam vb. fiziksel özelliklerin tümü) ve aroma gibi istenilen özellikleri kazandırılabilir. Özellikle antimikrobiyal paketlenme, biyobozunur malzemeler (bulunduğu ortamda doğal maddelere zarar vermeden parçalanabilme) ve yenilebilir filmler ile gıdaların güvenilirliği ve raf ömrü güvence altına alınmaktadır. Akıllı ambalajlar ve nanosensörler ile gıdalardaki bozulma belirtileri önceden tespit edilebilmekte ve bu da tüketici açısından güvenilirliği sağlamaktadır (Tarhan vd 2010; Sürengil ve Kılınç 2011).

Gıda katkı maddeleri, besin takviyeleri, hafif ve antibakteriyel özellikte yiyecek ve içecek kaplarının yapılması gıda nanoteknolojisinin asıl odak noktasını oluşturmaktadır.

NP'lerin gıda ambalajlarında kullanılması ile de ambalajların çevre koşullarına karşı daha dayanıklı, esnek, ışığa ve gazlara karşı koruyucu özellik kazanması sağlanmaktadır (Robinson and Morrison 2009). Çeşitli araştırmacılar tarafından gıda ambalaj malzemesi üretiminde NP'lerin dolgu materyali olarak kullanımı ile ambalaj malzemesinin özelliklerinin daha da geliştiği ve bu kullanımın gıdaların raf ömrü üzerinde olumlu etkiye sebep olduğu bildirilmiştir (Polat ve Fenercioğlu 2014). Bu tip ambalaj üretiminde inorganik gümüş, çinko oksit ve titanyum dioksit NP'ler kullanılmaktadır.

Ayrıca, patojenlerin tespiti ile gıda güvenliğinin artırılması için nanosensörler de geliştirilmiştir. Bu nanosensörler gıda işleme süreci boyunca gıdanın bozulması ya da tahribatına neden olan patojenlerin veya kimyasal kirleticilerin tespitine yönelik ve ürünlerin takip edilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Ancak gıdalar üzerindeki mikroorganizma ve toksik proteinler ile bozulmuş ürünlerin tespit edilebilmesine yönelik sensör geliştirme çalışmaları devam etmektedir (Cui *et al.* 2001)

2.2.2. Savunma Sanayiinde NP'ler

Nanoteknolojik gelişmelerin savunma sanayiinde kullanımı son yıllarda oldukça artış göstermiştir. Nanoteknoloji ile özellikle savaşta kullanılan teknolojilerin küçük boyutlara indirilmesi hedeflenmektedir. NP'ler sayesinde üretilen mikroçipler, nanosensör olarak kullanılmakta ve bu sensörler ile kimyasal ve biyolojik tehdit unsurları tespit edilebilmektedir (Gogotsi *et al.* 2001; Lim *et al.* 2012). Yine NP'lerin kullanıldığı askeri kıyafet ve üniformalar üretilmiştir. Bu kıyafetler kar ve su geçirmediği gibi kendini temizleyebilmektedir. Bu gibi özellikler, ordu mensupları için son derece önemli olup lojistik ve istihkam açısından da verimliliği artırmaktadır (Erkoç 2010). Ayrıca NP'lerin sergilediği dayanıklılıktan da faydalanılmaktadır. Örneğin, polietilen üretiminde zincir yapısı değişimi sayesinde

çelikten daha sağlam taşıyıcı halatlar üretilabilmektedir (Gogotsi *et al.* 2001).

2.2.3. Sağlık Sektöründe NP'ler

Nanoteknolojinin gelişimi ile sağlık alanında hastalıkların erken teşhisi ve tedavisi yapılabilmektedir. Sağlık sektöründe ilaç taşınması, patojenlerin teşhisi, proteinlerin teşhisi, DNA yapısının araştırılması, doku mühendisliği, tümör tespiti ve MR kontrastının geliştirilmesi gibi uygulamalarda NP'ler kullanılmaktadır (Salata 2004). Basit manyetik NP'ler manyetik rezonans görüntülemenin kontrast artırma problemleri olarak işlev görebilmektedir. NP'ler floresan işaretleme ile multimodal görüntüleme işleminde, hücrelerde protein ve moleküllerin giriş çıkışları gibi hareketlerin takip edilmesinde de kullanılmaktadırlar (Cheon and Lee 2008).

NP kullanımı ile ilaçların hücre ve dokular ile etkileşebilir şekilde tasarlanabilmesi sağlanmıştır. Nanometre ölçeğinde ilaçlar ve NP'leri manipüle edilerek materyallerin temel özellikleri ve bioaktivitesini değiştirilebilmektedir. Örneğin ilaçların kanda kalma süresi, çözünürlüğü, kontrollü salınımı ve spesifik hedefe dağılımı gibi özelliklerin geliştirilmesinde NP'lerden sıklıkla faydalanılmaktadır (Caruthers *et al.* 2007).

Ayrıca nano altın, ışığı çok iyi yansıtma özelliğinden dolayı kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Pek çok kanser hücresinin dış katmanında bulunan reseptörlere Au NP'leri bağlanabilme özelliği göstermektedir. Bu özellikten yola çıkılarak kanserli hücrelere bağlanan Au NP'leri, mikroskop altında ışımalarıyla tam olarak kanserli hücrelerin veya dokuların yeri, konumu ve sınırlarının tespit edilebilmesini sağlamaktadır. Ayrıca altın nano çubuklarının kanser hücrelerine saplandıkları zaman hücreyi zayıflatabildiği ve yok edebildiği de Black *et al.* (2014) tarafından bildirilmiştir.

2.2.4. Kozmetik Sektöründe NP'ler

NP'lerin kozmetik sektöründe kullanılmasının başlıca sebepleri; UV ışınlarına karşı korumasının güçlü olması, derinin daha derinlerine nüfuz edebilmesi, etkilerini uzun süre koruyabilmeleridir. Büyük ölçekteki partiküllere göre nano boyuttaki partiküllerin kazandırdıkları renk, şeffaflık, çözünürlük ve kimyasal reaktivite gibi özellikler, NP'leri kozmetik sektörü için çekici kılmaktadır. Çeşitli kremlerde NP'lerin UV ışınlarını absorblama yeteneğinden faydalanılmaktadır. Güneş koruyucu ürünlerde, verimli UV filtre olarak görev yapabildiği belirlenmiş olan 20 nm boyutundaki TiO_2 ve ZnO , şampuan ve diş macunlarında ise antibakteriyal özelliğinden dolayı Ag NP'leri kullanılmaktadır. Özellikle son zamanlarda yapılan araştırmalar ile Au NP'lerin anti-enflamatuar ve antioksidan niteliklere sahip olduğu, doku yenilenmesini ve cildin elastisitesini yeniden kazanabilmesini sağlayabildiği, stres ve yaşlılık belirtilerini yok edebildiği de belirtilmektedir. Hatta bu gibi NP'ler sayesinde gelecekte botoks olarak bilinen işlemlere gerek kalmayabileceği de ifade edilmektedir (Baykara 2016).

Yapılmış olan araştırmalarda, tüm büyük kozmetik üreticilerinin çeşitli ürünlerini nanoteknolojik olarak ürettikleri ve çeşitli NP'leri kullandıkları görülmektedir. Kozmetik devi Estee Lauder, NP içeren bir dizi ürünle 2006 yılında Nano Market'e girmiş, Dünya'nın en büyük kozmetik şirketlerinden bir diğeri olan L'Oreal ise 17 milyar dolarlık gelirinin yaklaşık 600 milyon dolarını nano patentlere tahsis etmiştir ve düzinelerce "nanozom parçacığının" kullanım patent hakkını elinde bulundurmaktadır (Baykara 2016).

2.2.5. Çevrede NP'ler

Son yılların en büyük sorunu endüstriyel kirleticilerin hava ve suya karışmasıdır. Özellikle kirliliğin önüne geçebilmek için metal oksit nano-katalizörler ve TiO_2 NP'leri gibi

fotokatalitik özelliklere sahip olan ve kendi kendini temizleyebilen materyaller kullanılmaktadır. Ayrıca yapılan çeşitli çalışmalar ile farklı NP'lerin kullanıldığı hava ve suyun kalitesini ölçen hassas cihazlar da geliştirilmiştir (Horton *et al.* 2006). Çevresel kirleticilere karşı kullanılan NP'ler ile toprak ve yeraltı sularının temizlenmesi, hava kirliliğinin kontrol edilebilmesi, içme suyu ve atık suların arıtılması gibi uygulamalar da yapılmaktadır. İçme suyu ve atık su arıtımında en sık kullanılan nano malzemeler; demir, gümüş, manganez, magnezyum, alüminyum ve titanyumdur (Van Benschoten *et al.* 1994; Agrawal and Sahu 2006). İçme sularının dezenfeksiyonu için Ag NP'ler kullanılırken, arsenik ve ağır metallerin sudan giderilmesi için Fe₂O₃ NP'leri kullanılmaktadır (Prathna *et al.* 2018). Aynı şekilde su arıtımı uygulamasında nanomembranlar, karbon nanotüpleri, nano killer ve alumina fiberler gibi nano malzemelerden faydalanılmaktadır (Yakar 2018). İçme suyu arıtımında, flokülasyon sırasında TiO₂ NP'nin kullanılması ile *Clostridium perfringens* gibi klora karşı dayanıklı patojen mikroorganizmaların giderimi de gerçekleştirilmektedir (Çalhan 2012). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ZnO nanomateriyalinin içme suyu dezenfeksiyonunda kullanılabileceği, özellikle *E.coli* üzerinde dezanfektan olarak oldukça etkili olduğu da bildirilmiştir. Ancak ZnO NP'lerinin ağır metal olması nedeniyle canlılar üzerindeki etkisinin daha ayrıntılı bir şekilde araştırılması gerektiği de Erkurt vd (2018) tarafından belirtilmektedir.

İçinde bulunduğumuz yüzyılda küresel ısınmanın etkilerini artırması nedeniyle hava kirliliği de giderek önemli hale gelmiştir. Özellikle sanayi kuruluşlarından kaynaklı emisyonlar sağlık ve çevre için oldukça tehlikelidir. Bu emisyonların başlıca; karbon dioksit (CO₂), nitrojen dioksit (NO₂), metan (CH₄), partiküler madde, kül, sülfat ve nitrat içeren bileşiklerdir. Günümüzde nanoteknolojik uygulamalar ile eski yöntemlerden (torba filtreler, siklon tutucu vb.) daha verimli uygulamalar

geliştirilmiştir. TiO₂ nanopartikülleri kullanılarak üretilen statik filtreler, katalitik tutucular ve gözenek çapları nano boyutlarda olan membran filtreler de hava kirliliğini önlemede uygulanan yöntemler arasındadır (Çalhan 2012).

Ancak endüstriyel devrim olarak tanımlanan nanoteknolojik yöntemlerle üretilen ve bu kadar farklı sektörlerde kullanılan NP'lerin organizmalar üzerindeki etkilerinin de bilinmesi son derece önemlidir. Bu konuda yapılan çeşitli çalışmalarda onların sitotoksik, genotoksik ve mutajenik etkili oldukları/olabilecekleri gösterilmiştir. Örneğin; metal oksit NP'leri tıp, mühendislik ve malzeme bilimleri gibi çok değişik uygulama alanlarında kullanılmaktadır. Hem bu uygulamalar sonucu hem de antropojenik yollarla oluşan metal oksit NP'leri ve onlara ait ikincil ürünlerin potansiyel toksik etkileri Falugi *et al.* (2012)'a göre net değildir. Ancak Madhav *et al.* (2017) CuO NP'nin muhtemel eko-toksik etkileri üzerine yaptığı çalışmada, bir tür sucul eklembacaklı olan *Artemia salina*'yı kullanmış ve akut olarak CuO NP'ye maruz kalan *A. salina*'nın bağırsaklarında NP'lerin biriktiğini gözlemiştir. Yapılan bir başka araştırmada CuO NP'lerinin *Arbacia lixula* (Karadeniz deniz kestanesi) embriyoları üzerine embriyotoksik etkileri incelemiştir. Deniz suyuna ilave edilen CuO NP'lerin gelişimsel gecikmeye, morfolojik anormalliklere ve sinir sisteminde hasarlara yol açtığı tespit edilmiştir (Maisano *et al.* 2015).

Bir diğer sucul organizma olan *Danio rerio* (zebra balığı) üzerinde de CuO, ZnO ve NiO NP'lerinin toksik etkileri araştırılmıştır. Elde edilen verilere göre, her üç NP'nin nükleik asit metabolizmasını etkilediği ve en toksik NP'nin CuO NP olduğu belirlenmiştir (Hou *et al.* 2018). 80 nm boyutundaki Cu NP'lerine 48 saat boyunca maruz kalan *D. rerio*'da doza bağlı olarak solungaç epitel hücreleri ile birincil ve ikincil filamentlerinde ödem gibi patolojik olgular gözlenmiştir (Griffitt *et al.* 2009). Liu *et al.* (2012) CuO, ZnO ve TiO₂ NP'lerin *D.*

magna ve *D. rerio*'nın erken gelişim dönemi üzerine etkisini araştırmıştır. Çalışmada küçük çaplı partiküllerin daha yüksek toksisiteye neden olduğu, zebra balığının koryondan çıkışını geciktirdiği belirtilmiştir. NP'lerin zebra balığı larvalarında glutatyon içeriğini düşürdüğü, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesini inhibe ettiği de rapor edilmiştir.

Zebra balığı embriyolarında ZnO NP'lerinin uygulanan konsantrasyona bağlı olarak perikardiyal ödeme ve yumurtadan çıkma oranlarında önemli derecede azalmaya sebep olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, ZnO NP'lerine maruz bırakılan zebra balığı embriyolarında hücre içi reaktif oksijen türlerinin oluşması nedeniyle meydana gelen oksidatif stres kaynaklı toksik etkiler de Zhu *et al.* (2009) tarafından belirlenmiştir.

Yine sucul bir organizma olan *Daphnia magna* (su piresi)'da TiO₂ NP ve mikro partikül formları ile TiO₂ NP'nin anataz ve rutil kristal formlarının toksik etkileri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar TiO₂ NP'nin mikro partikül formdan, anataz kristal yapının da rutilden daha toksik olduğunu göstermiştir (Clément *et al.* 2013). Adam *et al.* (2015), *D. magna*'da glikojen, lipid ve protein konsantrasyonu ile bazı genlerin ekspresyonları üzerine CuO ve ZnO NP'lerinin etkisini araştırmışlardır. 96 saat boyunca *D. magna* CuO ve ZnO NP'nin %10'luk immobilize konsantrasyonuna maruz bırakılmıştır. CuO NP'si uygulanan *D. magna*'da glikojen, lipid ve protein konsantrasyonunun azaldığı ancak elde edilen mikroarray sonuçlarına göre genlerin transkripsiyonunda önemli değişimler olmadığı bildirilmiştir.

TiO₂ NP'lerine *in vitro* olarak maruz kalan gökkuşağı alabalıklarının (*Oncorhynchus mykiss*) beyinlerinde herhangi bir hasar oluşmamasına rağmen, solungaçlarında oksidatif stres kaynaklı hücresel hasarlar tespit edilmiştir (Federici *et al.* 2007).

Arabidopsis thaliana (fare kulağı teresi) üzerinde yapılan bir çalışmada Al₂O₃ (alüminyum oksit), SiO₂ (silisyum dioksit),

ve ZnO NP'lerinin fitotoksik etkilerine bakılmıştır. Bu NP'lerden ZnO kök uzaması, tohum çimlenmesi ve yaprak sayısı gibi ölçütlere bakıldığı zaman diğer NP'lere göre daha toksik bulunmuştur (Lee *et al.* 2010). ZnO NP'nin farklı konsantrasyonlarına maruz bırakılan *Allium cepa* (soğan) kök ucu hücrelerinde de piknotik hücre, mikronükleus (MN) olduğu ve kromozomal aberasyonların meydana geldiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar ZnO NP'nin sitotoksik ve genotoksik bir ajan olabileceğini göstermektedir (Kumari *et al.* 2011). Lin and Xing (2007) tarafından mısır, salatalık gibi bitkiler üzerinde test edilen ZnO NP'lerinin tohum oluşumunu ve kök gelişimini belirli oranda inhibe ettiği de saptanmıştır. ZnO ve TiO₂ NP'lerinin kullanıldığı diğer bir çalışmada bu NP'lerin ekotoksik etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucu *Pseudokirchneriella subcapitata* (yeşil alg) türü üzerinde ZnO NP'nin membran kararsızlığına sebep olduğu ve alg büyümesinin NP'lerin doz miktarındaki artış ile inhibe edildiği ve toksisiteye serbest Zn²⁺ iyonunun neden olduğu ifade edilmiştir (Lee and An 2013).

TiO₂ NP'lerinin bitkiler tarafından alınımına bağlı olarak meydana gelebilecek toksik etkilerin araştırıldığı bir diğer çalışmada, *Triticum aestivum*, *Brassica napus* ve *A. thaliana* bitkileri üzerinde bu NP'nin etkisi tohum çimlenmesi, kök uzaması, kuru ağırlığı ve su tüketimi gibi faktörlere göre değerlendirilmiştir. TiO₂ NP'sinin kök uzaması ve tohumun çimlenmesi bakımından önemli bir etkisinin olmadığı görülmüştür (Larue *et al.* 2011). NP formunda olan Al₂O₃, SiO₂, Fe₃O₄ ve ZnO metalleriyle yapılan başka bir çalışmada, *A. thaliana* bitkisi üzerine bu metaller üç farklı dozda (400, 2000, 4000 mg/dm³) uygulanmıştır. Yapılan uygulamalar sonucunda bitkilerde bu NP'lerden yaprak sayısı, tohum çimlenmesi ve kök uzaması üzerine en toksik etkiyi ZnO NP'lerinin oluşturduğu belirlenmiştir. En düşük toksisite ise Al₂O₃ NP'lerde gözlenirken,

daha küçük boyutta olan ZnO NP'nin oluşturduğu tahribatın çok daha ciddi düzeyde olduğu saptanmıştır (Lee *et al.* 2010)

A. cepa'da ZnO NP'lerin etkisini araştıran Ghodake *et al.* (2011), kök gelişiminin engellediğini gözlemiştir. Boyutları 50 ile 100 nm arasında değişen bu NP, 5 ile 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ arasında artan dozlarda bitkiye uygulanmış ve hem hücresel hem de kromozomal seviyede hasara neden olmuştur. Yine ZnO ve TiO_2 NP'lerinin genotoksik etkisine *A. cepa* hücrelerinde Comet testi ile bakılmıştır. İki farklı boyuttaki çinko oksit ve titanyum dioksit NP'leri konsantrasyon artışına bağlı olarak genotoksik etkili bulunmuştur (Kaya *et al.* 2012).

İnsan kolon kanseri hücre hattı üzerinde yapılan çalışmalarda da NP'lerin toksik etkili olduğu, metal oksit NP'lerden TiO_2 , ZnO ve CuO'nun oksidatif strese bağlı olarak apoptoza ve DNA hasarına sebep olabileceği Schneider *et al.* (2017) tarafından gösterilmiştir. Bir başka çalışmada da ZnO, TiO_2 , SiO_2 ve Al_2O_3 NP'lerinin insan akciğer fibroblast hücrelerinde mitokondriyal disfonksiyon, apoptoz ve morfolojik bozukluklara neden olduğu belirlenmiştir (Zhang *et al.* 2011).

İnsan fibroblastlarında yapılan bir çalışmada, kobalt-krom (CoCr) alaşımının nano boyuttaki formunun, mikro boyutta olanlara göre daha sitotoksik olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kromozomal aberasyonlara ve DNA hasarına sebep olduğu da ifade edilmiştir. CoCr partiküllerinin iki farklı boyutu (29.5 nm ve 2.9 μm) ile yapılan bir başka çalışmada, Comet genotoksisite testi kullanılmış ve uygulanan her iki partikül boyutunun da güçlü genotoksisiteye sahip olduğu, aynı zamanda bu NP'nin MN oluşumunu indüklediği de tespit edilmiştir (Papageorgiou *et al.* 2007).

Mangan demir oksit (MnFe_2O_4) nano tozunun santral sinir sisteminde birikerek Parkinson hastalığına yol açtığı ve santral sinir sisteminde ROT ile dopamin tüketimini artırdığı

bildirilmiştir (Olanow 2004). TiO_2 ve Fe_2O_3 NP'lerinin insan akciğer fibroblastları (IMR-90) ve bronşiyal epitelyal hücreleri (BEAS-2B) üzerine etkisi Comet test yöntemi ile araştırılmış, Fe_2O_3 NP'si DNA hasarına neden olurken TiO_2 NP'sinin böyle bir hasara sebep olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca her iki NP'de ROT üretimine neden olmuştur (Bhattacharya *et al.* 2009). İnsan A549 epitel hücrelerinde 20 nm boyutundaki CeO_2 NP'lerinin toksik etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, CeO_2 'nin doz-süre etkileşimine bağlı olarak hücre canlılığını azalttığı, glutatyon ve α -tokoferol seviyelerinde azalmaya neden olarak oksidatif stres meydana getirdiği ve hücre membranına zarar veren malondialdehit (MDA) ile LDH seviyelerinde de artışa sebep olduğu bildirilmiştir (Lin *et al.* 2006).

Kozmetik sektöründe kullanılan NP'lerin insan derisinde oluşturabileceği olası alerjik reaksiyonların araştırıldığı bir çalışmada, NP'lerin bir çeşidi olan tek duvarlı karbon nanotüpü (single-walled carbon nanotube: SWCNT) *in vitro* olarak epidermal keratinosit hücre kültüründe kullanılmıştır. Bu NP'ler epidermisi oluşturan keratinositlerde serbest radikallerin oluşumunu indükleyerek oksidatif stresi artırmış ve hücre canlılığının kaybına neden olmuştur (Shvedova *et al.* 2003).

Farklı boyutlardaki kobalt ferrit (CoFe) ile yapılan başka bir çalışmada, bu NP'nin farklı konsantrasyonlarının olası sitotoksitesi insan periferik lenfositlerinde araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda 10 μm ve 120 μm boyutlardaki CoFe NP'sinin herhangi bir sitotoksik etkisi gözlenmezken, 6 nm'lik materyal kullanımında sitotoksikite gözlenmiştir. Ayrıca 10 μm ve 6 nm'lik boyuttaki kobalt ferrit NP'sinin MN frekansında artışa sebep olduğu da Colognato *et al.* (2007) tarafından bildirilmiştir.

Yapılan toksikolojik çalışmalar neticesinde nano boyuttaki materyallerin mikrometre boyutundaki materyallere göre insan sağlığı üzerinde daha fazla toksik olduğu da tespit

edilmiştir. Fakat her farklı kimyasal kompozisyon ve her NP için bu bilgi geçerli değildir. Örneğin; Fe₂O₃, Fe₃O₄, TiO₂ ve CuO nano ve mikrometre parçacıklarının toksik etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, bu partiküller A549 insan hücre hattında, hücre ölümü, mitokondriyal hasar, DNA hasarı ve oksidatif DNA lezyonlarının oluşumuna sebep olmuştur. Ancak örneğin CuO NP'leri mikrometre boyutundaki CuO'ya göre çok daha toksik etki gösterirken mikrometre boyutundaki TiO₂, TiO₂ NP'lere göre daha fazla DNA hasarı meydana getirmiştir (Karlsson *et al.* 2009). Kültüre alınmış A549 hücrelerinde 10-100 mg/mL konsantrasyon aralığında CuO NP'lerinin (10 nm) toksik olduğu belirlenmiştir. Geçirimli elektron mikroskobu (TEM) analizi ile CuO NP'lerin bu hücrelerde lizozom, mitokondri ve nükleus içerisinde bulunduğu gözlenmiştir. CuO NP'leri endositoz sonucu mitokondri depolarizasyonuna, DNA hasarına ve ROT artışına bağlı olarak p38 ve p53 genlerinin aktivitesinde artışa sebep olmuştur (Wang *et al.* 2012).

TiO₂ NP'leri insan periferik lenfositlerinde kardeş kromatit değişimini ve MN oluşumunu uyarak genotoksik etkili bulunmuştur. Bu etkinin doz artışına bağlı olarak arttığı ve ayrıca oksidatif stresin de uyarıldığı Türkez and Geyikoğlu (2007) tarafından gözlenmiştir.

Brown *et al.* (2001), nanopartiküllerin (NP) enflamatuvar etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 64, 202 ve 535 nm boyutlarındaki ultra ince polisterin NP'lerini kullanmıştır. Ratların akciğerlerine aşıl原因an 64 nm boyutundaki partiküller, 202 ve 535 nm partiküllere göre ratların akciğerinde nötrofil hücrelerinin sayısını ve laktat dehidrogenaz enzim miktarını artırmıştır. Ayrıca aynı çalışmada ultra ince partiküllerin insan adenokarsinomik alveolar bazal epitel hücreleri olarak tanımlanan A549 epitel hücrelerinde IL-8 gen ekspresyonunda artışa sebep olduğu da gözlenmiştir. Bunun sebebi olarak da ultra ince partiküllerin sahip oldukları geniş yüzey alanı ile

akciğerlerde iltihaplanmayı ve pro-enflamatuvar etkiyi tetiklemesi gösterilmiştir.

Yine tek duvarlı karbon nanotüplerinin kullanıldığı bir çalışmada, farelerde pulmoner toksisite araştırılmıştır. Bu amaçla farelere 0,1 ve 0,5 mg karbon nanotüpleri intratrakeal olarak aşılanmış ve akciğerlerde histopatolojik çalışma yapılabilmesi için de aşılamadan 7 gün ve 90 gün sonra ötenazi uygulanmıştır. Yapılan uygulamalar sonucunda 7. gün ötenazi uygulanan gruplarda interstisyel enflamasyonun indüklendiği, karbon nanotüp NP'lerinin doz artışına bağlı olarak kanserli olmayan doku iltihabı olarak tanımlanan epitelioid granülomları meydana getirdiği gözlenmiştir. Oluşan bu lezyonlar, 90 gün sonra ötenazi uygulanan gruplarda da görülmüştür. İlâveten farelerin akciğerlerinde alveoler septaya (alveoler boşluklarda oluşan yaygın kanama) uzanan peribronşiyal enflamasyon ile nekrozların oluştuğu da Lam *et al.* (2004) tarafından bildirilmiştir.

Rahman *et al.* (2002) tarafından yapılan bir çalışmada, Syrian Hamster embriyo (SHE) fibroblastları kullanılarak TiO₂ ultra ince partiküllerinin olası toksik etkileri araştırılmış ve ultra ince TiO₂ partiküllerin 0.5-5 µg/cm² konsantrasyon aralığında doz artışına paralel olarak MN frekansını artırdığı belirlenmiştir. Ayrıca ultra ince TiO₂'nin kinetokor boyama tekniği kullanarak kromozomlarda yapısal hatalara sebep olduğu da bu çalışmada tespit edilmiştir.

Bakır NP'lerin *in vivo* akut toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada, farelere farklı konsantrasyonlarda oral yolla verilen nano boyuttaki Cu NP'nin mikro boyuttaki partiküllere göre böbrek, karaciğer ve dalakta çok daha fazla hasara neden olduğu Chen *et al.* (2006) tarafından yapılan histopatolojik testler ile belirlenmiştir.

Yapılan bir diğer çalışmada, TiO₂ NP'nin *in vivo* akut toksisitesi fareler üzerinde araştırılmış, histopatolojik gözlemler neticesinde TiO₂ NP'lerin akciğer damar sisteminde trombozise, dalak içerisinde birikerek lezyonlara yol açtığı ve karaciğer hücrelerinde nekroz, apoptoz ve fibrozise neden olduğu tespit edilmiştir (Chen *et al* 2009).

Yine TiO₂ NP'leri kullanılarak yapılan farklı bir çalışmada, farelere *in vivo* uygulanan bu NP'nin oksidatif stres ve enflamasyona sebep olduğu, ayrıca yapılan Comet ve MN testi ile de DNA'da delesyonların oluştuğu belirlenmiştir (Trouiller *et al.* 2009). Comet testi ile 40-1000 mg/kg'lık doz aralığında TiO₂ (33 nm) NP'nin farelerin karaciğer ve kemik dokularında genotoksik etkili olduğu gözlenmiştir (Sycheva *et al.* 2011).

30 ve 40 nm boyutundaki CuO NP'leri ile fare nöroblastoma hücre kültüründe (neuro-2A) yapılan çalışmada da bu NP'lerin DNA fragmentasyonunda, MN frekansında ve mitokondri aktivitesinde artışa neden olduğu Perreault *et al.* (2012) tarafından tespit edilmiştir. CuO, Fe₃O₄, Fe₂O₃, TiO₂, Ag gibi çeşitli metal oksit nanopartikülleri ile fare periferik eritrosit hücrelerinde yapılan farklı bir çalışmada ise, kullanılan tüm NP'lerin MN frekansında ve DNA hasarında artışa sebep olduğu gözlenmiştir (Song *et al.* 2011). Fe₂O₃, CuO ve Al₂O₃ NP'leri kullanılarak Ames, MN ve Comet testinin uygulandığı bir diğer araştırmada, Fe₂O₃ ve Al₂O₃ NP'lerinde sitotoksik ve genotoksik etki gözlenmezken, CuO NP'lerinin MN frekansını ve DNA hasarını artırdığı rapor edilmiştir (Sadiq *et al.* 2015).

TiO₂ NP'sinin karaciğer dokusu üzerine etkilerini histolojik yönden araştırmak amacıyla Wistar albino türü sıçanlar, 24 ve 48 saat boyunca 63 mg, 126 mg ve 252 mg dozlarda TiO₂-nanopartiküllerine maruz bırakılmışlardır. Sonuçta karaciğer hepatositlerinde hidropik dejenerasyon (akut hücre şişliği), bulanıklık, yağ dejenerasyonu, kronik enflamatuvar,

hücre infiltrasyonu ve merkezi damarlarda tıkanıklık gözlenmiştir (Saud Alarifi *et al.* 2013).

Hong *et al.* (2014) tarafından gebe sıçanlara ZnO NP'ler (20 nm) 0 (kontrol), 100, 200 ve 400 mg/kg/gün olmak üzere üç farklı dozda 15 gün boyunca oral yolla uygulanmış ve kontrol grubu farelere göre tüm uygulama gruplarında embriyonik gelişimde bozulma, korpus luteum ve plasenta miktarında azalma ile fetal ölümler gözlenmiştir.

Tarantini *et al.* (2015), amorf SiO₂ NP'leri ratlara üç gün boyunca oral yolla 5, 10, 20 mg/kg'lık dozlarda vererek kan, femur, sarı kemik iliği, karaciğer, dalak, böbrek, onikiparmak bağırsağı ve kolonda DNA hasarını, sarı kemik iliği ve kolon hücrelerinde ise kromozom hasarını incelemiştir. Elde edilen verilere göre, genotoksisitede artış gerçekleşmiştir

Battal *et al.* (2015)'ın yaptığı çalışmada, *in vitro* insan periferik lenfositlerinde 20 ve 50 nm boyutundaki SiO₂ NP'lerinin genotoksik potansiyeli KKD (kardeş kromatid değişimi), MN ve Comet testi ile incelenmiştir. Bu çalışmada genotoksik, mutajenik ve sitotoksik etkinin partikül boyutuna bağlı olarak değiştiği belirlenmiştir. Ayrıca mitotik indeks ve nükleer bölünme indeksinde (NBİ) de önemli bir düşüş gözlenmiştir.

Yine bir çalışmada *D. melanogaster* üzerine CuO NP'nin genotoksisitesi araştırılmıştır. Bu çalışmada, CuO NP'nin ve bakır sülfat (CuSO₄) iyonik formunun genotoksisitesini değerlendirmek için somatik mutasyon ve rekombinasyon testi, Comet ve lipid peroksidasyon test yöntemleri kullanılmıştır. *Drosophila* larvalarının hemositleri üzerinde yapılan Comet testinde doza bağlı olarak CuO ve CuSO₄ NP'nin DNA hasarına sebep olduğu belirlenmiştir. Ergin bireylerin kanatlarındaki artan nokta mutasyonların frekansının CuO NP'sinde CuSO₄'e kıyasla daha fazla olduğu, bu sonuçtan yola çıkılarak CuO NP'nin daha

genotoksik olduğu bildirilmiştir. Ayrıca meydana gelen genotoksik etkinin oksidatif stres kaynaklı olduğu da Carmona *et al.* (2015) tarafından ifade edilmiştir.

Çok fazla kullanım alanına sahip olan ZnO NP'lerin oksidatif stres kaynaklı genotoksik ve sitotoksik etkilerini araştırmak için MRC5 insan fibroblastları ve *D. melanogaster* kullanılmıştır. MRC5 hücrelerinde ROT oluşumu ve DNA hasarı belirlenmiştir. *In vivo* olarak *D. melanogaster*'e besiyerinde verilen ZnO NP'ler, F₁ neslinde bireylerin canlılığında önemli bir azalmaya neden olurken bu durumun ROT uyarımı ile yakından ilişkili olduğunu Ng *et al.* (2017) tarafından gösterilmiştir.

Çalışmalarda sık kullanılan NP'ler arasında yer alan SiO₂ NP'lerinin (20-55 nm) *D. melanogaster*'in 3. evre larvaları üzerine olası toksik etkilerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada 0,1, 1, 5 ve 10 mg/mL konsantrasyonlarda 24, 48, 96 ve 120 saat boyunca SiO₂ NP'leri uygulamıştır. Çalışma sonucunda larvalara uygulanan SiO₂ NP'lerinin mortaliteyi tüm konsantrasyonlarda kontrole göre artırdığı, pupa ve ergin birey oluşumunu ise azalttığı belirlemiştir. Meyve sineklerinde larval mortalitenin artarak pupa ve ergin gelişim oranının kontrole göre azalmasının artan SiO₂ NP dozuyla birlikte üretimi artan serbest radikallerden kaynaklandığı rapor edilmiştir (Ersöz ve Altun Çolak, 2018).

D. melanogaster üzerinde TiO₂ NP'lerinin genotoksik ve sitotoksik etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada, 8, 40, 80 ve 800 µg/mL uygulamalarında yapılan göz benek SMART analizinde 8 µg/mL'de benek sayısında artış gözlenmiş, ancak Comet testinde nöroblast hücrelerinde herhangi bir DNA hasarı olmadığı belirlenmiştir (Sario *et al.* 2018).

Yapılan bir başka çalışmada, Ag NP'nin önemli bir model organizma olan *D. melanogaster* üzerinde akut ve kronik toksisitesi araştırılmıştır. Akut toksisite testinde 10 mg/L⁻¹ ile 100

mg/L⁻¹ arasında değişen konsantrasyonlarda *Drosophila* besi ortamına eklenen gümüş NP, 20 mg/L⁻¹ ve üstü uygulamalarda %50 bireyin pupa evresini ve gelişim döngülerini tamamlayamamasına sebep olmuştur. Kronik toksisite testinde ise dişilerde yumurta verimi ve vücut pigmentasyonunda azalma gözlenmiştir (Panacek *et al.* 2011).

Amandurdeyev ve Uysal (2019) NP'lerin *D. melanogaster*'de ömür uzunluğunu sınırlandırıcı etkilerini de belirlemişlerdir. Ömür uzunluğunun kısalması ise popülasyonun yaşlanması olarak tanımlanmaktadır. Son derece kompleks ve zincir reaksiyon serileri ile meydana gelen yaşlanmanın farklı tanımları bulunmaktadır. Yaşlanmayı örneğin; organizmanın biyolojik verimliliğini giderek yitirmesi, çevresine uyumda güçlük çekmesi ve direnç mekanizmalarında gerileme olarak tanımlayabiliriz. Ya da içsel fizyolojik bozulma nedeniyle bir organizmanın yaşa özgü uygunluk bileşenlerinde kalıcı olarak meydana gelen düşüş de yaşlanmadır. Ekzojen (çevresel) ya da endojen (içsel) faktörler, etkilerini kronik olarak, yavaş yavaş ve biriktirerek gösterirlerse süreç içinde yaşlanma meydana gelir. Yaşlanma için en kısa tanımlama ise “doğum ve ölüm arasındaki süreçtir” diyebiliriz. Bu süreçte, fiziki değişimlerden dolayı yaşamın başlangıcındaki enerjinin kaybı ve çevresel değişimlere adapte olmada çekilen güçlük söz konusudur. Gerontologlara göre de yaşlanma, her canlıda görülen ve o canlının tüm işlevlerinde azalmaya neden olan evrensel bir süreçtir. Rose *et al.* (2012)'a göre, bir organizmanın yaşamında belirli bir evreden sonra ölecek olma potansiyelindeki aşamalı artış yaşlanmadır. “Sağlıklı yetişkinleri zayıflatarak, fizyolojik sistemlerde rezervlerin azalmasına, hastalıklara ve ölüme karşı katlanarak artan savunmasız bir süreç” şeklindeki tanım da yaşlanma için yapılmıştır (Armbrecht 2001).

O halde “yaşlanma için tek bir etkene bağlı olarak değil çeşitli etkenlerin kompleks şekilde birbirini tetiklemesi ile gelişen

reaksiyonlar serisidir” diyebiliriz. Bu nedenle gelişimin sonndan bir önceki periyodu olan yaşlanmaya sebep olan/olabilecek ya da bu süreci hızlandırabilecek çeşitli teorilerden bahsedebiliriz. Bunlar serbest radikal, somatik mutasyon, antagonistik pleiotropi, immünolojik yaşlanma, proteinlerin değişikliğe uğraması ve telomer kısalması teorisi olarak tanımlanmaktadır. Nanopartiküllerin varlığı, hücresel sistemlerde tüm bu teorilerin hayata geçmesine neden olmakta ve NP’ler stres faktörü olarak değerlendirilmektedir.

Serbest radikal teori

Reaktif oksijen türlerinin (ROT) neden olduğu ve oksidatif hasarın birikmesinden kaynaklanan yaşlanma teorisidir. Serbest radikal teorisi ilk kez Denham Harman tarafından 1950’lerde tarif edilmiştir. Bu teori hücrelerin oksidatif hasar sonucu yaşlandığını öne sürmektedir. Bu hasar, metabolik reaksiyonların sonucunda veya solunum gibi çeşitli hücresel işlemlerin yan ürünleri olarak üretilen moleküler oksijenin kısmen azaltılmış metabolitleri olan ROT’dan kaynaklanmaktadır (Gladyshev 2014). ROT’un en önemli kaynakları elektron taşıma sistemleri (ETS), peroksizomal yağ asidi metabolizması, sitokrom P-450 reaksiyonları ve fagositik hücreleridir. ROT miktarı antioksidan savunma kapasitesini aşarsa, serbest radikal ve oksidatif strese karşı oldukça hassas biyomoleküllerden lipitler, proteinler ve nükleik asitler zarar görmeye başlar (Biesalski 2002; Fusco *et al.* 2007).

Somatik mutasyon teorisi

En basit tanımı ile geri döndürülemez spontan mutasyonların somatik hücrelerde meydana gelmesi ve yaşa bağlı olarak birikmesidir. Biriken mutasyonlar hücresel işlevleri kısıtlayarak hücreyi öldürmektedir (Can ve Aslan 2014). DNA radyasyon, çeşitli kimyasal maddeler ve UV ışığı gibi eksojen kaynaklardan ve reaktif oksijen, serbest radikaller gibi endojen

kaynaklı ajanlardan hasar görmektedir. DNA’da meydana gelebilecek hasarlara karşı farklı onarım sistemlerinin mevcut olmasına rağmen mutasyonların birikmesi ile hücrede yaşlanma meydana gelmektedir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda yaş ile birlikte kromozomal aberasyonların arttığı belirlenmiştir. Ono *et al.* (2002)’a göre, yaşlanmanın mutasyon teorisinin temel dayanağı, mutasyonların birikerek hücreler ve sistemler için toksik etki oluşturmalarıdır.

Antagonistik pleiotropi teorisi

Bu teori, yaşlanmanın evrimine dair geliştirilen evrimsel teorilerden birisi olup ünlü evrimsel biyolog George Williams tarafından 1957 yılında ortaya atılmıştır. Pleion yunanca daha çok, daha fazla anlamına gelmektedir. Temel olarak, bireyin yaşamı boyunca belirli dönemlerde hem yararlı hem de zararlı etkileri barındıran genleri ifade etmektedir. Daha spesifik olarak teori, yaşam döngüsünün erken dönemlerinde ve/veya üreme çağında adaptasyonu sağlayan genlerin hayatın ilerleyen dönemlerinde zararlı etkilere sebep olabileceğini ön görmektedir. Daha farklı bir ifade ile hücresel hasar ve organizmanın yaşlanması çoklu fenotipik etkilere sahip genlerden yani pleiotropik etkili genlerden kaynaklanmaktadır. Örneğin testosteron hormonu erkek eşeyde sekonder eşey karakterlerinin gelişimini ve üreme başarısını sağlamaktadır. Ancak yaşam döngüsünün ilerleyen sürecinde olgunluk ve yaşlılık dönemlerinde bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve prostat kanserine zemin de hazırlamaktadır. Yani bu hormon yaşamın erken dönemlerinde üreme olasılıklarını yükseltirken yaşamın ilerleyen dönemlerinde hücreye zarar vermeye başlar/başlayabilir (Sozou and Seymour 2004; Ungewitter and Scrable 2009).

İmmünolojik yaşlanma teorisi

Bu teoriye göre, oldukça karmaşık bir süreç dizisi olan yaşlanma büyük ölçüde bağışıklık sistemi tarafından kontrol

edilmektedir. İnsanlar yaşlandıkça, gerek bağışıklık sisteminde ve gerekse tüm fizyolojik işlevlerde bir dizi değişiklik meydana gelmektedir. Sonuç olarak bağışıklık fonksiyonu yaşla birlikte azalmaktadır. Çeşitli çalışmalarda “bağışıklık sistemi işlevindeki değişikliklerin yaşlanma sürecinin bir belirtisi olabileceği” belirtilirken “yaşlanma belirtilerinden kronik hastalıkların bağışıklık sistemindeki değişikliklerden kaynaklanabileceği” ifade edilmiştir. Programlanmış genetik bilgi doğrultusunda ergenlik çağındaki bağışıklık sistemi ileri yaşlarda kademeli olarak zayıflamaya başladığı için bulaşıcı hastalıklara karşı daha savunmasız hale gelmektedir. Birey yaşlandıkça antikorlar yeni hastalıklara karşı etkinliklerini kaybeder ve daha az etkin olduklarından dolayı hücresel stres ve ölüm meydana gelir. Jin (2010)’e göre immün sistemdeki gerileme iltihaplanma, kardiovasküler hastalıklar, alzheimer hastalığı ve kanser ile bağlantılıdır.

Proteinlerin değişikliğe uğraması

Proteinlerin yapısında meydana gelen değişiklikler onların etkinliğini değiştirebileceği gibi dokularda çökmesine ve birikmesine neden olabilir. Bu türlü bozulmalar enzimlerde de görülebilir ve enzimlerin metabolik reaksiyonlardaki işlevinde değişiklikler meydana gelir (Nalbant 2006). Protein değişikliklerinin artması hücrelerde yaşlanmayı hızlandırırken proteinlerin yapısında herhangi bir değişikliğin olmaması Rattan (2006)’a göre örneğin mantarlarda yaşlanmayı yavaşlatabilir ve yaşam süresini uzatabilir. Proteinlerin değişikliğe veya hasara uğramasının sebepleri reaktif oksijen türleri, reaktif azot türleri, yapılan hatalı sentezler, deaminasyon, glikasyon (glikoz ve fruktoz gibi bir şekerin bir proteine veya lipide kovalent olarak bağlanması) ve reaktif metabolitler ile etkileşimlerdir (Başbüyük 2017).

Telomer kısalması teorisi

Telomer, kromozomların terminal kısmında bulunan özelleşmiş DNA tekrar dizilerinden oluşan ve kromozomal stabiliteden sorumlu bir yapıdır. Kromozomun bu kısmı özel konsensüs dizilerinden (aynı ya da farklı organizmalarda aynı ya da farklı olan guanince zengin diziler) meydana gelmektedir. Telomerin işlevi DNA'daki tek zincirli uçları korumak, kromozomları yeni düzenlemelerden korumak ve kırık kromozom uçlarının yapışmasını engellemektir. Telomer uzunluğunun hücrelerin yaşını gösterdiği fikri ilk defa 1960'lı yıllarda *Leonard Hayflick* adlı araştırmacı tarafından açıklanmıştır. *Hayflick*'e göre, biyolojik yaşlanma telomer ile ilişkilidir. Her hücre bölünmesi sonrasında somatik hücrelerde telomer kısalır ve belli bir sınırın altına düştüğünde hücre daha fazla bölünemez. Bu teoriye göre, her bölünme sonrası telomerin bir miktar kısalması yaşlanmaya neden olmaktadır. Telomer uzunluğu hücreden hücreye farklılık gösterir ve telomerin yenilenebilmesinde telomeraz enziminin aktivitesi çok önemlidir. Kanser hücrelerinde, germ hücrelerinde, embriyonik hücrelerde ve kök hücrelerde telomeraz enzim aktivitesi saptanmıştır ve telomerler daha uzundur. Somatik hücrelerde ise telomeraz transkripsiyonu baskılanır ve belli bir bölünme sayısından sonra telomer yenilenemediği için hücre bölünemez. Bilim adamlarına göre, telomeri kısa olan kişilerin yaşam süresi de kısa olmaktadır. Alzheimer, vasküler demans (düşünme becerilerinde değişiklik), ateroskleroz (arter duvarında kalınlaşma ve sarımsı renkli içi lipit dolu olan plak şeklinde yapılar ile lümeninde daralma) gibi yaşlılıkla ilişkili hastalıkların bu teori ile bağlantısı gösterilmiştir (Yıldız vd 2009).

3. SONUÇ

İster doğal yollarla ya da antropojenik olarak oluşsunlar ister sentetik olarak elde edilsinler tüm NP'lerin çevrede birikebilme potansiyelinde olduğu yapılan çeşitli çalışmalarla belirlenmiştir. Üstelik bu birikmenin dışında toprak, su ve hava yoluyla NP'ler daha uzak mesafelere taşınmakta ve tüm geçiş güzergahı boyunca farklı habitatlardaki organizmalar tarafından değme, soluma ya da besin zinciri yoluyla alınmaktadırlar. Yapılan çeşitli çalışmalar NP'lerin sadece ekosistemde değil canlı sistemlerde de farklı hücre, doku ve organlarda birikebildiklerini göstermiştir. Bu birikime bağlı olarak NP'ler, farklı mekanizmalarla organizmaların ömür uzunluğunu etkileyen/kısaltabilen gerontolojik bir ajan olarak da değerlendirilebilir.

KAYNAKÇA

- Adam, N., Vergauwen, L., Blust, R., & Knapen, D. (2015). Gene transcription patterns and energy reserves in *Daphnia magna* show no nanoparticle specific toxicity when exposed to ZnO and CuO nanoparticles. Environmental Research, 138, 82–92.
- Agrawal, A., & Sahu, K. K. (2006). Kinetic and isotherm studies of cadmium adsorption on manganese nodule residue. Journal of Hazardous Materials, 137(2), 915–924.
- Amandurdeyev, K., Uysal, H. (2019). Nano-Particles as a factor that limits the longevity. Mas International Conference on Mathematics-Engineering-Natural and Medical Science-V, Erzurum, Türkiye.
- Ankamwar, B., 2012. Bionano frontier. International Conference on Environment and Humanity, Colombo, Srilanka.
- Armbrecht, H. J., 2001. The biology of aging. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 138(4), 220-225.
- Astefanei, A., Núñez, O., & Galceran, M. T. (2015). Characterisation and determination of fullerenes: a critical review. Analytica Chimica Acta, 882, 1–21.
- Auffan, M., Rose, J., Bottero, J. Y., Lowry, G. V., Jolivet, J. P. and Wiesner, M. R., 2009. Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective. Nature Nanotechnology, 4(10), 634-641.
- Başbüyük, H. H., 2017. Biyogerontolojide güncel gelişmeler: yeni araştırma perspektifleri. Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi, 10(1), 51-59.
- Battal, D., Çelik, A., Güler, G., Aktaş, A., Yıldırımcan, S., Ocakoglu, K. and Çömelekoğlu, Ü., 2015. SiO₂

Nanoparticle-induced size-dependent genotoxicity—an *in vitro* study using sister chromatid exchange, micronucleus and comet assay. *Drug and Chemical Toxicology*, 38(2), 196-204.

Baykara, T. (2016). Nanoteknolojiler Dünyasına Doğru. Türkiye: Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık.

Bhattacharya, K., Davoren, M., Boertz, J., Schins, R. P., Hoffmann, E., & Dopp, E. (2009). Titanium dioxide nanoparticles induce oxidative stress and DNA-adduct formation but not DNA-breakage in human lung cells. *Particle and Fibre Toxicology*, 6(1), 17.

Biesalski, H. K., 2002. Free radical theory of aging. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 5(1), 5-10.

Black, K. C., Wang, Y., Luehmann, H. P., Cai, X., Xing, W., Pang, B., & Xia, Y. (2014). Radioactive ¹⁹⁸Au-doped nanostructures with different shapes for *in vivo* analyses of their biodistribution, tumor uptake, and intratumoral distribution. *ACS Nano*, 8(5), 4385–4394.

Blundell, G., Henderson, W. J., & Price, E. W. (1989). Soil particles in the tissues of the foot in endemic elephantiasis of the lower legs. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 83(4), 381–385.

Brown, D. M., Wilson, M. R., MacNee, W., Stone, V. and Donaldson, K., 2001. Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine polystyrene particles: a role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 175(3), 191-199.

- Buzea, C., Pacheco, I. I., & Robbie, K. (2007). Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases*, 2(4), MR17–MR71.
- Can, M. İ. ve Aslan, A., 2014. Yaşlanmanın moleküler temelleri. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 30(2), 107-112.
- Carmona, E. R., Inostroza-Blancheteau, C., Obando, V., Rubio, L. and Marcos, R., 2015. Genotoxicity of copper oxide nanoparticles in *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 791, 1-11.
- Caruthers, S. D., Wickline, S. A., & Lanza, G. M. (2007). Nanotechnological applications in medicine. *Current Opinion in Biotechnology*, 18(1), 26–30.
- Çalhan, R. (2012). Tekstil Nano Partiküllerinin Biyolojik Arıtma Sisteminde Davranışı ve Etkileri (Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli).
- Chandra, H., Patel, D., Kumari, P., Jangwan, J. S. and Yadav, S., 2019. Phyto-mediated synthesis of zinc oxide nanoparticles of *Berberis aristata*: Characterization, antioxidant activity and antibacterial activity with special reference to urinary tract pathogens. *Materials Science and Engineering, C*, 102, 212-220.
- Chen, J., Dong, X., Zhao, J. and Tang, G., 2009. *In vivo* acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles to mice after intraperitoneal injection. *Journal of Applied Toxicology*, 29(4), 330-337.
- Chen, Z., Meng, H., Xing, G., Chen, C., Zhao, Y., Jia, G. and Chai, Z., 2006. Acute toxicological effects of copper nanoparticles *in vivo*. *Toxicology Letters*, 163(2), 109-120.

- Cheon, J., & Lee, J. H. (2008). Synergistically integrated nanoparticles as multimodal probes for nanobiotechnology. *Accounts of Chemical Research*, 41(12), 1630–1640.
- Clément, L., Hurel, C., & Marmier, N. (2013). Toxicity of TiO₂ nanoparticles to cladocerans, algae, rotifers and plants—effects of size and crystalline structure. *Chemosphere*, 90(3), 1083–1090.
- Colognato, R., Bonelli, A., Bonacchi, D., Baldi, G. and Migliore, L., 2007. Analysis of cobalt ferrite nanoparticles induced genotoxicity on human peripheral lymphocytes: comparison of size and organic grafting-dependent effects. *Nanotoxicology*, 1(4), 301-308.
- Corachan, M., Tura, J. M., Campo, E., Soley, M. and Traveria, A., 1988. Podoconiosis in Aequatorial Guinea. Report of two cases from different geological environments. *Tropical and Geographical Medicine*, 40(4), 359-364.
- Cui, Y., Wei, Q., Park, H., & Lieber, C. M. (2001). Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species. *Science*, 293(5533), 1289–1292.
- d'Almeida, G. A. and Schütz, L., 1983. Number, mass and volume distributions of mineral aerosol and soils of the Sahara. *Journal of Climate and Applied Meteorology*, 22(2), 233-243.
- Dolez, P. I., 2015. Nanomaterials definitions, classifications, and applications. *Nanoengineering*, doi.org/10.1016/B978-0-444-62747-6.00001-4.
- Dreaden, E. C., Alkilany, A. M., Huang, X., Murphy, C. J., & El-Sayed, M. A. (2012). The golden age: gold nanoparticles

- for biomedicine. Chemical Society Reviews, 41(7), 2740–2779.
- Erkoç, Ş. (2010). Nanobilim ve Nanoteknoloji (4. Baskı). Ankara: Orta Doğu Teknik Üniversitesi Toplum ve Bilim Merkezi.
- Ersöz, Ç. ve Altun Çolak, D., 2018. Meyve sineği larvalarında SiO₂ nanopartiküllerine bağlı toksisitenin araştırılması. Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 11(2), 255-262.
- Falugi, C., Aluigi, M. G., Chiantore, M. C., Privitera, D., Ramoino, P., Gatti, M. A., & Matranga, V. (2012). Toxicity of metal oxide nanoparticles in immune cells of the sea urchin. Marine Environmental Research, 76, 114–121.
- Federici, G., Shaw, B. J., & Handy, R. D. (2007). Toxicity of titanium dioxide nanoparticles to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): gill injury, oxidative stress, and other physiological effects. Aquatic Toxicology, 84(4), 415–425.
- Foroozandeh, P., & Aziz, A. A. (2018). Insight into cellular uptake and intracellular trafficking of nanoparticles. Nanoscale Research Letters, 13(1), 339. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2728-6>.
- Fusco, D., Colloca, G., Monaco, M. R. L. and Cesari, M., 2007. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. Clinical Interventions in Aging, 2(3), 377-387.
- Ghodake, G., Seo, Y. D. and Lee, D. S., 2011. Hazardous phytotoxic nature of cobalt and zinc oxide nanoparticles assessed using *Allium cepa*. Journal of Hazardous Materials, 186(1), 952-955.

- Gladyshev, V. N., 2014. The free radical theory of aging is dead. Long live the damage theory!. *Antioxidants and Redox Signaling*, 20(4), 727-731.
- Gogotsi, Y., Welz, S., Ersoy, D. A. and McNallan, M. J., 2001. Conversion of silicon carbide to crystalline diamond-structured carbon at ambient pressure. *Nature*, 411(6835), 283-287.
- Gong, S., & Cheng, W. (2016). One-dimensional nanomaterials for soft electronics. *Advanced Electronic Materials*, 3(3), 1600314.
- Griffitt, R. J., Hyndman, K., Denslow, N. D., & Barber, D. S. (2009). Comparison of molecular and histological changes in zebrafish gills exposed to metallic nanoparticles. *Toxicological Sciences*, 107(2), 404–415.
- Grigore, M. E., Biscu, E. R., Holban, A. M., Gestal, M. C. and Grumezescu, A. M., 2016. Methods of synthesis, properties and biomedical applications of CuO nanoparticles. *Pharmaceuticals*, 9(4), 75-89.
- Hester, R. E., & Harrison, R. M. (2007). *Nanotechnology: Consequences for Human Health and the Environment*. Royal Society of Chemistry.
- Hochella, M. F., Mogk, D. W., Ranville, J., Allen, I. C., Luther, G. W., Marr, L. C., & Yang, Y. (2019). Natural, incidental, and engineered nanomaterials and their impacts on the Earth system. *Science*, 363(6434). <https://doi.org/10.1126/science.aau8299>.
- Hong, J. S., Park, M. K., Kim, M. S., Lim, J. H., Park, G. J., Maeng, E. H., Shin, H. J., Kim, M. K., Jeong, J., Park, J. A., Kim, J. C. and Shin, H. C., 2014. Prenatal development toxicity study of zinc oxide nanoparticles in

- rats. International Journal of Nanomedicine, 9(12), 159-171.
- Hou, J., Liu, H., Wang, L., Duan, L., Li, S., & Wang, X. (2018). Molecular toxicity of metal oxide nanoparticles in *Danio rerio*. Environmental Science and Technology, 52(14), 7996–8004.
- Jeevanandam, J., Barhoum, A., Chan, Y. S., Dufresne, A., & Danquah, M. K. (2018). Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. Beilstein Journal of Nanotechnology, 9(1), 1050–1074.
- Jin, K., 2010. Modern biological theories of aging. Aging and Disease, 1(2), 72-74.
- Karlsson, H. L., Gustafsson, J., Cronholm, P. and Möller, L., 2009. Size-dependent toxicity of metal oxide particles—a comparison between nano-and micrometer size. Toxicology Letters, 188(2), 112-118.
- Kaya, N., Turna, F., Demir, E., & Kaya, B. (2012). Çinko oksit ve titanyum dioksit nanopartiküllerinin *Allium cepa* kök meristem hücrelerindeki genotoksik etkilerinin komet yöntemi ile araştırılması. 21. Ulusal Biyoloji Kongresi, Ege Üniversitesi, İzmir.
- Khan, I., Saeed, K., & Khan, I. (2019). Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. Arabian Journal of Chemistry, 12(7), 908–931.
- Kumar, C. S., 2009. Nanostructured Oxides. John Wiley and Sons, 532 p, USA.
- Kumari, M., Khan, S. S., Pakrashi, S., Mukherjee, A., & Chandrasekaran, N. (2011). Cytogenetic and genotoxic effects of zinc oxide nanoparticles on root cells of *Allium cepa*. Journal of Hazardous Materials, 190(1–3), 613–621.

- Lam, C. W., James, J. T., McCluskey, R. and Hunter, R. L., 2004. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicological Sciences*, 77(1), 126-134.
- Larue, C., Khodja, H., Herlin-Boime, N., Brisset, F., Flank, A. M., Fayard, B., Chaillou, S. and Carrière, M., 2011. Investigation of titanium dioxide nanoparticles toxicity and uptake by plants. In *Journal of Physics: Conference Series*, 304(1), 012057-012065.
- Lee, W. M. and An, Y. J., 2013. Effects of zinc oxide and titanium dioxide nanoparticles on green algae under visible, UVA, and UVB irradiations: no evidence of enhanced algal toxicity under UV pre-irradiation. *Chemosphere*, 91(4), 536-544.
- Lee, C. W., Mahendra, S., Zodrow, K., Li, D., Tsai, Y. C., Braam, J. and Alvarez, P. J., 2010. Developmental phytotoxicity of metal oxide nanoparticles to *Arabidopsis thaliana*. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 29(3), 669-675.
- Lim, M. A., Kim, D. H., Park, C. O., Lee, Y. W., Han, S. W., Li, Z., ... & Park, I. (2012). A new route toward ultrasensitive, flexible chemical sensors: metal nanotubes by wet-chemical synthesis along sacrificial nanowire templates. *ACS Nano*, 6(1), 598-608.
- Lin, D. and Xing, B., 2007. Phytotoxicity of nanoparticles: inhibition of seed germination and root growth. *Environmental Pollution*, 150(2), 243-250.
- Lin, W., Huang, Y. W., Zhou, X. D. and Ma, Y., 2006. Toxicity of cerium oxide nanoparticles in human lung cancer cells. *International Journal of Toxicology*, 25(6), 451-457.

- Liu, J., Fan, D., Wang, L., Shi, L., Ding, J., Chen, Y., & Shen, S. (2012). Effects of ZnO, CuO, Au, and TiO₂ nanoparticles on *Daphnia magna* and early life stages of zebrafish *Danio rerio*. *Environment Protection Engineering*, 40(1), 139–149.
- Madhav, M., Kapoor, M., Bhushan, B., & Kumar, R. (2017). *In vitro* ecotoxicity assessment of CuO nanoparticles using a battery of bacterial and crustacean bioassays. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 142, 96–103.
- Maisano, M., Cappello, T., Catanese, E., Vitale, V., Natalotto, A., Giannetto, A., & Fasulo, S. (2015). Developmental abnormalities and neurotoxicological effects of CuO NPs on the black sea urchin *Arbacia lixula* by embryotoxicity assay. *Marine Environmental Research*, 111, 121–127.
- Mousavi, M., Hashemi, A., Arjmand, O., Amani, A. M., Babapoor, A., Fateh, M. A., Fateh, H., Mojoudi, F., Esmaeili, H. and Jahandideh, S., 2018. Erythrosine adsorption from aqueous solution via decorated graphene oxide with magnetic iron oxide nano particles: kinetic and equilibrium studies. *Acta Chimica Slovenica*, 65(4), 882-894.
- Nalbant, S., 2006. Yaşlanmanın biyolojisi. *Türk Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 52, 12-17.
- Nasir, T., Herzog, G., Gutés, A., & García, C. D. (2018). Recent advances in carbon nanotube-based electrochemical biosensors for label-free detection. *Analyst*, 143(10), 2111–2123.
- Ng, C. T., Yong, L. Q., Hande, M. P., Ong, C. N., Yu, L. E., Bay, B. H. and Baeg, G. H., 2017. Zinc oxide nanoparticles exhibit cytotoxicity and genotoxicity through oxidative stress responses in human lung fibroblasts and *Drosophila*

- melanogaster*. International Journal of Nanomedicine, 12, 1621-1637.
- Oberdörster, G., Oberdörster, E., & Oberdörster, J. (2005). Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Environmental Health Perspectives, 113(7), 823–839.
- Olanow, C. W. (2004). Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease. Annals of the New York Academy of Sciences, 1012(1), 209–223.
- Ono, T., Uehara, Y., Saito, Y. and Ikehata, H., 2002. Mutation theory of aging, assessed in transgenic mice and knockout mice. Mechanisms of Ageing and Development, 123(12), 1543-1552.
- Panacek, A., Pucek, R., Safarova, D., Dittrich, M., Richtrova, J., Benickova, K., and Kvitek, L., 2011. Acute and chronic toxicity effects of silver nanoparticles (NPs) on *Drosophila melanogaster*. Environmental Science and Technology, 45(11), 4974-4979.
- Papageorgiou, I., Brown, C., Schins, R., Singh, S., Newson, R., Davis, S., & Case, C. P. (2007). The effect of nano-and micron-sized particles of cobalt–chromium alloy on human fibroblasts in vitro. Biomaterials, 28(19), 2946–2958.
- Perker, Z. (2010). Nanoteknoloji ve Malzeme Bilimi. Ankara: Gazi Kitabevi.
- Polat, S., & Fenercioğlu, H. (2014). Gıda ambalajlamasında nanoteknolojik gelişmeler. Akademik Gıda, 12(1), 98–104.
- Prathna, T. C., Chandrasekaran, N., Raichur, A. M., & Mukherjee, A. (2018). Effective removal of bacteria using

- zinc oxide–based nanoparticles for water purification. *Materials Research Express*, 5(4), 045017.
- Rahman, Q., Lohani, M., Dopp, E., Pemsel, H., Jonas, L., Weiss, D. G. and Schiffmann, D., 2002. Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts. *Environmental Health Perspectives*, 110(8), 797-800.
- Rattan, S. I., 2006. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free Radical Research*, 40(12), 1230-1238.
- Rastogi, A., Zivcak, M., Sytar, O., Kalaji, H. M., He, X., Mbarki, S., & Brestic, M. (2017). Impact of metal and metal oxide nanoparticles on plant: A critical review. *Frontiers in Chemistry*, 5, 78.
- Robinson, D. K. R., & Morrison, M. (2009). Nanotechnology developments: what role for regulation? *Science and Public Policy*, 36(4), 299–304.
- Rose, M., Flatt, T., Graves Jr, J. L., Greer, L. F., Martinez, D. E., Matos, M., Mueller, D. L., Reis, J. S. R. and Shahrestani, P., 2012. What is aging?. *Frontiers in Genetics*, 3, 134, doi.org/10.3389/fgene.2012.00134.
- Sadik, O. A., 2013. Anthropogenic nanoparticles in the environment. *Environmental Science: Processes and Impacts*, 15(1), 19-20.
- Sadiq, R., Khan, Q. M., Mobeen, A. and Hashmat, A. J., 2015. *In vitro* toxicological assessment of iron oxide, aluminium oxide and copper nanoparticles in prokaryotic and eukaryotic cell types. *Drug and Chemical Toxicology*, 38(2), 152-161.
- Salata, O. V. (2004). Applications of nanoparticles in biology and medicine. *Journal of Nanobiotechnology*, 2, 3.

- Salawu, O. A., Amolegbe, S. A., & Adekoya, J. A. (2018). A review on nanotechnology and its applications in medicine. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 8(4), 210–216.
- Sapkota, A., Symons, J. M., Kleissl, J., Wang, L., Parlange, M. B., Ondov, J., & Buckley, T. J. (2005). Impact of the 2002 Canadian forest fires on particulate matter air quality in Baltimore City. *Environmental Science & Technology*, 39(1), 24–32.
- Sario, S., Silva, A. M. and Gaivão, I., 2018. Titanium dioxide nanoparticles: Toxicity and genotoxicity in *Drosophila melanogaster* (SMART eye-spot test and comet assay in neuroblasts). *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 831, 19-23.
- Saud Alarifi, D. A., Al-Doaiss, A. A., Ali, B. A., Ahmed, M. and Al-Khedhairi, A. A., 2013. Histologic and apoptotic changes induced by titanium dioxide nanoparticles in the livers of rats. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 3937-3943.
- Schneider, M., Stracke, F., Hansen, S., & Schaefer, U. F. (2017). Nanoparticles and their interactions with the dermal barrier. *Dermato-Endocrinology*, 1(4), 197–206.
- Sharma, V. K., Siskova, K. M., Zboril, R., & Gardea-Torresdey, J. L. (2015). Organic-coated silver nanoparticles in biological and environmental conditions: fate, stability and toxicity. *Advances in Colloid and Interface Science*, 211, 93–108.
- Shi, H., Magaye, R., Castranova, V. and Zhao, J., 2013. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Particle and Fibre Toxicology*, 10(1), 15-48.

- Shvedova, A., Castranova, V., Kisin, E., Schwegler-Berry, D., Murray, A., Gandelsman, V. and Baron, P., 2003. Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 66(20), 1909-1926.
- Soleimani, M., & Habibi-Pirkoohi, M. (2017). Silver nanoparticles biosynthesis using *Chlorella vulgaris* and evaluation of the antibacterial efficacy. *Iranian Journal of Microbiology*, 9(3), 164–169.
- Song, M. F., Li, Y. S., Kasai, H. and Kawai, K., 2011. Metal nanoparticle-induced micronuclei and oxidative DNA damage in mice. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 50(3), 211-216.
- Sozou, P. D. and Seymour, R. M., 2004. To age or not to age. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 271(1538), 457-463.
- Sürengil, G., & Kılınç, B. (2011). Gıda endüstrisinde nanoteknoloji uygulamaları. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 6(1), 1–10.
- Sycheva, L. P., Zhurkov, V. S., Iurchenko, V. V., Daugel-Dauge, N. O., Kovalenko, M. A., Krivtsova, E. K. and Durnev, A. D., 2011. Investigation of genotoxic and cytotoxic effects of micro-and nanosized titanium dioxide in six organs of mice *in vivo*. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 726(1), 8-14.
- Tarantini, A., Huet, S., Jarry, G., Lanceleur, R., Poul, M., Tavares, A. and Fessard, V., 2015. Genotoxicity of synthetic amorphous silica nanoparticles in rats following short-term exposure. Part 1: Oral route. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 56(2), 218-227.

- Tarhan, L., Yücel, A., & Çamadan, M. (2010). Nanoteknoloji ve gıda. *Gıda*, 35(4), 269–275.
- Taylor, D. (2002). Toxicology of nanomaterials. In: *Nanotechnology: Environmental Implications and Solutions*, D. Taylor (Ed.), Wiley.
- Trouiller, B., Reliene, R., Westbrook, A., Solaimani, P. and Schiestl, R. H., 2009. Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability *in vivo* in mice. *Cancer Research*, 69(22), 8784-8789.
- Türkez, H. and Geyikoğlu, F., 2007. An *in vitro* blood culture for evaluating the genotoxicity of titanium dioxide: the responses of antioxidant enzymes. *Toxicology and Industrial Health*, 23(1), 19-23.
- Ungewitter, E. and Scrable, H., 2009. Antagonistic pleiotropy and p53. *Mechanisms of Ageing and Development*, 130(1-2), 10-17.
- Ünşar, A. S. (2013). Nanoteknoloji ile su arıtımı. *Su ve Çevre Teknolojileri Dergisi*, 45, 26–28.
- Van Benschoten, J. E., Matsumoto, M. R., & Roberts, P. V. (1994). Effects of oxidants on nanomaterials and implications for toxicity. *Journal of Water Supply: Research and Technology—AQUA*, 43(4), 187–198.
- Wang, Z., Li, N., Zhao, J., White, J. C., Qu, P. and Xing, B., 2012. CuO nanoparticle interaction with human epithelial cells: cellular uptake, location, export, and genotoxicity. *Chemical Research in Toxicology*, 25(7), 1512-1521.
- Waghmode, M. S., Gunjal, A. B., Mulla, J. A., Patil, N. N. and Nawani, N. N., 2019. Studies on the titanium dioxide nanoparticles: Biosynthesis, applications and remediation. *Springer Nature Journal of Applied Sciences*, 1(4), 310, doi.org/10.1007/s42452-019-0337-3.

- Yakar, A. (2018). Nanoteknolojik su arıtma sistemleri ve çevreye etkileri. Çevre Bilimleri Dergisi, 39, 102–110.
- Yıldız, M. G., Aras, S. ve Duman, D. C., 2009. Telomerlerin yaşlanma ve kanser ilişkisindeki rolü. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 187-200.
- Yano, Y., Igarashi, M., & Miyasaka, S. (1990). Aerosols and their role in atmospheric processes: Volcanic ash and nano-aerosol generation. Geophysical Research Letters, 17(1), 81–84.
- Zhang, X. D., Wu, D., Shen, X., Liu, P. X., Fan, F. Y., & Fan, S. J. (2011). *In vivo* renal clearance, biodistribution, toxicity of gold nanoclusters. Biomaterials, 33(18), 4628–4638.
- Zhu, X., Chang, Y., & Chen, Y. (2009). Toxicity and bioaccumulation of TiO₂ nanoparticle aggregates in *Daphnia magna*. Chemosphere, 78(3), 209–215.
- Ziental, D., Czarczynska-Goslinska, B., Mlynarczyk, D. T., Glowacka-Sobotta, A., Stanisiz, B., Goslinski, T. and Sobotta, L., 2020. Titanium dioxide nanoparticles: Prospects and applications in medicine. Nanomaterials, 10(2), 387, doi.org/10.3390/nano10020387.

DAİRESEL RNA (circRNA)'LAR VE BİYOLOJİK ÖNEMİ

Kübra PEKDEMİR¹

Türkan GÜRER²

1. GİRİŞ

RNA molekülleri, hücre içi protein sentezinde haberci RNA (mRNA), ribozomal RNA (rRNA) ve transfer RNA (tRNA) gibi temel bileşenler olarak uzun süredir tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, son yıllarda düzenleyici ve katalitik işlevlere sahip küçük RNA türlerinin keşfi, RNA'nın yalnızca yapısal ve taşıyıcı rollerin ötesinde çok daha geniş biyolojik işlevler üstlendiğini ortaya koymuştur. Bu küçük RNA'lar, belirli transkriptleri hedef alarak yıkımlarını gerçekleştirebilmekte, mRNA translasyonunu post-transkripsiyonel düzeyde düzenleyebilmekte, gen promotör bölgelerinde epigenetik modifikasyonları yönlendirebilmekte ve enzim komplekslerinin özgül substratlara taşınmasında görev alabilmektedir. Bu derlemede, kodlayan ve kodlamayan RNA'lar olarak iki ana başlık altında gruplandırılan RNA'lar içerisinde, kodlanmayan RNA çeşitlerinden olan dairesel RNA'lar (circRNA) ana hatlarıyla ele alınacaktır.

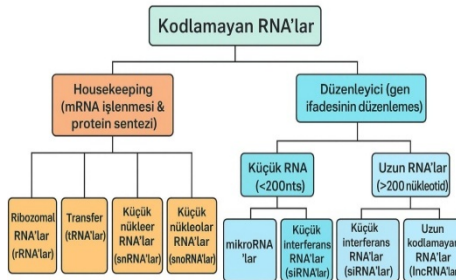
¹ Biyolog, Gaziantep Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, kubrapekdemir28@gmail.com, ORCID: 0009-0003-5951-1817.

² Dr.Öğr.Üyesi, Gaziantep Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, taytekin@gantep.edu.tr, ORCID: 0000-0003-2207-0360.

2. RNA TÜRLERİ

DNA'nın yapısının ve genetik kodun çözülmesinin ardından, araştırma odağı giderek RNA'nın işlevlerine kaymıştır. RNA, yapısal olarak tek iplikli bir polinükleotid olmasına rağmen, içsel baz eşleşmeleri sayesinde kompleks ikincil (örneğin saç tokası yapıları) ve üçüncül yapılar oluşturabilir. Bu yapılar, RNA'nın stabilitesini ve hücre içindeki fonksiyonel kapasitesini doğrudan etkiler. Farklı RNA molekülleri, farklı yapısal özellikler taşıyarak çeşitli hücresel rollerde görev alabilir. Örneğin, mRNA protein kodlarken, mikroRNA'lar (miRNA) gen ifadesini düzenler. Bu çok yönlülük, RNA'yı sadece genetik bilginin bir aracısı değil, aynı zamanda bir düzenleyici ve katalitik molekül haline getirir.

Hücreler, mRNA gibi protein kodlayan RNA'ların yanı sıra miRNA, uzun kodlamayan RNA (lncRNA), dairesel RNA (circRNA), rRNA ve tRNA gibi kodlamayan RNA'lardan oluşan geniş bir RNA çeşitliliği barındırır (Şekil 1). İlginç bir şekilde, insan genomunda transkripsiyona uğrayan RNA'ların yalnızca yaklaşık %2'si protein kodlama kapasitesine sahipken, geri kalan büyük çoğunluğu fonksiyonel kodlamayan RNA'lardır. Bu RNA'lar gen ifadesinin düzenlenmesi, epigenetik kontrol, RNA stabilitesi ve translayon gibi hayati hücresel süreçlerde doğrudan veya dolaylı roller üstlenir (Baptista ve ark., 2021)



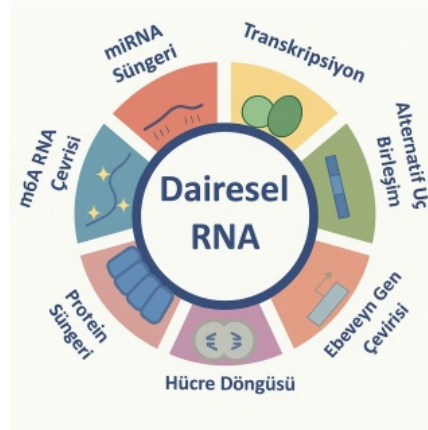
Şekil 1. Kodlamayan RNA çeşitleri (Guzel ve ark., 2020)

3. DAİRESEL RNA'LAR (circRNA)

Dairesel RNA'lar (circRNA'lar), ökaryotik organizmalarda yaygın olarak bulunan, kovalent olarak kapalı halka yapısına sahip kodlamayan RNA molekülleridir. Bu benzersiz yapısal özellikleri sayesinde 5' ve 3' uçlara sahip doğrusal RNA'lara kıyasla ribonükleazlara karşı daha dirençli olup, hücre içinde oldukça kararlı moleküller olarak görev yaparlar. circRNA'ların ifade profili hem dokuya hem de hücre tipine özgüdür ve normal fizyolojik koşullarda olduğu kadar pek çok hastalık durumunda da farklılık gösterebilir. Özellikle son on yılda, yüksek verimli yeni nesil dizileme teknolojileri (NGS) ve circRNA'ya özgü biyoinformatik analizlerin geliştirilmesi sayesinde binlerce circRNA'nın sistematik olarak tanımlanması mümkün olmuştur. Başlangıçta ekzon dizilim hataları veya "splicing artıkları" olarak değerlendirilen bu moleküllerin; miRNA süngerliği (sponges), gen ekspresyonunun regülasyonu, protein etkileşimi gibi çeşitli mekanizmalarla birden fazla fizyopatolojik süreçte aktif roller üstlendikleri gösterilmiştir. Bu da circRNA'ları yalnızca temel biyolojik araştırmalar için değil, aynı zamanda tanı, prognostik belirteç ve hatta tedavi hedefi olarak da oldukça değerli kılmaktadır (Liu ve ark., 2024).

circRNA'lar, doğrusal RNA öncüllerinin 5' ve 3' uçlarının kovalent bağlanmasıyla oluşan, kendine özgü bir RNA sınıfını temsil eder. Bu moleküller, klasik splaysozomal süreçten farklı olarak geri ekleme (back-splicing) adı verilen bir mekanizma yoluyla meydana gelir. Uzun yıllar boyunca, circRNA'ların ekleme hatalarının rastlantısal ürünleri olduğu düşünülmüşse de 2013 yılında ciRS-7/CDR1as adlı circRNA'nın keşfi bu algıyı değiştirmiştir. Bu molekülün, miR-7 için yüksek afiniteye sahip bir "miRNA süngeri" olarak işlev gördüğünün gösterilmesi, circRNA-miRNA etkileşimlerinin moleküler biyoloji alanında yoğun şekilde araştırılmasına zemin hazırlamıştır. circRNA'lar yalnızca miRNA süngeri olarak değil, aynı zamanda protein

sünger, yem (decoy), iskele (scaffold) ve toplayıcı (recruiter) gibi çeşitli işlevsel roller üstlenmektedir. Belirli RNA bağlayıcı proteinlerle (RBP) etkileşime girerek, bu proteinlerin hücre içi lokalizasyonlarını ve işlevlerini düzenleyebilirler. circRNA-miRNA etkileşimleri görece iyi tanımlanmış olsa da, circRNA-protein etkileşim ağlarının çözülmesi daha karmaşık olup, bu alanda yapılan çalışmalar artmaktadır. Ayrıca, bazı proteinlerin circRNA biyogenezinde ve yıkımında doğrudan rol oynadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla, bu proteinlerde meydana gelen mutasyonlar veya işlev bozuklukları, circRNA'larla olan etkileşimlerin değişmesine yol açarak hücresel düzenin bozulmasına neden olabilir. Bu tür düzensizlikler, özellikle kanser başta olmak üzere çeşitli hastalıkların fizyolojik ve patolojik süreçlerini etkileyebilecek potansiyele sahiptir (Mohibi, Chen ve Zhang, 2019) (Şekil 2).



Şekil 2. Dairesel RNA (Huang ve ark., 2017)

3.1. circRNA'ların Tarihsel Keşfi

1976- Viroidlerin keşfi; Sanger ve arkadaşları 1976 yılında tek iplikli, kovalent olarak kapalı yapıda olan bitki viroidlerinin varlığını tanımladı. Bu yapı, biyolojik olarak

kararlılığı ve moleküler doğası açısından circRNA'ların ilkel örneklerinden birini oluşturmaktadır (Sanger ve ark., 1976).

1979-Ökaryotik hücrelerde görüntülenmesi; Hsu ve arkadaşları, HeLa hücrelerinde elektron mikroskop ile RNA'nın halka formunu ilk kez gözlemledi (Hsu ve ark., 1979).

1986-1991-Hastalığa özgü ve doku-özgü circRNA'lar; Hepatitis Delta Virüsü genomunun circRNA yapıda olduğu saptandı (Nigro, 1991).

1990'lar- Ekzon yuvarlanması fenomeni; Fare Sry geni (1993), ETS1 (1992), P450 gen ailesi gibi birçok lokustaki circRNA'lar farklı türlerde tanımlandı (Caldas ve ark.,1998; Li ve Lytton, 1999).

2010 Sonrası Modern Sıçrama;

Jiang ve arkadaşları, circRNA'ların miRNA/RBP ile etkileşimleri üzerinden hastalıklarla dolaylı ilişkilendirilebileceği önerdi. Bu yaklaşım, hastalık biyobelirteçlerinin belirlenmesinde yeni bir stratejiyi başlattı (Jiang ve ark., 2010).

Burd ve arkadaşları, ilk doğrulanmış circRNA olarak cANRIL'ı tanımlandı. cANRIL'ın bir tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile birlikte INK4A/ARF lokusunun ekspresyonunu etkilediği ve ateroskleroz riski ile ilişkili olduğu bildirildi (Burd ve ark., 2010).

Li, ekzosomların circRNA'larla zenginleştirildiğini gösterdi. Kolon kanseri gibi hastalıkların serumdan circRNA tespiti ile teşhis edilebileceği bildirildi. circRNA'ların kanser tanısında sıvı biyopsi biyobelirteci olabileceği ortaya kondu (Li, 2015).

Xu, ciRS-7 adlı circRNA'nın miR-7'yi süngerleyerek diyabet gelişimini baskıladığını gösterdi. Bu çalışma, circRNA'ların metabolik hastalıklarda da işlevsel olabileceğini gösterdi (Xu, 2015).

Li, circ002059 adlı circRNA'nın mide kanseri ile ilişkili olduğunu gösterdi. Hasta plazmasında ekspresyonunun anlamlı derecede düştüğünü bildirdi (Li, 2015).

Boeckel ve arkadaşları, hipoksinin ateroskleroz gelişimine etkisi ve bu süreçte bazı circRNA'ların düzenleyici rolü olduğunu gösterdi (Boeckel ve ark., 2015).

Sand ve arkadaşları, kutanöz bazal hücreli karsinom ile ilişkili circRNA'ların ekspresyon profillerini analiz ettiler. circRNA'ların moleküler patogenezele bağlantılı olabileceğini buldular (Sand ve ark., 2016).

Zhong ve arkadaşları, mesane kanseri dokularında 6 önemli circRNA'nın (örneğin circTCF25) anormal düzenlendiğini tespit ettiler. circTCF25'in miR-103a-3p ve miR-107'yi hedefleyerek CDK6 gen ekspresyonunu artırabileceğini gösterdiler (Zhong ve ark., 2016).

Qin ve arkadaşları, HCC (karaciğer kanseri) ile ilişkili hsa-cir0001649'un ekspresyonunun azaldığını buldular (Qin ve ark., 2016).

Shang ve arkadaşları, HCC'de hsa-cir0005075'in de anlamlı şekilde aşağı düzenlendiğini bildirdiler (Shang ve ark., 2016).

Cheng ve arkadaşları, circRNA, miRNA ve hastalıklar arasındaki dolaylı bağlantıları daha sistematik bir şekilde analiz ettiler (Cheng ve ark., 2018).

Zhang ve arkadaşları, circNRIP1'in mide kanser hücreleri tarafından ekzosom aracılığıyla salgılanabileceğini gösterdiler. Bu circRNA'nın kanser hücrelerinin proliferasyonu, göçü ve invazyonunu artırdığını buldular (Zhang ve ark., 2019).

Liu, Zeng ve arkadaşları ile Zuo ve arkadaşları circRNA'ların hastalık ilişkilerinin biyoinformatik analizlerle

desteklenmesine yönelik daha fazla çalışma yaptılar (Liu, 2020; Zeng ve ark., 2020, Zuo ve ark., 2020).

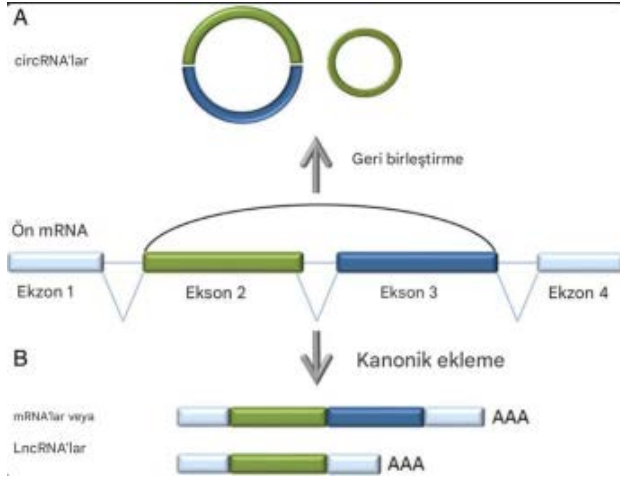
Kalluri ve LeBleu, ekzosomların çapı, yapısı ve hücrelerarası sinyal taşıyıcı rolünü detaylandırdılar. circRNA'ların *in vivo* taşınmasında aktif taşıyıcı oldukları vurguladılar (Kalluri & LeBleu, 2020).

3.2. circ-RNA'ların Biyogenezi

circRNA'lar, RNA polimeraz II tarafından transkribe edilen doğrusal öncül mRNA'lardan türetilir ve kendilerine özgü kapalı halka yapısına sahiptirler. circRNA'lar, 5' uç kapak ve 3' poli(A) kuyruğundan yoksun olmaları nedeniyle doğrusal RNA'lardan yapısal olarak farklılık gösteren, kapalı halkasal yapıya sahip bir kodlamayan RNA (ncRNA) alt sınıfını oluşturur. Genellikle 200 bp ile 1500 bp arasında değişen uzunlukları ile orta boyutlu RNA'lar olarak sınıflandırılırlar. Ekzoribonükleazlara karşı gösterdikleri direnç, onları son derece stabil hale getirir ve bu da hücre içindeki yarı ömürlerinin uzamasına katkı sağlar. Bu yapısal özellik, klasik başlık-bağımlı translasyon mekanizmalarına katılmalarını engeller; ancak bazı endojen circRNA'ların, IRES (Internal Ribosome Entry Site) veya m6A-bağımlı başlık-bağımsız translasyon mekanizmaları yoluyla protein kodlayabildiği gösterilmiştir (Hwang & Kim, 2024).

Ökaryotik genlerin büyük çoğunluğu, bilgi içermeyen intron dizileriyle kesintiye uğramaktadır. Bu nedenle, yeni sentezlenen RNA transkriptleri genellikle olgunlaşma sürecinde ekleme (splicing) işlemine tabi tutulur; bu işlem sırasında intronlar çıkarılır ve ekzonlar birleştirilerek olgun doğrusal RNA transkriptleri oluşturulur (Şekil 3). Ekleme, oldukça düzenlenmiş bir süreçtir ve belirli bir genden birden fazla olgun RNA izoformunun üretilmesine olanak tanır. Bu izoformlar, birbirinden farklı işlevler, hücresel lokalizasyonlar veya

düzenleyici roller üstlenebilir. İnsan genlerinin %95'inden fazlası alternatif ekleme yoluyla farklı RNA izoformları oluşturur; bu izoformların ekspresyonu ise hem cis-düzenleyici elementler (örneğin bağlanma motifleri) hem de trans-düzenleyici faktörler (örneğin ekleme faktörleri) tarafından kontrol edilir (Braunschweig ve ark., 2013). circRNA biyogenezi, tipik olarak geri ekleme (back-splicing) olayı ile başlar. Bu süreçte, bir 3' ekleme donör bölgesi, aynı transkript üzerindeki 5' ekleme kabul bölgesiyle birleşerek 3'-5' fosfodiester bağı içeren kapalı halkasal bir RNA oluşturur. Oluşan halka yapıdan intronlar tamamen veya kısmen çıkarılarak farklı türde circRNA'lar oluşur (Yu ve Kuo, 2019).



Şekil 3. (A) Tek bir pre-mRNA, yukarı akışlı ekzon 2'nin 5' ucunun, aşağı akışlı ekzon 3'ün 3' ucu ile bağlanması yoluyla geri ekleme (back-splicing) uğrayabilir ve bu süreç sonucunda circRNA oluşur. (B) Alternatif olarak, aynı pre-mRNA'daki ekzonlar, kanonik ekleme (canonical splicing) mekanizmasıyla kolinear bir şekilde birleşerek mRNA veya lncRNA gibi doğrusal transkriptlerin sentezini sağlar (Yu ve Kuo, 2019).

circRNA'lar biyogenezlerine göre üç temel gruba ayrılmaktadır. Bunlar; sadece ekzonlardan oluşan dairesel RNA'lar (EcRNA'lar), yalnızca intronlardan oluşan dairesel RNA'lar (ciRNA'lar) ve hem ekzon hem de intron içeren ekzon-intron dairesel RNA'lar (EiciRNA'lar). Bu çeşitliliğe rağmen, circRNA'ların tamamı, geri ekleme mekanizması ile öncül mRNA'lardan (pre-mRNA) türemektedir. Ancak, circRNA biyogenez süreçlerinin tüm detayları henüz tam olarak anlaşılmış değildir. Geri ekleme mekanizması, 3' ekleme donör bölgesinin, aşağı akışta yer alan 5' ekleme alıcı bölgesi ile birleşmesiyle gerçekleşir ve bunun sonucunda 3'-5' bağlantısı içeren kapalı halka yapısı oluşur. Takip eden aşamada, intronların tamamı ya da bir kısmı çıkarılır ve kalan dizilerden üç farklı circRNA türü meydana gelir. circRNA oluşumunda üç temel biyogenez modeli önerilmektedir: intron eşleşmesine dayalı daireselleşme, RNA bağlayıcı protein (RBP) aracılı daireselleşme ve lariat aracılı daireselleşme. İntron eşleşmesine bağlı daireselleşme modelinde, ekzonların iki yanındaki intronlar kritik rol oynar. Yukarı akıştaki intronlar, aşağı akıştaki intronlarla baz eşleşmesi yaparak saç tokası benzeri bir yapı oluşturur ve bu yapı circRNA oluşumunu destekler. Bu ters tamamlayıcı diziler arasında ALU tekrarları ve diğer tekrarlayan olmayan elementler yer almaktadır. Buna ek olarak, bazı RNA bağlayıcı proteinler, belirli intron motiflerine bağlanarak saç tokası oluşumunu kolaylaştırabilir (Enuka ve ark., 2016).

Lariat modeli ise klasik ekleme mekanizmasına dayanır; burada pre-mRNA'dan ekzonlar ve intronlar kesilerek lariat formunda bir yapı ortaya çıkar. Daha sonra, bu yapı içinde bulunan intronik diziler çıkarılarak EcRNA oluşumu sağlanır. Ayrıca, debranching enziminden kaçan intronik lariatlar, ciRNA'ların kaynağını oluşturabilir. Bunun dışında, sınırlı sayıda circRNA, öncül tRNA'lardan (pretRNA) türemektedir. tRNA olgunlaşma sürecinde, tRNA ekleme endonükleaz kompleksi

pretRNA'yı kesmekte ve RtcB enzimi, ekzon yarımları ile intronları birleştirerek tRNA intronik dairesel RNA üretmektedir (Zhang, 2024). circRNA'lar, "geri ekleme" (back-splicing) olarak bilinen özel bir ekzon ekleme mekanizmasıyla oluşur. Bu süreçte, bir pre-mRNA molekülündeki yukarı akışlı bir ekzonun 5' ucu, aşağı akışlı bir ekzonun 3' ucu ile doğrusal olmayan bir biçimde birleştirilir. circRNA'lar genellikle sitoplazmada lokalize olur ve 5' başlık ile 3' poli(A) kuyruğunun bulunmaması, onları doğrusal RNA'lara kıyasla RNaz aracılı bozunmalara karşı daha dirençli hale getirir (Enuka ve ark., 2016).

3.3. circRNA'ların İşlevleri

Genom ölçeğinde yapılan analizler, çok sayıda circRNA'nın varlığını ortaya koymuştur. Bu moleküllerin sahip olduğu kendine özgü yapısal ve işlevsel özellikler, onların çeşitli biyolojik süreçlerde önemli roller üstlenebileceğini düşündürmektedir. Günümüze dek yapılan çalışmalar, circRNA'ların transkripsiyonel düzeyde gen ekspresyonunu düzenleme, miRNA'lara karşı sünger görevi görme ve belirli durumlarda proteinlere çevrilebilme gibi çeşitli potansiyel işlevlerini ortaya koymuştur. Ancak circRNA'ların biyolojik sistemlerdeki diğer olası rolleri hâlâ tam olarak aydınlatılamamış olup, bu alandaki araştırmalar devam etmektedir (Zhang ve ark., 2024).

3.3.1. Transkripsiyonel Etkileşimler

circRNA'ların büyük bir kısmı sitoplazmada bulunsa da intronik circRNA'lar (ciRNA'lar) ve ekzon-intron circRNA'lar (EiciRNA'lar) genellikle çekirdek içinde lokalize olur ve burada transkripsiyonel düzeyde gen ekspresyonunun düzenlenmesine katkı sağlarlar. EiciRNA'lar (ekzonik-intronik dairesel RNA'lar), U1 küçük nükleer ribonükleoprotein (U1 snRNP) ile etkileşime girerek, ebeveyn genin promotör bölgesinde RNA polimeraz II ile bir kompleks oluşturabilir. Bu etkileşim, ilgili genin

transkripsiyon seviyesini artırıcı yönde etkiye bulunur. Örneğin, circ-EIF3J ve circ-PAIP2, RNA polimeraz II' nin uzama kapasitesini güçlendirerek, sırasıyla HeLa ve HEK293 hücrelerinde kendi kaynaklandıkları genlerin ifadesini belirgin şekilde yükseltmektedir (Zhang ve ark., 2024).

Buna ek olarak, *SEP3* geninin 6. ekzonundan türetilen circSEP3 adlı dairesel RNA, kendi kaynaklandığı DNA bölgesine bağlanarak bir RNA–DNA hibrit yapısı oluşturabilir. Bu hibrit yapı, transkripsiyon sürecinde duraklamaya yol açar. Oluşan bu duraklama, alternatif ekleme sürecinde görevli ekleme faktörlerinin ilgili bölgeye yönlendirilmesini sağlar ve böylece *SEP3* genine ait mRNA'nın ekzon atlamalı izoformlarının üretimi gerçekleşir (Conn ve ark., 2017).

3.3.2. Epigenetik Etkileşimler

Bazı circRNA'lar, konak genlerin epigenetik durumunu etkileyebilir. circRNA'ların, *PTEN* geninin ekspresyonunu; transkripsiyonel, post-transkripsiyonel, translasyonel ve translasyon sonrası düzeylerde düzenleyebildiği gösterilmiştir. Bu düzenleme mekanizmalarının bazıları, epigenetik kontrol süreçleriyle de ilişkilidir; örneğin, circRNA'ların kromatin yapısını etkileyen RNA–protein etkileşimleri ya da miRNA süngerleme yoluyla epigenetik olarak etkili regülatörlerin aktivitesini değiştirmesi mümkündür. *PTEN*'in, özellikle PI3K/AKT yolunu inhibe ederek hücre çoğalması, sağkalımı ve tümör baskılanmasında kilit rol oynaması, circRNA'ların bu tümör baskılayıcı gen üzerindeki epigenetik düzenleyici potansiyelini araştıran çalışmalara zemin hazırlamıştır (Farazi ve ark., 2024).

3.4. Biyobelirteç Olarak circRNA'lar

circRNA'lar, kapalı halkasal yapıları sayesinde nükleazlara karşı yüksek direnç gösterir ve biyolojik sıvılarda stabil olarak bulunabilir. Bu özellikleri, onları plazma, serum,

idrar ve eksozom gibi örneklerden non-invaziv olarak tespit edilebilen ideal biyobelirteçler haline getirir. Pek çok çalışmada, circRNA'ların tümör dokularında normal dokulara kıyasla anlamlı düzeyde farklılaştığı ve bu farklılıkların tümör tipi, evresi, boyutu gibi klinik parametrelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bazı circRNA'ların, geleneksel kanser biyobelirteçleriyle birlikte kullanıldığında tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü artırdığı bildirilmiştir. Bu yönüyle circRNA'lar, erken evre tümör saptanması, hastalık progresyonunun izlenmesi ve tedaviye yanıt değerlendirmesi gibi klinik uygulamalarda potansiyel taşıyıcıdır (Nozima ve ark., 2025).

3.5. circRNA'ların Hastalıkların Tanısı Üzerindeki Etkileri

3.5.1. Otoimmün Hastalıklarda circRNA'lar

Otoimmün hastalıklarda bağışıklık sistemi öz antijenlere karşı toleransını kaybeder. Son çalışmalar, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve multipl skleroz (MS) gibi hastalıklarda circRNA'ların bağışıklık yanıtlarını düzenlediğini ve bu hastalıklar için invaziv olmayan biyobelirteçler olabileceğini göstermiştir. RA'da ciRS-7 ve bazı circRNA'lar artarken, MS'te RNA işlenmesini etkileyen MALAT1'in artışı dikkat çeker. SLE'de ise birçok circRNA'nın ifade düzeyindeki değişiklikler, bağışıklık hücre fonksiyonlarını ve otoantikor üretimini etkiler. circRNA'lar, bu hastalıkların tanı ve tedavisinde umut vadeden moleküllerdir. Çeşitli araştırmalarda, otoimmün hastalıklara sahip bireylerin plazma, tükürük ve idrar gibi sıvı biyopsi örneklerinde circRNA ekspresyon düzeylerinde belirgin farklılıklar gözlemlenmiştir (Zhao ve ark., 2024).

3.5.2. Nörolojik Hastalıklarda circRNA'lar

KIAA1586 genine ait circRNA'nın, Alzheimer hastalığı (AD) riskine bağlı olarak miRNA'larla etkileşime girdiği ve gen ekspresyonunu düzenleyerek AD patogeneğinde önemli bir rol

oynadığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Zhang ve ark., 2019).

3.5.3. Kanserde circRNA'lar

circRNA'lar, kanserin tanı ve tedavisinde önemli potansiyele sahiptir. Kolorektal ve özofageal kanserlerde circRNA düzeyleri düzensiz bulunmuştur. Özellikle kolorektal kanserde, tümör dokularında circRNA oranının normal dokulara göre azaldığı ve bu azalmanın hücre çoğalmasıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bazı circRNA'lar tümör baskılayıcı rol oynarken, bazılarının da kanserin biyobelirteci olabileceği ortaya konmuştur. Örneğin, prostat kanserinde circ-ACPP ve circ-CPNE4, belirteç olarak tanımlanmıştır. Ayrıca MiOncoCirc adlı veri tabanı, circRNA araştırmalarına kaynak sağlamaktadır. Bazı circRNA'lar idrarda da tespit edilebildiğinden, non-invaziv tanı araçları olarak değerlendirilebilir. Genel olarak, circRNA'lar hem tümör baskılayıcı hem de kanser belirteci olarak potansiyel taşımakta, ancak klinik uygulamaları için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Zhang ve ark., 2021). circRNA'ların sadece varlıklarının tespiti değil, aynı zamanda tedaviye duyarlılığı öngörme, tümör progresyonunu izleme ve genomik değişikliklerle ilişkili prognoz değerlendirmelerinde de işlevsel oldukları görülmektedir (Zhang ve ark., 2021).

3.5.4. Oftalmolojide circRNA'lar

Diyabetik retinopati (DR), diyabetin yaygın bir mikrovasküler komplikasyonu olup, görme kaybına yol açabilir. Özellikle circZNF532, yüksek glikoz ortamında retina mikrodamar endotelyal hücrelerinde (hRMEC'ler) artmış şekilde ifade edilmektedir. Bu circRNA, miR-1243 adlı miRNA'yı süngerleştirerek CARM1 protein ekspresyonunu artırır. Sonuç olarak, hücre proliferasyonu, göçü, invazyonu, anjiyogenez ve inflamasyon gibi DR ile ilişkili patolojik süreçler tetiklenir. Bu

bulgular, circZNF532'nin DR'nin biyobelirteçlerden biri olabileceğini göstermektedir (Zhang ve ark., 2023).

KAYNAKÇA

- Baptista, B., Carapito, R., Laroui, N., Pichon, C., & Sousa, F. (2021). mRNA, a revolution in biomedicine. *Pharmaceutics*, 13(12), 2090. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122090>
- Conn, V. M., Hugouvieux, V., Nayak, A., Conos, S. A., Capovilla, G., Cildir, G., ... Conn, S. J. (2017). A circRNA from SEPALLATA3 regulates splicing of its cognate mRNA through R loop formation. *Nature Plants*, 3, Article 17053. <https://doi.org/10.1038/nplants.2017.53>
- Enuka, Y., Lauriola, M., Feldman, M. E., Sas Chen, A., Ulitsky, I., & Yarden, Y. (2015). Circular RNAs are long lived and display only minimal early alterations in response to a growth factor. *Nucleic Acids Research*, 44(3), 1370–1383. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1367>
- Guzel, E., Okayay, T. M., Yalcinkaya, B., Karacaoglu, S., Gocmen, M., & Akcakuyu, M. H. (2020). Tumor suppressor and oncogenic role of long non-coding RNAs in cancer. *Northern clinics of Istanbul*, 7(1).
- Hsu, M., & Coca-Prados, M. (1979). Electron microscopic evidence for the circular form of RNA in the cytoplasm of eukaryotic cells. *Nature*, 280(5720), 339–340. <https://doi.org/10.1038/280339a0>
- Huang, G., Li, S., Yang, Y., Zou, Y., Zheng, D., & Xiao, T. (2017). Recent progress in circular RNAs in human cancers. *Cancer Letters*, 404, 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.07.002>
- Hwang, H. J., & Kim, Y. K. (2024). Molecular mechanisms of circular RNA translation. *Experimental & Molecular Medicine*, 56, 1272–1280. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01220-3>

- Jiang, Q., Hao, Y., Wang, G., Juan, L., Zhang, T., Teng, M., Liu, Y., & Wang, Y. (2010). Prioritization of disease microRNAs through a human phenome-microRNAome network. *BMC Systems Biology*, 4(S1), S2.
- Li, X. F., & Lytton, J. (1999). A circularized sodium-calcium exchanger exon 2 transcript. *Journal of Biological Chemistry*, 274(12), 8153–8160. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.12.8153>
- Li, Z., Huang, C., Bao, C., Chen, L., Lin, M., Wang, X., Zhong, G., Yu, B., Hu, W., Dai, L., Zhu, P., Chang, Z., Wu, Q., Zhao, Y., Jia, Y., Xu, P., Liu, H., & Shan, G. (2015). Exon–intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nature Structural & Molecular Biology*, 22(3), 256–264. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2959>
- Liu, X., Yao, X., & Chen, L. (2024). Expanding roles of circRNAs in cardiovascular diseases. *Non-coding RNA Research*, 9(2), 429–436. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2024.02.001>
- Mohibi, S., Chen, X. B., & Zhang, J. (2019). Cancer the ‘RBP’eutics – RNA-binding proteins as therapeutic targets for cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, 203, 107390. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.07.001>
- Nigro, J. M., Cho, K. R., Fearon, E. R., Kern, S. E., Ruppert, J. M., Oliner, J. D., Kinzler, K. W., & Vogelstein, B. (1991). Scrambled exons. *Cell*, 64(3), 607–613. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90244-S](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90244-S)
- Sanger, H. L., Klotz, G., Riesner, D., Gross, H. J., & Kleinschmidt, A. K. (1976). Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences of the United States of America, 73(11), 3852–3856.
<https://doi.org/10.1073/pnas.73.11.3852>
- Xu, H., Guo, S., Li, W., & Yu, P. (2015). The circular RNA Cdr1as, via miR 7 and its targets, regulates insulin transcription and secretion in islet cells. *Scientific Reports*, 5, 12453. <https://doi.org/10.1038/srep12453>
- Yu, C.-Y., & Kuo, H.-C. (2019). The emerging roles and functions of circular RNAs and their generation. *Journal of Biomedical Science*, 26, Article 29. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0523-z>
- Zhang, Y., Yu, F., Bao, S., & Sun, J. (2019). Systematic characterization of circular RNA-associated ceRNA network identified novel circRNA biomarkers in Alzheimer's disease. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7, 222. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00222>
- Zhang, Y., Wang, Y., Su, X., Wang, P., & Lin, W. (2021). The value of circulating circular RNA in cancer diagnosis, monitoring, prognosis, and guiding treatment. *Frontiers in Oncology*, 11, 736546. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.736546>
- Zhang, J., Luo, Z., Zheng, Y., Duan, M., Qiu, Z., & Huang, C. (2024). CircRNA as an Achilles heel of cancer: Characterization, biomarker and therapeutic modalities. *Journal of Translational Medicine*, 22, Article 752. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05562-4>
- Zhao, R.-J., Zhang, W.-Y., & Fan, X.-X. (2024). Circular RNAs: Potential biomarkers and therapeutic targets for autoimmune diseases. *Heliyon*, 10(1), e23694. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23694>

BIOINFORMATICS AND MICROBIAL BIOTECHNOLOGY: CURRENT TOOLS, APPLICATIONS, AND FUTURE PERSPECTIVES

İlke KARAKAŞ¹

Nurcihan HACIOĞLU DOĞRU²

1. INTRODUCTION

Microbial biotechnology holds significant importance across various fields, including environmental science, health, and industry, offering substantial opportunities for exploring microorganisms' biological and functional potential. One of the most significant advancements in this domain stems from the novel perspectives provided by metagenomic studies. Metagenomic analyses have emerged as a powerful methodology for investigating the genetic diversity of microbial communities within environmental ecosystems (Ghosh and Das, 2020). These analyses incorporate the use of DNA barcoding, which plays a crucial role in identifying microbial species and elucidating their ecological roles. Specifically, genetic markers such as the 16S rRNA and 18S rRNA gene regions are widely employed for the taxonomic classification of microbial communities (Schloss et al., 2009). These methodologies provide the foundation for

This work was supported by Çanakkale Onsekiz Mart University Scientific Research Projects Coordination Unit (FHD-2025-4960).

¹ PhD, Lecturer, Çanakkale Onsekiz Mart University, Vocational School of Health Services, Çanakkale, Türkiye, ilke.karakas@comu.edu.tr, 0000-0001-6596-0879.

² Prof. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart University, Department of Biology, Faculty of Science, Çanakkale, Türkiye, nhacioglu@comu.edu.tr, 0000-0002-5812-9398.

biotechnological innovations and the development of environmental monitoring systems.

Bacteria represent a cornerstone of microbial biotechnology, as they play a fundamental role in executing numerous biotechnological applications and processes. Microbial biotechnology leverages characteristics such as the enzymatic activities, metabolic capabilities, and genetic diversity inherent to bacteria to offer innovative solutions across diverse sectors, including food, pharmaceuticals, environmental management, and energy. However, the capacity of bacteria to develop resistance against environmental stressors and antibiotics poses significant challenges for biotechnological applications. Antimicrobial resistance (AMR) constitutes a particularly serious threat to the treatment of diseases and significantly influences global health policies (Davies and Davies, 2010). In this context, the detection and monitoring of bacterial resistance genes have become increasingly precise through the application of bioinformatic tools. Bioinformatics facilitates a deeper understanding of resistance propagation by enabling the detailed analysis of resistance genes within microbial communities (Khedkar et al., 2022).

Bioinformatics plays a pivotal role in the field of microbial biotechnology, as it facilitates the rapid and precise analysis of genetic data. Microbial genome data processing, pangenome analyses, and methodologies such as Operational Taxonomic Units (OTUs) and Amplicon Sequence Variants (ASVs) enable the elucidation of the genetic and functional diversity within microbial communities (Wilms, 2021). An OTU typically refers to a classification approach used to group microbial communities based on DNA sequence similarity. In this methodology, DNA sequences are clustered using a defined similarity threshold (commonly 97% or 99%), with each resulting cluster designated as an OTU. This method is widely employed

for assessing genetic diversity and understanding the structure of microbial communities (Schloss et al., 2009). ASV, conversely, represents a more advanced metagenomic analysis approach. ASVs enable the classification of genetic sequences with significantly higher precision and resolution. ASVs represent individual, unique sequence variants derived from amplicon sequencing, offering more accurate and detailed results compared to OTU-based analysis. This approach is particularly advantageous for the identification of low-abundance microorganisms and for conducting more precise ecosystem analyses (Callahan et al., 2016). These types of bioinformatic analyses aid in a more accurate interpretation of the ecological roles of microorganisms. Additionally, visualization tools like heatmaps and Principal Coordinates Analysis (PCoA) contribute to the meaningful and comprehensible presentation of complex datasets (Legendre and Anderson, 1999). Such analyses are critically important for discovering microorganisms with potential biotechnological applications and for optimizing biological processes.

The processing of bioinformatic data presents both significant challenges and opportunities, particularly concerning the management and analysis of large-scale datasets. High-throughput bioinformatic tools enable more in-depth investigation into microbial diversity and function (Zhang et al., 2019). Through these tools, innovative solutions for microbial biotechnological applications are being developed, and the biotechnological potential of microbial communities is becoming better understood. In this context, the integration of bioinformatic technologies is critically important for enhancing the efficiency of biotechnological applications and for the discovery of novel bioprospected products.

The aim of this review is to comprehensively examine the contributions of bioinformatics to the field of microbial

biotechnology. Furthermore, it seeks to elucidate how bioinformatic studies related to metagenomics, DNA barcoding, microbial resistance, and biotechnological applications contribute specifically to advancements in microbial biotechnology.

1.1. The Role of Bioinformatics in Microbial Genome Projects

Microbial genomics studies involve the determination of the complete genetic sequences of microorganisms and the subsequent analysis of these data. Bioinformatics is central to this process, playing a critical role in the comparative analysis of sequencing data. Specifically, automated annotation software (Prokka, RAST) enables the rapid processing of genomes from newly isolated microorganisms and the identification of potential functional genes (Seemann, 2014). Furthermore, bioinformatics-based data processing techniques enable the detailed investigation of genetic variation, horizontal gene transfer events, and adaptive evolutionary processes. Such analyses are highly significant in microbial biotechnology for selecting target strains, developing modification strategies, and discovering novel functional characteristics.

In a microbial genome study focusing on bacterial phyla such as Proteobacteria and Actinobacteria, Sharma and Sharma (2018) analyzed DNA sequences derived from diverse environmental samples. Genome analyses were employed to understand the adaptive traits of these microorganisms, leading to the identification of distinct OTUs and ASVs. This study utilized bioinformatic approaches to facilitate a better understanding of variations in genetic structure and functional diversity among the studied taxa. Ravinath et al. (2022), in a metagenomic study encompassing the Planctomycetes and Bacteroidetes phyla, investigated microbial diversity and functional potential. Through the analysis of genetic data using bioinformatic tools, the research

conducted a genome-centric investigation, identifying distinct OTUs and ASVs belonging to these two phyla. Moreover, the identification of even low-abundance microorganisms underscored the importance of advanced bioinformatic tools capable of precise metagenomic data analysis. Goel et al. (2020) analyzed DNA sequencing data using bioinformatic tools in a study investigating the genomes within a microbial community associated with the *Lactobacillus* genus. This analysis facilitated the determination of interspecies phylogenetic relationships and enabled the detailed classification of OTUs and ASVs within the metagenomic dataset. Furthermore, this study provided valuable data for biotechnological applications by characterizing the genomic structure of bacteria exhibiting potential probiotic properties.

Genome-based species delineation has increasingly started to replace classical phenotypic methods in recent years. Genomic similarity metrics, such as Average Nucleotide Identity (ANI) and digital DNA-DNA Hybridization (dDDH), allow for a more precise and objective determination of species-level relationships among microorganisms (Meier-Kolthoff and Göker, 2019). Phylogenetic analyses, utilizing gene sequences or whole-genome data, enable the reconstruction of evolutionary relationships between species. Bioinformatic tools provide essential support for species classification and the description of novel species by rapidly and reliably constructing phylogenetic trees from large genomic datasets. In this context, the scientifically accurate determination of the microbial portfolio intended for use in biotechnology applications is made possible through the effective application of bioinformatic analyses.

1.2. Functional and Taxonomic Diversity of Microbial Ecosystems

The success of metagenomic studies largely depends on the efficiency of sample collection and DNA isolation procedures. In recent years, advanced protocols and commercially available kits have been developed to obtain microbial DNA from environmental samples in the purest and most intact form possible. This is particularly critical in low-biomass extreme environments, where the use of sensitive DNA extraction techniques is essential for accurately representing community structure (Lever et al., 2015). In addition, the isolation and analysis of extracellular free DNA (eDNA) has contributed significantly to a more comprehensive understanding of microbial diversity in environmental biomes.

The use of automation systems and microfabrication technologies has further enabled high-throughput DNA extraction, thereby enhancing the standardization of comparative metagenomic analyses across samples. Wei et al. (2018) investigated the microbial diversity of forest ecosystems in southeastern China. Utilizing metagenomic data derived from soil samples, the study identified bacterial taxa belonging to the phyla Proteobacteria, Firmicutes, and Actinobacteria. Similarly, Belov et al. (2018) analyzed the microbial communities of the Sahara Desert, revealing the taxonomic diversity of microorganisms adapted to extreme conditions. Their findings highlighted the presence of dominant groups such as Firmicutes and Bacteroidetes and several low-abundance taxa.

The functional and taxonomic diversity of microbial ecosystems is elucidated through advanced bioinformatic analyses of metagenomic data. Taxonomic diversity is commonly assessed via amplification and sequencing of marker regions such as 16S rRNA, 18S rRNA, or the Internal Transcribed Spacer

(ITS), whereas shotgun metagenomic approaches allow for the direct analysis of the functional gene repertoire (Quince et al., 2017). In recent years, the traditional OTU approach has been increasingly replaced by ASV analysis, offering higher resolution in microbial community profiling. Furthermore, metagenomic datasets are widely utilized to investigate the abundance and distribution of specific functional genes, such as antibiotic resistance genes, across various environments. This application supports environmental bioprospecting efforts in microbial biotechnology.

1.3. Bioinformatics in Antimicrobial Resistance and Pathogenesis Studies

Antimicrobial resistance (AMR) refers to the ability of microorganisms to withstand the effects of antimicrobial agents that are expected to be effective against them. This phenomenon complicates the treatment of infections and poses a serious threat to public health. Particularly concerning is the emergence of multidrug resistance (MDR) among bacteria, which limits therapeutic options and contributes to increased mortality rates (Ventola, 2015). Microbial resistance mechanisms encompass a range of biological strategies, including target site mutations, enzymatic inactivation of antimicrobials, active efflux via efflux pumps, and target site modifications.

Resistance genes can spread rapidly among bacterial populations through horizontal gene transfer. This facilitates the accumulation of resistance genes in environmental settings and the formation of resistomes—reservoirs of resistance genes within microbial communities (Wright, 2010). Advances in microbial biotechnology and bioinformatics have enabled the accurate detection and monitoring of these genes, providing valuable insights into the global dynamics of AMR based on both clinical and environmental metagenomic datasets.

Bioinformatics approaches serve as essential tools for the identification of antimicrobial resistance genes and virulence factors within microbial genomes and metagenomes. Databases such as the Comprehensive Antibiotic Resistance Database (CARD), ResFinder, and the Virulence Factor Database (VFDB) facilitate the rapid and accurate screening of DNA sequences (Alcock et al., 2020). Analyses based on these resources are critical for assessing the potential threat levels of pathogens and for identifying novel resistance mechanisms. Furthermore, resistome and virulome analyses not only help in the identification of pathogenic agents but also enhance our understanding of microbial community responses to environmental stressors.

Metagenomic screening for resistome and virulome components allows for the detection of microorganisms that are not cultivable through traditional methods. In complex environmental samples, bioinformatics-based resistome profiling reveals the diversity and abundance of antibiotic resistance genes. Virulome analysis, on the other hand, is pivotal in evaluating the pathogenic potential of environmental or clinical isolates and plays a key role in risk assessment (Zankari et al., 2012).

Tracking antimicrobial resistance genes is crucial for infection control, the development of antibiotic stewardship policies, and the management of environmental risks. Resistome analyses of clinical samples contribute to our understanding of the dissemination and resistance patterns of multidrug-resistant strains in hospital settings. Rapid detection of resistance genes using bioinformatics tools enables the timely and accurate adjustment of treatment protocols (Boolchandani et al., 2019).

Saini et al. (2024) investigated antimicrobial resistance genes in *Escherichia coli* and identified β -lactam resistance genes using bioinformatics tools. Their study elucidated the

dissemination patterns of these genes and the phylogenetic relationships among different isolates based on genomic sequence analyses. Redfern et al. (2021) examined antimicrobial resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*, identifying the *mexA* and *mexB* genes and their association with multidrug resistance through bioinformatic analyses. The study provided a detailed understanding of resistance patterns by integrating phylogenetic analysis with genomic databases.

In environmental contexts, metagenomic data obtained from sources such as wastewater, agricultural soils, and natural water bodies enable the monitoring of resistance gene dissemination dynamics. These studies are essential for understanding environmental AMR threats (Hendriksen et al., 2019). Therefore, bioinformatics-based resistance surveillance strategies hold strategic importance for safeguarding both human and ecosystem health.

1.4. Utilization of Biodiversity Banks

Microbial diversity represents a foundational resource for biotechnological innovation. Microorganisms isolated from diverse ecosystems are utilized for the discovery of novel enzymes, antibiotics, bioplastics, biofuels, and other biotechnologically relevant products (Satyanarayana et al., 2019). Through bioinformatic tools, metagenomic data derived from environmental samples can be rapidly analyzed to identify functionally significant genes, which may then be exploited for various biotechnological applications. Notably, the potential of uncultured microorganisms—often referred to as "hidden biodiversity"—can now be uncovered via *in silico* approaches.

Bioinformatics-driven studies of microbial diversity are particularly critical for the identification and industrial integration of extremophilic microorganisms. These organisms are capable of producing enzymes that remain stable under extreme

conditions such as high temperature, salinity, or acidity, and such enzymes are widely employed across numerous industries including detergents, food processing, and pharmaceuticals (Lugani and Vemuluri, 2022). Accordingly, bioinformatics plays a key role in unlocking the biotechnological potential of microbial diversity and in the development of next-generation bio-based products.

Biodiversity banks (biobanks) serve as structured repositories for microbial isolates, DNA sequences, metagenomic datasets, and functional genes. These institutions are crucial infrastructures for the preservation, sustainable use, and research-driven exploitation of microbial resources (da Silva et al., 2021). In the face of pressing global challenges such as climate change, habitat loss, and anthropogenic pressures, biodiversity banks have emerged as strategic tools for documenting and conserving microbial diversity.

Microbial biobanks also provide extensive datasets for bioinformatic analyses, thereby facilitating the development of novel biotechnological applications. Supported by genome sequencing technologies and computational tools, these banks enable researchers to perform targeted searches and efficiently identify microorganisms or genes with specific industrial or ecological traits. Luo et al. (2021) investigated halophilic microorganisms from the Korean Collection for Type Cultures (KCTC) and used bioinformatics to identify genes associated with salt tolerance and industrially important enzymes such as amylases, lipases, and cellulases. Peng et al. (2022) analyzed genomic data from over 20,000 microbial strains archived in European microbial culture collections through the Microbial Resource Research Infrastructure. Their study identified secondary metabolite gene clusters, particularly from industrially valuable genera such as *Streptomyces* and *Bacillus*, using bioinformatic pipelines.

Initiatives like the World Microbiome Bank (WMB) contribute to the standardization and integration of microbiome data from clinical and environmental sources, thereby enhancing data accessibility and analytical robustness (Thompson et al., 2017). These advances collectively underscore the role of microbial biodiversity as a sustainable and invaluable resource for both scientific research and industrial innovation.

2. CONCLUSION

This review has comprehensively explored the contributions of bioinformatics to microbial biotechnology and emphasized how various applications within the field are being transformed through bioinformatic tools. From microbial genome analyses to the processing of metagenomic data and the facilitation of biotechnological innovations, bioinformatic methodologies play a pivotal role in elucidating microbial diversity and functional capacity. In particular, next-generation sequencing technologies and pangenome analyses offer revolutionary opportunities for uncovering genetic diversity among microbial taxa and assessing their biotechnological potential. Moreover, taxonomic and functional analyses of microbial ecosystems have enabled a deeper understanding of the biological characteristics of microorganisms used in both environmental and industrial biotechnological applications.

Bioinformatics not only facilitates the identification of microbial diversity but also enhances the assessment of microbial production capacities, enzymatic activities, bioprospective value, and ecological interactions, thereby amplifying their contributions to biotechnology. One of the most critical roles of bioinformatics lies in studies concerning antimicrobial resistance and pathogenesis. The detection of resistance genes, monitoring their presence in clinical and environmental samples, and the

analysis of virulence factors are all vital bioinformatic approaches in addressing the global antimicrobial resistance crisis. Furthermore, metagenomic analyses provide opportunities to explore the biotechnological utility of unculturable microorganisms.

Advancements in microbial biotechnology, supported by bioinformatics, are accelerating scientific discoveries while yielding tangible outcomes in industrial domains such as environmental bioremediation, bioenergy production, and bioprospecting. The integration between bioinformatics and microbial biotechnology offers a robust foundation for future research and a strategic roadmap for developing novel biotechnological solutions.

Future bioinformatic studies hold immense potential for advancing microbial biotechnology. The integration of advanced computational approaches, such as artificial intelligence and machine learning, into bioinformatic analyses will enable faster and more efficient processing of microbial datasets. Additionally, these technologies will support the development of novel strategies in personalized biotechnology and targeted microbial applications. In the coming years, this growing synergy between microbial biotechnology and bioinformatics is expected to play a key role in the development of new drugs, bio-based products, and environmentally sustainable applications. A deeper understanding of the genetic potential of microorganisms will likely lead to more eco-friendly and economically viable biotechnological production processes. Bioinformatics will continue to serve as a cornerstone in such projects, driving the rapid advancement of biotechnological innovation.

REFERENCES

- Alcock, B. P., et al. (2020). CARD 2020: Antibiotic resistome surveillance with the comprehensive antibiotic resistance database. *Nucleic Acids Research*, 48(D1), D517–D525. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz935>
- Belov, A. A., Cheptsov, V. S., & Vorobyova, E. A. (2018). Soil bacterial communities of the Sahara and Gibson deserts: Physiological and taxonomical characteristics. *AIMS Microbiology*, 4(4), 685. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.4.685>
- Boolchandani, M., D'Souza, A. W., & Dantas, G. (2019). Sequencing-based methods and resources to study antimicrobial resistance. *Nature Reviews Genetics*, 20(6), 356–370. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0108-4>
- Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Rosen, M. J., Han, A. W., Johnson, A. J. A., & Holmes, S. P. (2016). DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nature Methods*, 13(7), 581–583. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3869>
- da Silva, K. E., Ribeiro, S. M., Rossato, L., Dos Santos, C. P., Preza, S. E., Cardoso, M. H., & Simionatto, S. (2021). Antisense peptide nucleic acid inhibits the growth of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Research in Microbiology*, 172(4-5), 103837. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2021.103837>
- Davies, J., & Davies, D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74(3), 417–433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>
- Ghosh, S., & Das, A. P. (2020). Microbial metagenomics: current advances in investigating microbial ecology and

- population dynamics. *Frontiers in Soil and Environmental Microbiology*, 247-254. <https://doi.org/10.1201/9780429485794-26>
- Goel, A., Halami, P. M., & Tamang, J. P. (2020). Genome analysis of *Lactobacillus plantarum* isolated from some Indian fermented foods for bacteriocin production and probiotic marker genes. *Frontiers in Microbiology*, 11, 40. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00040>
- Hendriksen, R. S., Munk, P., Njage, P., van Bunnik, B., McNally, L., Lukjancenko, O., & Aarestrup, F. M. (2019). Global monitoring of antimicrobial resistance based on metagenomics analyses of urban sewage. *Nature Communications*, 10(1), 1124. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08853-3>
- Khedkar, S., Smyshlyaev, G., Letunic, I., Maistrenko, O. M., Coelho, L. P., Orakov, A., & Bork, P. (2022). Landscape of mobile genetic elements and their antibiotic resistance cargo in prokaryotic genomes. *Nucleic Acids Research*, 50(6), 3155-3168. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac163>
- Legendre, P., & Anderson, M. J. (1999). Distance-based redundancy analysis: testing multispecies responses in multifactorial ecological experiments. *Ecological Monographs*, 69(1), 1-24. <https://doi.org/10.1890/0012-9615>
- Lever, M. A., Torti, A., Eickenbusch, P., Michaud, A. B., Åkerman, N., & Jørgensen, B. B. (2015). A modular method for the extraction of DNA and RNA, and the separation of DNA pools from diverse environmental sample types. *Frontiers in Microbiology*, 6, 476. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00476>

- Lugani, Y., & Vemuluri, V. R. (2022). Extremophiles diversity, biotechnological applications and current trends. In Extremophiles (pp. 1-30). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003014188-1>
- Luo, J., Yang, D., Hindra, Adhikari, A., Dong, L. B., Ye, F., & Shen, B. (2021). Discovery of ammosesters by mining the *Streptomyces uncialis* DCA2648 genome revealing new insight into ammosamide biosynthesis. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology, 48(3-4), kuab027. <https://doi.org/10.1093/jimb/kuab027>
- Meier-Kolthoff, J. P., & Göker, M. (2019). TYGS is an automated high-throughput platform for state-of-the-art genome-based taxonomy. Nature Communications, 10(1), 2182. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10210-3>
- Peng, W., Wang, Y., Fu, Y., Deng, Z., Lin, S., & Liang, R. (2022). Characterization of the tellurite-resistance properties and identification of the core function genes for tellurite resistance in *Pseudomonas citronellolis* SJTE-3. Microorganisms, 10(1), 95. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010095>
- Quince, C., Walker, A. W., Simpson, J. T., Loman, N. J., & Segata, N. (2017). Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. Nature Biotechnology, 35(9), 833–844. <https://doi.org/10.1038/nbt.3935>
- Ravinath, R., Das, A. J., Usha, T., Ramesh, N., & Middha, S. K. (2022). Targeted metagenome sequencing reveals the abundance of *Planctomycetes* and *Bacteroidetes* in the rhizosphere of pomegranate. Archives of Microbiology, 204(8), 481. <https://doi.org/10.1007/s00203-022-03100-8>

- Redfern, J., Wallace, J., van Belkum, A., Jaillard, M., Whittard, E., Ragupathy, R., & Enright, M. C. (2021). Biofilm associated genotypes of multiple antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Genomics*, 22, 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07818-5>
- Saini, P., Bandsode, V., Singh, A., Mendem, S. K., Semmler, T., Alam, M., & Ahmed, N. (2024). Genomic insights into virulence, antimicrobial resistance, and adaptation acumen of *Escherichia coli* isolated from an urban environment. *Mbio*, 15(3), e03545-23. <https://doi.org/10.1128/mbio.03545-23>
- Satyanarayana, T., Johri, B. N., & Das, S. K. (2019). Microbial diversity in ecosystem sustainability and biotechnological applications. 2V. Singapore: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-8315-1>
- Schloss, P. D., Westcott, S. L., Ryabin, T., Hall, J. R., Hartmann, M., & Hollister, E. B. (2009). Introducing mothur: Open-source, platform-independent, community-supported software for describing and comparing microbial communities. *Applied and Environmental Microbiology*, 75(23), 7537–7541. <https://doi.org/10.1128/AEM.01541-09>
- Seemann, T. (2014). Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. *Bioinformatics*, 30(14), 2068-2069. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu153>
- Sharma, R., & Sharma, P. K. (2018). Metatranscriptome sequencing and analysis of agriculture soil provided significant insights about the microbial community structure and function. *Ecological Genetics and Genomics*, 6, 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.egg.2017.10.001>

- Thompson, L. R., Sanders, J. G., McDonald, D., Amir, A., Ladau, J., Locey, K. J., & Knight, R. (2017). A communal catalogue reveals Earth's multiscale microbial diversity. *Nature*, 551(7681), 457-463. <https://doi.org/10.1038/nature24621>
- Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P&T*, 40(4), 277-283. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521/>
- Wei, H., Peng, C., Yang, B., Song, H., Li, Q., Jiang, L., & Wang, M. (2018). Contrasting soil bacterial community, diversity, and function in two forests in China. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1693. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01693>
- Wilms, S. N. (2021). A beginner's guide on integrating omics approaches to study marine microbial communities: details and discussions from sample collection to bioinformatics analysis. *Frontiers in Marine Science*, 8, 692538. <https://doi.org/10.3389/fmars.2021.692538>
- Zankari, E., Hasman, H., Cosentino, S., Vestergaard, M., Rasmussen, S., Lund, O., & Aarestrup, F. M. (2012). Identification of acquired antimicrobial resistance genes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(11), 2640-2644. <https://doi.org/10.1093/jac/dks261>
- Zhang, L., Loh, K. C., Lim, J. W., & Zhang, J. (2019). Bioinformatics analysis of metagenomics data of biogas-producing microbial communities in anaerobic digesters: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 100, 110-126. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2018.10.021>

MUSTAFAKEMALPAŞA İLÇESİ (BURSA)'NİN FLORASI¹

Gülşah BAĞÇIVAN²

Ruziye DAŞKIN³

1. GİRİŞ

Türkiye, kuzey yarımküredeki önemli bitkisel çeşitlilik merkezlerinden biri olup Türkiye Florası 11.707 taksondan oluşmaktadır. Bu taksonlardan 3649'u Türkiye'ye özgü olup endemizm oranı yaklaşık %32'dir (Güner ve ark., 2012). Endemizm oranı diğer Avrupa ülkelerine kıyasla oldukça yüksektir ki bu oran İspanya'da %18.6, Yunanistan'da %14.9 ve Fransa'da %2.9'dur (Avcı, 2005). Endemizm oranının yüksek oluşunun sebepleri arasında, ülkemizin Asya ve Avrupa kıtalarının birleştiği, Akdeniz, Avrupa-Sibiryaya ve İran-Turan fitocoğrafik bölgelerinin kesiştiği bir bölgede bulunması, topoğrafik ve jeolojik yapısı, çeşitli ana kaya ve toprak tiplerini birlikte bulundurması, farklı iklim tiplerinin etkisi altında oluşu ve jeolojik devirlerde geçirdiği iklimsel değişimleri sayabiliriz.

Mustafakemalpaşa ilçesi hem yüzölçümü olarak Bursa ilinin en büyük ilçesi hem de sahip olduğu zengin tarihi ve kültürü, farklı ana kaya yapısı, yer altı kaynakları, eşsiz doğal güzellikleri ve bitkisel çeşitliliği ile Bursa ilinin dikkat çeken bölgelerinden biridir. Bölgedeki önemli bitkisel çeşitlilik

¹ Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi (BAP) FHIZ-2021-623 no'lu proje tarafından desteklenmiştir.

² Dr, Bursa Uludağ Üniversitesi, Büyükorhan Meslek Yüksekokulu, Ormancılık Bölümü, glshbagcivan@uludag.edu.tr; 0000-0001-6131-8811.

³ Prof.Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, ruziyeg@uludag.edu.tr; 0000-0003-3258-5595.

İlçenin en yüksek noktası Bursa ve Balıkesir ili sınırında bulunan Çataldağ'dır. Kütahya ili Emet ilçesinin Eğrigöz dağından çıkan birkaç kaynak ile Gediz ilçesindeki Şaphane Dağı'ndan çıkan kaynaklar Uluabat Gölünü besleyen en önemli kaynak olan Mustafakemalpaşa (Kirmasti) Çayını oluşturmaktadırlar. Ramsar Sözleşmesine göre koruma altında olan bölgenin önemli sulak alanlarından biri olan Uluabat Gölü ilçenin kuzeyinde bulunmaktadır. Bu durum alandaki hem habitat çeşitliliğinin hem de bitkisel çeşitliliğin artmasına neden olmuştur.

Mustafakemalpaşa ilçesi yaz ayları uzun, kış ayları ise kısa süreli geçmekte olup Akdeniz iklimi özelliklerini taşımaktadır. (BEBKA 2012).

Alanında hakim vejetasyon tipi ormanlık alanlar ve maki olup alanın alçak yerlerindeki yamaçlarda *Laurus nobilis*, *Arbutus unedo*, *Arbutus andrachne*, *Erica arborea*, *Phyllirea latifolia*, *Cistus creticus*, *C. salviifolius*, *Paliurus spina-christii*, *Rhus coriaria*, *Pistacia terebinthus*, *Acer campestre*, *Fraxinus ornus* türlerinden oluşan bozulmuş maki vejetasyonu görülmektedir.

Alandaki orman vejetasyonu yer yer *Pinus nigra* (kara çam), *Pinus brutia* (kızıl çam), karışımı çam ormanları şeklinde olup bu ormanların yapısına bazı yerlerde *Cistus laurifolius*, *Quercus infectoria*, *Acer campestre*, *Juniperus oxycedrus*, *Prunus divaricata*, *Rosa canina*, *Crataegus monogyna* türleri katılmaktadır.

Alanda Sincansarnıç, Dallica, Sünlük, Karapınar, Yenice ve Güvem köyleri çevresinde *Quercus cerris*, *Q. petrae*, *Q. trojana* türlerinin hakim olduğu saf meşe ormanları görülmektedir.

Alanın daha yüksek yerlerinde özellikle Suuçtu Şelalesi çevresi ve üstlerinde orman vejetasyonu saf kayın (*Fagus*

orinetalis) ormanları şeklinde olup bazen *Carpinus betulus*, *Populus tremula*, *Corylus avellana*, *Tilia tomentosa* ile karışık halde bulunmaktadır.

Mustafakemalpaşa Çayı çevresinde ve alandaki su kenarlarında *Vitex agnus-castus*, *Ulmus*, *Celtis australis*, *Sambucus ebulus*, *Populus nigra*, *Salix*, *Tamarix*, *Rubus* türlerine sıkça rastlanmaktadır.

Çalışmanın materyalini 2014 ve 2018-2022 yılları arasında ilçe sınırlarındaki 112 farklı lokaliteden toplanan yaklaşık 3500 bitki örneği oluşturmaktadır. Alanda bitki toplanan lokaliteler Çizelge 1’de verilmiştir. Bu bitki örnekleri herbaryum tekniklerine uygun biçimde preslenmiş kurutulularak herbaryum materyali haline getirilmiştir. Kurutulmuş bitki örneklerinin her birine BULU (Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Herbaryumu) nosu verilerek herbaryum dolaplarına kaldırılmıştır. Toplanan örnekler başta Türkiye Florasının 1-10.ciltleri (Davis, 1965-1985; Davis ve ark., 1988) ve ilgili kaynaklardan (Kaynak ve ark., 2008; Seçmen ve ark., 2008; Malyer ve ark. 2016) faydalanılarak teşhis edilmiştir. Alandan toplanan örneklerin teşhisi sonucu 96 familyaya ait, 345 cins, 649 takson tespit edilmiştir. Toplanan örnekler sonuçlar kısmında floristik liste şeklinde verilmiştir.

Floristik Listede sırasıyla Pteridophyta (Eğretiler) divisiosu, Spermatophyta (Tohumlu bitkiler) divisiosundan Gymnospermler (Açık Tohumlular) subdivisiosu, Kapalı tohumlular kendi içerisinde Monokotiller ve Dikotiller classisleri şeklinde verilmiştir. Her divisio, subdivisio ve classis içinde yer alan cinsler alfabetik olarak listelenmiştir. Cinslerin altında yer alan türlerde alfabetik olarak verilmiştir. Foristik listede her taksonun latince adından sonra o taksonu tanımlayan yazarların isimleri, istasyon nosu, toplama tarihi, BULU no, biliniyorsa fitocoğrafik bölgesi (Akd.: Akdeniz; Avr-Sib.: AvrupaSibiry;

İr.-Tur.: İranTuran şeklinde), endemik olup olmadığı, hayat formu (Fan.: Fanerofit, Kam.: Kamefit, Hem.; Hemikriptofit, Ter.: Terofit, Kri: Kriptofit şeklinde kısaltılarak) verilmiştir.

Çizelge 1. Mustafakemalpaşa İlçesi (Bursa) Bitki Toplanan Lokaller

No	Lokale	No	Lokale	No	Lokale
1	Kayabaşı altları, 340 m,	39	Işıklar-Çamlıca arası, 452 m,	77	Güllüce mah. çıkışı,
2	Karapınar girişi ve üstleri, 230-240 m	40	Çamlıca-Kabulbaba arası, 390 m,	78	Ocaklı mah. girişi,
3	Sincansarmıç köyü çevresi, 300 m,	41	Dalıca-Sünlük arası,270-310 m,	79	Yumurcaklı girişi,
4	Suuçtu şelalesine giden yol üzeri, Üçtaşlar Mevkii, 302 m,	42	Akçapınar üstleri-Onaç arası,	80	Durumtay mah.,
5	Suuçtu şelalesi çevresi ve üstleri, 395-660 m,	43	Kömürcekadı mah.,	81	Çeltikçi girişi,
6	Suuçtu Tabiat Parkı ve Ekoturizm Alanı çevresi, 500-600 m,	44	Yalıntaş-Şapçı arası	82	Koşuböğazı mah.,
7	Suuçtu şelalesi Farafat Yaylası yolu, 600-800 m,	45	Kurşunlu çevresi,	83	Adaköy mah.,
8	Farafat Yaylası, 864 m,	46	Kazanpınar'dan 2 km sonra	84	Taşköprü mah.,
9	Akarca çıkışı-Kömürcekadı arası, 119 m,	47	Kapaklıluk çıkışı Keltaş arası,	85	Kosova mah.,
10	Şapçı-Trinova yolu, Turfali ormanı,990 m,	48	Sincansarmıç-Eskikızılelma arası, 410 m,	86	Bostandere-Paşalar arası,
11	Trinova çevresi ve üstleri, 835 m,	49	Fındıcak-Eskibalçık arası,	87	Boğazköy girişi,
12	Trinova-Köşehoroz arası, 433 m,	50	Kocakoru- Ağaçlı arası,	88	Demirdere girişi,
13	Yenice-Güvem arası, 511-564 m,	51	Hisaraltı mah.	89	Karacalar girişi,
14	Güvem köyü çıkışı,711 m,	52	İncealipınar mah. ve çevresi, 340-360 m,	90	Osmaniye mah.,
15	Güvem-Soğucak arası, 840 m,	53	Boğazağaç mesire alanı-Dorak arası, 460 m,	91	Eskibalçık-Yoncağaç arası,
16	Çakallar çevresi,745 m,	54	Muradiyesarmıç-Güveçdere arası,	92	Bakırköy mah.,
17	Çakallar-Alpagut arası,702 m,	55	Kadirçesme ve çevresi,	93	Ormankadımah.,
18	Ağaçlı-Killik arası,443 m,	56	Karaoğlan-Seyirtepesi arası ve Seyirtepesiçevresi,	94	Kumkadı mah.,
19	Söğütalan köyü çevresi,	57	Karaoğlan-Ayaz arası,	95	Yeşilova mah.,
20	Dorak köyü üstleri,	58	Doğançı köy, su kenarı çevresi,	96	Tepecik mah.,
21	Şehriman-Çaltılıbük arası,509 m,	59	Yamanlı girişi,	97	Ovazatlı mah.,
22	Soğukpınar çıkışı-Yenikızılelma köyü arası,320 m,	60	Aralık köyü,	98	Çardakbelen mah.,
23	Yenikızılelma çıkışı-Fındıcak arası,335 m,	61	Üçbeyli mahallesi,	99	Çamandarmah.,
24	Devecikonağı-Alpagut arası,	62	Çördük mahallesi,	100	Yenibalçık mah.,
25	Alacaat-Sarımustafalar arası,	63	Güller çıkışı,	101	Karaköy mah ve çevresi
26	Alacaat-Hacıahmet arası 3.km,	64	Gündoğdu köyü-Yenice arası, 222 m,	102	Çivilicam ve çevresi,
27	Kemalpaşa çayı kenarları, Melikköy çevresi,	65	Muradiyesarmıç-Sünlük arası,	103	Aşağıballı-Yukarıballı arası,
28	Çavuşköy çevresi, dere kenarları,	66	Karapınar çıkışı-Paşalar arası, Paşalar girişi,174 m,	104	Behram mah. çevresi,

29	Devecikonağı, Bük köy, 66 m,	67	İlyasçılar yolu, 237 m,	105	Haciali mah. ve çevresi,
30	Kestelek-Eti Bor madeni çevresi, 76 m,	68	Eskikızılelma-Çınarcık yolu arası,	106	Demireli mah. ve çevresi,
31	Kestelek-Çaltılıbük arası,85 m,	69	Lütfiye mah. girişi,	107	Aliseydi mah. ve çevresi,
32	Çaltılıbük, Osmaniye-Ömeraltı arası,212-760 m,	70	Orhaniye mah. Girişi,	108	Garipçeteke mah. ve çevresi,
33	Ömeraltı- Çınarcık arası,680 m,	71	Hamidiye mah. girişi,	109	Taşpınar mah. ve çevresi,
34	Kocakoru-Şehriman arası, Şehriman'a 3 km, 404 m,	72	Derekadı mah.,	110	Uğurlupınar mah. ve çevresi,
35	Gündoğdu-Güvem, Güvem'e 4 km kala,	73	Akarca mah.-Bahariye arası,	111	Körekem mah. ve çevresi,
36	Çakallar yolu, Soğucak-Yaylabaşı arası,819 m,	74	Karaorman mah.,	112	Karaağaç mah ve çevresi,
37	Karanlıkdere mahallesi,821 m,	75	Tatkavaklı mah.,		
38	Çaltılıbük-Çömlekçi arası,212 m,	76	Derecik mah.,		

3. MUSTAFAKEMAL PAŞA İLÇESİ FLORİSTİK LİSTE

DIVISIO: PTERIDOPHYTA (Eğreltiler)

1.ANTHYRIACEAE

Polystichum aculeatum (L.) Roth 6, 19.07.2022, BULU 45032A, Kri.

Polystichum setiferum (Forssk.) Moore ex Woyn 6, 25.04.2022, BULU 43473/74, Kri.

2.ASPLENIACEAE

Asplenium adiantum-nigrum L. 6, 19.07.2022, BULU 45032B, Kri.

Asplenium ceterach L. 6, 25.04.2022, BULU 43469, Kri.

Asplenium onopteris L. 50, 12.11.2021, BULU 42783; Kri.

3.EQUISETACEAE

Equisetum arvense L. 92, 14.07.2022, BULU 44590; Kri.

Equisetum palustre L., 76, 05.07.2022, BULU 44266; Kri.

Equisetum telmateia Ehrh. 22, 13.07.2022, BULU 44530; Kri.

4.DENNSTAEDTIACEAE

Pteridium aquilinum (L.)Kuhn 55, 09.05.2022, BULU 43523; 110, 26.07.2022, BULU 45253; Kri.

5.POLYPODIACEAE

Polypodium interjectum Shivas 50, 12.11.2021, BULU 42782, Kri.

Polypodium vulgare L. var. *vulgare* 48, 29.10.2021, BULU 37818, Kri.

DIVISIO: SPERMATOPHYTA

SUBDIVISIO: GYMNOSPERMAE (AÇIK TOHUMLULAR)

6.CUPRESSACEAE

Cupressus sempervirens L. 65, 30.05.2022, BULU 43982, Fan.

Juniperus communis L. var. *communis* 108, 25.07.2022, BULU 45225; Fan.

Juniperus excelsa M.Bieb. ssp. *excelsa*, 41, 26.02.2019, BULU 36013; Fan.

Juniperus oxycedrus L. ssp. *oxycedrus* 18, 19.02.2019, BULU 35995; Fan.

7.EPHEDRACEAE

Ephedra foeminea Forssk. 48, 29.10.2021, BULU 42745; Fan.

8.PINACEAE

Pinus brutia Ten. var. *brutia*, 101, 14.07.2022, BULU 44811, D.Akd., Fan.

Pinus nigra J.F.Arnold ssp. *pallasiana*(Lamb.)Holmboe var. *pallasiana*, 102, 14.07.2022, BULU 44810; Fan.

9.TAXACEAE

Taxus baccata L. 6, 25.04.2022, BULU 43467, Fan.

SUBDIVISIO: ANGIOSPERMAE (KAPALI TOHUMLULAR)

CLASSIS: LILIOPSIDA (MONOCOTYLEDONAE)

10.AMARYLLIDACEAE

Allium armenum Boiss.&Kotschy 34, 11.04.2022, BULU 43386; **END.**, İr.-Tur., Kri.

Allium paniculatum L. ssp. *paniculatum* 43, 13.07.2022, BULU 44424, Akd., Kri.

Allium scorodoprassum L. ssp. *rotundum* (L.) Stearn. 79, 05.07.2022, BULU 44292, Kri.

Galanthus gracilis Celak. 50, 12.11. 2021, BULU 42785; Kri.

Sternbergia colchiciflora Waldst.& Kit. 47, 22.10.2021, BULU 42724; Kri.

Sternbergia lutea (L.) Ker Gawl. Ex Spreng. 49, 29.10.2021, BULU 42771; Akd., Kri.

11.ARACEAE

Arum italicum Mill. 3, 11.04.2022, BULU 43361; Kri.

Dracunculus vulgaris Schott 107, 25.07.2022, BULU 45197, D.Akd. Kri.

12.ASPARAGACEAE

Asparagus acutifolius L., 42, 28.03.2022, BULU 43336; 107, 25.07.2022, BULU 45217; Akd., Fan., Kri.

Muscari armeniacum Leichtlin ex Baker 18, 19.02.2019, BULU 35986, Kri.

Muscari neglectum Guss. Ex Ten. 53, 28.03.2022, BULU 43306, Kri.

Muscari tenuiflorum Tausch 6, 25.04.2022, BULU 36831; Kri.

Ornithogalum comosum L. 56, 09.05.2022, BULU 43541, Kri.

Ornithogalum narbonense L. Akd. 47, 16.05.2022, BULU 43678, Akd., Kri

Ornithogalum nutans L. 5, 07.08.2014, BULU 35902; D. Akd., Kri.

Ornithogalum ortophyllum Ten., 47, 16.05.2022, BULU 43698; Kri.

Ornithogalum sigmoideum Freyn & Sint. 20, 28.03.2022, BULU 43325, Avr.-Sib., Kri.

Ruscus aculeatus L. 43, 09.08.2018, BULU 35948; 48, 12.11.2021, BULU 42776, Kri.

Ruscus hypoglossum L. 6, 25.04.2020, BULU 43470, Avr.-Sib., Kri.

Prospero autumnale (L.)Speta 41, 22.10.2021, BULU 42725, Akd., Kri.

Scilla bifolia L. 53, 28.03.2022, BULU 43318; Akd., Kri.

13.COLCHICACEAE

Colchicum bivonae Guss. 21, 29.10.2021, BULU 42757; D.Akd., Kri.

14.CYPERACEAE

Carex flacca Schreb. ssp. *erythrostachys* (Hoppe)Holub. 101, 14.07.2022, BULU 44791, Akd., Kri.

Carex echinata Murray ssp. *echinata* 98, 14.07.2022, BULU 44672; Avr.-Sib., Kri.

Carex flacca Schreb. ssp. *flacca* 41, 07.08.2014, BULU 35890; Avr.-Sib., Kri.

Carex punctata Gaudin var. *punctata* 49, 29.10.2021, BULU 36318, Karad. ., Kri.

Carex spicata Huds. ssp. *spicata* 43, 09.08.2018, BULU 35946, Avr.-Sib., Kri.

Cyperus longus L. ssp. *longus* 24, 13.07.2022, BULU 44567; Kri.

15.DIOSCOREACEAE

Dioscorea communis (L.) Caddick & Wilkin 9, 25.04.2022, BULU 43494; Kri.

16.IRIDACEAE

Crocus flavus Weston ssp. *flavus* 51, 19.11.2021, BULU 43286; Avr.-Sib., Kri.

Crocus pulchellus Herb. 48, 12.11. 2021, BULU 42775, D.Akd., Kri.

Iris purpureabracteata B.Mathew &T. Baytop, 63, 16.05.2022, BULU 43710; **END.**,Kri.

Iris suaveolens Boiss.&Reut., 30, 26.02.2019, BULU 36011, Avr.-Sib.,Kri.

Gladiolus italicus Mill., 66, 30.05.2022, BULU 44021, Hem.

Gladiolus illyricus W.D.J.Koch 50, 12.11. 2021, BULU 42785, Akd., Hem.

17.JUNCACEAE

Juncus acutus L. ssp. *acutus* 60, 25.07.2022, BULU 45173; Hem.

Juncus articulatus L. ssp. ssp. *articulatus*, 21, 14.07.2022, BULU 44734; Avr.-Sib., Hem.

Juncus conglomeratus L. , 72, 04.07.2022, BULU 44193, Avr.-Sib., Hem.

Juncus effusus L. ssp. *effusus*, 9, 25.04.2022, BULU 43497, Hem.

Luzula forsteri (Sm.)DC. ssp. *caspica* Novikov, 65, 30.05.2022, BULU 43993; Avr.-Sib., Kri.

Luzula multiflora (Ehrh) Lej. ssp. *multiflora*, 5, 30.05.2022, BULU 43951; Kri.

18.LILIACEAE

Tulipa orphanidea Boiss. Ex Heldr., 15, 25.04.2014, BULU 36019; D.Akd., Kri.

19.ORCHIDACEAE

Cephalanthera damasonium (Mill.)Druce, 40, 16.05.2022, BULU 43732; Avr.-Sib.,Kri.

Limodorum abortivum (L.)Sw. var. *rubrum* H.Sund. ex Kreutz, 39, 17.07.2014, BULU 35807; Kri.

Orchis mascula (L.)L. ssp. *pinetorum* (Boiss. & Kotschy)G.Camus, 37, 23.05.2022, BULU 43825, D.Akd.,Kri.

Orchis purpurea Huds. ssp. *purpurea*, 16. 23.05.2022, BULU 43890; Avr.-Sib., Kri.

20.POACEAE

Aegilops caudata L. 49, 29.10.2021, BULU 36317; D.Akd.,Ter.

Aira elegantissima Schur ssp. *elegantissima*, 5, 30.05.2022, BULU 43952, Akd.,Hem.

Agrostis capillaris L. *capillaris*, 54, 04.07.2022, BULU 44215, Hem.

Arundo donax L., 57, 09.05.2022, BULU 43596; Hem.

Alopecurus myosuroides Huds var. *myosuroides*, 41, 25.04.2022, BULU 43431A; Avr.-Sib., Hem.

Avena sativa L., 65, 30.05.2022, BULU 43994; Ter.

Briza maxima L., 1, 30.05.2022, BULU 43900, Ter.

Briza media L., 89, 13.07.2022, BULU 37817; 6, 19.07.2022, BULU 45040; Hem.

Bromus armenus Boiss., 22, 13.07.2022, BULU 44528; **END.**,İr.-Tur., Ter.

Bromus intermedius Guss., 109, 25.07.2022, BULU 45247; Ter.

Bromus japonicus Thunb ssp. *japonicus*, 103, 14.07.2022, BULU 44855; Ter.

Bromus lanceolatus Roth, 41, 25.04.2022, BULU 43431B; Ter.

Bromus scoparius L., 27, 09.05.2022, BULU 36993; Ter.

Bromus sterilis L., 21, 30.05.2014, BULU 36832; Ter.

Bromus tectorum L., 13, 25.04.2014, BULU 35990, Ter.

Calamagrostis pseudophragmites (Haller fil.)Koeler 27, 10.06.2014, BULU 36994; Avr.-Sib., Kri.

Catapodium rigidum (L.)C.E.Hubb. ssp. *rigidum* var. *majus* (C.Presl)M.Lainz 68, 24.06.2022, BULU 44127; Hem.

Cynodon dactylon (L.)Pers. var. *villosus* Regel 22, 14.07.2022, BULU 44750; Hem.

Cynosurus echinatus L. 1, 30.05.2022, BULU 43895; Akd., Ter.

Dactylis glomerata ssp. *glomerata* 1, 30.05.2022, BULU 43919; Avr.-Sib., Hem.

Elymus caninus (L.)L. BULU 23, 17.07.2014, 37758; Avr.-Sib., Ter.

Echinochloa crus-galli (L.)P.Beauv. 93, 14.07.2022, BULU 44610; Hem.

Festuca arundinaceae Schreb. ssp. *arundinaceae* 52, 21.03.2022, BULU 36814; Hem.

Festuca valesiaca Schleich. Ex Gaudin 16, 23.05.2022, 43850; Hem.

Helictotrichon pubescens (Huds.)Schult. & Schult. F. ssp. *pubescens* 21, 30.05.2014, BULU 36819B; Avr.-Sib., Hem.

Holcus lanatus L. 103, 14.07.2022, BULU 44852; Avr.-Sib., Hem.

Hordeum geniculatum All. 72, 04.07.2022, BULU 44196; Avr.-Sib., Hem.

Hordeum vulgare L. 1, 30.05.2022, BULU 43915; Ter.

Lolium perenne L. 6, 25.04.2022, BULU 43481; Avr.-Sib., Hem.

Lolium rigidum Gaudich var. *rigidum* 39, 16.05.2022, BULU 38267; Ter.

Melica ciliata L. ssp. *ciliata* 5, 30.05.2022, BULU 37263; Hem.

Melica uniflora Retz. 16, 23.05.2022, BULU 38404; Avr.-Sib.,Ter.

Phleum exaratum Griseb. Ssp. *exaratum* 22, 30.05.2014, BULU 36865; Ter.

Phleum pratense L. 34, 24.06.2022, BULU 44110; Avr.-Sib.,Ter.

Phleum subulatum (Savi)Asch. & Graebn. ssp. *ciliatum* (Boiss.) Humphries 3, 24.06.2022, BULU 44065; D.Akd., Ter.

Poa annua L. 5, 30.05.2022, BULU 43950; Kozm., Ter.

Poa bulbosa L. 11, 25.04.2014, BULU 35957; Kri.

Poa trivialis L. 34, 11.04.2022, BULU 43380; Ter.

Polypogon monspeliensis (L.) Desf. 104, 19.07.2024, BULU 45152; Hem.

Polypogon viridis (Gouan)Breistr. 54, 25.04.2022, BULU 36866; Avr.-Sib., Hem.

Sorghum halepense (L.)Pers. var. *halepense* 65, 30.05.2022, BULU 43974; Hem.

Setaria viridis (L.)P.Beauv. 100, 14.07.2022, BULU 44725; Ter.

Triticum aestivum 100, 14.07.2022, BULU 44716; Ter.

Vulpia bromoides (L.)Gray 52, 21.03.2022, BULU 36833; Avr.-Sib., Ter.

Vulpia muralis (Kunth)Nees 60, 09.05.2022, BULU 36983; Akd., Ter.

21.SMILACACEAE

Smilax excelsa L. 111, 26.07.2022, BULU 45275; Avr.-Sib., Hem.

22.TYPHACEAE

Phragmites australis (Cav.)Trin. ex Steud. 104, 19.07.2022, BULU 45159; Avr.-Sib., Ter.

Typha latifolia L. 217 BULU 44949; Kri.

CLASSIS: MAGNOLIOPSIDA (DICOTYLEDONAE)

23.ADOXACEAE

Sambucus ebulus L., 106, 25.07.2022, BULU 45195, Hem.

Sambucus nigra L. 5, 24.04.2014, BULU 35889; 75, 05.07.2022, BULU 44245; Fan.

24.AMARANTHACEAE

Amaranthus albus L., 81, 05.07.2022, BULU 44302, Ter.

Amaranthus retroflexus L. 82, 05.07.2022, BULU 44320; 90, 13.07.2022, BULU 44522; Ter.

25.ANACARDIACEAE

Pistacia terebinthus L. ssp. *palaestina* (Boiss.)Engler, 25, 26.07.2022, BULU 45296; Fan.

Rhus coriaria L. 26, 26.07.2022, BULU 45340; Fan.

26.APIACEAE

Anthriscus nemorosa (M.Bieb.)Spreng. 22, 30.05.2014, BULU 36886, Hem.

Bifora radians M.Bieb. 71, 04.07.2022, BULU 44187; Ter.

Buplerum flavum Forssk. 106, 25.07.2022, BULU 45231; Ter.

Buplerum rotundifolium L. 1, 30.05.2022, BULU 43932; Ter.

Conium maculatum L. 57, 09.05.2022, BULU 43598; 76, 05.07.2022, BULU 44270, Hem.

Daucus carota L., 22, 17.07.2014, BULU 37732, Kri.

Daucus guttatus Sibth.&Sm. 59, 14.07.2022, BULU 44649; 99, 14.07.2022, BULU 44684, Ter.

Eryngium bithynicum Boiss., 78, 05.07.2022, BULU 44286; 86, 05.07.2022, BULU 44367, **END.**, İr.-Tur ., Hem.

Eryngium campestre L. var. *campestre*, 84, 05.07.2022, BULU 44338,Hem.

Ferulago macrosciadia Boiss.& Balansa, 21, 30.05.2014, BULU 36828, **END.**,D.Akd. Hem.

Ferulago silaifolia (Boiss.)Boiss, 34, 17.07.2014, BULU 37711, **END.**,Karad. ., Hem.

Ferulago sylvatica (Besser)Rchb. 39, 16.05.2022, BULU 43754, Avr.-Sib., Hem.

Foeniculum vulgare Mill. 1, 24.04.2014, BULU 35807, Ter.

Heracleum platytaenium Boiss. 18, 15.04.2014, BULU 36330, Karad. Ele, Hem.

Oenanthe fistulosa L., 21, 30.05.2014, BULU 36846, Hem.

Oenanthe pimpinelloides L. 27, 10.06.2014, BULU 36980; Hem.

Oenanthe silaifolia Bieb. 65, 30.05.2022, BULU 43988; 2, 30.05.2022, BULU 44007, Akd., Hem.

Orlaya daucooides (L.)Grauter 14, 23.05.2022, BULU 43812; 18, 23.05.2022, BULU 43826, Ter.

Pastinaca sativa L. 6, 19.07.2022, BULU 45020, Hem.

Scandix pecten-veneris L. 3, 11.04.2022, BULU 43350; 57, 09.05.2022, BULU 43583; Ter.

Sium sisarum L. var. *lancifolium* (M.Bieb.) 3, 22.10.2021, BULU 44335; Hem.

Smyrnum connatum Boiss. & Kotschy 21, 30.05.2014, BULU 36773, Akd. . Hem.

Tordylium apulum L., 36, 17.07.2014, BULU 43538; 40, 17.07.2014, BULU 43634; Akd., Ter.

Torilis arvensis (Huds.)Link ssp. *neglecta* 88, 05.07.2022, BULU 44375, Ter

Torilis arvensis (Huds.)Link ssp. *purpurea* (Ten.)Hayek 105, 19.07.2022, BULU 45143; Akd., Ter.

Torilis leptophylla (L.)Rchb.f. 80, 05.07.2022, BULU 44294; Ter.

Torilis nodosa (L.)Gaertn. 44, 21.06.2019, BULU 44300; Ter.

27.APOCYNACEAE

Cionura erecta (L.)Griseb., 32, 10.06.2014, BULU 37062, D.Akd., Hem.

Periploca graeca L. var. *graeca* 22, 17.07.2014, BULU 37742, D.Akd., Fan.

28.ARALIACEAE

Hedera helix L., 15, 17.07.2014, BULU 37791; 50, 12.11.2021, BULU 42781; Epi.

29.ARISTOLOCHIACEAE

Aristolochia bodamae Dingler, 17, 25.04.2014, BULU 36030; Hem.

Aristolochia pallida Willd., 14, 25.04.2014, BULU 36008; Hem.

30.ASTERACEAE (COMPOSITAE)

Achillea coarctata Poir. 32, 13.07.2022, BULU 44405; Hem.

Achillea millefolium L. ssp. *millefolium* var. *millefolium* 101, 14.07.2022, BULU 44799; 102, 14.07.2022, BULU 44828; Avr.-Sib., Hem.

Anthemis cotula L. 29, 05.03.2019, BULU 44282; Hem.

Anthemis cretica L. ssp. *pontica* (Willd.)Grierson 55, 09.05.2022, BULU 43517; Hem.

Anthemis pseudocotula Boiss. 100, 14.07.2022, BULU 44718; Hem.

Anthemis tinctoria L. var. *tinctoria* 1, 19.07.2022, BULU 44905; 64, 23.05.2022, BULU 43792, Hem.

Artemisia absinthium L. 7, 24.04.2014, BULU 35902, Hem

Bellis perennis L. 54, 25.04.2022, BULU 43485; Avr.-Sib. ., Hem.

Calendula officinalis L., 47,16.05.2022, BULU 43697; Hem.

Carduus acicularis Bertol 58, 09.05.2022, BULU 43604, Akd. ., Ter.

Carduus nutans L. ssp. *nutans* 1, 30.05.2022, BULU 43914; 94, 14.07.2022, BULU 44618; Hem.

Carthamus lanatus L. 3, 24.06.2022, BULU 44045; 112, 26.07.2022, BULU 45324; Ter.

Centaurea diffusa Lam. 21, 24.06.2012, BULU 44137, Akd. ., **END.**, Hem.

Centaurea iberica Trev. ex. Sprengel, 111, 26.07.2022, BULU 45268; Hem.

Centaurea olympica (DC.)K.Koch 48, 12.11.2021, BULU 42752; 6, 19.07.2022, BULU 45017; **END.**, Hem.

Centaurea solstitialis L. ssp. *solstitialis*, 107, 25.07.2022,BULU 45204; Ter.

Centaurea thracica (Janka)Hayek, 36, 17.07.2014, BULU 37827, Hem.

Centaurea virgata Lam., 98, 14.07.2022,BULU 44681, İr.-Tur . Hem.

Cichorium intybus L. 84, 05.07.2022, BULU 44333; 95, 14.07.2022, BULU 44626; Hem.

Cirsium arvense (L.) Scop. 23, 17.07.2014, BULU 37766, Hem.

Cirsium creticum (Lam.) d'Urv ssp. *creticum* 124 BULU 43554; 63, 16.05.2022, BULU 43711, Hem.

Cirsium italicum DC., 104, 19.07.2022, BULU 45112; 34, 26.07.2022, BULU 45302; Hem.

Cirsium hypoleucum DC., 36, 17.07.2014, BULU 37804, Avr.-Sib. ., Hem.

Chondrilla juncea L., 23, 17.07.2014, BULU 37754, Hem.

Conyza canadensis (L.) Cronquist, 97, 14.07.2022, BULU 44639; Hem.

Cota altissima (L.) J. Gay 47, 16.05.2022, BULU 43691; 84, 05.07.2022, BULU 44337; Ter.

Crepis reuteriana Boiss. ssp. *reuteriana*, 56, 09.05.2022, BULU 43560; Akd. ., Hem.

Crepis sancta (L.) Bornm. ssp. *nemausensis* (P. Fourn.) Babç., 21, 11.04.2022, BULU 43396, Hem.

Crepis setosa Hall., 26, 26.07.2022, BULU 45335; Avr.-Sib. ., Hem.

Crepis vesicaria L. ssp. *vesicaria*, 39, 16.05.2022, BULU 43753; Akd., Hem.

Cyanus triumfettii (All. Dostal ex A. Love & D. Love 103, 14.07.2022, BULU 44863, Hem.

Doronicum orientale Hoffm., 42, 10.11.2014, BULU 35929; 4, 30.05.2022, BULU 43377, Hem.

Echinops viscosus DC. ssp. *bithynicus* (Boiss.) Rech, 104, 19.07.2022, BULU 45154; Hem.

Filago germanica (L.) L. 39, 17.07.2014, BULU 37858; 32, 13.07.2022, BULU 44394; Ter.

Onopordum tauricum Willd., 111, 26.07.2022, BULU 45263; Avr.-Sib., Hem.

Inula heterolepis Boiss., 25, 26.07.2022, BULU 45297, D.Akd., Hem.

Lactuca serriola L., 106, 25.07.2022, BULU 45190; Hem.

Lactuca viminea (L.)J.Presl &C.Presl 100, 14.07.2022, BULU 44715, Hem.

Lapsana communis L. ssp. *intermedia*, 47, 16.05.2022, BULU 43673, Hem.

Leontodon crispus Vill. ssp. *asper* (Waldst.&Kit.)Röhl. var. *asper*, 56, 09.05.2022, BULU 43550; Hem

Matricaria chamomilla L. var. *chamomilla*, 102, 14.07.2022, BULU 44815, Ter.

Matricaria chamomilla L. var. *recutita* (L.)Fiori, 18, 24.06.2022, BULU 44113, Ter.

Myselfis muralis (L.) Dum, 67, 30.05.2022, BULU 44030, Avr.-Sib. Ele, Hem.

Pallenis spinosa (L.)Cass., 1, 30.05.2022, BULU 43933;47, 19.07.2022, BULU 45096, Ter.

Petasites hybridus (L.) Gaertn., 41, 25.04.2022, BULU 43451; Avr.-Sib. ., Hem.

Pulicaria dysenterica (L.)Bernh. ssp. *dysenterica*, 110, 26.07.2022, BULU 45255; Hem.

Pulicaria vulgaris (L.)Gaertn., 48, 29.10.2021, BULU 42751, Avr.-Sib., Hem.

Picnomon acarna (L.)Cass., 32, 13.07.2022, BULU 44423; Ter.

Picris hieracioides L. ssp. *hieracioides* 22, 17.07.2014, BULU 37733, Avr.-Sib.Ele, Ter.

Picris strigosa M.Bieb. ssp. *strigosa*, 69, 04.07.2022, BULU 44143; İr.-Tur., Ter.

Pilosella hoppeana (Schult.)F.W. Schultz & Sch. Bip ssp. *testimonialis* (Naegli ex Peter)P.D.Sell &C.West 21, 29.10.2021, BULU 42753, Hem.

Pilosella piloselloides (Vill.) Sojak ssp. *magyarica* (Peter) S. Braut. & Greuter 27, 10.06.2014, BULU 36990; Hem.

Rhagadiolus stellatus (L.) Gaertn. var. *edulis* (Gaertn) DC., 9, 25.04.2022, BULU 43495; Hem.

Senecio vernalis Waldst. & Kit., 34, 11.04.2022, BULU 43382; Ter.

Senecio vulgaris L., 23, 30.05.2014, BULU 36913A; 56, 09.05.2022, BULU 36913A; Ter.

Sonchus arvensis L. ssp. *uluginosus* (Bieb.) Beg., 48, 29.10.2021, BULU 42749, Ter.

Sonchus asper (L.) Hill ssp. *glaucescens* (Jord.) Ball, 55, 09.05.2022, BULU 43535, Ter.

Scorzonera cana (C.A.Mey) Griseb. ssp. *cana*, 1, 24.04.2014, BULU 35813, Hem.

Scorzonera cana (C.A.Mey.) Griseb. var. *jacquiniana* (W.Koch) D.F. Chamb., 47, 16.05.2022, BULU 43674, Hem.

Scolymus hispanicus L. ssp. *hispanicus*, 70, 04.07.2022, BULU 44177, Akd., Hem.

Silybum marianum (L.) Gaertn, 60, 09.05.2022, BULU 43622, Hem.

Tanacetum parthenium (L.) Schultz Bip., 6, 19.07.2022, BULU 45058; Hem.

Taraxacum aznavourii van Soest, 48, 29.10.2021, BULU 42728, **END.**, Hem.

Taraxacum turcicum van Soest, 54, 25.04.2022, BULU 43483, **END.**, Hem.

Tragopogon dubius Scop., 27, 10.06.2014, BULU 36981; 104, 19.07.2022, BULU 45151; Hem.

Tripleurospermum tenuifolium (Kit.) Freyn, 7, 24.04.2014, BULU 35905, Hem.

Tussilago farfara L., 23, 17.07.2014, BULU 37764; 42, 28.03.2022, BULU 43329, Hem.

Xanthium spinosum L., 104.19.07.2022, BULU 45114, Ter.

Xanthium strumarium L. ssp. *strumarium*, 2, 19.07. 2022, BULU 44962; Ter.

Xeranthemum annuum L., 32, 13.07.2022, BULU 44432; Ter.

Xeranthemum cylindraceum Sm., 18, 24.06.2022, BULU 44111; 41, 19.07.2022 BULU 44930, Ter.

31.BETULACEAE

Alnus glutinosa (L.) Gaertn. subsp. *glutinosa*, 100, 14.07.2022, BULU 44710; Avr.-Sib., Fan.

Carpinus betulus L., 3, 15.04.2014, 4, 22, 10.2021, BULU 42726; 26, 26.07.2022, BULU 45333; Fan.

Carpinus orientalis Mill. ssp. *orientalis*, 6, 25.04.2022, BULU 43454; Fan.

32.BORAGINACEAE

Aegonychon purpureocaeruleum (L.) Holub 14, 25.04.2014, BULU 36000; 67, 30.05.2022, BULU 44036, Avr.-Sib., Hem.

Anchusa azurea Mill. var. *azurea*, 47, 16.05.2022, BULU 43660; 32, 13.07.2022, BULU 44425; Hem.

Anchusa hybrida Ten. 34, 24.06.2022, BULU 44079; Hem., Akd. .

Anchusa leptophylla Roemer & Schultes ssp. *leptophylla*, 58, 09.05.2022, BULU 43600; Hem.

Anchusa officinalis L., 39, 16.05.2022, 138 BULU 43750; Avr.-Sib. ., Hem.

Cynoglossum creticum Miller, 29, 10.06.2014, BULU 37024; 5, 30.05.2022, BULU 43942; Hem.

Cynoglossum officinale L., 59, 09.05.2022, BULU 43620; 1, 30.05.2022, BULU 43904; Hem.

Echium angustifolium Miller, 57, 09.05.2022, BULU 43576; 47, 19.07.2022, BULU 45084, Hem.

Echium italicum L., 85, 05.07.2022, BULU 44350; 91, 13.07.2022, BULU 44562, Akd., Hem.

Echium orientale L., 6.19.07.2022, BULU 45039, **END.**, Karadeniz ., Hem.

Echium plantagineum L., 98, 14.07.2022, BULU 44664, Akd., Hem.

Echium vulgare L. ssp. *vulgare*, 12, 13.07.2022, BULU 44574, Avr.-Sib., Hem.

Heliotropium hirsutissimum Grauer, 61, 25.07.2022, BULU 45177, D.Akd., Ter.

Heliotropium suaveolens M.Bieb., 82, 05.07.2022, BULU 44322, D.Akd.,Ter.

Lithospermum arvense L., 9, 25.04.2022, BULU 43508; Avr.-Sib., Hem.

Myosotis arvensis (L.)Hill ssp. *arvensis*, 10, 25.04.2014, BULU 35939, Avr.-Sib. .,Hem.

Myosotis incrassata Guss., 34, 11.04.2022, BULU 43388, D.Akd.,Ter.

Neatostoma apulum (L.) I.M.Johnst., 1, 24.04.2014, BULU 35814, Akd., Ter.

Onosma bornmuelleri Hausskn., 37,16.05.2022, BULU 43693; Hem.

Onosma taurica Willd var. *taurica*, 40, 16.05.2022, BULU 43738, Hem.

33.BRASSICACEAE

Alyssum alyssoides (L.)L., 39, 16.05.2022, BULU 43765; 3, 24.06.2022, BULU 44042; Ter.

Alyssum hirsutum M.Bieb. ssp. *hirsutum*, 41, 25.04.2022, BULU 43411; Ter.

Alyssum murale Waldst. & Kit. ssp. *murale* var. *murale*, 32, 10.06.2014, BULU 37053; 22, 13.07.2022, BULU 44532, Hem.

Alyssum sibiricum Willd., 56, 09.05.2022, BULU 36922; 32, 13.07.2022, BULU 44445; Hem.

Arabidopsis thaliana (L.)Heynh., 7, 24.04.2014, BULU 35901; Ter.

Aurinia saxatilis (L.)Desv. ssp. *orientalis* (Ard.) T.R.Dudley, 22, 30.05.2014,BULU 36864, Hem.

Barbarea plantaginea DC., 9, 25.04.2022, BULU 43509; Ter.

Barbarea vulgaris R.Br. ssp. *vulgaris*, 11, 25.04.2014, BULU 35949; Ter.

Brassica napus L., 56, 09.05.2022, BULU 43565; 63, 16.05.2022, BULU 43709; Ter.

Capsella bursa-pastoris (L.)Medik., 58, 09.05.2022, BULU 43601, Kozm, Ter.

Cardamine bulbifera (L.)Crantz, 11, 25.04.2014, BULU 35954, Ter.

Cardamine hirsuta L., 53, 28.03.2022, BULU 43304; Ter.

Erysimum diffusum Ehrh., 71, 05.07.2022, BULU 44253; Hem.

Eruca vesicaria (L.)Cav. 57, 09.05.2022, BULU 43568, Hem.

Fibigia clypeata (L.)Medik. ssp. *clypeata* var. *clypeata* 18, 15.04.2014, BULU 36343, Hem.

Hesperis bicuspidata (Willd.)Poir., 3, 15.04.2014, BULU 36302; İr.-Tur. ., **END.**,Hem.

Isatis tinctoria L. ssp. *tictoria* 16, 25.04.2014, BULU 36024, Hem.

Lepidium campestre (L.) Aiton, 68, 24.06.2022, BULU 44126, Hem.

Lepidium latifolium L., 22, 30.05.2014, BULU 36870; Hem.

Nasturtium officinale R. Br., 22, 30.05.2014, BULU 36864; Hem.

Raphanus raphanistrum L. ssp. *raphanistrum*, 81, 05.07.2022, BULU 44301, Ter.

Rapistrum rugosum (L.)All., 88, 05.07.2022, BULU 44373; Ter.

Sinapis arvensis L., 55, 09.05.2023, BULU 43515; Hem.

Thlaspi jaubertii Hedge, 16, 23.05.2022, BULU 43891; **END.**, Hem.

Thlaspi perfoliatum L., 16, 25.04.2014, BULU 36024, Hem.

34.CAMPANULACEAE

Asyneuma linifolium (Boiss. & Heldr.) Bornm. ssp. *linifolium*, 22, 17.07.2014, BULU 37745; 103, 14.07.2022, BULU 44865, D.Akd., **END.**, Hem.

Campanula betonicifolia Sm.& Sm. ssp. *betonicifolia*, 64, 23.05.2022, BULU 43790, Hem.

Campanula latifolia L. ssp. *latifolia*, 25, 30.05.2014, BULU 36952; Hem.

Campanula lyrata Lam. subsp. *lyrata*, 44, 19.07.2022, BULU 44893; 6, 19.07.2022, BULU 45052; Hem.

Campanula olympica Boiss. 10, 25.04.2014, BULU 35940, Hem.

Campanula persicifolia L. ssp. *persicifolia*, 65, 30.05.2022, BULU 43971; Hem.

Campanula rapunculus L. ssp. *rapunculus*, 95, 14.07.2022, BULU 37910; Hem.

Legousia pentagonia (L.) Thell., 68, 24.06.2022, BULU 44119; D.Akd., Ter.

Legousia speculum-veneris (L.) Durande ex Vill., 64, 23.05.2022, BULU 43781, Ter.

35.CANNABACEAE

Celtis australis L. ssp. *australis*, 40, 17.07.2014, BULU 37875, Akd., Fan.

Humulus lupulus L. 9, 25.04.2022, BULU 43496, Hem.

36.CAPRIFOLIACEAE

Lonicera etrusca 15, 17.07.2014, BULU 37800, Fan.

Valeriana dioscoridis Sm., 56, 09.05.2022, BULU 43555, D.Akd., Kri.

Valerianella carinata Loisel, 7, 24.04.2014, BULU 35904; Ter.

Valerianella lasiocarpa Steven ex Betcke, 1, 24.04.2014, BULU 35805B, İr.-Tur. Ele, Ter.

Valerianella locusta (L.) Laterrade, 1, 24.04.2014, BULU 35805A; Ter.

37.CARYOPHYLLACEAE

Agrostemma githago L. 13, 23.05.2022, BULU 43808, Ter.

Arenaria serpyllifolia L. ssp. *leptoclados* (Rchb.) Nyman 58, 09.05.2022, BULU 43599; 94, 14.07.2022, BULU 44620; Ter.

Cerastium banaticum (Rochel) Steud. ssp. *banaticum* 11, 25.04.2014, BULU 35962, Kam.

Dianthus cibrarius Clementi 2, 30.05.2022, BULU 44005; 43, 04.07.2022, BULU 44235; **END.**, Hem.

Dianthus leptopetalus Willd. 22, 14.07.2022, BULU 44784; Hem.

Dianthus lydus Boiss. 101, 14.07.2022, BULU 44796; **END.**, Hem.

Herniaria glabra L. 21, 14.07.2022, BULU 44741A; Ter.

Moenchia mantica (L.) Bartl. 56, 09.05.2022, BULU 43540; Ter.

Petrorhagia alpina (Hablitz) P.W.Ball & Heywood ssp. *olympica* (Boiss.) P.W.Ball & Heywood 6, 19.07.2022, BULU 45027, Ter.

Petrorhagia dubia (Raf.) G.Lopez & Romo 100, 14.07.2022, BULU 44717; Ter.

Polycarpon tetraphyllum (L.) L. 21, 14.07.2022, BULU 44741B, Ter.

Saponaria officinalis L. 100, 14.07.2022, BULU 44706, Hem.

Silene compacta Fisch. ex Hornem. 22, 30.05.2014, BULU 36859, Hem.

Silene conoidea L., 58, 09.05.2022, BULU 43602, Ter.

Silene dichotoma Ehrh. ssp. *dichotoma* 55, 09.05.2022, BULU 43528; Hem.

Silene italica (L.) Pers. ssp. *italica*, 21, 30.05.2014, BULU 36821; Akd., Hem.

Silene vulgaris (Moench)Garche var. *commutata* (Guss.)Coode &Cullen 7, 24.04.2014, BULU 35907, Hem.

Spergularia rubra (L.)J.&C.Presl 58, 09.05.2022, BULU 43603; Ter.

Stellaria media (L.)Vill. 103, 14.07.2022, BULU 44876; Ter.

38.CELASTRACEAE

Eonymus europaeus L. 61, 25.07.2022, BULU 45178; Fan.

39.CHENOPODIACEAE

Chenopodium album L. ssp. *album* var. *album* 111, 26.07.2022, BULU 45270; Ter.

Chenopodium botrys L. 2, 19.07.2022, BULU 44952; Ter.

40.CISTACEAE

Cistus creticus L. 109, 25.07.2022, BULU 45233; Kam.

Cistus salviifolius L., 1, 30.05.2022, BULU 43902; Kam.

Fumana aciphylla Boiss. 47, 16.05.2022, BULU 43679; İr.-Tur. ., Kam.

Helianthemum nummularium (L.)Mill. ssp. *nummularium* 14, 25.04.2014, BULU 36009; Kam.

41.CONVOLVULACEAE

Calystegia silvatica (Kit.)Griseb. 37, 17.07.2014, BULU 37832, Hem.

Convolvulus arvensis L., 106, 25.07.2022, BULU 45193; Kozm., Ter.

Convolvulus cantabrica L., 99, 14.07.2022, BULU 44683; Akd., Hem.

Convolvulus compactus Boiss. 44, 19.07.2022, BULU 44887; İr.-Tur., Hem.

42.CUSCUTACEAE

Cuscuta epithymum (L.)L. var. *epithymum* 103, 14.07.2022, BULU 44870; Epi.

43.CORNACEAE

Cornus mas L. 22, 14.07.2022, BULU 44787; Avr.-Sib., Fan.

Cornus sanguinea L. ssp. *sanguinea* 47, 16.05.2022, BULU 43676; Fan.

44.CORYLLACEAE

Coryllus avellana L. var. *avellana* 22, 13.07.2022, BULU 44543; Avr.-Sib., Fan.

45.CRASSULACEAE

Phedimus obtusifolius (C.A.Mey.)'t Hart 70, 04.07.2022, BULU 44179; Hem.

Sedum acre L. ssp. *acre* 55,09.05.2022, BULU 43529; Hem.

Sedum hispanicum L. var. *hispanicum* 6, 19.07.2022, BULU 44997; İr.-Tur.,Hem.

Sedum pallidum M.Bieb. 16, 23.05.2022, BULU 43828; 57, 09.05.2022, BULU 43586; Hem.

46.CUCURBITACEAE

Ecballium elaterium (L.)A.Rich 2, 19.07.2022, BULU 44945; Akd.,Hem.

47.DIPSACACEAE

Cephalaria transsylvatica (L.)Schr. 108, 25.07.2022,BULU 45236; Hem.

Dipsacus laciniatus L. 103, 14.07.2022, BULU 44874, Hem.

Knautia orientalis L. 1, 30.05.2022, BULU 43901; D.Akd., Hem.

Scabiosa argentea L. 75, 05.07.2022, BULU 44254; Hem.

Scabiosa atropurpurea L. 23, 13.07.2022, BULU 44548; 109, 25.07.2022, BULU 45232; Hem.

Scabiosa reuteriana Boiss. 107, 25.07.2022, BULU 45224; 110, 26.07.2022, BULU 45258; Hem.

Pterocephalus plumosus (L.)Coulter, 48, 13.07.2022, BULU 44471, Hem.

48.DATISCACEAE

Datisca cannabina L. 25, 26.07.2022, BULU 45285; Fan.

49.ERICACEAE

Arbutus andrachne L. 21, 29.10.2021, BULU 42760; 23, 13.07.2022, BULU 44558; Fan.

Arbutus unedo L. 65, 30.05.2022, BULU 43966; 109, 25.07.2022, BULU 45243; Fan.

Erica arborea L., 5, 30.05.2022, BULU 43944, Fan.

Vaccinium arctostaphyllos L. 5, 07.08.2014, BULU 37907; Karad. ., Hem.

50.EUPHORBIACEAE

Euphorbia amygdaloides L. var. *amygloides* 119, BULU 43434; 203 BULU 44644; Avr.-Sib.,

Euphorbia apios L. 68, BULU 35931; 115 BULU 43385; D.Akd., Hem.

Euphorbia falcata L. ssp. *macrostegia* (Bornm.)O.Schwartz 21, 29.10.2021, 42759; D.Akd., Ter.

Euphorbia oblongifolia C.Koch; 25, 26.07.2022, BULU 45309; Avr.-Sib., Ter.

Euphorbia helioscopia L. subsp. *helioscopia*, 5, 30.05.2022, BULU 43946; 57, 09.05.2022, BULU 43572; Ter.

Euphorbia peplus L. 6, 19.07.2022, BULU 45062; Ter.

Euphorbia stricta L. 6, 19.07.2022, BULU 45015; 40, 16.05.2022, BULU 37056; Ter.

Euphorbia taurinensis All. 34, 11.04.2022, BULU 43369B; 5, 30.05.2022, BULU 43940; Ter.

Mercurialis perennis L. 7, 24.04.2014, BULU 35903, Avr.-Sib.

51.FABACEAE

Astragalus glycyphyllos L. BULU 11, 25.04.2014, 35963, Avr.-Sib., Hem.

Bituminaria butiminosa (L.) C.H.Stirt 6, 19.07.2022, BULU 45018; Akd., Hem.

Ceratonía siliqua L. 86, 05.07.2022, BULU 44360; Akd., Fan.

Cercis siliquastrum L. ssp. *siliquastrum* 112, 26.07.2022, BULU 45321; Akd., Fan.

Colutea cilicica Boiss.& Balansa 16, 25.04.2014, BULU 36023, Fan.

Coronilla cretica L. 22, 30.05.2014, BULU 36892; Ter.

Cytisus hirsutus L. 41, 25.04.2022, BULU 43448; Kam.

Cytisus pygmaeus Willd. 22, 17.07.2014, BULU 37743, Avr.-Sib., Kam.

Cytisus scoparius (L.)Link 5, 19.07.2022, BULU 44974; Kam.

Dorycnium graecum (L.)Ser. 103, 14.07.2022, BULU 44848; Avr.-Sib., Hem.

Dorycnium pentaphyllum Scop ssp. *herbaceum* (Vill) Rouy 65, 30.05.2022, BULU 43960; Hem.

Galega officinalis L. 34, 24.06.2022, BULU 44095; Ter.

Genista januensis Viv. ssp. *lydia* (Boiss.)Kit Tan & Ziel. 41, 25.04.2022, BULU 43450, D.Akd., Kam.

Genista tinctoria L. 64, 23.05.2022, BULU 43794; Kam.

Gleditsia triacanthos L. 65, 30.05.2022, BULU 43979; 90, 13.07.2022, BULU 44516; Fan.

Hymenocarpus circinatus (L.)Savi 56, 09.05.2022, BULU 43548; Ter.

Lathyrus aphaca L. var. *biflorus* Post 3, 15.04.2014,BULU 36316; Akd., Hem.

Lathyrus digitatus (Bieb.)Fiori 21, 11.04.2022, BULU 43394; D.Akd., Hem.

Lathyrus laxiflorus (Desf.)O.Kuntze ssp. *laxiflorus* 9, 25.04.2022, BULU 43507; 63, 16.05.2022, BULU 43713; Hem.

Lathyrus nissolia L. 15, 23.05.2022, BULU 43817; Hem.

Lathyrus undulatus Boiss. 52, 21.03.2022, BULU 36838; Karad. ., **END.**, Hem.

Lotus angustissimus L. 22, 17.07.2014, BULU 37746; Ter.

Lotus corniculatus var. *corniculatus* 101, 14.07.2022, BULU 44801, Ter.

Lotus ornithopodioides L. 47, 16.05.2022, BULU 43695 A; Hem.

Medicago arabica (L.)Huds. 41, 25.04.2022, BULU 43420; Ter.

Medicago lupulina L. 23, 17.07.2014, BULU 37772, Ter.

Medicago sativa L. ssp. *sativa* 95, 14.07.2022, BULU 44623; 98, 14.07.2022, BULU 44666; Ter.

Medicago polymorpha L. var. *vulgaris* (Benth.) 27, 10.06.2014, BULU 36989, Ter.

Melilotus officinalis (L.)Desr. 6, 19.07.2022, BULU 45023; 12, 13.07.2022, BULU 44575; Ter.

Onobrychis caput-galli (L.)Lam. 52, 21.03.2022, BULU 36843; Akd., Ter.

Onobrychis gracilis Beser 1, 30.05.2022, BULU 43926; Ter.

Onobrychis oxyodonta Boiss. 40, 16.05.2022, BULU 43734; Ter.

Onobrychis vicifolia Scop 40, 16.05.2022, BULU 43741; Ter.

Ononis spinosa L. ssp. *antiquorum* (L.)Briq 1, 19.07.2022, BULU 44912; Ter.

Pisum sativum L. ssp. *elatius* (M.Bieb.)Aschers.&Graebn. var. *elatius* 55, 09.05.2022, BULU 43516, Ter.

Robinia pseudoacacia L., 92, 14.07.2022, BULU 44586; 93, 14.07.2022, BULU 44605; Fan.

Scorpiurus subvillosus L. var. *subvillosus* 63, 16.05.2022, BULU 43670; Ter.

Securigera orientalis (Mill.)Lassen ssp. *balansae* (Boiss.)Keskin 40, 16.05.2022, BULU 43733; Ter.

Trifolium alpestre L. var. *alpestre*, 102, 14.07.2022, BULU 44820; Avr.-Sib., Hem.

Trifolium angustifolium L. 1, 30.05.2022, BULU 43924; Hem.

Trifolium arvense L. var. *arvense* 2, 30.05.2022, BULU 44012; Avr.-Sib., Ter.

Trifolium campestre Schreb. ssp. *campestre* var. *campestre* 15, 17.07.2014, BULU 37790, Ter.

Trifolium caudatum Boiss. 23, 30.05.2014, BULU 36310; Ter.

Trifolium echinatum M.Bieb. 15, 17.07.2015, BULU 37802; D.Akd., Ter.

Trifolium hirtum All. 55, 09.05.2022, BULU 43530; Akd., Ter.

Trifolium hybridum L. var. *anatolicum* (Boiss.)Boiss. 63, 16.05.2022, BULU 43703; Ter.

Trifolium mesogitanum Boiss. 64, 23.05.2022, BULU 43785; 65, BULU 43973, E. Medit. Ele, Ter.

Trifolium nigrescens ssp. *petrisavii* (Clem.) Holmboe 101, 14.07.2022, BULU 44804; Ter.

Trifolium ochroleucum Huds. 1, 30.05.2022, BULU 43928; 16, 23.05.2022, BULU 43867; Ter.

Trifolium purpureum Lois. var. *purpureum* 90, 13.07.2022, BULU 44521; D.Akd., Ter.

Trifolium pallidum Waldst&Kit. 34, 24.06.2022, BULU 44084; Ter.

Trifolium pratense L. var. *pratense* 103, 14.07.2022, BULU 44836; Ter.

Trifolium resupinatum L. var. *resupinatum* 67, 30.05.2022, BULU 44031B; 16, 23.05.2022, BULU 43857; Ter.

Vicia cracca L. ssp. *cracca* 55, 09.05.2022, BULU 43524; 58, 09.05.2022, BULU 43613B; Avr.-Sib., Hem.

Vicia hirsuta (L.)S.F.Gray 13, 25.04.2014, BULU 35983; Ter.

Vicia hybrida L. 16, 23.05.2022, BULU 43869; 40, 16.05.2022, BULU 43740; Ter.

Vicia tetrasperma (L.)Screb 16, 23.05.2022, BULU 43827; 34, 11.04.2022, BULU 43384B; Ter.

Vicia villosa Roth ssp. *eriocarpa* (Hausskn.) P. W. Ball 53, 28.03.2022, BULU 36897; Ter.

Vicia villosa Roth ssp. *villosa* 13, 23.05.2022, BULU 43800; Ter.

52.FAGACEAE

Fagus orientalis Lipsky 6, 19.07.2022, BULU 45005; 65, 30.05.2022, BULU 43959; Avr.-Sib., Fan.

Fagus sylvatica L. 17, 23.05.2022, BULU 43892; Avr.-Sib., Fan.

Quercus cerris L. 55, 09.05.2022, BULU 43533; 65, 30.05.2022, BULU 43976; 77, 05.07.2022, BULU 44276; Akd., Fan.

Quercus coccifera L. 20, 28.03.2022, BULU 43326; Akd., Fan.

Quercus frainetto Ten., 4, 24.04.2014, BULU 35860; 37, 23.05.2022, BULU 43882B; Avr.- Sib., Fan.

Quercus infectoria Oliv. ssp. *infectoria* 22, 13.07.2022, BULU 44533; 48, 29.10.2021, BULU 42733; Avr.-Sib. ., Fan.

Quercus petraea (Matt.) Liebl. subsp. *iberica* (Steven ex M. Bieb.) Krassiln., 41, 25.04.2022, BULU 43440; 69, 04.07.2022, BULU 44139; 226 BULU 45185; Fan.

Quercus pubescens Willd. ssp. *pubescens* 22, 14.07.2022, BULU 44780; Fan.

Quercus trojana Webb ssp. *trojana* 15, 23.05.2022, BULU 43824; D. Akd. ., Fan.

53.GENTIANACEAE

Blackstonia perfoliata (L.)Huds ssp. *perfoliata* 32, 13.07.2022, BULU 44402; 107, 25.07.2022, BULU 45238; Hem.

Centaurium erythraea Rafn. ssp. *erythraea* 74, 04.07.2022, BULU 44223, Avr.-Sib., Hem.

54.GERANIACEAE

Erodium acaule (L.)Becherer & Thell. 34, 11.04.2022, BULU 43367, Akd., Ter.

Erodium cicutarium (L.)L'Herit ssp. *cutarium* 78, 05.07.2022, BULU 44279; Kozm, Ter.

Geranium aphodeloides Burnm. F. ssp. *asphodeloides* 22,14.07.2022,BULU 44755, Avr.-Sib., Hem.

Geranium dissectum L. 55, 09.05.2022, BULU 43513; Hem.

Geranium molle L. 53, 28.03.2022, BULU 43314; 42, 28.03.2022, BULU 43327; Hem.

Geranium lucidum L., 55, 09.05.2022, BULU 43511; 37, 23.05.2022, BULU 43840; Ter.

Geranium purpureum Vill. 6, 19.07.2022, BULU 45064; Hem.

Geranium pyrenaicum Burm. f. 41, 25.04.2022, BULU 43418; Hem.

Geranium rotundifolium L.. 20, 15.04.2014, BULU 36379, Hem.

55.GLOBULARIACEAE

Globularia orientalis L. 19, 15.04.2014, BULU 36351, İr.-Tur., Hem.

Globularia trichosantha Fisch.&Mey. 37, 16.05.2022, BULU 43689; Ter.

56.HYPERICACEAE

Hypericum adenotrichum Spach. 16, 23.05.2022, BULU 43832; **END.**,Hem.

Hypericum calycinum L., 68, 24.06.2022, BULU 44121; Karad. ., Hem.

Hypericum confertum Choisy ssp. *confertum* 24, 30.05.2014, BULU 36920A, **END.**,Hem.

Hypericum montbretii Spach BULU 5, 30.05.2022, BULU 43955; Hem.

Hypericum perforatum L. subsp. *perforatum* 107, 25.07.2022, BULU 45208; Hem.

Hypericum triquetrifolium Turra 3, 24.06.2022, BULU 44047; 79, 05.07.2022, BULU 44293A; Hem.

57.JUGLANDACEAE

Juglans regia L. 41, 24.04.2022, BULU 43405, Fan.

58.LAMIACEAE

Ajuga chamaepitys (L.) Schreb subsp. *chia* (Schreb.) Arcang. var. *chia*, 47, 19.07.2022, BULU 45097; 57, 09.05.2022, BULU 43582; Hem.

Ajuga laximannii (Murray) Benth. 23, 30.05.2014, BULU 36918, Avr.-Sib., Hem.

Ballota nigra ssp. *anatolica* P.H.Davis 102, 14.07.2022, BULU 44824; İr.-Tur., Hem.

Clinopodium alpinum (L.) Kuntze 63, 16.05.2022, BULU 43704; Hem.

Clinopodium vulgare L. ssp. *vulgare*, 5, 19.07.2022, BULU 44973; Avr.-Sib., Hem.

Lamium amplexicaule L. var. *amplexicaule* 11, 25.04.2014, BULU 35956; Ter.

Lamium garganicum L. ssp. *garganicum* var. *striatum* 6, 19.07.2022, BULU 45037, Akd., Hem.

Lamium garganicum L. ssp. *laevigatum* Arcangeli 53, 28.03.2022, BULU 43312; Hem.

Lamium purpureum L. var. *purpureum* 53, 28.03.2022, BULU 43321; Avr.-Sib., Ter.

Marrubium vulgare L. 21, 14.07.2022, BULU 44744; Akd., Hem.

Mentha longifolia (L.) L. ssp. *longifolia* 32, 13.07.2022, BULU 44397; Hem.

Mentha longifolia (L.) L. ssp. *typhoides* (Briq.) Harley 19, 25.07.2022, BULU 45238; Hem.

Mentha pulegium L. 51, 19.11.2021, 14.07.2022, BULU 44818; Hem.

Melissa officinalis L. ssp. *officinalis* 61, 25.07.2022, BULU 45183; Karad. ., Ter.

Micromeria myrtifolia Boiss. & Hohen. 23, 29.10.2021, BULU 42765; Hem.

Nepeta nuda L. ssp. *albiflora* (Boiss.) Gams, 56, 09.05.2022, BULU 43557; Hem.

Nepeta italica L. 3, 24.06.2022, BULU 44056; Akd.,Hem.

Origanum sipyleum L. 21 ,17.07.2014, BULU 37731; D.Akd., **END.**,Hem.

Origanum vulgare L. ssp. *hirtum* (Link) letsw. 102, 14.07.2022, BULU 44832, D.Akd., Hem.

Prunella laciniata (L.)L. , 103, 14.07.2022,BULU 44841; Avr.-Sib., Hem.

Prunella vulgaris L., 5, 30.05.2022, BULU 43957; 54, 04.07.2022, BULU 44220; Avr.-Sib., Hem.

Salvia forskahlei L. 103, 14.07.2022, BULU 44869; Avr.-Sib., , Hem.

Salvia fruticosa Mill. 32, 13.07.2022, BULU 44401; Akd., Hem.

Salvia verbanaca L. 51, 19.11.2021, 14.07.2022, BULU 44821; Akd., Hem.

Salvia verticillata L. ssp. *amasiaca* (Freyn & Bornm.)Bornm. 90, 13.07.2022, BULU 44515; İr.-Tur., Hem.

Salvia verticillata L. ssp. *verticillata* 25, 26.07.2022, BULU 45315; Hem.

Salvia virgata Jacq. 103, 14.07.2022, BULU 44847; İr.-Tur. , Hem.

Salvia viridis L. 37, 16.05.2022, BULU 43684; 61, 09.05.2022, BULU 43633; Akd.,Ter.

Scutellaria velenoskyi Rech. 5, 19.07.2022, BULU 44969; Ter.

Sideritis montana L. ssp. *montana* 3, 24.06.2022, BULU 44052; D.Akd., Ter.

Stachys byzantina C. Koch 103, 14.07.2022, BULU 44867; 108, 25.07.2022, BULU 45230; Ter.

Stachys cretica L. ssp. *lesbiaca* Rech.f. 36, 17.07.2014, BULU 37826; D.Akd., Ter.

Stachys obliqua Waldst. & Kit. 32, 13.07.2022, BULU 44404; D.Akd., Ter.

Stachys thirkeii C. Koch 101, 14.07.2022, BULU 44794; Ter.

Stachys tmolea Boiss. 103, 14.07.2022, BULU 44850; D.Akd. . **END.**; Ter.

Phlomis russeliana (Sims.)Lag. Ex Benth 36, 17.07.2014, BULU 37819, **END.**, Avr.-Sib., Hem.

Teucrium chamaedrys L. ssp. *chamaedrys* 77, 05.07.2022, BULU 44277; Kam.

Teucrium lamiifolium d'Urv ssp. *lamiifolium* 25, 26.07.2022, BULU 45304; Hem.

Teucrium polium L. ssp. *polium* 1, 19.07.2022, BULU 44901; 75, 05.07.2022, BULU 44238; Hem.

Thymus longicaulis C. Presl ssp. *chaubardii* (Boiss. & Hedr. Ex Reichb. Fil.)Jalas var. *chaubardii* 47, 16.05.2022, BULU 43650; Akd., Kam.

Vitex agnus-castus L., 89, 13.07.2022, BULU 44503; 94,14.07.2022, BULU 44621, Akd., Hem.

59.LINACEAE

Linum bienne Mill., 21, 30.05.2014, BULU 36844; Hem.

Linum hirsutum L. ssp. *anatolicum* (Boiss.) Hayek var. *anatolicum* 33, 10.06.2014, BULU 37076; İr.-Tur., **END.**, Hem.

Linum pamphylicum Boiss.&Heldr. ex Planch. ssp. *olympicum* 22, 30.05.2014, BULU 36881;32, 13.07.2022, BULU 44448, **END.**,Hem.

Linum tryginum L. 74, 04.07.2022, BULU 44224; Akd., Hem.

60.LAURACEAE

Laurus nobilis L. 20, 15.04.2014, BULU 36369, Akd. .

61.LYTHRACEAE

Lythrum maritimum Kunth 64, 23.05.2022, BULU 43793; Hem.

Lythrum salicaria L. 43, 04.07.2022, BULU 44229, Avr.-Sib. ., Hem.

62.MALVACEAE

Alcea biennis Winterl 85, 05.07.2022, BULU 44348; 93, 14.07.2022, BULU 44606; Hem.

Alcea setosa (Boiss.) Alef. 3, 24.06.2022, BULU 44064; 6, 19.07.2022, BULU 45012; Hem.

Althaea cannabina L. 104, 19.07.2022, BULU 45117; Hem.

Malope malacoides L. 47, 16.05.2022, BULU 43680; D.Akd., Hem.

Malva neglecta Wallr. 74, 04.07.2022, BULU 44225; Hem.

Malva sylvestris L. 62, 09.05.2022, BULU 43641; 76, 05.07.2022, BULU 44261; Hem.

Tilia tomentosa Moench 20, BULU 43476; 90, 13.07.2022, BULU 44519; Fan.

63.MORACEAE

Morus nigra L. 61, 25.07.2022, BULU 45174; Fan.

64.MONTIACEAE

Montia arvensis Wallr. 7, 24.04.2014, BULU 35906; Hem.

65.ILLECEBRACEAE

Paronychia argentea Lam. var. *argentea* 34, 24.06.2022, BULU 44100; Akd., Hem.

66.OLEACEAE

Fraxinus angustifolia Vahl ssp. *angustifolia* 22, 13.07.2022, BULU 44540; Fan.

Fraxinus ornus L. ssp. *ornus*, 73, 04.07.2022, BULU 44212; Avr.-Sib., Fan.

Jasminum fruticans L. 55, 09.05.2022, BULU 43534; 56, 09.05.2022, BULU 43559; Akd., Fan.

Olea europea L. ssp. *europaea* 82, 05.07.2022, BULU 44318; Fan.

Phillyrea latifolia L. 42, 28.03.2022, BULU 43337; 34, 24.06.2022, BULU 44069; Akd., Fan.

67.ONAGRACEAE

Circaea lutetiana L., 5, 19.07.2022, BULU 44985; 6, 19.07.2022, BULU 45009; Hem.

Epilobium hirsutum L. 22, 14.07.2022, BULU 44748; 102, 14.07.2022, BULU 44823; Hem.

Epilobium lanseolatum Sebast.&Mauri 34,24.06.2022, BULU 44105; Hem.

Epilobium parviflorum Schreb. 6, 19.07.2022, BULU 44996; Hem.

Epilobium roseum (Schreb.)Schreb. ssp. *consimile* (Hausskn.)P.H.Raven 22, 14.07.2022, BULU 44749; Hem.

68.ROBANCHACEAE

Bellardia trixago L. 21, 30.05.2014, BULU 36830, Ter.

Orobanche caryophyllacea Sm. 39, 16.05.2022, BULU 43752; Epi.

Orobanche lavandulaceae Rchb. 57, 09.05.2022, BULU 43581; Akd., Epi.

Orobanchae lutea Baumg. 41, 25.04.2022, BULU 36816; Epi.

Orobanche minor Sm. 56, 09.05.2022, BULU 43542; 34, 24.06.2022, BULU 44080; Epi.

Parentucelia (L.) Caruel ssp. *latifolia*, 16, 23.05.2022, BULU 43875; Akd.,Ter.

69.PAEONIACEAE

Paeonia peregrina Mill. 3, 24.06.2022, BULU 44055; Kri.

70.PAPAVERACEAE

Chelidonium majus L., 6, 24.04.2014, BULU 35899, Ter.

Fumana aciphylla Boiss. 40 ,16.05.2022, BULU 43720; İr.-Tur., Ter.

Fumaria officinalis L. ssp. *officinalis* 5, 28.03.2022, BULU 43339; 34, 11.04.2022, BULU 43363; Ter.

Hypecoum pseudograndiflorum Petrovic 58, 09.05.2022, BULU 43619; Ter.

Papaver dubium L. ssp. *dubium* 103, 14.07.2022, BULU 44857; Ter.

Papaver rhoeas L. 1, 30.05.2022, BULU 43917; 57, 09.05.2022, BULU 43573; Ter.

71.PHYTOLACCACEAE

Phytolacca americana L. 6, 19.07.2022, BULU 44995; Hem.

72.PLANTAGINACEAE

Digitalis ferruginea L. ssp. *ferruginea* 25, 26.07.2022, BULU 45306; Avr.-Sib., Hem.

Linaria genistifolia (L.)Mill. ssp. *linifolia* (Boiss.)P.H.Davis 6, 19.07.2022, BULU 45053; Hem.

Plantago argentea Chaix 57, 09.05.2022, BULU 43575, Avr.-Sib., Hem.

Plantago lagopus L. 6, 19.07.2022, BULU 45010; 102, 14.07.2022, BULU 44816, Akd.,Ter.

Plantago lanceolata L., 64, 23.05.2022, BULU 43796; 104, 19.07.2022, BULU 45122; Hem.

Plantago major L. ssp. *intermedia* (Gilib.) Lange 5, 19.07.2022, BULU 44988; Hem.

Plantago major L. ssp. *major* 34, 24.06.2022, BULU 44098; Hem.

Veronica anagalloides Guss. ssp. *anagalloides* 66, 30.05.2022, BULU 44015; Ter.

Veronica chamaedrys L. 16, 23.05.2022, BULU 43863, Avr.-Sib., Hem.

Veronica cymbalaria Bodard. 42, 28.03.2022, BULU 43333, Akd., Hem.

Veronica multifida L., 1, 24.04.2014, BULU 35806, İr-Tur., Hem.

Veronica pectinata L. subsp. *pectinata*, 16, 23.05.2022, BULU 43853; Hem.

Veronica persica Poir 41, 25.04.2022, BULU 43416B; 55, 09.05.2022, BULU 43512; Ter.

73.PLATANACEAE

Platanus orientalis L., 1, 19.07.2022, BULU 44920; 100, 14.07.2022, BULU 44709; Fan.

74.POLYGALACEAE

Polygala anatolica Boiss. & Heldr. 22, 30.05.2014, BULU 36872; Hem.

Polygala supina Schreb. ssp. *supina* 21, 30.05.2014, 36815; Hem.

75.POLYGONACEAE

Polygonum aviculare L. 62, 09.05.2022, BULU 37021; 68, 24.06.2022, BULU 44125; Ter.

Polygonum patulum Bieb. ssp. *pulchellum* (Lois.)Leblebici 100, 14.07.2022, BULU 44722; Hem.

Rumex acetosella L. 6, 19.07.2022, BULU 45071; 112, 26.07.2022, BULU 45319; Hem.

Rumex conglomeratus Murray 34, 24.06.2022, BULU 44103; 25, 26.07.2022, BULU 45316; Hem.

Rumex crispus L. 105, 19.07.2022, BULU 45146; 107, 25.07.2022, BULU 45211; Hem.

Rumex pulcher L. ssp. *anoodontus* (Hausskn.) Rech.f. 32, 13.07.2022, BULU 44383; Hem.

Rumex tuberosus L. ssp. *tuberosus* 16, 23.05.2022, BULU 43852; Hem.

76.PRIMULACEAE

Anagallis arvensis L. var. *arvensis* 34, 24.06.2022, BULU 44081, Ter.

Anagallis arvensis L. var. *caerulea* (L.) 66, 30.05.2022, BULU 44022, Ter.

Lysimachia atropurpurea L., 34, 24.06.2022, BULU 44099, D.Akd., Hem.

Primula acaulis (L.) L. ssp. *acaulis* 6, 25.04.2022, BULU 43460, Avr.-Sib. , Kri.

77.RANUNCULACEAE

Adonis annua L. 14, 23.05.2022, BULU 43807, Akd., Ter.

Anemone blanda Schott &Kotschy 42, 28.03.2022, BULU 43331; 34, 11.04.2022, BULU 43379; Kri.

Clematis vitalba L., 110, 26.07.2022, BULU 45252; Hem.

Clematis viticella L. 112, 26.07.2022, BULU 45318; Hem.

Delphinium peregrinum L. 1, 19.07.2022, BULU 44911, Akd. .

Helleborus orientalis Lam. 3, 11.04.2022 BULU 43348, Avr-Sib., Hem.

Nigella sativa L. 40, 17.07.2014, BULU 37874; 30, 14.07.2022, BULU 44696, Ter.

Ranunculus arvensis L. 19, 15.04.2014, BULU 36358, Ter.

Ranunculus constantinopolitanus (DC.)d'Urv 16, 23.05.2022, BULU 43833; Hem.

Ranunculus ficaria L. ssp. *calthifolius* (Reichb.) Arc. 42, 28.03.2022, BULU 43341; Hem.

Ranunculus gracilis E.D.Clarke 15, 25.04.2014, BULU 36019, Ter.

Ranunculus marginatus d'Urv. var. *trachycarpus* (Fisch & Mey.) Azn., 16, 23.05.2022, BULU 43866; Hem.

Ranunculus neapolitanus Ten. 58, 09.05.2022, BULU 43606; Hem.

Ranunculus repens L., 27, 10.06.2014, 36982B; Hem.

78.RHAMNACEAE

Paliurus spina-christii P.Mill., 72, 04.07.2022, BULU 44205; 98, 14.07.2022, BULU 44669; Fan.

79.ROSACEAE

Agrimonia eupatoria L. ssp. *eupatoria* 34, 24.06.2022, BULU 44072; Hem.

Agrimonia repens L. 22, 14.07.2022, BULU 44767; Hem.

Crataegus monogyna Jacq. var. *monogyna*; 64, 23.05.2022, BULU 43780; Fan.

Filipendula vulgaris Moench, 21, 30.05.2014, BULU 36826, Avr.-Sib., Hem.

Geum urbanum L. 96, 14.07.2022; BULU 37911, Avr.-Sib., Hem.

Laurocerasus officinalis M.Roem., 5, 24.04.2014, BULU 35882, Hem.

Potentilla inclinata Vill. BULU 37, 23.05.2022, BULU 43889; Hem.

Potentilla reptans L. 102, 14.07.2022, BULU 44812; 103, 14.07.2022, BULU 44859; Hem.

Prunus divaricata Ledeb. var. *divaricata* 16, 23.05.2022, BULU 43847; Fan.

Prunus x domestica L., 26, 26.07.2022, BULU 45344; Fan.

Prunus spinosa L. 70, 04.07.2022, BULU 44174; 111, 26.07.2022, BULU 45267, Avr.-Sib. ., Fan.

Pyracantha coccinea M.Roem. 16, 23.05.2022, BULU 43837, Avr.-Sib., Fan.

Pyrus eleagnifolia Pall. ssp. *eleagnifolia*, 27, 14.07.2022, BULU 44659, Fan.

Pyrus communis L. ssp. *communis* 67, 30.05.2022, BULU 44024; Fan.

Rosa canina L., 23, 23.05.2022, BULU 43814; 25, 26.07.2022, BULU 45314; Fan.

Rosa turcica Rouy, 23, 30.05.2014, BULU 36914; Fan.

Rubus canescens DC. var. *glabratus* (Godron) Davis & Meikle 101, 14.07.2022, BULU 44805, Avr.-Sib., Fan.

Rubus discolor Weihe & Nees 5, 19.07.2022, BULU 44975; Fan.

Rubus hirtus Waldst. & Kit. 69, 04.07.2022, BULU 44153, Avr.-Sib. ., Fan.

Rubus idaeus L. subsp. *idaeus* 2, 19.07.2022, BULU 44951, Avr.-Sib. ., Fan.

Rubus sanctus Schreb. 69, 04.07.2022, BULU 44157; 83, 05.07.2022, BULU 44332; Fan.

Sanguisorba minor L. ssp. *lasiocarpa* (Boiss. & Hausskn.) Nordborg 47, 16.05.2022, BULU 43665; Hem.

Sorbus torminalis (L.) Crantz var. *torminalis*, 43, 04.07.2022, BULU 44230; Fan.

80. RUBIACEAE

Asperula involucrata Wahlenb. 13, 23.05.2022, BULU 43806, Karad. ., Hem.

Asperula lilaciflora Boiss. ssp. *phrygia* (Bornm.) Schönbr.-Tem. 103, 14.07.2022, BULU 44862, D.Akd., **END.**, Hem.

Asperula pestalozzae Boiss. 109, 25.07.2022, BULU 45235, **END.**, Karad. ., Hem.

Crucianella angustifolia L. 32, 13.07.2022, BULU 44434, Akd., Ter.

Crucianella latifolia L. 32, 13.07.2022, BULU 44400, Akd., Ter.

Cruciata pedemontana (Bellardi) Ehrend., 14, 25.04.2014, BULU 36010A, Ter.

Cruciata taurica (Pall. Ex Willd.) Ehrend. 3, 15.04.2014, BULU 36313A, İr.-Tur., Hem

Galium album Mill. ssp. *prusense* (K. Koch) Ehrend & Krendl 18, 15.04.2014, BULU 36344, Hem

Galium aparine L. 39, 16.05.2022, BULU 43769; Ter.

Galium campanelliferum Ehrend.&Schönb.-Tem. 32, 13.07.2022, BULU 44426; **END.**, Hem.

Galium divaricatum Pourr. ex Lam. 1, 30.05.2022, BULU 43905, Akd., Ter.

Galium fissurense Ehrend. & Schönb.-Ten. 32, 13.07.2022, BULU 44443; **END.** Karad. ., Hem.

Galium floribundum Sm. ssp. *floribundum* 34, 24.06.2022, BULU 44088A; Ter.

Galium paschale Forssk., 6, 19.07.2022, BULU 45033, D. Akd. ., Hem

Galium rotundifolium L. 5, 30.05.2022, BULU 43948; Avr.-Sib., Hem.

Galium tenuissimum ssp. Bieb. *tenuissimum* 68, 24.06.2022, BULU 44120; Hem.

Galium verum L. ssp. *glabrescens* Ehrend. 103, 14.07.2022, BULU 44854; İr.-Tur., Hem.

Galium verum L. ssp. *verum* 65, 30.05.2022, BULU 43987, Avr.-Sib., Hem.

Rubia peregrina L. 3, 15.04.2014, BULU 36320; Akd., Hem.

Sherardia arvensis L. 34, 11.04.2022, BULU 43365, Akd., Ter.

81.RUTACEAE

Ruta suaveolens DC. 3, 15.04.2014, BULU 36313B, Hem.

82.SALICACEAE

Populus alba L. var. *alba* 107, 25.07.2022, BULU 45198, Avr.-Sib., Fan.

Populus nigra L. ssp. *nigra* 93, 14.07.2022, BULU 44609, Avr.-Sib., Fan.

Salix alba L. ssp. *alba* 9, 25.04.2022, BULU 43502; 16, 23.05.2022, BULU 43838; Avr.-Sib., Fan.

Salix caprea L. 26, 26.07.2022, BULU 42035, Avr.-Sib., Fan.

Salix × fragilis 22, 13.07.2022, BULU 44542; 60, 25.07.2022, BULU 45169; Avr.-Sib., Fan.

Salix viminalis L. 6, 19.07.2022, BULU 45047; 100, 14.07.2022, BULU 44711; Avr.-Sib., Fan.

83.SANTALACEAE

Osyris alba L. 47, 16.05.2022, BULU 43669; 64, 23.05.2022, BULU 43783, Akd., Fan.

Thesium alpinum L. 41, 25.04.2022, BULU 36818, Avr.-Sib., Hem.

84.SAPINDACEAE

Acer campestre L. ssp. *campestre*, 110, 26.07.2022, BULU 45250, Avr.-Sib., Fan.

Acer negundo L. 106, 25.07.2022, BULU 45189; Fan.

Acer platanoides L. 9, 25.04.2014, BULU 35924, Avr.-Sib., Fan

Acer pseudoplatanus L. 23, 13.07.2022, BULU 44557; 37, 23.05.2022, BULU 43881; Fan.

85.SCROPHULARIACEAE

Verbascum basivelatum Hub.-Mor. 22, 13.07.2022, BULU 44526, İr.-Tur., **END.**, Hem.

Verbascum bithynicum Boiss. 107, 25.07.2022, BULU 45215; Avr.-Sib. **END.**, Hem.

Verbascum blattaria L., 32, 10.06.2014, BULU 37054, Hem.

Verbascum bombyciferum 18, 15.04.2014, BULU 36342, Hem

Verbascum cheiranthifolium Boiss. var. *cheiranthifolium* 103, 14.07.2022, BULU 44873; Hem.

Verbascum chrysochaete Stapf 51, 19.07.2022, BULU 45126; **END.**, D.Akd., Hem.

Verbascum glomeratum Boiss. 99, 14.07.2022, BULU 44690; 102, İr.-Tur., Hem.

Verbascum gnaphaloides M.Bieb. 76, 05.07.2022, BULU 44267; Karad. ., Hem.

Verbascum mucronatum Lam. 75, 05.07.2022, BULU 44251; D.Akd.,Hem.

Verbascum nudatum Murb. ssp. *nudatum* 11, 23.05.2022, BULU 43829; **END.**,D.Akd., Hem.

Verbascum ovalifolium Donn ex Simas ssp. *thracicum* (Velen)Murb. 56, 09.05.2022, BULU 36924; Avr.-Sib., Hem.

Verbascum parviflorum Lam. 16, 23.05.2022, BULU 43829; D.Akd., **END.**,Hem.

Verbascum prusianum Boiss. 76, 05.07.2022, BULU 44267, Avr.-Sib., **END.**, Hem.

Verbascum sinuatum L. var. *sinuatum* 27, 14.07.2022, BULU 44657, Akd., Hem.

Verbascum speciosum Schrad. 3, 24.06.2022, BULU 44059; 233 BULU 45262; Hem.

86.SIMAROUBACEAE

Ailanthus altisssima (Mill.)Swingle 75, 05.07.2022, BULU 44247; Fan.

87.SOLANACEAE

Atropa belladonna L., 104, 19.07.2022, BULU 45110; Avr.-Sib., Hem.

Datura stramonium L. 2, 19.07.2022, BULU 44944; 61, 25.07.2022, BULU 45175; Kozm., Hem.

Hyoscyamus niger L. 16, 23.05.2022, BULU 43842; Hem.

Solanum americanum Mill. 48, 29.10.2021, BULU 42744; Hem.

Solanum dulcamara L., 92, 14.07.2022, BULU 44584; Avr.-Sib., Hem.

88.STYRACACEAE

Styrax officinalis L. 56, 09.05.2022, BULU 43567; Fan.

89.TAMARICACEAE

Tamarix parviflora DC. 1, 19.07.2022, BULU 44922; 23, 29.10.2021, BULU 42770; Akd., Fan.

90.THYMEALEACEAE

Daphne oleoides Schreb ssp. *oleoides* 6, 25.04.2022, BULU 43479; Fan.

91.ULMACEAE

Ulmus glabra Huds 100, 14.07.2022, BULU 44729; Avr.-Sib., Fan.

Ulmus laevis Pall. 25, 26.07.2022, BULU 45300; Avr.-Sib., Fan.

Ulmus minor Mill. 107, 25.07.2022, BULU 45214; Fan.

92.URTICACEAE

Urtica dioica L. ssp. *dioica* 6, 19.07.2022, BULU 45067; Avr.-Sib., Hem.

93.VERBANACEAE

Verbana officinalis L. var. *officinalis* 12, 13.07.2012, BULU 44502, Hem.

94.VIOLACEAE

Viola arvensis Murray 7, 24.04.2014, BULU 35911, Ter.

Viola canina L. 53, 28.03.2022, BULU 43305; Hem.

Viola gracilis Sibth. & Sm. 5, 19.07.2022, BULU 44972; Hem.

Viola odorata L. 21, 11.04.2022, BULU 43391; Hem.

95.VITACEAE

Vitis vinifera L. 5, 19.07.2022, BULU 44987; Hem.

96.ZYGOPHYLLACEAE

Tribulus terrestris L. 92, 14.07.2022, BULU 44593; Ter.

4. SONUÇ

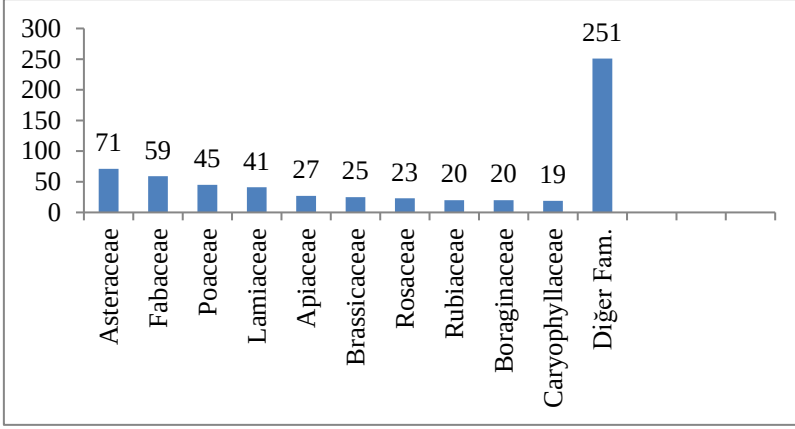
Çalışmanın sonucunda alandan 2014 ve 2018-2022 yılları arasında 112 farklı istasyondan yaklaşık 3500 bitki örneği toplanmıştır. Teşhisleri yapılan bitki örneklerinin 96 familyaya ait, 345 cins, 649 takson olduğu tespit edilmiştir.

Bitkilerin fitocoğrafik bölgelere göre dağılımları ve oranları Akdeniz elementi 51 (%7.9), D.Akdeniz elementi 38 (%5.9), Avrupa-Sibirya elementi 95 (%14.6), İran-Turan elementi 17 (% 2.6), Karadeniz elementi 12 (%1.8) ve çok bölgeli yada bölgesi bilinmeyenler 436 (%67.2) şeklinde belirlenmiştir (Şekil 2).

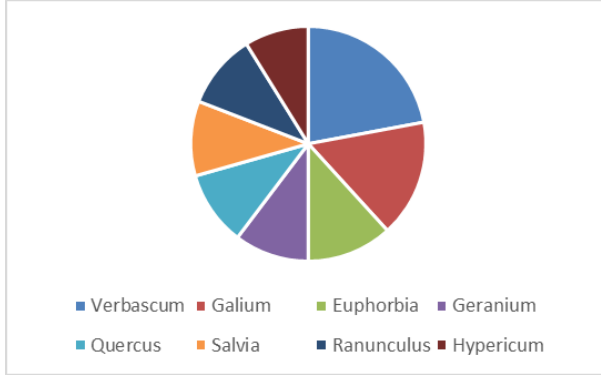
Alanda Akdeniz elementlerinin yüksek olması, alanın Akdeniz fitocoğrafik bölgesinde bulunması ve yarı kurak Akdeniz ikliminin görüldüğü bölgede olmasından kaynaklanmaktadır. Akdeniz elementleri kızılçam ormanı altları, maki çalılıkları ve meşelik içlerinde oldukça yaygındır. Avrupa-Sibirya elementlerine gölge ve nemli orman altlarında, yaygın olarak su kenarlarında rastlanmaktadır. İran-Turan elementleri çoğunlukla taşlık kayalık açık alanlar, çalılık içleri, yol ve tarla kenarlarında yetişmektedir. Alandan tespit edilen 649 taksondan 34'ü endemik olup endemizm oranı %5.2'dir.

Araştırma alanında en fazla takson içeren familyalar ve içerdikleri takson sayıları Asteraceae (71), Fabaceae (59), Poaceae (45), Lamiaceae (41), Apiaceae (27), Brassicaceae (25), Rosaceae (23), Boraginaceae-Rubiaceae (20), Caryophyllaceae (19) şeklindedir. (Şekil 3).

En zengin cinsler *Trifolium*, *Verbascum* (15); *Galium* (11), *Euphorbia* (8); *Bromus*, *Geranium*, *Vicia*, *Veronica*, *Quercus* (7); *Campanula*, *Centaurea*, *Hypericum*, *Veronica*, *Vicia* (6) olarak bulunmuştur (Şekil 4).



Şekil 3. Taksonların Familyalara Göre Dağılımı



Şekil 4. En Zengin Cinsler ve İçerdikleri Takson Sayıları

Alanın bitkisel çeşitliliğinin yakın bölgelerde yapılan floristik çalışmalar ile karşılaştırılması Çizelge 2’de verilmiştir.

Çizelge 2. Alanın yakın bölgelerde yapılmış floristik çalışmalarla takson sayısı, en zengin ilk üç familya ve cins bakımından karşılaştırılması

Araştırma Alanı	Toplam Takson Sayısı	İlk Üç Familya ve Takson Sayıları	İlk Üç Cins ve Takson Sayıları
Mustafakemalpaşa İlçesi florası	649	Asteraceae (71), Fabaceae (59), Poaceae (44)	<i>Trifolium</i> , <i>Verbascum</i> (15), <i>Galium</i> (11), <i>Euphorbia</i> (8); <i>Bromus</i> , <i>Geranium</i> , <i>Vicia</i> , <i>Veronica</i> , <i>Quercus</i> (7)
Orhaneli İlçesinin Vasküler Bitkileri (Bursa)	713	Asteraceae (83), Fabaceae (64), Poaceae (50)	<i>Trifolium</i> (18), <i>Alyssum</i> , <i>Galium</i> , <i>Verbascum</i> (12), <i>Vicia</i> , <i>Hypericum</i> (11),
Büyükorhan ve Harmancık İlçelerinin Florası (Bursa)	634	Asteraceae (84), Fabaceae (67), Lamiaceae (46)	<i>Trifolium</i> (20), <i>Hypericum</i> , <i>Veronica</i> , <i>Verbascum</i> (10), <i>Vicia</i> , <i>Galium</i> (9)
Katırlı Dağı (Bursa)	635	Asteraceae (127), Fabaceae (105), Lamiaceae (37)	<i>Trifolium</i> (29), <i>Vicia</i> (19), <i>Anthemis</i> (14)
Uludağ Florası (Bursa)	1308	Asteraceae (173), Fabaceae (94), Poaceae (79)	<i>Trifolium</i> (25), <i>Veronica</i> (19), <i>Verbascum</i> (18)
Gölcük florası (Dursunbey,Balıkesir)	521	Fabaceae (64), Asteraceae (56), Lamiaceae (35)	<i>Trifolium</i> (21), <i>Vicia</i> (9), <i>Silene</i> , <i>Geranium</i> , <i>Centaurea</i> (8)
Murat Dağı florası (Kütahya-Uşak)	890	Asteraceae (113), Fabaceae (65), Brassicaceae (60)	<i>Centaurea</i> (18), <i>Silene</i> (15), <i>Ranunculus</i> , <i>Veronica</i> (14)

Sonuç olarak, bu çalışma ile Bursa ili Mustafakemalpaşa ilçesinde 649 vasküler bitki taksonunun yayılış gösterdiği saptanmış olup çalışmamızın Bursa İlının florasının

tamamlanmasına ve ileride yörede yetişen bitkiler üzerinde araştırmalar yapacak bilim insanlarının çalışmalarına önemli katkılar sağlayacağı kanaatindeyiz.

Teşekkür

Çalışmamızı FHIZ-2021-623 nolu proje kapsamında maddi olarak destekleyen Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı'na ve arazi çalışmalarımızda destekleri için babam Ziya Bağcıvan'a teşekkür ederiz.

KAYNAKÇA

- Avcı M 2005. Çeşitlilik ve Endemizm Açısından Türkiye'nin Bitki Örtüsü. *Coğrafya Derg* 13: 27–55.
- Bağcıvan G., Daşkın R., 2019. Flora of Büyükorhan and Harmancık Districts (Bursa/Turkey). *Biological Diversity and Conservation*, 12/2 (2019) 126-140.
- Bağcıvan G., Daşkın R., 2020. Orhaneli İlçesinin Vasküler Bitki Çeşitliliği (Bursa, Türkiye), *KSÜ Tarım ve Doğa Derg* 23 (2): 416-434.
- Bebka 2012. Bursa Eskişehir Bilecik Kalkınma Ajansı. Mustafa Kemalpaşa İlçe Raporu.
- Çırpıcı, A. 1989. Murat Dağı (Kütahya-Uşak)'ın Florası. *DOĞA TU Botanik Dergisi*, 13 (2), 157-222.
- Davis, P. H. 1965-1985. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Volume 1-9, Edinburgh Univ. Press, Edinburgh.
- Davis, P. H., Mill, R. R., Tan, K. 1988. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Volume 10, Edinburgh Univ. Press, Edinburgh.
- Dirmenci, T. 2006. Gölcük (Dursunbey-Balıkesir) Florası Üzerine Bir Çalışma, *Ot Sistematik Botanik Dergisi*, 13(1), 97-124.
- Daşkın, R., Kaynak, G. 2010 a. Vascular flora of the Uludag Mt (Bursa, Turkey)I., *Phytologia Balcanica*, 16(3), 369-384.
- Daşkın, R., Kaynak, G. 2010 b. Vascular flora of the Uludag Mt (Bursa, Turkey)II., *Phytologia Balcanica*, 16(3), 385-411.
- Ekim, T., Koyuncu, M., Vural, M., Duman, H., Aytaç, Z., Adıgüzel, N. 2000. *Türkiye Bitkileri Kırmızı Kitabı (Eğreltiler ve Tohumlu Bitkiler)*, Türkiye Doğa Koruma Birliği, Van Yüzüncü Yıl Univ., Barışcan Ofset, Ankara.

- Erdoğan, E., Kaynak, G., Daşkın, R., Yılmaz, Ö. 2011. The Vascular Flora of Katırlı Mountain (Bursa, Turkey). Biological Diversity and Conservation 4(1):148–170.
- Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M., Babaç, M.T. 2012. Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler), Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayınları Flora Dizisi 1, İstanbul, 1290 s.
- Kaynak, G., Daşkın, R., Yılmaz, Ö. 2008. Bursa Bitkileri, Genişletilmiş II. Baskı. Uludağ Üniversitesi Rektörlüğü Yayınları, s. 865, ISBN 978-975-6149-35-5.
- Malyer, H., Daşkın, R., Bağcıvan, G. 2016. Sadağı Kanyonu Tabiat Parkı Biyolojik Çeşitlilik Kitabı, Flora ve Vejetasyon, Orman ve Su İşleri Bakanlığı, II. Bölge Müdürlüğü Bursa Şube Müdürlüğü, Seçil Ofset, Bursa, s. 31-201, ISBN: 978-605-4610-94-5.
- Seçmen, Ö., Leblebici, E. 2008. Türkiye Sulak Alan Bitkileri ve Bitki Örtüsü. Ege Üniversitesi Yayınları, Fen Fakültesi, Yayın No: 158 (2.Baskı), İzmir

AKADEMİK PERSPEKTİFTEN BİYOLOJİ

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com