

VETERİNER HEKİMLİK

ALANINDA ARAŞTIRMALAR VE DEĞERLENDİRMELER



EDİTÖR

Prof. Dr. Kezban ŞAHNA

ARALIK 2025

VETERİNER HEKİMLİK

gece
kitaplığı

İmtiyaz Sahibi / Yaşar Hız
Yayına Hazırlayan / Gece Kitaplığı

Birinci Basım / Aralık 2025 - Ankara
ISBN / 978-625-8570-07-6

© copyright

Bu kitabın tüm yayın hakları Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı

Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak
Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA
0312 384 80 40
www.gecekitapligi.com / gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt

Bizim Büro
Sertifika No: 42488

**VETERİNER HEKİMLİK
ALANINDA ARAŞTIRMALAR VE
DEĞERLENDİRMELER**

ARALIK 2025

EDİTÖR

Prof. Dr. Kezban ŞAHNA

gece
kitaplığı

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

FARKLI TÜRLERİN SÜT MİNERAL İÇERİĞİ VE BU MİNERALLERİN FONKSİYONLARI

Serap KILIÇ ALTUN, Nilgün PAKSOY 7

BÖLÜM 2

AT HEKİMLİĞİNDE İLETİŞİM

Emine Merve DANIŞ, Aşkın YAŞAR 33

BÖLÜM 3

PIROPTOZİS: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR, İNFLAMATUAR YANIT VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Elif Nur TAŞ KEPENEK, Sema USLU 45

BÖLÜM 4

REKOMBİNANT VİRAL PROTEİN EKSPRESYONUNDA KULLANILAN SİSTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI: BAKTERİYEL, MEMELİ, BÖCEK VE MAYA YAKLAŞIMLARI

Remziye ÖZBEK 61

BÖLÜM 5

RETİNANIN HİSTOLOJİK ORGANİZASYONU VE EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Semin GEDİKLİ 71

BÖLÜM 1

FARKLI TÜRLERİN SÜT MİNERAL İÇERİĞİ VE BU MİNERALLERİN FONKSİYONLARI

Serap KILIÇ ALTUN¹, Nilgün PAKSOY²

¹ Prof. Dr. Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye skilicaltun@harran.edu.tr, ORCID NO: 0000-0002-4203-2508

² Doç. Dr. Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye nilgunpaksoy@harran.edu.tr, ORCID NO: 0000-0001-6231-5524

1. Giriş

Süt, memeli beslenmesinde yaşamın ilk günlerinden itibaren temel bir gıda maddesi olarak yer alan, protein, yağ, karbonhidrat gibi makro besin öğelerinin yanı sıra zengin makromineral ve esansiyel mikroelement içeriğiyle önemli bir hayvansal gıdadır. Özellikle büyüme ve gelişme dönemindeki yenidoğanlar, çocuklar, gebe ve emziren anneler ile yaşlı bireyler için süt ve süt ürünleri, vazgeçilmez bir mineral kaynağıdır (Chandan, 2015). Kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, magnezyum gibi makro mineraller ile çinko, demir, bakır, selenyum ve iyot gibi mikro mineraller, sütün besleyici değerini artırır ve günlük mineral gereksinimlerinin karşılanmasında kritik bir rol oynar (Gaucheron, 2011). Bu mineraller, kemik ve diş mineralizasyonundan enerji metabolizmasına, bağışıklık sisteminin desteklenmesinden kardiyovasküler sistem ve tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesine kadar pek çok biyolojik işleve sahiptirler (Institute of Medicine, 2011). Sütteki minerallerin biyoyararlanımı, bitkisel kaynaklara kıyasla genellikle daha yüksektir; bu, sütün bileşimindeki laktoz, kazein kaynaklı fosfopeptidler (CPP) ve düşük fitat/oksalat içeriği gibi faktörlerden kaynaklanır ki bu bileşenler mineral emilimini kolaylaştırır (Guéguen & Pointillart, 2000).

Farklı hayvan türlerinin (inek, keçi, koyun, manda, deve, vb.) sütleri, mineral kompozisyonları ve biyoyararlanımları açısından önemli farklılıklar gösterir. İnek sütü küresel olarak en yaygın tüketilen süt türü olmasına rağmen, keçi sütü sindirilebilirlik ve düşük alerjenite açısından avantaj sunarken, koyun ve manda sütü daha yoğun yağ ve mineral profilleriyle dikkat çeker (Park, 2007; Ahmad ve ark., 2013). Sütteki mineral içeriği, hayvanın türü, beslenme şekli, çevresel koşullar, laktasyon dönemi ve süt işleme yöntemleri gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak değişiklik gösterir. Örneğin, hayvanın rasyonu sütteki iyot ve selenyum gibi eser elementlerin konsantrasyonunu doğrudan etkilerken (Moschini ve ark., 2010), pastörizasyon veya ultra-yüksek sıcaklık (UHT) işlemleri gibi yöntemler mineral biyoyararlanımını etkileyebilir (Chen ve ark., 2025). Ayrıca, bireysel faktörler (örneğin, bağırsak mikrobiyomu, yaş, vitamin D düzeyi) mineral emiliminde önemli rol oynar (Lönnerdal, 2014).

Sütteki minerallerin insan sağlığı üzerindeki etkileri, hem eksiklik hem de fazla alım durumlarında ortaya çıkabilecek sağlık sorunları nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir. Kalsiyum ve fosfor eksikliği raşitizm, osteomalazi veya osteoporoz gibi kemik hastalıklarına yol açabilirken (Kiani ve ark., 2022), çinko ve selenyum eksikliği bağışıklık sistemini zayıflatır (Rayman, 2012). Buna karşılık, aşırı sodyum alımı hipertansiyon riskini artırabilir (Filippini ve ark., 2022), demir ise sütte düşük biyoyararlanımı nedeniyle bebeklerde takviye gerektirebilir (Ziegler, 2011). Bu kitap bölümünde, farklı hayvan türlerinin sütlerinde bulunan temel minerallerin konsantrasyonları, fonksiyonları ve biyoyararlanımları sistematik bir şekilde ele alınmıştır.

2. Makromineraler

Süt, makromineraler açısından zengin bir hayvansal gıdadır. Bu elementler, organizmada yapısal ve işlevsel pek çok rol üstlenirler. En çok bulunan makroelementler arasında kalsiyum (Ca), fosfor (P), potasyum (K), sodyum (Na) ve magnezyum (Mg) yer almaktadır (Voronina ve ark., 2022).

2.1. Kalsiyum

Kalsiyum, sütte en çok bulunan makromineral olup özellikle kemik ve diş sağlığı açısından kritik role sahiptir. Ortalama olarak inek sütünün 100 mL'sinde yaklaşık 120 mg kalsiyum bulunur (Gaucheron, 2011). Koyun sütünde bu değer 110–242 mg/100 mL, keçi sütünde 68–198 mg/100 mL, eşek sütünde ise 28–115 mg/100 mL arasında değişir (Claeys ve ark., 2014; Paksoy ve ark., 2018). Anne sütünde kalsiyum içeriği 25–35 mg/100 mL ile daha düşüktür, ancak bebeklerin düşük hacimli alımı ve yüksek emilim oranı ile gereksinimleri karşıladığı düşünülür (Ballard & Morrow, 2013).

Kalsiyumun süt içerisindeki biyoyararlanımı yüksektir çünkü laktoz, bağırsak lümeninde kalsiyumun çözünürlüğünü artırarak emilimi teşvik eder (Theobald, 2005). Ayrıca süt, kalsiyumu fosforla birlikte uygun oranda içerdiğinden, kemik mineralizasyonu için ideal bir kaynaktır (Ilesanmi-Oyelere & Kruger, 2020). Sütteki kazein kaynaklı fosfopeptidler (CPP), bağırsakta kalsiyumun çözünürlüğünü koruyarak paratiroid hormon aracılığıyla rezorpsiyonu azaltıp emilimi %10–15 artırabilir (FitzGerald, 1998). Vitamin D ile birlikte alındığında, süt kalsiyumunun emilim oranı %30–40'a ulaşabilir; bu oran, bitkisel kaynaklardaki kalsiyuma kıyasla belirgin üstünlük sağlar (Weaver ve ark., 1999).

Sütte kalsiyum başlıca kazein misellerine (%70–80) bağlı, kolloidal kalsiyum fosfat (CCP) formunda ve iyonize veya serum proteinlerine bağlı olarak bulunur (Barone ve ark., 2021). Bu dağılım, bağırsak pH'sında çözünürlüğü koruyarak emilimi kolaylaştırır. Fermente süt ürünleri (yoğurt, kefir), laktik asit üretimiyle bağırsak pH'sını düşürerek kalsiyum emilimini artırabilir (Rizzoli & Biver, 2018). Pastörizasyon ve UHT işlem, kalsiyum biyoyararlanımını minimal etkiler; ancak ultra filtrasyon gibi yoğun işlemler CCP yapısını bozarak emilimi azaltabilir (Verruck ve ark., 2019). Hipertansiyon kontrolünde, süt kalsiyumu DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diyetinin temel bileşeni olarak kan basıncını 2–5 mmHg düşürdüğü ve bu etki ile kalsiyumun vasküler düz kas tonusunu düzenlediği ve sodyum atılımını artırdığı bilinmektedir (Appel ve ark., 1997). Kolorektal kanser riskinin azaltılmasında, kalsiyum bağırsak lümeninde safra asitleri ve yağ asitlerini bağlayarak epitel hücre proliferasyonunu baskılayarak günlük 1200 mg kalsiyum alımının hastalığın riskini %20–30 azaltabilir (Baron ve ark., 1999). Ayrıca, süt kalsiyumu obezite ve tip 2 diyabet riskini azaltmada rol oynadığı, intraselüler kalsiyum homeostazını düzenleyerek adiposit farklılaşmasını inhibe ettiği rapor edilmiştir (Zemel, 2004). Kalsiyum eksikliği, çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde osteomalazi ve yaşlılarda osteoporoz riskini artırır (Nordin, 1960). Gebelerde yetersiz alım, preeklampsi riskini %30–50 artırabilir (Hofmeyr ve ark., 2018). Yaşlılarda ise süt kaynaklı kalsiyum kemik mineral yoğunluğunu koruyarak kırık riskini %15–25 azaltabilir (Ratajczak ve ark., 2021). Ancak, yüksek kalsiyum alımı (>2000 mg/gün) böbrek taşı oluşum riskini artırabilir; süt kaynaklı alım bu riski minimal tutar çünkü sitrat ve magnezyum ile dengelenir (Ferraro ve ark., 2020).

Farklı süt türleri arasında kalsiyum biyoyararlanımını değerlendiren araştırmalar sınırlıdır. Koyun sütü, yüksek kalsiyum içeriği ve yoğun CCP yapısıyla kemik sağlığı için avantajlı olabilir; keçi sütü, daha küçük misel boyutu nedeniyle sindirimi kolaylaştırır (Park ve ark., 2007). Eşek sütü, düşük kalsiyum içeriğine rağmen bebek beslenmesinde anne sütüne alternatif olarak kullanılabilir (Malacarne ve ark., 2019).

Sonuç olarak, süt ve süt ürünleri, kalsiyumun biyoyararlanımı yüksek, dengeli ve fonksiyonel bir kalsiyum kaynağı olarak kemik sağlığından kardiyovasküler sisteme kadar pek çok metabolik fonksiyonda gerekli bir elementtir.

2.2. Fosfor

Fosfor, kalsiyumla birlikte kemik ve diş matrisinin %80–85’ini oluşturan hidroksiapatit kristallerinin temel bileşeni olup, enerji metabolizması, hücre sinyalizasyonu (fosforilasyon), nükleik asit sentezi, hücre membran fosfolipidleri ve asit-baz tampon sisteminde kritik rol oynar (Singh, (2019). İnek sütünde fosfor içeriği 670–2000 mg/L, koyun sütünde 950–1900 mg/L, keçi sütünde 800–1150 mg/L, eşek sütünde 350–670 mg/L arasındadır (Dinç ve ark., 2019; Paksoy ve ark., 2018). Anne sütünde fosfor ortalama 156 mg/L olup, bu miktar yenidoğan böbreklerinin düşük fosfat yükünü tolere etmesi için uygundur (Kılıç Altun ve ark., 2018).

Sütteki fosforun biyoyararlanımı %70–90 arasındadır; kazein fosfopeptidler (CPP) bağırsak lümeninde fosfat çözünürlüğünü artırır ve emilimi teşvik eder (Nnakwe, 1984). Fermente süt ürünleri, fitaz aktivitesi ve düşük pH ile fosfor emilimini artırabilir. Fosfor, sütte kazein misellerine bağlı kolloidal kalsiyum fosfat, iyonize ve organik esterlere (fosfolipid, nükleotid) bağlı formda bulunur; bu çoklu form bağırsak emilimini optimize eder (Soares, 1995). Pastörizasyon ve UHT işlem biyoyararlanımı etkilemez; ancak ultra filtrasyon CCP kaybına neden olabilir (Bouhallab & Bouglé, 2004).

Fosfor eksikliği (hipofosfatemi) nadirdir; prematüre bebeklerde, alkolizmde veya hiperparatiroidizmde görülür ve kas zayıflığı, hemolitik anemi, raşitizm/osteomalazi ile sonuçlanır (Gaasbeek & Meinders2005). Aşırı fosfor alımı, özellikle işlenmiş gıdalardaki inorganik fosfat katkılarıyla (E338–E343), paratiroid hormon baskılanması, vasküler kalsifikasyon ve böbrek hasarına yol açar; Ca: P oranı <1:2 olduğunda kemik rezorpsiyonu artar (Calvo & Uribarri 2013). Süt kaynaklı organik fosfor bu riski minimal tutar.

Sonuç olarak, süt ve süt ürünleri, yüksek biyoyararlanımlı fosfor kaynağı olarak kemik mineralizasyonu, enerji metabolizması ve hücre fonksiyonlarda kritik destek sağlar; ancak aşırı işlenmiş gıda alımıyla birlikte hiperfosfatemi riski göz ardı edilmemelidir.

2.3. Potasyum

Potasyum, hücre içi sıvı dengesinin korunmasında, sinir iletimi, kas kasılmasında ve asit-baz homeostazında kritik rol oynar (Kinabo & Salaam, 2015). Ayrıca, vasküler endotel fonksiyonunu düzenleyerek kan basıncını düşürür ve kardiyovasküler olay riskini azaltır (Aburto ve ark., 2013). Süt, 1200–1700 mg/L potasyum içerir; bu değer inek sütünde ortalama 1500 mg/L, koyun sütünde 950–1600 mg/L, keçi sütünde 1400–2400 mg/L ve eşek sütünde 250–750 mg/L arasındadır (Claeys ve ark., 2014; Dinç ve ark., 2019). Anne sütünde potasyum içeriği ortalama 488 mg/L ile daha düşüktür, ancak bebeklerin düşük sıvı alımı ve yüksek emilim oranı ile gereksinimleri karşılar (Kılıç Altun ve ark., 2018). Sütteki potasyumun biyoyararlanımı bitkisel kaynaklardaki potasyuma kıyasla belirgin üstünlük sağlar çünkü sütte potasyum iyonize formda ve fitat, oksalat gibi emilim inhibitörlerinden arındırılmıştır (Stone ve ark., 2016). Sodyum/potasyum oranı sütte 1:3–1:4 civarındadır; bu düşük oran, DASH diyetinin temel prensibi olarak hipertansiyonu önlemede etkilidir (Appel ve ark., 1997). Günlük 3500–4700 mg potasyum alımı, süt gibi yüksek potasyumlu gıdalarla sağlandığında, sistolik kan basıncını 3–5 mmHg, diyastolik basıncı 2–3 mmHg düşürebilir (Stone, 2019). Yeterli potasyum alımı, yaşa bağlı kemik kaybını azaltır; idrarla kalsiyum atımını baskılayarak kemik mineral yoğunluğunu korur ve osteoporoz riskini %10–20 düşürür (Weaver, 2013). Ayrıca, potasyum sitrat formu (sütteki organik anyonlarla benzer form) böbrek taşı oluşumunu önler; idrar pH’sını yükselterek kalsiyum oksalat kristalizasyonunu inhibe eder ve taş oluşum riskini azaltabilir (Abate ve ark., 2024). Sütteki potasyum, fermente ürünlerde korunur; laktik asit

bakterileri potasyum iyonlarını serbest bırakarak biyoyararlanımı artırabilir (Nosratpour & Jafari, 2018).

Potasyum eksikliği kas zayıflığı, aritmi ve konstipasyona yol açar; kronik düşük alım ise hipertansiyon, inme ve böbrek hasarıyla ilişkilidir (Pohl ve ark., 2013). Sonuç olarak, süt ve süt ürünleri, yüksek biyoyararlanımlı potasyum kaynağı olarak hipertansiyondan kemik sağlığına kadar geniş koruyucu etkiler sunar.

2.4. Sodyum

Sodyum, hücre dışı sıvılarda bulunan temel bir elektrolittir. Metabolizmada sinir uyarılarının iletilmesi, kas kontraksiyonu, sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesi ve asit-baz homeostazının korunmasında görev alır (Bernal ve ark., 2023). Hücre membran potansiyelinin sürdürülmesinde Na^+/K^+ -ATPaz pompası aracılığıyla potasyumla birlikte çalışır; bu denge bozulduğunda aritmi, nöbet ve bilinç kaybı gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (Suhail, 2010). Aşırı sodyum alımı, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Günlük 5–6 g tuz alımı, sistolik kan basıncını 4–5 mmHg yükseltebilir; bu artış, inme riskini %24, koroner kalp hastalığı riskini %18 artırır (He & MacGregor, 2009). Ayrıca kronik yüksek sodyum, böbrek taşı oluşumu, gastrik kanser ve osteoporoz riskini artırır; idrarla kalsiyum atımını artırarak kemik rezorpsiyonunu tetikler (He & MacGregor, 2010). Süt, doğal olarak düşük sodyum içerir: inek sütünde 320–1400 mg/L (ortalama 700 mg/L), koyun sütünde 220–750 mg/L, keçi sütünde 200–1000 mg/L, eşek sütünde ise 100–270 mg/L arasındadır (Claeys ve ark., 2014; Paksoy ve ark., 2018; Dinç ve ark., 2019). Anne sütünde sodyum içeriği ortalama 330 mg/L ile çok düşüktür; bu, yenidoğanların düşük sodyum gereksinimi ve böbrek fonksiyonlarıyla uyumludur (Kılıç Altun ve ark., 2018). Sütteki sodyum/potasyum oranı genellikle 1:3–1:4 civarındadır; bu düşük oran, kan basıncını düşürücü etki sağlar ve DASH diyetinin temel prensibini destekler (Appel ve ark., 1997). Ancak işlenmiş süt ürünlerinde sodyum içeriği tuz eklenmesi nedeniyle dramatik bir şekilde artar: olgunlaştırılmış peynirlerde 500–1800 mg/100 g, işlenmiş peynirlerde 1000–3000 mg/100 g'a ulaşabilir (Johnson ve ark., 2009). Tuz, peynir olgunlaşmasında mikrobiyal kontrol, doku oluşumu ve lezzet için eklenir; bu da günlük sodyum alımının büyük kısmının peynirden karşılanabilir olması demektir. Sodyum eksikliği (hiponatremi) nadirdir; aşırı terleme, diyare veya düşük alım durumlarında görülür ve baş ağrısı, konfüzyon, koma ile sonuçlanabilir (Adrogué ve ark., 2022). Süt, doğal düşük sodyumlu yapısıyla hipertansiyon yönetiminde avantajlı iken yoğurt veya kefir gibi fermente ürünlerde sodyum içeriği süte benzer kalır, ancak tuzlu peynir türleri dikkatli tüketilmelidir. Farklı süt türleri arasında doğal sodyum içeriği açısından klinik olarak anlamlı fark yoktur. Eşek sütü, en düşük sodyum içeriğiyle bebek beslenmesi ve sodyum kısıtlaması gereken bireyler için idealdir; koyun sütü ise hafif yüksek sodyum içeriğiyle dikkat gerektirir (Paksoy ve ark., 2018). Sonuç olarak, doğal süt ve tuzsuz fermente süt ürünleri, düşük sodyumlu diyetlerde güvenilir bir mineral kaynağıdır; ancak tuzla işlenmiş süt ürünleri, hipertansiyon riskini artıran önemli bir sodyum kaynağıdır.

2.5. Magnezyum

Magnezyum, vücutta en çok bulunan dördüncü katyon olup 300'den fazla enzimin kofaktörü olarak görev yapar; protein sentezi, hücresel enerji üretimi (ATP metabolizması), DNA ve RNA sentezi, mitokondriyal membran stabilizasyonu, sinir iletimi, nöromusküler iletim, kas kasılması, vazomotor tonus, kan basıncı, glikoz ve insülin metabolizması ile kemik mineralizasyonunda kritik rol oynar (de Baaij ve ark., 2013). Ayrıca, antioksidan savunma sisteminde glutatyon sentezini destekler ve inflamasyon belirteçlerini azaltır (Nielsen, 2010).

Magnezyum eksikliği (hipomagnezemi), baş ağrısı, migren, Alzheimer hastalığı, inme, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, osteoporoz ve anksiyete ile ilişkilendirilmiştir (Volpe, 2013; Rosanoff ve ark., 2012). Düşük magnezyum alımı, insülin direncini artırarak tip 2 diyabet riskini yükselttiği rapor edilmiştir (Larsson & Wolk, 2007; Dong ve ark., 2011). Hipomagnezemi, kas krampları, yorgunluk, kardiyak aritmiler, konstipasyon ve nöromusküler irritabiliteye yol açar (Swaminathan, 2003; Rude, 2010).

Süt, ortalama 100–130 mg/L magnezyum içerir. Türlerin sütlerine baktığımızda inek sütünde 30–130 mg/L, koyun sütünde 160–250 mg/L, keçi sütünde 80–360 mg/L, eşek sütünde 20–80 mg/L magnezyum olduğu bilinmektedir (Claeys ve ark., 2014; Paksoy ve ark., 2018; Dinç ve ark., 2019). Anne sütünde magnezyum 25–35 mg/L ile düşüktür, ancak emilim oranı %70–80 ile yüksektir (Ballard & Morrow, 2013; Dorea, 2000).

Süt ve süt ürünleri zaten diyetle alınan magnezyumun ana kaynaklarından biridir. (Oh & Deeth 2017). Fermente süt ürünleri, laktik asit üretimiyle bağırsak pH'sını düşürerek magnezyum emilimini artırabilir (Adolfsson ve ark., 2004). Magnezyum, süte iyonize formda, kazein misellerine bağlı ve serum proteinlerine bağlı formda bulunur; bu dağılım bağırsak emilimini kolaylaştırır (Cashman, 2011). Sonuç olarak, süt ve süt ürünleri, biyoyararlanımı yüksek magnezyum kaynağı olarak kardiyovasküler, metabolik ve nöromusküler sağlıkta destekleyici rol oynar; ancak günlük gereksinimi tam karşılamak için fındık, tam tahıl ve yeşil yapraklı sebzelerle desteklenmelidir (Özata, 2022).

Süt içerisindeki elementlerin emilimi, sadece içeriklerine değil, aynı zamanda bunların biyoerişilebilirliğine bağlıdır. Laktoz, bazı minerallerin emilimini artırırken, fitat, oksalat gibi bileşiklerin bulunmadığı süt, mineral emilimi açısından avantaj sağlar. Ayrıca süt ürünlerinin fermentasyonu (yoğurt, kefir gibi) minerallerin çözünürlüğünü artırabilir.

3. Eser Elementler

Süt, makro-minerallerin yanı sıra düşük miktarlarda fakat hayati işlevleri olan eser elementleri de içerir. Bu elementlerin genellikle günlük gereksinim duyulan miktarlarının çok küçük olmasına rağmen, vücutta önemli biyokimyasal ve fizyolojik süreçlerde rol oynarlar. Süt içerisinde en sık karşılaşılan eser elementler şunlardır: çinko (Zn), demir (Fe), bakır (Cu), manganez (Mn), iyot (I), selenyum (Se) ve bazı durumlarda molibden (Mo) ve krom (Cr).

3.1. Çinko

Çinko, bağışıklık sistemi, hücre bölünmesi, yara iyileşmesi ve antioksidan savunma sisteminde kritik rol oynayan temel bir eser elementtir (Patil ve ark. 2023). Bağışıklık sisteminde, T-hücre farklılaşması ve makrofaj aktivitesini desteklerken, hücre bölünmesinde DNA sentezi ve protein sentezi için gerekli enzimlerin kofaktörü olarak görev yapar (Prasad, 2013). Ayrıca, çinko, süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin yapısında yer alarak oksidatif stresi azaltır ve doku onarımını hızlandırır (Powell, 2000). Süt, çinko açısından önemli bir besin kaynağı olup, biyoyararlanımı bitkisel kaynaklara kıyasla yüksektir; bu, sütteki çinkonun kazein ve serum proteinlerine bağlı formda bulunmasından kaynaklanır (Pabon & Lönnerdal, 2000). İnek sütünde çinko miktarı ortalama 380 µg/100 mL arasında değişirken, koyun sütünde bu oran biraz daha yüksektir (500 µg/100 mL); keçi ve eşek sütlerinde ise inek sütüne benzer çinko içeriği gözlenir (Dinc ve ark., 2019); Paksoy ve ark., 2018)

Sütteki inkonun biyoyararlanımı %20-40 arasında olup, bitkisel kaynaklardaki (örneğin, tahıllar, %10-20) inkoya kıyasla daha yüksektir; bu, sütteki laktoz ve kazein fosfopeptidlerin fitat gibi emilim inhibitörlerinden koruması ve bağırsakta çinko özünrlüğünü artırmasından kaynaklanır (Pabon & Lönnerdal, 2000). Çinko, süte başlıca kazein misellerine ve serum proteinlerine bağlı bulunur; bu bağlanma, bağırsak ortamında çinkonun özünrlüğünü koruyarak emilimini kolaylaştırır (Singh ve ark., 1989). Sütün inko düzeyini etkileyen faktörler arasında hayvanın rasyonu da önemlidir; çinko takviyeli yemle beslenen hayvanların sütünde çinko içeriği artabilir (Ianni ve ark., 2019). Süt işleme yöntemleri (pastörizasyon, UHT) inko biyoyararlanımını minimal etkiler; ancak, aşırı ısı işlem kazein yapısını değiştirerek emilimi azaltabilir (Talsma ve ark., 2017). Bireysel faktörler, örneğin bağırsak mikrobiyomu ve yaş, çinko emilimini etkiler; çocuklarda ve bebeklerde emilim oranı yetişkinlere kıyasla daha yüksektir (Chen ve ark., 2022). Anne sütündeki çinko biyoyararlanımı inek sütüne göre daha yüksektir, çünkü anne sütünde düşük moleküler ağırlıklı çinko bağlayıcı ligandlar bulunur (Blakeborough, 1983).

Çinko eksikliği, bağışıklık sisteminin zayıflamasına, büyüme geriliğine, yara iyileşmesinde gecikmelere ve deri lezyonlarına yol açabilir (Prasad, 2013). Çocuklarda ve gebelerde çinko eksikliği, enfeksiyonlara yatkınlığı artırırken, yaşlılarda bilişsel fonksiyonları olumsuz etkileyebilir (Somagond, 2022). Süt, inko gereksiniminin karşılanmasında önemli bir kaynak olsa da, günlük ihtiyacın tamamını karşılamak için genellikle diğer çinko açısından zengin gıdalarla (örneğin kırmızı et) desteklenmesi gerekir. Fazla inko alımı nadirdir, ancak yüksek dozlarda bakır emilimini inhibe ederek toksisiteye yol açabilir (Fosmire, 1990). Koyun sütünün daha yüksek çinko içeriği, yoğun besin matrisinden kaynaklanırken, keçi ve eşek sütü, sindirilebilirlik avantajlarıyla çinko emiliminde hafif üstünlük sağlayabilir (Paksoy ve ark., 2018; Hadjipanayiotou, 1995). Ancak, bu süt türlerinin biyoyararlanım oranları inek sütüne yakındır ve klinik olarak anlamlı farklar oluşturmaz. Bebek beslenmesinde, anne sütü veya çinko fortifikasyonlu formüller tercih edilir, çünkü inek sütü bazlı diyetler çinko eksikliği riskini artırabilir (Johnson & Evans, 1978).

3.2. Demir

Demir, oksijen taşıyan hemoglobinin ve miyoglobinin temel bir bileşenidir ve enerji metabolizmasında kritik bir rol oynayan enzimlerin (örneğin, sitokromlar) yapısında yer alır (Gupta, 2014). Vücutta oksijen taşınımı, hücre solunumu ve DNA sentezi gibi temel fizyolojik süreçler için vazgeçilmez olan demir, süte düşük miktarlarda bulunur ve biyoyararlanımı sınırlıdır (Abbaspour ve ark., 2014). İnek sütünün demir içeriği ortalama 1.45 mg/kg düzeyindedir; keçi, deve ve manda sütlerinde de benzer şekilde düşük konsantrasyonlar gözlenir (Chen ve ark., 2020). Bu düşük içerik, sütteki demirin biyoyararlanımını daha da kritik hale getirir, çünkü süt matrisinde demir emilimini artıran askorbik asit gibi bileşenler az miktarda bulunur veya tamamen eksiktir (Lynch & Stoltzfus, 2003). Ayrıca, sütteki laktoferrin, demiri bağlayarak bağırsaklardan emilimini azaltabilir, bu da biyoyararlanımı daha da düşürür (%5-10) (Ziegler, 2011). Sütteki demirin düşük biyoyararlanımı, özellikle sadece süte dayalı beslenen bebeklerde demir eksikliği anemisi riskini artırır. Bebekler, yaşamın ilk altı ayında anne sütü veya formül sütle beslenirken, demir gereksinimlerinin karşılanması için ek kaynaklara ihtiyaç duyar (Kalhoff & Kersting, 2017). Anne sütünün demir içeriği inek sütüne kıyasla daha düşük (0.3-1.0 mg/L) olmasına rağmen, biyoyararlanımı daha yüksektir, çünkü anne sütündeki laktoferrin ve diğer biyoaktif bileşenler demir emilimini destekler (Brock, 1980). Ancak, inek sütü veya diğer hayvan sütleriyle beslenen bebeklerde, düşük demir içeriği ve biyoyararlanımı nedeniyle demir takviyesi önerilir (Lynch & Stoltzfus, 2003). Bu durum, özellikle 6-12 ay arasındaki bebeklerde, büyüme ve nörolojik gelişim için yeterli demir alımının

sağlanması açısından kritik öneme sahiptir. Demir eksikliği, bilişsel gelişimde gecikmelere, bağışıklık sisteminde zayıflamaya ve anemi kaynaklı yorgunluğa yol açabilir (Beard & Connor, 2003). Demir emilimini etkileyen faktörler arasında sütteki kalsiyum ve kazein fosfopeptidler (CPP) de yer alır. Kalsiyum, demir ile rekabet ederek emilimini azaltabilir (Hallberg ve ark., 1992). Buna karşılık, CPP'lerin demir emilimini artırabileceği bazı çalışmalarda gösterilmişse de, sütteki yüksek kalsiyum içeriği bu etkiyi gölgeleyebilir (Guéguen & Pointillart, 2000). Süt ürünlerinin fermentasyonu, demir emilimini artırabilir, çünkü laktik asit bağırsak pH'sini düşürerek demirin çözünürlüğünü artırır (Drago & Valencia, 2002). Ayrıca, sütle birlikte C vitamini açısından zengin gıdaların (örneğin, turuncgiller) tüketilmesi, demir emilimini %2-3 kat artırabilir (Lynch & Stoltzfus, 2003). Yetişkinlerde süt, demir açısından birincil kaynak olmasa da, dengeli bir diyetin parçası olarak tüketildiğinde genel mineral dengesine katkıda bulunur. Sütteki demirin sağlık üzerindeki etkileri, özellikle eksiklik durumunda belirgindir. Demir eksikliği anemisi, dünya genelinde yaygın bir beslenme sorunudur ve özellikle bebekler, çocuklar ve gebe kadınlar gibi risk gruplarında ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir (Leung ve ark., 2024).

3.3. Bakır

Bakır, demir metabolizması, bağ dokusu sentezi ve sinir sisteminin sağlıklı işleyişinde kritik rol oynayan temel bir eser elementtir. Demir metabolizmasında, seruloplazmin gibi proteinlerin demirin oksidasyonunu ve hemoglobin sentezini desteklediği bilinmektedir (Tapiero ve ark., 2003). Bağ dokusu sentezinde, lizil oksidaz enzimi aracılığıyla kollajen ve elastin çapraz bağlarının oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca, bakır, süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin kofaktörü olarak oksidatif stresi azaltır ve sinir sisteminde miyelin kılıfının korunmasında rol oynar (Solomons, 1985). Süt, bakır açısından mütevazı bir kaynak olmasına rağmen, biyoyararlanımı süt matrisindeki protein bağları nedeniyle orta düzeydedir. İnek ve koyun sütünde bakır miktarı genellikle 12-13 µg/100 mL arasındayken, keçi sütü daha yüksek bakır içeriğiyle dikkat çeker (0.21 mg/L) (Paksoy ve ark., 2018; Dinç ve ark., 2019). Eşek sütü, bakır içeriği açısından inek ve koyun sütüne benzer değerler sunar, ancak keçi sütü, mineral profilindeki bu üstünlüğüyle öne çıkar (Paksoy ve ark., 2018). Manda sütünde bakır içeriği üzerine sınırlı veri bulunmakla birlikte, genellikle inek sütüne yakın değerler rapor edilmiştir (Ahmad ve ark., 2013).

İnsanların gastrointestinal sistemi oral yolla alınan bakırın %30-40'ının absorbe etmektedir (Wapnir, 1998). Sütteki laktoz ve kazein fosfopeptidlerin fitat gibi emilim inhibitörlerinden koruması sayesinde bakırın biyoyararlanımı gerçekleşir (Bouhallab & Bouglé, 2004). Ancak, sütteki yüksek çinko veya kalsiyum içeriği, bakır emilimini rekabetçi bir şekilde azaltabilir (Hallberg ve ark., 1992). Fermente süt ürünleri bağırsak pH'sını düşürerek bakırın çözünürlüğünü artırabilir ve biyoyararlanımı iyileştirebilir (Drakesmith & Prentice, 2012). Anne sütünde bakır biyoyararlanımı inek sütüne göre daha yüksektir, çünkü düşük moleküler ağırlıklı bağlayıcı ligandlar emilimi kolaylaştırır (Puchkova ve ark., 2018). Bakır emilimini etkileyen faktörler arasında hayvanın rasyonu önemli bir yer tutar; bakır takviyeli yemle beslenen hayvanların sütünde bakır içeriği artabilir, ancak bu artış biyoyararlanımı anlamlı şekilde değiştirmez (de Romaña ve ark., 2011). Bireysel faktörler, örneğin bağırsak mikrobiyomu ve yaş, bakır emilimini etkiler; çocuklarda ve bebeklerde emilim oranı yetişkinlere kıyasla daha yüksektir (Wapnir, 1998). Bakırın sağlık üzerindeki etkileri, eksiklik ve fazla alım durumlarında belirginleşir. Bakır eksikliği, demir metabolizmasını bozarak anemiye, bağ dokusu bozukluklarına (örneğin, osteoporoz, damar zayıflığı) ve sinir sistemi disfonksiyonuna yol açabilir (Altarelli ve ark., 2019). Özellikle bebeklerde ve gebelerde bakır eksikliği, nörolojik gelişimi olumsuz etkileyebilir (Uriu-Adams, 2010). Süt, bakır

gereksiniminin karşılanmasında birincil kaynak olmasa da, dengeli bir diyetin parçası olarak bağışıklık ve antioksidan savunmaya katkıda bulunur. Farklı süt türleri arasında bakır içeriği açısından belirgin fark vardır diyemeyiz. Keçi sütünün daha yüksek bakır içeriği, sindirilebilirlik avantajıyla birleştiğinde hafif bir üstünlük sağlayabilir, yine koyun ve inek sütü, benzer bakır içeriği ve biyoyararlanım profiline sahiptir ancak eşek sütü ise anne sütüne benzerliğiyle bebek beslenmesinde avantaj sunabilir (Paksoy ve ark., 2018). Bebek beslenmesinde, anne sütü veya bakır fortifikasyonlu formüller tercih edilir, çünkü inek sütü bazlı diyetler bakır eksikliği riskini artırabilir (Lönnerdal, 1998).

3.4. *Manganez*

Manganez, insan vücudunda eser miktarda bulunan ancak birçok metabolik süreçte kritik öneme sahip bir mineraldir. Başlıca işlevi, antioksidan savunma sisteminin önemli bir bileşeni olan manganez süperoksit dismutaz enziminin yapısal parçası olmasıdır. Bu enzim, mitokondride üretilen süperoksit radikallerini zararsız bileşiklere dönüştürerek oksidatif stresi azaltır ve hücre bütünlüğünü korur (Azadmanesh & Borgstahl, 2018). Ayrıca manganez; karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasında görev yapan birçok enzimin kofaktörüdür. Kollajen sentezi, kemik gelişimi, sinir sistemi fonksiyonları ve enerji üretimi süreçlerinde de önemli rol oynar (Keen ve ark., 2000). Süt, temel besin maddesi olmasına rağmen manganez açısından fakir bir gıdadır. İnek sütünde manganez düzeyi genellikle 51–101 µg/L arasında değişirken (Dobrzanski ve ark., 2005), koyun ve keçi sütlerinde bu miktar sırasıyla 60 µg/kg ve 36 µg/L, anne sütünde ise 2.5 µg/L düzeyindedir (Almášiová ve ark., 2024; Zhou ve ark., 2017; Bzikowska-Jura ve ark., 2024). Bu nedenle süt, manganez gereksiniminin karşılanmasında önemli bir kaynak olarak değerlendirilmez. Sütteki manganın biyoyararlanımı düşüktür; bağırsaklardan emilim oranı genellikle %3–5 arasındadır (Davidsson ve ark., 1989). Süt bileşimindeki kalsiyum, fosfor ve demir gibi mineraller manganez ile emilim açısından rekabet ederek bu oranı azaltabilir. Buna karşın laktoz ve bazı süt proteinleri manganezin çözünürlüğünü artırarak emilimi kısmen destekler (Lönnerdal ve ark., 1985). Hayvanın rasyonu, su kaynağı ve çevresel koşullar süt manganez düzeyini etkileyebilir. Özellikle manganez bakımından zengin topraklarda otlayan hayvanların sütlerinde manganez miktarı nispeten daha yüksektir (Dobrzanski ve ark., 2005). Beslenme açısından değerlendirildiğinde, süt manganez gereksiniminin yalnızca küçük bir kısmını karşılar. Yetiřkinler için önerilen günlük manganez alımı erkeklerde 2.3 mg, kadınlarda 1.8 mg civarındadır (Mangels ve ark., 2021). Buna göre 1 litre inek sütü günlük gereksinimin yalnızca %2–4'ünü sağlar. Ancak süt, kemik sağlığını destekleyen diğer mineraller (kalsiyum ve fosfor) ve proteinlerle birlikte manganez dengesine dolaylı katkıda bulunur.

3.5. *Selenyum*

Selenyum, insan sağlığı için hayati öneme sahip bir eser elementtir ve özellikle antioksidan savunma sisteminde kritik bir rol oynar. Bu element, glutatyon peroksidaz, tiyoredoksin redüktaz ve iyototironin deiyodinaz gibi birçok selenoproteinin yapısal bileşenidir. Bu enzimler aracılığıyla selenyum, reaktif oksijen türlerinin nötralizasyonu, DNA ve hücre zarlarının korunması ile tiroid hormon metabolizmasının düzenlenmesi süreçlerinde görev alır (Genchi ve ark., 2023). Selenyumun aynı zamanda bağışıklık sistemi fonksiyonlarını desteklediği bilinmektedir. Özellikle yeterli selenyum alımı, T lenfosit aktivasyonu, antikor üretimi ve enfeksiyonlara karşı direnç açısından önem taşır. Eksiklik durumunda oksidatif stres artar, bağışıklık yanıtı zayıflar ve kalp kası (örn. Keshan hastalığı) ile tiroid dokusu başta olmak üzere çeşitli organlarda fonksiyon bozuklukları gözlenebilir (Rayman, 2012). Süt, selenyumun biyolojik olarak yararlanılabilir kaynaklarından biridir. Ortalama selenyum içeriği inek sütünde

yaklaşık 39 µg/kg (0.039 mg/kg) düzeyindedir (Sun ve ark., 2021). Ancak bu değer, hayvanın rasyonundaki selenyum miktarına ve toprak selenyum düzeyine doğrudan bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir. Toprakta selenyumun düşük olduğu bölgelerde üretilen sütlerde bu elementin miktarı da düşüktür (Surai, 2006). Sütteki selenyum hem organik (selenometiyonin, selenosistein) hem de inorganik (selenit, selenat) formlarda bulunur. Organik selenyum bileşikler, insan vücudunda daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir (Fairweather-Tait ve ark., 2011). Bu durum, sütü ve süt ürünlerini selenyumun etkin şekilde emilebildiği gıdalar arasına dahil eder. Ayrıca süt proteinleriyle oluşan kompleksler, selenyumun çözünürlüğünü ve emilimini artırır. Beslenme açısından değerlendirildiğinde, 1 L süt ortalama 13.90–21.20 µg selenyum sağlar (Saribal, 2020) ve bu miktar yetişkin bireyler için önerilen günlük maksimum alımın (300 µg) yaklaşık %20'sini karşılayabilir (EFSA, 2023). Bu nedenle süt, özellikle çocuklar ve gebeler için selenyumun önemli ama tamamlayıcı bir kaynağı olarak değerlendirilebilir.

3.6. İyot

İyot, insan sağlığı için hayati öneme sahip bir eser elementtir ve temel olarak tiroid hormonlarının (tiroksin T₄ ve triiyodotironin T₃) sentezinde rol oynar. Bu hormonlar, metabolik hızın düzenlenmesi, beyin gelişimi, enerji metabolizması ve büyüme süreçlerinin kontrolü için gereklidir (Zimmermann & Boelaert, 2015). Yetersiz iyot alımı, guatr, hipotiroidizm ve özellikle fetüs ve çocuklarda zeka geriliği gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir (Delange, 1994). Süt ve süt ürünleri, birçok ülkede iyotun başlıca diyet kaynakları arasında yer almaktadır (van der Reijden ve ark., 2017). Bu durum, hem yem katkılarıyla sağlanan iyot takviyesi hem de süt işleme ekipmanlarında kullanılan iyotlu dezenfektanların süt içeriğine katkıda bulunmasıyla ilişkilidir (Flachowsky ve ark., 2014). Sütteki iyot miktarı; hayvanın rasyonu, su ve toprak iyot içeriği, mevsim, besleme sistemi (kapalı veya açık alan) ve işleme yöntemlerine bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir. Ortalama olarak, inek sütündeki iyot düzeyi 150–250 µg/L aralığındadır (Payling ve ark., 2015). Keçi sütünde genellikle biraz daha yüksek, koyun sütünde ise benzer veya hafif düşük seviyeler bildirilmiştir. İyotun biyoyararlanımı oldukça yüksektir; sütle alınan iyodun yaklaşık %90'ı gastrointestinal sistemden emilir (Miller & Ammerman, 1995). Süt işleme süreçleri, iyot içeriğini hafif düzeyde etkileyebilir. Pastörizasyon sırasında iyot kaybı minimaldir, ancak buharlaşma veya uzun süreli kaynatma işlemleri sırasında uçucu iyot bileşikler nedeniyle %10–20'ye varan kayıplar oluşabilir (Flachowsky ve ark., 2014). Beslenme açısından değerlendirildiğinde, yetişkin bireyler için önerilen günlük iyot alımı 150 µg/gün, gebelerde ise 220–250 µg/gün'dür (World Health Organization, 2014). Buna göre 1 L süt, ortalama 394.1 µg/L iyot (Dellavalle & Barbano, 1984) sağlayarak günlük gereksinimin fazlasını karşılar. Bu durum, sütü ve süt ürünlerini iyotun etkili doğal kaynaklarından biri haline getirir.

4. Farklı Süt Türlerinde Element İçeriğinin Karşılaştırması

Ticari olarak süt, evcil ruminantlardan elde edilen inek, keçi, koyun, manda, deve sütünün yanı sıra eşek ve at sütü gibi farklı türlerin sütleri de insanlar tarafından tüketilmektedir. Her bir türün sütü, içerdiği makro ve mikro elementler bakımından farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar; hayvan türü, beslenme şekli, metabolizma, laktasyon dönemi ve çevresel koşullarla ilişkilidir (Roy ve ark., 2020).

4.1 İnek Sütü

En yaygın tüketilen süt türüdür. Ülkemizde 2024 yılı Ocak ayında 21.040.442 ton inek sütü üretilmiştir (TUİK, 2024). İnek sütü kalsiyum, fosfor, potasyum, magnezyum ve sodyum açısından ve dengeli bir makro-element profiline sahip olup; demir, mangan, selenyum ve çinko açısından makul düzeyde bir kaynaktır (Astolfi ve ark., 2020).

4.2 Keçi Sütü

Ülkemizde 2024 yılında 482.247 ton keçi sütü üretilmiştir (TUİK, 2024). Keçi sütünün mineral içeriği inek sütüne benzer, fakat bazı elementler açısından daha zengindir. Kalsiyum ve potasyum miktarı koyun sütüne göre biraz daha yüksektir. Çinko ve bakır düzeyi de genellikle daha fazladır (Paksoy ve ark., 2018). Ayrıca keçi sütündeki kazein miselleri daha fazla inorganik fosfor ve kalsiyum içerir. Sindirimi daha kolay olduğu için, laktoz intoleransı olan bireyler tarafından daha iyi tolere edilebilir (Lad ve ark., 2017).

4.3 Koyun Sütü

TUİK 2024 verilerine göre ülkemizde 2024 yılında 906.945 ton koyun sütü üretilmiştir (TUİK, 2024). Koyun sütü, yüksek mineral ve protein içeriği sayesinde cazip bir hayvansal besin kaynağıdır. Koyun sütünde, Ca, P, Na ve Mg gibi makro minerallerin inek ve keçi sütlerine kıyasla çok daha yüksek seviyelerde bulunduğu bildirilmektedir. Koyun sütü, inek sütünden yaklaşık %36, keçi sütünden ise %31 daha fazla kalsiyum içerir (Chia ve ark., 2017). Yağ ve protein içeriği yüksek olduğundan, bu bileşenlere bağlı olarak bazı minerallerin biyoyararlanımı da artmaktadır. Genellikle yoğurt ve peynir üretiminde kullanılmaktadır.

4.4 Anne Sütü

Özellikle bebeklerin fizyolojik ihtiyaçlarına uygun olarak dengelenmiş mineral içeriğine sahiptir. Kalsiyum miktarı düşüktür (193 mg/L), ancak biyoyararlanımı yüksektir. Magnezyum içeriği ortalama 32.6 mg/L, fosfor içeriği ortalama 156 mg/L düzeylerindedir. Demir miktarı düşük (1.65 mg/L) olmasına rağmen, laktoferrin gibi bağlayıcı proteinler sayesinde emilimi yüksektir. Çinko içeriği doğum sonrası yüksek olup zamanla azalır. Sodyum (330 mg/L) ve potasyum (488 mg/L) oranı, bebeğin böbrek kapasitesine uygun şekilde düşüktür (Kılıç Altun ve ark., 2018). Selenyum ve iyot içeriği ise annenin beslenmesine doğrudan bağlıdır.

4.5 Manda sütü, Deve sütü ve Eşek Sütü

Ülkemizde 2024 yılında, 2023 yılına kıyasla manda sütü üretimi %35.1 artarak 58.122 ton manda sütü üretilmiştir (TUİK, 2024). Garau ve ark. (2021) makalesinde inek sütüne kıyasla manda sütünün kalsiyum (184 mg/100 mL) ve magnezyum (19 mg/100 mL) içeriğinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Yoğun kıvamı nedeniyle özellikle kaymak, yoğurt ve peynir yapımında kullanılan manda sütü sodyum, potasyum, fosfor ve çinko içeriği bakımından inek sütüne kıyasla daha zayıftır (Garau ve ark., 2021).

Deve sütü ülkemizde üretimi kısıtlı olup; potasyum ve magnezyum açısından zengin, laktoz içeriği daha düşük bir süttür. Fakat demir içeriği diğer süt türlerinden daha yüksektir (0.1–0.2 mg/100 mL) (Ahamad ve ark., 2017). Deve sütü bileşimine ilişkin 121 araştırmayı

derleyen bir meta-analizde, deve sütündeki toplam minerallerin miktarı ortalama 0.81 ± 0.19 g/L iken 0.58–2.48 g/L aralığında toplam mineral rapor edilmiştir (Konuspayeva, 2020).

Eşek sütü ise anne sütüne oldukça benzer bir mineral profil taşıması, immunglobulin miktarı ve hipoalerjenik yapısı nedeniyle tüketilen bir süttür (Özdemir & Acar Tek, 2015). Düşük sodyum, yüksek laktoz ve uygun kalsiyum/fosfor oranına sahiptir (Paksoy ve ark., 2018).

5. Sütün Element İçeriğini Etkileyen Faktörler

Sütteki makro ve mikro element düzeyleri sabit değildir; hayvanın türü ve fizyolojik durumu başta olmak üzere çok sayıda faktör tarafından etkilenir.

5.1 Hayvanın Beslenmesi

Yem rasyonu sütün mineral profilini doğrudan etkiler. Mineralce zengin yemler, özellikle iyot, selenyum, çinko ve demir gibi eser elementlerin süt düzeylerini artırabilir. Örneğin; iyotlu yem takviyesi, süt iyot düzeyini artırarak tiroid sağlığı açısından önemli bir etki yaratabilir (Farebrother ve ark., 2019). Selenyum katkılı yemler, süt selenyum düzeyini yükseltebilir ve böylece antioksidan kapasiteyi artırır (Liu ve ark., 2015). Öte yandan, bazı minerallerin aşırı düzeyde verilmesi (örneğin bakır) toksisiteye neden olabilir ve hem hayvan sağlığını hem de sütü olumsuz etkileyebilir (Hefnawy & El-Khaiat, 2015).

5.2 Laktasyon Dönemi

Laktasyonun ilk döneminde (özellikle kolostrumda), sütün mineral içeriği önemli ölçüde farklılık gösterir. Yapılan bir araştırmada en yüksek kalsiyum, magnezyum ve çinko değerlerinin buzağılamadan sonraki ilk saatte gözlemlendiği, ardından yavaşça azaldığı bildirilmiştir. Aynı araştırmada ineklerin yaşına bağlı olarak element içeriğinin değiştiği ve en yüksek kalsiyum içeriğine sahip kolostrumun, yaşlı ineklerden elde edildiği bildirilmiştir. Ancak, en yüksek potasyum, magnezyum ve sodyum içeriğinin ise, buzağılamadan sonraki ilk saatlerde toplanan ilk buzağısını doğuran ineklerin kolostrumunda kaydedilmiştir. Kış buzağılama sezonunda ineklerin buzağılamadan sonraki ilk saatte elde edilen kolostrumunda, yaz sezonuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek potasyum, magnezyum, sodyum ve çinko içeriği bulunmuştur (Miciński ve ark., 2017). Zamanla mineral içeriği sütte dengeye oturur. Bu durum, yeni doğan yavrunun hızlı büyümesi ve bağışıklık kazanması için önemlidir.

5.3 Hayvanın Türü ve Irkı

Farklı türlerin (inek, keçi, koyun vs.) süt kompozisyonları doğal olarak değişkendir. Ancak aynı tür içinde bile farklı ırklar arasında element içerikleri açısından farklılıklar olabilir. Örneğin: Jersey ineklerinin sütü, genellikle Holstein ırkına kıyasla daha fazla kalsiyum, magnezyum, çinko ve fosfor içerir (Lim ve ark., 2020). Koyun sütü bazı ırklarda daha yüksek kalsiyum ve fosfor düzeyleri gösterebilir (Ivanova ve ark., 2011). Bu farklılıklar genetik faktörlerle ilişkilendirilebilir.

5.4 Mevsimsel Değişiklikler

Yem kaynakları, sıcaklık, hayvanların hareket düzeyi ve güneşlenme gibi faktörler yıl boyunca değiştiği için süt bileşimi mevsimsel olarak farklılık gösterir. Örneğin Nantapo ve ark.

(2013) tarafından yapılan bir çalışmada, Friesian ineklerinin hem ilkbahar hem de kış mevsimlerinde süt veriminin yüksek olduğunu, Jersey ineklerinin ise en düşük verime sahip olduğunu göstermiştir. Araştırmada alüminyum, bor, bakır, demir, magnezyum, manganez, çinko ve sodyum için kış mevsiminde daha yüksek değerler bulunurken, fosfor için ilkbahar mevsiminde daha yüksek değerler elde edilmiştir. Melez inekler daha yüksek kalsiyum, fosfor ve magnezyum konsantrasyonları vermiştir. Dolayısıyla hem süt veriminin hem de mineral kompozisyonunun genotip ve mevsimden etkilendiği sonucuna varılmıştır (Nantapo & Muchenje, 2013).

5.5 Süt İşleme Yöntemleri

Süt; pastörizasyon, sterilizasyon veya fermentasyon gibi işlemlere tabi tutulduğunda, bazı elementlerin düzeyleri ya da biyoyararlılığı etkilenebilir. Kalsiyum ve fosfor, ısıya dayanıklıdır; bu nedenle ısıl işlemlerle genellikle önemli ölçüde kayba uğramazlar (Rabbani ve ark., 2025). Ancak bazı eser elementler (örneğin iyot) uçucu olduğundan, yüksek sıcaklıkta kısmen kaybolabilir. Fermente süt ürünlerinde ise (yoğurt, kefir, vb.), pH değişimi bazı minerallerin çözünürlüğünü ve biyoyararlanımı artırabilir (Buttriss, 1997).

5.6 Sağım ve Hijyen Koşulları

Süt sağımı sırasında kullanılan ekipmanların metal içeriği (örneğin alüminyum veya bakır kaplar) gibi dış kaynaklı elementler, sütte iz düzeyde bulunabilir. Ayrıca hijyenik olmayan koşullar, kontaminasyon riskini artırarak kurşun, kadmiyum veya arsenik gibi toksik elementlerin süte geçişine yol açabilir (Patra ve ark., 2008). Bu durum, özellikle hayvanların çevresel kirliliğe maruz kaldığı alanlarda daha belirgindir (Miclean ve ark., 2019).

5.7 Toprak ve Su Kaynakları

Hayvanların beslendiği bölgedeki toprak ve su kaynaklarının mineral içeriği, dolaylı olarak süt bileşimini etkiler (Khan ve ark., 2007). Özellikle selenyum ve iyot gibi eser elementler, toprakta yeterli düzeyde bulunmazsa süt içeriği de düşük olur (Hannan ve ark., 2009). Endüstriyel bölgelerdeki ağır metal kirliliği, hayvanlara geçerek süte ulaşabilir. Bu nedenle bölgesel izleme çalışmaları, süt kalitesinin korunması açısından önemlidir.

6. Sonuç ve Öneriler

Süt, içerdiği makro ve mikro elementlerle insan beslenmesinde vazgeçilmez bir rol oynayan doğal bir hayvansal gıdadır. Kalsiyum, fosfor, potasyum, çinko, selenyum ve iyot gibi minerallerin yeterli ve dengeli alımı, özellikle büyüme çağındaki çocuklar, gebeler, yaşlılar ve hastalık riski taşıyan bireyler için kritik öneme sahiptir. Süt, bu elementleri hem miktar hem de biyoyararlanım açısından dengeli bir formda sunar.

Ancak, sütün mineral içeriği sabit değildir. Hayvanın türü, beslenme şekli, laktasyon dönemi, çevresel faktörler ve süt işleme yöntemleri gibi değişkenler, sütle alınan element miktarını doğrudan etkileyebilir. Bu nedenle süt üretiminde iyi hayvancılık uygulamaları, dengeli yemleme ve çevresel denetim gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması, süt kalitesinin artırılmasında temel yaklaşımlardır.

Gelecekte, süt ürünlerinin mineral profiline yönelik daha fazla biyoteknolojik ve beslenmeye dayalı araştırmalar yapılması; özel beslenme gerektiren bireyler için fonksiyonel

süt ürünlerinin geliştirilmesi önem kazanacaktır. Aynı zamanda iklim değişikliği, çevresel kirlilik ve gıda güvenliği sorunları, sütün mineral içeriğini etkileyen yeni risk alanları olarak öne çıkmakta olup bu alanda araştırmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, süt ve süt ürünleri, sadece geleneksel bir gıda değil, aynı zamanda fonksiyonel bir mineral kaynağı olarak değerlendirilmelidir. Hem halk sağlığı hem de bireysel beslenme açısından süt tüketiminin önemi korunmalı; süt üretim ve işleme zincirinde element içeriğini destekleyici uygulamalara ve bu konu da bilimsel çalışmalara daha fazla yer verilmelidir.

7. Kaynaklar

- Abate, V., Vergatti, A., Altavilla, N., Garofano, F., Salcuni, A. S., Rendina, D., ... & D'Elia, L. (2024). Potassium intake and bone health: a narrative review. *Nutrients*, 16(17), 3016.
- Abbaspour, N., Hurrell, R., & Kelishadi, R. (2014). Review on iron and its importance for human health. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(2), 164.
- Aburto, N. J., Hanson, S., Gutierrez, H., Hooper, L., Elliott, P., & Cappuccio, F. P. (2013). Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *Bmj*, 346.
- Adolfsson, O., Meydani, S. N., & Russell, R. M. (2004). Yogurt and gut function. *The American journal of clinical nutrition*, 80(2), 245-256.
- Adrogué, H. J., Tucker, B. M., & Madias, N. E. (2022). Diagnosis and management of hyponatremia: a review. *Jama*, 328(3), 280-291.
- Ahamad, S. R., Raish, M., Ahmad, A., & Shakeel, F. (2017). Potential health benefits and metabolomics of camel milk by GC-MS and ICP-MS. *Biological trace element research*, 175(2), 322-330.
- Ahmad, S., Anjum, F. M., Huma, N., Sameen, A., & Zahoor, T. (2013). Composition and physico-chemical characteristics of buffalo milk with particular emphasis on lipids, proteins, minerals, enzymes and vitamins. *Journal of Animal and Plant Sciences*, 23(1), 62-74.
- Almášiová, S., Toman, R., Pšenková, M., Tančin, V., & Jančo, I. (2024). Toxic elements in sheep milk, whey, and cheese from the environmentally burdened area in Eastern Slovakia and health risk assessment with different scenarios of their consumption. *Toxics*, 12(7), 467.
- Altarelli, M., Ben-Hamouda, N., Schneider, A., & Berger, M. M. (2019). Copper deficiency: causes, manifestations, and treatment. *Nutrition in Clinical Practice*, 34(4), 504-513.
- Appel, L. J., Moore, T. J., Obarzanek, E., Vollmer, W. M., Svetkey, L. P., Sacks, F. M., ... & Harsha, D. W. (1997). A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *New England journal of medicine*, 336(16), 1117-1124.
- Astolfi, M. L., Marconi, E., Protano, C., & Canepari, S. (2020). Comparative elemental analysis of dairy milk and plant-based milk alternatives. *Food control*, 116, 107327.
- Azadmanesh, J., & Borgstahl, G. E. O. (2018). A review of the catalytic mechanism of human manganese superoxide dismutase. *Antioxidants*, 7(2), 25.
- Ballard, O., & Morrow, A. L. (2013). Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics*, 60(1), 49-74.

- Baron, J. A., Beach, M. F., Mandel, J. S., Van Stolk, R. U., Haile, R. W., Sandler, R. S., ... & Greenberg, E. R. (1999). Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *New England Journal of Medicine*, 340(2), 101-107.
- Barone, G., Yazdi, S. R., Lillevang, S. K., & Ahrné, L. (2021). Calcium: A comprehensive review on quantification, interaction with milk proteins and implications for processing of dairy products. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 20(6), 5616-5640.
- Beard, J. L., & Connor, J. R. (2003). Iron status and neural functioning. *Annual review of nutrition*, 23(1), 41-58.
- Bernal, A., Zafra, M. A., Simón, M. J., & Mahía, J. (2023). Sodium homeostasis, a balance necessary for life. *Nutrients*, 15(2), 395.
- Blakeborough, P., Salter, D. N., & Gurr, M. I. (1983). Zinc binding in cow's milk and human milk. *Biochemical Journal*, 209(2), 505-512.
- Bouhallab, S., & Bouglé, D. (2004). Biopeptides of milk: caseinophosphopeptides and mineral bioavailability. *Reproduction Nutrition Development*, 44(5), 493-498.
- Brock, J. H. (1980). Lactoferrin in human milk: its role in iron absorption and protection against enteric infection in the newborn infant. *Archives of disease in childhood*, 55(6), 417.
- Buttriss, J. (1997). Nutritional properties of fermented milk products. *International Journal of Dairy Technology*, 50(1), 21-27.
- Bzikowska-Jura, A., Wesołowska, A., Sobieraj, P., Nawrocka, A., Filipek, A., Durkalec, M., ... & Jedziniak, P. (2024). Essential and non-essential element concentrations in human milk samples and the assessment of infants' exposure. *Scientific Reports*, 14(1), 8140.
- Calvo, M. S., & Uribarri, J. (2013). Contributions to total phosphorus intake: all sources considered. *Seminars in Dialysis*, 26(1), 54–61. <https://doi.org/10.1111/sdi.12042>;
- Gutiérrez, O. M., et al. (2011). Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 364(7), 584–594.
- Cashman, K.D. Macroelements, Nutritional Significance. In *Encyclopedia of Dairy Sciences*; Fuquay, J.W., Fox, P.F., McSweeney, P.L.H., Eds.; Academic Press: San Diego, CA, USA, 2011; pp. 925–932.
- Chandan, R. C. (2015). Role of milk and dairy foods in nutrition and health. In *Dairy Processing and Quality Assurance* (pp. 428-466). Wiley-Blackwell.
- Chen, L., Li, X., Li, Z., & Deng, L. (2020). Analysis of 17 elements in cow, goat, buffalo, yak, and camel milk by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). *RSC advances*, 10(12), 6736-6742.
- Chen, X., Jiang, Y., Wang, Z., Chen, Y., Tang, S., Wang, S., ... & Zhang, Y. (2022). Alteration in gut microbiota associated with zinc deficiency in school-age children. *Nutrients*, 14(14), 2895.

- Chen, X., Xu, L., Qiao, Q., Du, Y., Zhang, Y., Wu, J., & Xu, Q. (2025). Effect of Milk Heat Treatment on Bioactive Components of Dairy Milk. *International Dairy Journal*, 106455.
- Chia, J., Burrow, K., Carne, A., McConnell, M., Samuelsson, L., Day, L., ... & Bekhit, A. E. D. A. (2017). Minerals in sheep milk. In *Nutrients in Dairy and their Implications on Health and Disease* (pp. 345-362). Academic Press.
- Claeys, W. L., Verraes, C., Cardoen, S., De Block, J., Huyghebaert, A., Raes, K., ... & Herman, L. (2014). Consumption of raw or heated milk from different species: An evaluation of the nutritional and potential health benefits. *Food Control*, 42, 188-201.
- Davidsson, L., Cederblad, Å., Lönnerdal, B., & Sandström, B. (1989). The effect of individual dietary components on manganese absorption in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 49(1), 170–175.
- de Baaij, J. H., Hoenderop, J. G., & Bindels, R. J. (2015). Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological Reviews*, 95(1), 1–46.
- de Romaña, D. L., Olivares, M., Uauy, R., & Araya, M. (2011). Risks and benefits of copper in light of new insights of copper homeostasis. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 25(1), 3-13.
- Delange, F. (1994). The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid*, 4(1), 107-128.
- Dellavalle, M. E., & Barbano, D. M. (1984). Iodine content of milk and other foods. *Journal of food protection*, 47(9), 678-684.
- Dinç, H., Altun, S. K., & Paksoy, N. (2019). Essential and toxic elements in raw cow milk collected from Şanlıurfa, Gaziantep, and Mardin provinces of Turkey. *Fresenius Environmental Bulletin*, 28(4), 3073–3078.
- Dobrzanski, Z., Kolacz, R., Górecka, H., Chojnacka, K., & Bartkowiak, A. (2005). The content of microelements and trace elements in raw milk from cows in the Silesian region. *Polish Journal of Environmental Studies*, 14(5), 685–689.
- Dong, J. Y., Xun, P., He, K., & Qin, L. Q. (2011). Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care*, 34(9), 2116–2122.
- Dorea, J. G. (2000). Magnesium in human milk. *Journal of the American College of Nutrition*, 19(2), 210–219.
- Drago, S. R., & Valencia, M. E. (2002). Effect of fermentation on iron, zinc, and calcium availability from iron-fortified dairy products. *Journal of Food Science*, 67(8), 3130-3134.
- Drakesmith, H., & Prentice, A. M. (2012). Hepcidin and the iron-infection axis. *Science*, 338(6108), 768-772.

- EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck, D., Bohn, T., Castenmiller, J., de Henauw, S., Hirsch-Ernst, K. I., ... & Naska, A. (2023). Scientific opinion on the tolerable upper intake level for selenium. *EFSA Journal*, 21(1), e07704.
- Fairweather-Tait, S. J., Bao, Y., Broadley, M. R., Collings, R., Ford, D., Hesketh, J. E., & Hurst, R. (2011). Selenium in human health and disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 14(7), 1337–1383.
- Farebrother, J., Zimmermann, M. B., & Andersson, M. (2019). Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1446(1), 44-65.
- Ferraro, P. M., Bargagli, M., Trinchieri, A., & Gambaro, G. (2020). Risk of kidney stones: influence of dietary factors, dietary patterns, and vegetarian–vegan diets. *Nutrients*, 12(3), 779.
- Filippini, T., Malavolti, M., Whelton, P. K., & Vinceti, M. (2022). Sodium intake and risk of hypertension: a systematic review and dose–response meta-analysis of observational cohort studies. *Current hypertension reports*, 24(5), 133-144.
- FitzGerald, R. J. (1998). Potential uses of caseinophosphopeptides. *International Dairy Journal*, 8(5-6), 451-457.
- Flachowsky, G., Franke, K., Meyer, U., Leiterer, M., & Schöne, F. (2014). Influencing factors on iodine content of cow milk. *European Journal of Nutrition*, 53(2), 351–365.
- Fosmire, G. J. (1990). Zinc toxicity. *The American journal of clinical nutrition*, 51(2), 225-227.
- Gaasbeek, A., & Meinders, A. E. (2005). Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *The American journal of medicine*, 118(10), 1094-1101.
- Garau, V., Manis, C., Scano, P., & Caboni, P. (2021). Compositional characteristics of mediterranean buffalo milk and whey. *Dairy*, 2(3), 469-488.
- Gaucheron, F. (2011). Milk and dairy products: a unique micronutrient combination. *Journal of the American College of Nutrition*, 30(5), 400S-409S.
- Genchi, G., Lauria, G., Catalano, A., Sinicropi, M. S., & Carocci, A. (2023). Biological activity of selenium and its impact on human health. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2633.
- Guéguen, L., & Pointillart, A. (2000). The bioavailability of dietary calcium. *Journal of the American College of Nutrition*, 19(2), 119S-136S.
- Gupta, C. P. (2014). Role of iron (Fe) in body. *IOSR Journal of Applied Chemistry*, 7(11), 38-46.
- Hadjipanayiotou, M. (1995). Composition of ewe, goat and cow milk and of colostrum of ewes and goats. *Small Ruminant Research*, 18(3), 255-262.

- Hallberg, L., Rossander-Hultén, L., Brune, M., & Gleerup, A. (1992). Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium. *British Journal of Nutrition*, 68(2), 469-476.
- Hannan, M. A., Faraji, B., Tanguma, J., Longoria, N., & Rodriguez, R. C. (2009). Maternal milk concentration of zinc, iron, selenium, and iodine and its relationship to dietary intakes. *Biological trace element research*, 127(1), 6-15.
- He, F. J., & MacGregor, G. A. (2009). A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *Journal of Human Hypertension*, 23(6), 363-384.
- He, F. J., & MacGregor, G. A. (2010). Reducing population salt intake worldwide: from evidence to implementation. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 52(5), 363-382.
- Hefnawy, A., and H. El-Khaiat. 2015. The importance of copper and the effects of its deficiency and toxicity in animal health. *International Journal of Livestock Research* 5 (12): 1–20.
- Hofmeyr, G. J., Manyame, S., Medley, N., & Williams, M. J. (2019). Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, for preventing hypertensive disorders of pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), CD011192.
- Ianni, A., Innosa, D., Martino, C., Grotta, L., Bennato, F., & Martino, G. (2019). Zinc supplementation of Friesian cows: Effect on chemical-nutritional composition and aromatic profile of dairy products. *Journal of dairy science*, 102(4), 2918-2927.
- Ilesanmi-Oyelere, B. L., & Kruger, M. C. (2020). The role of milk components, pro-, pre-, and synbiotic foods in calcium absorption and bone health maintenance. *Frontiers in Nutrition*, 7, 578702.
- Institute of Medicine (2011). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press.
- Ivanova, T., Pacinovski, N., Raicheva, E., & Abadjieva, D. (2011). Mineral content of milk from dairy sheep breeds. *Macedonian Journal of Animal Science*, 1(1), 67–71.
- Johnson, M. E., Kapoor, R., McMahon, D. J., McCoy, D. R., & Narasimmon, R. G. (2009). Reduction of sodium and fat levels in natural and processed cheeses: Scientific and technological aspects. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 8(3), 252-268.
- Johnson, P. E., & Evans, G. W. (1978). Relative zinc availability in human breast milk, infant formulas, and cow's milk. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 31(3), 416-421.
- Kalhoff, H., & Kersting, M. (2017). Breastfeeding or formula feeding and iron status in the second 6 months of life: a critical role for complementary feeding. *The Journal of Pediatrics*, 187, 333.
- Keen, C. L., Ensunsa, J. L., & Clegg, M. S. (2000). Manganese metabolism in animals and humans including the toxicity of manganese. *Metal Ions in Biological Systems*, 37, 89–121.

- Khan, Z. I., Ashraf, M., & Hussain, A. (2007). Evaluation of macro mineral contents of forages: Influence of pasture and seasonal variation. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 20(6), 908-913.
- Kılıç Altun, S., Dinç, H., Temamoğulları, F. K., & Paksoy, N. (2018). Analyses of essential elements and heavy metals by using ICP-MS in maternal breast Milk from Şanlıurfa, Turkey. *International journal of analytical chemistry*, 2018(1), 1784073.
- Kiani, A. K., Dhuli, K., Donato, K., Aquilanti, B., Velluti, V., Matera, G., ... & Bertelli, M. (2022). Main nutritional deficiencies. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 63(2 Suppl 3), E93.
- Kinabo, J. & Salaam, D. (2015). Role of potassium in human and animal nutrition. In First National Potash Symposium Dares Salaam.
- Konuspayeva, G. S. (2020). Camel milk composition and nutritional value. In Handbook of research on health and environmental benefits of camel products (pp. 15-40). IGI Global Scientific Publishing.
- Lad, S. S., Aparnathi, K. D., Mehta, B., & Velpula, S. (2017). Goat milk in human nutrition and health—a review. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 6(5), 1781-1792.
- Larsson, S. C., & Wolk, A. (2007). Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Journal of Internal Medicine*, 262(2), 208–214.
- Leung, A. K., Lam, J. M., Wong, A. H., Hon, K. L., & Li, X. (2024). Iron deficiency anemia: an updated review. *Current pediatric reviews*, 20(3), 339-356.
- Lim, D. H., Mayakrishnan, V., Lee, H. J., Ki, K. S., Kim, T. I., & Kim, Y. (2020). A comparative study on milk composition of Jersey and Holstein dairy cows during the early lactation. *Journal of Animal Science and Technology*, 62(4), 565.
- Liu, H. Y., Zhu, W. Z., Lu, B. Y., Wei, Z. H., & Ren, D. X. (2015). Effect of feed selenium supplementation on milk selenium distribution and mozzarella quality. *Journal of dairy science*, 98(12), 8359-8367.
- Lönnerdal, B. (1998). Copper nutrition during infancy and childhood. *The American journal of clinical nutrition*, 67(5), 1046S-1053S.
- Lönnerdal, B. (2014). Infant formula and infant nutrition: bioactive proteins of human milk and implications for composition of infant formulas¹²³. *The American journal of clinical nutrition*, 99(3), 712S-717S.
- Lönnerdal, B., Keen, C. L., & Hurley, L. S. (1985). Manganese binding proteins in human and cow's milk. *The American journal of clinical nutrition*, 41(3), 550-559.
- Lynch, S. R., & Stoltzfus, R. J. (2003). Iron and ascorbic acid: proposed fortification levels and recommended iron compounds. *The Journal of Nutrition*, 133(9), 2978S-2984S.

- Malacarne, M., Criscione, A., Franceschi, P., Bordonaro, S., Formaggioni, P., Marletta, D., & Summer, A. (2019). New insights into chemical and mineral composition of donkey milk throughout nine months of lactation. *Animals*, 9(12), 1161.
- Mangels, R., Messina, V., & Messina, M. (2021). *The dietitian's guide to vegetarian diets: issues and applications*. Jones & Bartlett Learning.
- Miciński, J., Pogorzelska, J., Beisenov, A., Aitzhanova, I., Shaikamal, G., Dziegelewska-Kuźmińska, D., ... & Sobczuk-Szul, M. (2017). Basic and mineral composition of colostrum from cows in different ages and calving period. *Journal of Elementology*, 22(1).
- Miclean, M., Cadar, O., Levei, E. A., Roman, R., Ozunu, A., & Levei, L. (2019). Metal (Pb, Cu, Cd, and Zn) transfer along food chain and health risk assessment through raw milk consumption from free-range cows. *International journal of environmental research and public health*, 16(21), 4064.
- Miller, E. R., & Ammerman, C. B. (1995). Iodine bioavailability. In *Bioavailability of nutrients for animals* (pp. 157-167). Academic Press.
- Moschini, M., Battaglia, M., Beone, G. M., Piva, G., & Masoero, F. (2010). Iodine and selenium carry over in milk and cheese in dairy cows: effect of diet supplementation and milk yield. *Animal*, 4(1), 147-155.
- Nantapo, C. T. W., & Muchenje, V. (2013). Winter and spring variation in daily milk yield and mineral composition of Jersey, Friesian cows and their crosses under a pasture-based dairy system. *South African Journal of Animal Science*, 43(5), S17-S21
- Nielsen, F. H. (2010). Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease. *Nutrition Reviews*, 68(6), 333–340.
- Nnakwe, N. E. (1984). Calcium and phosphorus utilization by omnivores and vegetarians (bone strength) (Doctoral dissertation, University of Nebraska-Lincoln).
- Nordin, B. E. C. (1960). Osteomalacia, osteoporosis and calcium deficiency. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 17, 235-258.
- Nosratpour, M., & Jafari, S. M. (2018). Bioavailability of minerals (Ca, Mg, Zn, K, Mn, Se) in food products. Reference module in food science. *Encyclopedia of food chemistry*, 148-154.
- Oh, H. E., & Deeth, H. C. (2017). Magnesium in milk. *International dairy journal*, 71, 89-97.
- Özata, M. (2022). Magnezyumun iyileştirici gücü. Efe Akademi Yayınları; USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 28, 2015.
- Özdemir, M. B., & Acar Tek, N. (2015). Bileşimi ve Sağlık Üzerine Etkileri Açısından; Eşek ve Keçi Sütü. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(4), 189–193.

- Pabon, M. L., & Lönnnerdal, B. (2000). Bioavailability of zinc and its binding to casein in milks and formulas. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 14(3), 146-153.
- Paksoy, N., Dinç, H., & Altun, S. K. (2018). Evaluation of levels of essential elements and heavy metals in milks of dairy donkeys, goats and sheep in Turkey. *Pakistan Journal of Zoology*, 50(3), 1047-1053.
- Park, Y. W. (2007). Rheological characteristics of goat and sheep milk. *Small Ruminant Research*, 68(1-2), 73-87
- Park, Y. W., Juárez, M., Ramos, M., & Haenlein, G. F. W. (2007). Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk. *Small Ruminant Research*, 68(1-2), 88-113.
- Patil, R., Sontakke, T., Biradar, A., & Nalage, D. (2023). Zinc: an essential trace element for human health and beyond. *Food Health*, 5(3), 13.
- Patra, R. C., Swarup, D., Kumar, P., Nandi, D., Naresh, R., & Ali, S. L. (2008). Milk trace elements in lactating cows environmentally exposed to higher level of lead and cadmium around different industrial units. *Science of the total environment*, 404(1), 36-43.
- Payling, L. M., Juniper, D. T., Drake, C., Rymer, C., & Givens, D. I. (2015). Effect of milk type and processing on iodine concentration of organic and conventional winter milk at retail: Implications for nutrition. *Food Chemistry*, 178, 327–330.
- Pohl, H. R., Wheeler, J. S., & Murray, H. E. (2013). Sodium and potassium in health and disease. *Interrelations between essential metal ions and human diseases*, 29-47.
- Powell, S. R. (2000). The antioxidant properties of zinc. *The Journal of nutrition*, 130(5), 1447S-1454S.
- Prasad, A. S. (2013). Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Advances in Nutrition*, 4(2), 176-190.
- Puchkova, L. V., Babich, P. S., Zatulovskaia, Y. A., Ilyechova, E. Y., & Di Sole, F. (2018). Copper metabolism of newborns is adapted to milk ceruloplasmin as a nutritive source of copper: Overview of the current data. *Nutrients*, 10(11), 1591.
- Rabbani, A., Ayyash, M., D'Costa, C. D., Chen, G., Xu, Y., & Kamal-Eldin, A. (2025). Effect of Heat Pasteurization and Sterilization on Milk Safety, Composition, Sensory Properties, and Nutritional Quality. *Foods*, 14(8), 1342.
- Ratajczak, A. E., Zawada, A., Rychter, A. M., Dobrowolska, A., & Krela-Kaźmierczak, I. (2021). Milk and dairy products: good or bad for human bone? practical dietary recommendations for the prevention and management of osteoporosis. *Nutrients*, 13(4), 1329.
- Rayman, M. P. (2012). Selenium and human health. *The Lancet*, 379(9822), 1256-1268.

- Rizzoli, R., & Biver, E. (2018). Effects of fermented milk products on bone. *Calcified tissue international*, 102(4), 489-500.
- Rosanoff, A., Weaver, C. M., & Rude, R. K. (2012). Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? *Nutrition Reviews*, 70(3), 153–164.
- Roy, D., Ye, A., Moughan, P. J., & Singh, H. (2020). Composition, structure, and digestive dynamics of milk from different species—A review. *Frontiers in Nutrition*, 7, 577759.
- Rude, R. K. (2010). Magnesium. In *Modern Nutrition in Health and Disease*, 11th ed., pp. 220–233. Lippincott Williams & Wilkins.
- Saribal, D. (2020). ICP-MS analysis of trace element concentrations in cow's milk samples from supermarkets in Istanbul, Turkey. *Biological Trace Element Research*, 193(1), 166-173.
- Singh, H., Flynn, A., & Fox, P. F. (1989). Zinc binding in bovine milk. *Journal of Dairy Research*, 56(2), 249-263.
- Singh, R. (2019). Phosphorus metabolism. Clinical Focus Series: Bone and Mineral Disorders; Jaypee Brothers Medical Pub: New Delhi, India.
- Soares Jr, J. H. (1995). Phosphorus bioavailability. In *Bioavailability of nutrients for animals* (pp. 257-294). Academic Press.
- Solomons, N. W. (1985). Biochemical, metabolic, and clinical role of copper in human nutrition. *Journal of the American College of Nutrition*, 4(1), 83-105.
- Somagond, Y. M. (2022). Effect of parenteral micronutrients supplementation on the immune functions of peripartum cows and their calves (Doctoral dissertation, NDRI).
- Stone, M. S. (2019). Dietary Potassium Effects on Blood Pressure and Whole-Body Retention of Potassium, Sodium, and Calcium from a Controlled Feeding Study in Pre-Hypertensive-to-Hypertensive Adults, Doctoral dissertation, Purdue University.
- Stone, M. S., Martyn, L., & Weaver, C. M. (2016). Potassium intake, bioavailability, hypertension, and glucose control. *Nutrients*, 8(7), 444.
- Suhail, M. (2010). Na⁺, K⁺-ATPase: ubiquitous multifunctional transmembrane protein and its relevance to various pathophysiological conditions. *Journal of clinical medicine research*, 2(1), 1.
- Sun, L., Liu, G., Xu, D., Wu, Z., Ma, L., Victoria, S. F. M., ... & Bu, D. (2021). Milk selenium content and speciation in response to supranutritional selenium yeast supplementation in cows. *Animal Nutrition*, 7(4), 1087–1094.
- Surai, P. F. (2006). *Selenium in nutrition and health* (Vol. 974). Nottingham: Nottingham university press.

- Swaminathan, R. (2003). Magnesium metabolism and its disorders. *The clinical biochemist reviews*, 24(2), 47.
- Talsma, E. F., Moretti, D., Ly, S. C., Dekkers, R., van den Heuvel, E. G., Fitri, A., ... & Melse-Boonstra, A. (2017). Zinc absorption from milk is affected by dilution but not by thermal processing, and milk enhances absorption of zinc from high-phytate rice in young Dutch women. *The Journal of nutrition*, 147(6), 1086-1093.
- Tapiero, H., Townsend, D. M., & Tew, K. D. (2003). Trace elements in human physiology and pathology. Copper. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 57(9), 386-398.
- Theobald, H. E. (2005). Dietary calcium and health. *Nutrition Bulletin*, 30(3), 237-277.
- TUİK (2024). Erişim tarihi: 9.11.2025. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Cig-Sut-Uretim-Istatistikleri-2024-53541>
- Uriu-Adams, J. Y., Scherr, R. E., Lanoue, L., & Keen, C. L. (2010). Influence of copper on early development: prenatal and postnatal considerations. *Biofactors*, 36(2), 136-152.
- van der Reijden, O. L., Zimmermann, M. B., & Galetti, V. (2017). Iodine in dairy milk: Sources, concentrations and importance to human health. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 31(4), 385-395.
- Verruck, S., Sartor, S., Marenda, F. B., da Silva Barros, E. L., Camelo-Silva, C., Canella, M. M., & Prudencio, E. S. (2019). Influence of heat treatment and microfiltration on the milk proteins properties. *Advances in Food Technology and Nutritional Sciences*, 5(2), 54-66.
- Volpe, S. L. (2013). Magnesium in disease prevention and overall health. *Advances in Nutrition*, 4(3), 378S-383S.
- Voronina, O. A., Bogolyubova, N. V., & Zaitsev, S. Y. (2022). Mineral composition of cow milk—A mini review. *Sel'skokhozyaystvennaya biologiya*, 57(4), 681-693.
- Wapnir, R. A. (1998). Copper absorption and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, 67(5), 1054S-1060S.
- Weaver, C. M. (2013). Potassium and health. *Advances in Nutrition*, 4(3), 368S-377S.
- Weaver, C. M., Proulx, W. R., & Heaney, R. (1999). Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 70(3), 543S-548S.
- World Health Organization. (2014). Guideline: fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. In Guideline: fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders.
- Zemel, M. B. (2004). Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 907S-912S.

- Zhou, X., Qu, X., Zhao, S., Wang, J., Li, S., & Zheng, N. (2017). Analysis of 22 elements in milk, feed, and water of dairy cow, goat, and buffalo from different regions of China. *Biological trace element research*, 176(1), 120-129.
- Ziegler, E. E. (2011). Consumption of cow's milk as a cause of iron deficiency in infants and toddlers. *Nutrition Reviews*, 69(Suppl 1), S37-S42.
- Zimmermann, M. B., & Boelaert, K. (2015). Iodine deficiency and thyroid disorders. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(4), 286–295.

BÖLÜM 2

AT HEKİMLİĞİNDE İLETİŞİM

Emine Merve DANIŞ¹, Aşkın YAŞAR²

¹ Arş. Gör. Dr. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veteriner Hekimliği Tarihi ve Deontoloji Anabilim Dalı, Konya Türkiye. merve.danis@selcuk.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0296-4391

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veteriner Hekimliği Tarihi ve Deontoloji Anabilim Dalı, Konya Türkiye. ayasar@selcuk.edu.tr, ORCID: 0000-0001-8641-6207

Giriş

İnsanlık tarihinin atlar ile kesişen ortak dönemi, insanlarda derin izler bırakmış (İzmirli, 2022) ve tarih boyunca insanların atlarla kurdukları ilişkiler ve etkileşim biçimleri, toplumsal ve bireysel ihtiyaçlara bağlı olarak farklılık göstermiştir ((Robinson, 1999). Bu etkileşimlerin niteliği ve yoğunluğu geniş bir çeşitlilik sergilemiş, bu durum da insan-at ilişkilerinin bağlama göre farklı biçimlerde şekillenebildiğini ortaya koymuştur (Robinson, 1999; Endenburg, 1999).

At sahipleri bir köpek veya kedi sahibi olabilseler de belirli bir hayvana sahip olma nedenleri ve bu hayvanla ilişkilerinin niteliği farklılık gösterebilmektedir (Elte vd., 2021). Geniş bir yelpazeye yayılan atlarla olası etkileşimlerin türü ve yoğunluğu (Robinson, 1999), insanlık tarihindeki rolü kadar olmasa da çeşitli alanlardaki önemini sürdürmektedir (İzmirli, 2016). 19. ve 20. yüzyılın başlarında tarım ve ulaşım da atların yerini makineleşmenin almasıyla birlikte, atçılık sektörü kademeli olarak spor ve eğlenceye ve daha yakın dönemlerde ise giderek artan biçimde binicilik eğitimi ile terapi alanlarına yönelmektedir (Elte, 2025). Bu bağlamda, gelişmiş ülkelerde atlar, sportif ve sosyal aktivitelerin bir parçası olarak beslenirken; geri kalmış ülkelerde ise özellikle taşımacılıkta önemli bir rol üstlenmektedir. Atların hangi amaçla yetiştirildiği fark etmeksizin, hayvan refahı ve etik ilkeler, yetiştiricilik sürecinde mutlaka dikkate alınması gereken temel unsurlardır (İzmirli, 2016).

FAO verilerine (FAOSTAT, 2025) göre, 2023 yılı itibarıyla dünya genelindeki toplam at varlığı 57.047.609 baş olarak raporlandı. Rapora göre, Meksika, 6.410.796 baş ile en yüksek at nüfusuna sahip ülke konumundayken, onu 6.347.486 baş ile Amerika Birleşik Devletleri ve 5.799.514 baş ile Brezilya takip etmektedir. Aynı yıl Türkiye'deki at varlığı ise 66.431 baş olarak belirlendi (FAOSTAT, 2025). Tarım ve Orman Bakanlığı'nın 2025 yılı haziran ayı itibarıyla yayımladığı hayvan varlığı istatistiklerine (TOB, 2025) göre ise ülkedeki at sayısı 67.263 baş olarak belirtildi.

Atların yarışlarda, tarımda ve arkadaş hayvan olarak kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte at popülasyonunda hızlı bir artışın olması, at sahiplerinin at sağlığı ve doğru beslenme konusundaki farkındalığının artması ve gelişmiş görüntüleme tekniklerinin kullanılması, pazarı yönlendiren bazı temel faktörler olarak öne çıkmaktadır. At Sağlığı Pazarı 2025-2033 raporuna (Equine Healthcare Market Report, 2025) göre, küresel at sağlığı pazarı büyüklüğünün 2024 yılında 1,6 milyar ABD dolarına ulaştığı; geleceğe yönelik vizyon değerlendirmesine göre, pazarın 2033 yılına kadar 2,6 milyar ABD dolarına ulaşmasını ve 2025-2033 yılları arasında %5,31'lik bir büyüme oranı sergilemesinin beklendiği belirtilmektedir.

Çalışmada, at hekimliğinde iletişimin rolünün incelenmesi ve sevk süreci, tıbbi kayıtların tutulması, malpraktis, aydınlatılmış onam, ötenazi ve mali konular bağlamında etkili iletişimin öneminin ortaya konulması amaçlandı.

At hekimliğinde iletişim ve önemi

Atçılık endüstrisi, amatör at sahiplerinden olimpiyat yarışmacılarına kadar uzanan geniş bir kesimin ihtiyaçlarını karşılayan, kapsamlı ve büyük bir sektördür (Connors & Feldman, 2009). Atların veteriner bakımı gerektiği durumlarda sahipleri veya bakıcıları genellikle bir veteriner hekimin hizmetine başvururlar. Bu durumda veteriner hekimlerin sadece ata karşı değil aynı zamanda sahibine veya bakıcısına karşı da bakım yükümlülüğü bulunur (Elte vd., 2021).

Son yıllarda veteriner hekimliği alanındaki ilerlemeler, at hekimliği uygulamalarında da kendini göstermektedir (Elte, 2025). Bu alanda giderek çeşitlenen ve hızla ilerleyen tanı ve

tedavi yöntemleri, at hekimlerine her zamankinden daha fazla seçenek sunmaktadır (Ramey, 2017). Yaşanan gelişmeler, hekimlerin, çok yönlü bilgi ve becerileriyle uzak çiftliklerden yüksek teknolojiye at hastanelerine kadar farklı ortamlarda görev alabilmelerini sağlamakta; ayrıca sürekli öğrenmeyi ve yeni teknolojiler ile yöntemlere adaptasyonu gerektirmektedir (Elte, 2025). Bu bağlamda telekomünikasyon teknolojisinin kullanılarak uzak bölgelerdeki hastaları değerlendirmelerine olanak tanıyan telesağlık (Navas vd., 2019) (televet), hayvan sağlığını, hayvan sahibi memnuniyetini ve veteriner hekimliği bakımının kalitesini iyileştirme potansiyeline sahiptir (Danış & Yaşar, 2025). At hekimliğinde, temel triyaj, dermatoloji vakaları, topallama, kolik, temel oftalmoloji, operasyon sonrası takip ve uzun süreli bakım gibi çeşitli durumlarda kullanılmaktadır (Green & Markell, 2021).

At hekimi-hayvan sahibi ilişkisinin bileşenleri ve bu ilişkiye katkıda bulunan unsurlar arasında veteriner hekimin hastayı anlaması ve dikkate alması, ilişkiyi kurmak için iletişimin kullanımı, hayvan sahibinin veteriner hekime duyduğu güven ve hayvan sahibi ile veteriner hekimin kişiliği ve tavırları yer alır (Best, 2015). At hekimliğinin gelişimi için en önemli konuların teknik becerilerin ötesinde, hayvan sahibi ve sahadaki diğer ilgili taraflarla iletişim, idari yükümlölükler uyum ve veteriner tıbbi ürünlerinin doğru kullanımı olduğu bildirilir. At hekimi, at sahibi, bakıcı, binici, takım koçu ve antrenörüyle düzenli olarak iletişim kurmalıdır. Aksi halde iletişim eksikliği, veteriner hekimliği hizmetlerinin etkin bir şekilde sunumunu olumsuz yönde etkileme potansiyeline sahiptir (Loomans, 2009).

Veteriner hekim, duruşu, ses tonu, davranış biçimi ve diğer sözsüz iletişim unsurları aracılığıyla hasta ile etkileşim kurar. Bunun yanı sıra, hasta ve hayvan sahibi tarafından algılanan fiziksel ve sözsüz iletişime ek olarak, sözlü iletişim yoluyla da hayvan sahibi/bakıcı ile etkili bir iletişim gerçekleştirir. Böylece, hasta ve hayvan sahibi/bakıcı, veteriner hekim ile iletişim kurarken farklı duyuları kullanır. Veteriner hekim bu farklılıkları dikkate almalı ve her iki tarafın da beklentilerini yerine getirecek şekilde veteriner hekim-hayvan sahibi-hasta ilişkisini proaktif bir şekilde yönetmelidir (Blach, 2009).

Veteriner hekimin, sunduğu hizmet parametreleri ve süreçlerini belirlerken hasta ve hayvan sahibi/bakıcı arasındaki ilişkiyi göz önünde bulundurması önemlidir. Hayvan sahibi hayvanı ailenin bir üyesi olarak görüyorsa, veteriner hekimden hastaya bir aile üyesine gösterilen saygıya benzer bir özen gösterilmesini bekler. Hayvanın değerini veya önemini herhangi bir şekilde küçümseyen bir tutum sergilemek, veteriner hekimin mesleki itibarını ve güvenilirliğini zedeler. Bunun aksine eğer hasta, hayvan sahibinin hayatında ekonomik bir rol oynuyorsa, at hekimi hayvan sahibine vereceği önerilerin ekonomik etkilerini dikkate almalı, bu etkileri hayvan sahibine açık bir şekilde iletmeli (Blach, 2009) ve iletişim tarzlarını atın ve sahibinin özel ihtiyaçlarına göre uyarlamalıdır. Öte yandan iletişim tarzlarını konsültasyonun bağlamına ve aciliyetine göre ayarlamak da at hekimleri için önemli bir husustur. Örneğin, kolik gibi acil durumlarda öncelik, hızlı karar vermeyi kolaylaştırmak için net ve özlü ifadeler/bilgiler sunmayı gerektirirken; topallama veya satın alma öncesi muayeneler gibi durumlar ise daha fazla zaman ve ayrıntılı açıklamalar gerektirir. Bu durum hayvan sahibi-veteriner hekim ilişkisinin iyileşmesini ve atların sağlık ve refahının artmasını destekler (Elte, 2025).

At hekiminin hasta bakımına ilişkin olarak, hayvan sahibinin tercih ve beklentilerine dair yargılarını çoğunlukla ekonomik sonuçlar üzerinden şekillendirmesi at hekimliğinde sıklıkla karşılaşılan bir durumdur (Blach, 2009). Çoğu at sahibi, atlarıyla güçlü bir duygusal bağ kurmakta ve onları bir meta olarak değerlendirmemektedir. Bu nedenle ekonomik açıdan zorlayıcı dönemlerde atlar genellikle ilk vazgeçilecek unsur olarak görülmez (Loomans, 2009). Bununla birlikte Loomans (2009), hayvanın geleceğini nihai olarak belirleyen unsurun, at sahiplerinin yeterli finansal kaynaklara erişim durumu olduğunu da bildirir.

İletişim becerileri, at hekimlerinin güvenilirliklerini, inanılabilirliklerini ve empati becerilerini geliştirmeye ve öz odaklı yaklaşımı azaltmaya çalışmalarında önemli bir unsurdur. Dolayısıyla bunları gerçekleştirmek adına iletişim becerilerini geliştirme alanına odaklanmalıdırlar. At hekimlerinin iletişim becerileri, hayvan sahiplerinin/bakıcıların onların güvenilirlik, tutarlılık, empati ve öz odaklı yaklaşım algılarını etkiler. At sahiplerinin düşüncelerini anlamalarına ne kadar yardımcı olabildikleri, bilgileri ne kadar hızlı ve net bir şekilde aktardıkları ve ne kadar iyi dinledikleri, güvenilirlik algılarının kritik bileşenleridir. Bununla birlikte, güvenilirlik, empati ve öz odaklı yaklaşım algıları sırasıyla bakımın sürekliliği, hastaya açık bir ilgi gösterilmesi ve aceleyle getirilmiş konsültasyonlardan kaçınılması ile iyileştirilebilir. At sahipleri, veteriner hekimlerin empati düzeyini değerlendirirken; aktif dinleme, at sevgisi, hekimin kişisel tutumları ve şefkat gösterisi gibi unsurları önemli kriterler olarak dikkate almaktadırlar. Ayrıca, veteriner hekimlerin atlara açık bir ilgi göstermesini- örneğin onlara selam vermesi ve isimlerini kullanması gibi davranışların- yüksek düzeyde empati göstergesi olarak değerlendirmektedirler (Rutherford & England, 2024).

Toplumsal değerlerdeki değişim ve hayvan gönencine verilen önemin artması, at hekimliği uygulamalarının geleceğini şekillendirmektedir. Veteriner hekimler, bu değişikliklere uyum sağlamak için sadece atların klinik ihtiyaçlarını karşılamakla kalmayıp, aynı zamanda refah odaklı bakıma yönelik artan talebi de yansıtmalıdır (Elte, 2025). Atların gönencini artırmaya yönelik olarak, at sahipleri ve diğer paydaşların bilgi arama yöntemleri ile iletişim tercihlerini anlamak; güncel at gönenci bilgileri ve araştırma bulgularının etkili biçimde yayılabilmesi açısından önem taşır. Bununla birlikte iletişimde kullanılan dil ve üslup da bir diğer önemli husustur (Pickering & Hockenhull, 2019). Blach (2009) çalışmasında, hayvan sahibi hizmetleri kapsamında değerlendirilen 24 kriter arasında “*hayvan sahipleri ile iletişim*”in dördüncü, “*veteriner hekimin dinleme becerisi*”nin sekizinci sırada yer aldığını ifade etmektedir. Rutherford ve England (2024) ise at sahipleri tarafından en çok tercih edilen veteriner hekimlerin en iyi bilgi ve becerilere sahip olanlar değil, hasta başında en uygun profesyonel tutum ve davranışları sergileyenler olduğunu belirtmektedir.

Sevk sürecinde iletişim

Atların, özellikle de sportif amaçlar için yetiştirilen atların nakli, atlarda gönenc problemine yol açan faktörlerden birisidir. Uygun şekilde yapılmayan nakiller hayvanın gönencini olumsuz yönde etkileme potansiyeline sahiptir (İzmirli, 2016). Atların sevk edilmesi, veteriner sağlık ekibini birinci basamak hekimden sevk merkezindeki uzmanlara kadar genişletir. Küçük ekiplerle çalışan at hekimliğinde bu değişim belirgindir. Bakımda yer alan kişi sayısı arttıkça iletişim karmaşıklaşır ve entegrasyon ihtiyacı artar. Hayvanın yaşam kalitesinin artması, hastalığın kontrol altına alınması veya tamamen ortadan kaldırılması için sevk eden hekimler ile uzmanlar arasında süreci destekleyen bir çerçeve bulunmalıdır (Best vd., 2018). nSevk sürecinde veteriner hekimler, atlar için veteriner hekimliği bakımının birincil sağlayıcılarıdır ve bir uzmana veya sevk merkezine sevk gerekip gerekmediğine ve ne zaman gerektiğine karar verirler. Sevk eden hekim ile uzman arasındaki ilişki sevk olasılığını etkilemektedir. Özellikle, sevk eden hekim ile uzman arasındaki yetkinlik ve iyi iletişim, sevk eden hekimlerin uzman seçimi nedenlerini sıralarken öncelikli olarak dikkate aldıklarını ortaya koymaktadır (Best, 2014).

Bir atın sevk edilmesi gereken durumlarda, sevk eden veteriner hekimin sevk edilen hekim/ler ile iletişim kurarak hem hayvan sahibine hem de sevk edilen merkeze yapılacak ziyaretle ilgili makul beklentiler oluşturması önemlidir. Hayvan sahibine, atın veteriner hekimin güvendiği ve hem kendisine hem de ata yardımcı olabilecek donanımlı personelin bulunduğu bir merkeze yönlendirildiği konusunda güvence verilmelidir. Ayrıca sevk merkezine başvurarak

uygulanacak prosedürler hakkında bilgi almak, vaka ile ilgili ayrıntıları paylaşmak ve kullanılan ilaçlar ya da yerleştirilen cihazlar (örneğin kalıcı kateter veya nazogastrik tüp) konusunda sevk merkezini bilgilendirmek her zaman önemli olup dikkate alınmalıdır (Ramey, 2017). Bu bağlamda sevk yol haritasının oluşturulması ve kullanılması, her iki tarafın da bakımın genel planı konusunda önceden tedbir almasına ve rahat hareket edilmesine imkân sunar. Ayrıca hem sevk eden veteriner hekime hem de uzmana düşüncelerini paylaşma ve plana katkıda bulunma fırsatı verildiği için, ilgili tarafların bilgi ve deneyiminin değerini de yansıtır. Bu durum, karşılıklı saygı ve ortak hedeflerin gerçekleştirilmesine katkıda bulunur ve sevk süreci boyunca her iki tarafın ihtiyaçlarını karşılayan bir iletişim çerçevesi oluşturur. Sevk eden veteriner hekimler ve uzmanlar, zamanında doğru ve sorun çözücü iletişim kullanarak, tüm ilgili taraflar arasında ortak hedeflerin geliştirilmesini kolaylaştırırken aynı zamanda karşılıklı saygıyı da teşvik edebilirler (Best vd., 2018).

Açık uçlu sorular, dikkatli dinleme ve empati gibi klinik iletişim becerilerinin kullanılması, sevk bakımı konusunda etkili iletişimi kolaylaştırır. Sorulan soruya düşünceli bir yanıt verilmesini gerektiren açık uçlu sorular, atların sevk nedenini belirlemek, sevk bakımının hedeflerini anlamak ve başarılı bir sevk deneyimi oluşturmada kritik öneme sahiptir. Ayrıca devam eden sevk süreci içinde karşı tarafın ne düşündüğü hakkında bilgi edinmek ve planlamaya katılımını sağlamak için de kullanılabilir. Dikkatli dinleme, soru sorulduktan sonra karşı tarafa yanıt vermesi için zaman tanımak amacıyla duraklama, yanıtlayanın yanıtını yeniden ifade etme ve sözsüz dinleme ipuçları gibi birkaç beceriden oluşur ve başarılı bir iletişimin olmazsa olmazları arasında yer alır. Telefonla iletişim sırasında, çoğu sevk görüşmesinde olduğu gibi, birçok sözsüz ipucu fark edilmez; bu nedenle, ses tonu ve konuşma hızının sağladığı ipuçlarının önemi artar. Yüz yüze görüşmelerde ise baş sallama, göz teması ve vücudunu konuşmacıya doğru çevirme, dikkatli dinlemenin göstergesi olan sözsüz ipuçlarıdır (Best, 2014). Empati kurmak, karşıdaki kişinin bakış açısının benimsendiği ya da inançlarının onaylandığı anlamına gelmez (Kanara & Werner, 2012). Atların sevk sürecini gerçekleştiren veteriner hekimlerin etkileşimlerinde empatiyi değerli kılan şey, karşı tarafın konumuna ilişkin farkındalığı artırmasıdır. Bu da daha doğru iletişim kurulmasını sağlar, iş birliği ve takım çalışmasını kolaylaştırır (Best, 2014).

Tıbbi kayıtların rolü

Eksiksiz ve güvenilir tıbbi kayıtlar, başarılı bir at hekimliği uygulamasının temel taşlarından birisidir (Werner, 2009). AVMA ve AAEP (2024), yayımladığı “*Etkili At Bakımı için Veteriner Hekim-Hayvan Sahibi Anlaşması*”nda “*atın sağlık ve tıbbi geçmişine ilişkin ayrıntılı ve kolay erişilebilir kayıtlar tutulması*”nın önemine dikkat çeker. Bir kliniğin tıbbi kayıtlarında yer alan bilgilerin kapsamı ve bütünlüğü, hasta bakımı ve hayvan sahibi hizmetlerinin kalitesini, sorumluluk riskini, kliniğin verimliliğini ve kliniğin genel değerini etkiler. Tıbbi kayıtlar, hasta bakımıyla ilgili tüm bilgileri belgelediği için, klinik iletişimlerinin ayrılmaz bir parçasıdır (Werner, 2009).

Bilgi alışverişi muayenehane içinde veya muayenehane ile muayenehane dışındaki bir kişi veya kuruluş arasında; sözlü, yazılı ve elektronik yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Düzenli tıbbi kayıtların, zamanında ve etkin hayvan sahibi iletişimiyle birleşmesi, malpraktis iddialarının azaltılmasında önemli bir rol oynar (Werner, 2009).

Malpraktis

Veteriner hekimliği hizmetlerine olan talebin giderek artması, malpraktis vakalarının da daha sık gündeme gelmesine zemin hazırlamaktadır (Aslım & Alat Er, 2021). At hekimlerine karşı açılan malpraktis davaları 21. yüzyılda artış eğilimi göstermektedir (Bonvicini, 2006). Loomans (2009), iletişim eksiklikleri, idari yükümlülüklerin yerine getirilmemesi ve tıbbi

ürünlerin uygunsuz ve/veya yasadışı kullanımının, at hekimlerine karşı açılan davaların başlıca nedenleri arasında yer aldığını ve bu tür sorunların önlenmesinde kişilerarası iletişimin özellikle önemli olduğunu belirtmektedir.

Nitelikli hasta bakımı, iyi tıbbi kayıtlar ve hayvan sahibi iletişimi, malpraktis iddiaların azalmasına yardımcı olacak faktörler arasında yer alır (Meagher, 2005). Bu faktörler içinde etkili iletişim, hayvan sahipleri ile bağlılığı sürdürmek, şikayetleri ve malpraktis riskini azaltmak için gerekli olan temel araçtır (Meagher, 2005; Bonvicini, 2006). At hekimliğinde iletişimin güçlendirilmesi, malpraktis riskini azaltan, hayvan sahibi ile hekim memnuniyetini artıran etkili bir risk yönetim aracıdır (Bonvicini, 2006).

Veteriner hekim ve hayvan sahibi arasındaki etkileşimin yanı sıra, hayvan sahibi memnuniyetini ve malpraktis riskini etkileyen başka etkileşimler de vardır. Bunlar arasında muayenehane ekibi içindeki etkileşim düzeyi yer alır. Veteriner hekimler, veteriner teknisyenleri, destek personeli ve hayvan bakıcılarıyla da etkileşim halindedir ve tüm bu etkileşimler, muayenehanede hayvan sahibi memnuniyetini ve muayenehane başarısını artırabilecek veya engelleyebilecek bir ortam oluşturabilir. Veteriner hekimliği uygulamalarında malpraktis riskiyle bağlantılı birçok iletişim kopukluğu, at hekimliğinde hayvan sahiplerinden aydınlatılmış onam alınmasının gerekliliğine işaret eder (Bonvicini, 2006). AVMA'nın malpraktis riskini en aza indirmeleri ve olası bir şikâyet durumuna hazırlıklı olmaları için veteriner hekimler yönelik bulunduğu tavsiyeler arasında *“tedavi seçenekleri, potansiyel riskler, prognoz ve tahmini maliyetler konusunda hayvan sahibini bilgilendirmek ve bunlarla ilgili olarak hayvan sahipleri ile düzenli olarak iletişim kurmak”* yer alır (AVMA, 2020).

Aydınlatılmış onam

Aydınlatılmış onam, tedavilerin riskleri ve faydaları hakkında hayvan sahiplerini tam olarak bilgilendirme ve hayvan sahiplerinin değerleri ve tercihlerinin önemli bir rol oynamasını sağlama konusundaki etik ihtiyacı ele alır. Onam süreci iki yönlü bir görüşme, yani uygulayıcı-danışan (veteriner hekim-hayvan sahibi) diyalogu gerektirir. Bu diyalogu kavramsallaştırmada yararlı olan araçlardan biri, *“sor-anlat-sor”* prensibidir. Bu araç, hayvan sahibinin halihazırda bildiklerini bilmeyi ve bu bilgiler üzerine inşa etmek gerektiği fikrine dayanır. Ayrıca, hayvan sahibinin gündemini dinlemeye ve müzakere etmeye yönelik istekliliği göstermesi, ilişki kurmanın bir yolu olarak da işlev görür (Bonvicini, 2006). Klinik yeterlilik genellikle tanı doğruluğu ve tedavi başarısı üzerinden değerlendirilir. Ancak hayvan sahibiyle yetersiz iletişim, tanı sürecinin getirdiği zorluk ve belirsizliklerin tam olarak anlaşılmasına; tedavinin göreceli risk ve faydalarının tartışılmaması ise tedavi sonucunda memnuniyetsizliğe yol açabilir. Etkili iletişim ve anlayış için ortak bir çaba gösterilip gösterilmediğinin gerçek testi, aydınlatılmış onam için gerekli bilgilerin hayvan sahibi ve veteriner hekim arasında paylaşılması oluşturur. Bu doğrultuda veteriner hekimler, hayvan sahiplerinin gerçekten aydınlatılmış onam alabilmeleri için gerekli davranışsal becerileri geliştirmeli ve uygulamalıdır (Fettman & Rollin, 2002).

Hayvan sahibine klinik tavsiyenin neden gerekli olduğunu ve özellikle hastaya nasıl fayda sağlayacağını açıklamak önemlidir. At sahipleri genellikle tedavinin bilimsel yönünden çok, terapötik tavsiyenin atlarına nasıl yardımcı olacağını anlamaya daha fazla ilgi duyarlar (Kanara ve Werner 2012). Bu nedenle, at sahiplerine kendi seviyelerinde erişilebilir bilgi sağlamak, memnuniyet düzeylerini olumlu yönde etkileme potansiyeline sahiptir (Elte, 2025). At hekimlerinin empatik iletişim becerileri geliştirmeleri ve klinik önerilerin fayda ve değerini aktarma becerilerine sahip olmaları önemlidir (Kanara & Werner, 2012).

At sahiplerinin tavsiyeleri nasıl algıladıkları ve bunlara verdikleri tepkiler; veteriner hekimin bilgisinin, sahiplerin kendi bilgi ve inançlarıyla ne ölçüde örtüştüğüne ve taraflar arasında başarılı bir iletişim kurulup kurulmadığına bağlıdır (Smith & ark, 2024). At hekimliğinde iletişimin büyük bir kısmı bilgi sağlamayı içerir. Ancak bu, iletişimin çoğunlukla tek bir yönde ilerlemesi gerektiği anlamına gelmez. Aydınlatılmış onamin temel unsurlarından biri, hayvan sahibinin verilen bilgileri gerçekten anladığından emin olmaktır. At hekimleri uzun konuşmalardan, çok fazla ayrıntı vermekten ve teknik terminoloji kullanımından kaçınmalıdır. Bilgiler kısa ve anlaşılır parçalar halinde verilmelidir. Diyagramlar, çizelgeler, yazılım programları ve çizimler aracılığıyla anlatım aşamasında sözlü açıklamaları desteklemek için görsel bilgilerin kullanımı faydalı olacaktır (Bonvicini, 2006).

Loomans (2009) yaptığı çalışmada, hayvan sahiplerinin/bakıcıların veteriner hekimin teknik becerilerinin uygulanmasına ek olarak at hekimlerinin kendilerine bu bilgileri sağlamasını beklediğini bildirmektedir. Rutherford ve England (2024), at sahiplerinin veteriner hekimin kararlarını kabul edebilmeleri ve bu kararlara ikna olabilmeleri için, hekimin düşüncelerini açık ve öz bir biçimde ifade edebilmesinin gerekli olduğunu belirtmektedir.

Maliyet konusunda iletişim

Veteriner hekimliği bakımının finansal yönlerini daha etkili bir şekilde yönetmek, veteriner hekimin yüksek kaliteli hasta bakımı sunma ve hayvan sahipleriyle güçlü ve kalıcı ilişkiler kurma becerisine katkıda bulunma potansiyeline sahiptir. Bu doğrultuda at hekimlerinin maliyet görüşmelerini kolaylaştırmaya yardımcı olacak araçlarla, belirli iletişim becerilerinin kullanımı da dahil olmak üzere yetkinlik kazanmaları önemlidir (Best, 2015). At hekimleri, hayvan sahipleriyle finansal konuları açıkça ele almalı, maliyetler hakkında net bir iletişim sağlamalı ve güven ortamı oluşturmalıdır. Bu durum, özellikle bakımın finansal yönlerine daha duyarlı olabilecek hayvan sahipleri ile iletişim halindeyken daha da önemlidir. Finansal konularda açık ve yapıcı olmak, yalnızca yanlış anlamaların önlenmesine yardımcı olmaz, aynı zamanda dürüstlük ve profesyonellik algısını da güçlendirir (Elte, 2025).

At hekimleri ile hayvan sahiplerinin/bakıcıların maliyet üzerine sağlıklı bir iletişim kurmalarını destekleyecek yolların bulunması önem taşır. Empati gibi iletişim becerilerinin kullanılması bunu sağlamanın bir yolu olarak görülür. Empati, veteriner hekimlerin hayvan sahipleriyle ortak bir zemin bulmalarına yardımcı olabilir ve maliyet konusundaki görüşmelere daha yapılandırılmış bir çerçeve kazandırabilir (Best, 2015).

At hekimlerinin maliyet konusunu hayvan sahipleri/bakıcıları ile hangi sıklıkta ve yöntemlerle ele aldıklarını gözden geçirmeleri ve hem kendilerinin hem de hayvan sahiplerinin/bakıcıların bu tür görüşmelerin önünde duran engellerini belirlemeleri, at hekimliği uygulamalarında maliyet görüşmelerinin sürdürülebilmesi açısından yararlıdır (Best, 2015). Atları hobi veya sosyal amaçlarla besleyen hayvan sahipleri, özellikle acil olmayan durumlarda, güveni ve bilinçli karar vermeyi teşvik ettikleri için empati, açık iletişim ve ilişki kurmaya büyük önem verir (Elte, 2025). Bu durumlarda veteriner hekimin farkında olmadan paranın hayvanın sağlığından daha önemli olduğu sinyalini vermesi veteriner hekim ile hayvan sahibi arasındaki güvenin sarsılmasına ve ilişkinin zarar görmesine sebep olabilir (Yaşar vd., 2025). Atları sportif ya da ticari amaçlara için besleyen hayvan sahipleri ise profesyonellik ve finansal yönlelere daha fazla öncelik verir. Bu hayvan sahipleri için verimlilik, teknik hassasiyet ve maliyet şeffaflığı önemli olan unsurlardır (Elte, 2025).

Best (2015), bazı at bakıcılarının bakım maliyetleri hakkında açık bilgi verilmesini istediğini; bazılarının maliyet bilgisinin bilinçli karar vermede değerli olduğunu vurguladığını; bazı bakıcıların ise tedavi öncesinde maliyetin konuşulmamasının olumsuz sonuçlarına değindiğini ve özellikle ödeme belgesini beklerken yaşanan kaygı ve stresin altını çizdiğini;

Burrell ve ark (2024), at sahiplerinin, bazı durumlarda finansal hususların önemli veya en azından ilgili olduğunu belirttiğini bildirmektedir. Elte (2025) ise at hekimliği uygulamalarında finansal unsurların en az önemli unsur olarak sıralandığını, bununla birlikte hem veteriner hekimler hem de hayvan sahipleri için karar alma süreçlerini etkileyen önemli bir faktör olmaya devam ettiğini belirtmektedir.

Ötenazi

Veteriner hekimliğinde kötü haber verme görüşmeleri oldukça sık karşılaşılan durumlardır ve bunların yürütülme biçimi, veteriner hekim-hayvan sahibi/bakıcı ilişkisi üzerinde büyük/önemli bir etkiye sahiptir (Decloedt, 2020). Tedavisi mümkün olmayan veya yaşam umudu kalmayan hayvanların, acı çekmeden ve bilinç kaybı sonrası yaşam fonksiyonlarının kontrollü şekilde sonlandırılması olarak tanımlanan ötenazi (Yaşar, 1997), veteriner hekimlerin tüm kişiler arası becerilerinin özellikle önemli olduğu bir süreçtir (Yaşar vd., 2025). Bu süreçte hayvan sahibi ile veteriner hekim arasındaki ilişki büyük önem taşır (Yaşar, 1997). Birçok at sahibi ve veteriner hekim, bir noktada atın yaşamının sonuna ilişkin seçenekleri değerlendirmek durumunda kalır. Bir atın ötenazisine giden karar verme süreci, sahipleri için zor ve üzücü olabilir. Veteriner hekimler bu durumları hassas bir şekilde ve at sahibine karşı empati kurarak ele alabilmelidir (van Proosdij, 2023).

Springer ve ark. (2019), at hekimlerinin ötenaziye yönelik tutumlarını inceledikleri çalışmalarında, at hekimlerinin ötenazi konusunda tavsiyede bulunma ve uygulama kararlarında yalnızca tıbbi değil, aynı zamanda sosyal ve ekonomik faktörlerin de önem taşıdığını bildirir. McGowan ve ark. (2012), birçok at sahibinin ötenaziye zor bir karar olarak gördüğünü ve bu kararı atın mevcut sağlık durumu, gelecekteki yaşam kalitesi ile veteriner hekimin tavsiyeleri temelinde verdiklerini ifade eder. Clough ve ark. (2021) ise yaptıkları çalışmada, at sahiplerinin ötenazi karar sürecinde ortak karar alma, bilinçli tercihlerde bulunma ve veteriner hekimle kurulan ilişki ile iletişimin dikkate alınması gereken temel unsurlar olduğunu vurgular.

Yaşam sonu evresinde at hekimlerinin “*karar verme, sahibi ile iletişim kurma, kararı uygulama ve ötenazi sonrası kadavranın uygun şekilde yönetimi*” gibi rolleri bulunur. Bu rollerden birisi olan kararın hayvan sahibine iletilmesi hususunda iletişim, bir mesajın etkili bir şekilde iletilmesi için gerekli olan iletişim unsurlarını içeren COMFORT protokolü (iletişim, oryantasyon, farkındalık, aile, devam etme, tekrarlayıcı ve ekip) ve kararın verildiği sırayla ilgili olan SPIKES protokolü (ortam, algı, davet, bilgi, empati ve özet) aracılığıyla sistematik olarak yapılmalıdır (van Proosdij, 2023).

Sonuç

At hekimliğinde iletişim, hastanın sağlığı konusunda temel belirleyicilerinden biridir. Malpraktis risklerinin azaltılması, aydınlatılmış onamın sağlanması, ötenazi gibi zorlayıcı kararların etik çerçevede alınması, sevk süreçlerinde şeffaf bilgi paylaşımı ve mali konularda açık görüşmeler, etkili iletişim becerileriyle doğrudan ilişkilidir. Bu bağlamda at hekimlerinin empati, açıklık ve güvene dayalı bir iletişim yaklaşımı benimsemelerinin, hastanın bakım kalitesini ve hayvan sahibi/bakıcının memnuniyetini artırmada yararlı olacağı, aynı zamanda mesleğin itibarı ve sürdürülebilirliği açısından stratejik bir önem taşıdığı ifade edilebilir. Sonuç olarak at hekimliğinde veteriner hekim-hayvan sahibi/bakıcı ilişkilerinin daha derinlemesine anlaşılabilmesi için, iletişiminin farklı boyutlarını ele alan nitel araştırmaların yapılmasının, mesleki uygulamaların kalitesini artıracığı ve iletişim stratejilerinin geliştirilmesine ışık tutacağı önerilebilir.

Kaynaklar

- Alat Er, A. D., & Aslım, G. (2021). Veteriner hekimliğinde malpraktis. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 12(2), 89-104. Doi: <https://doi.org/10.38137/vftd.951028>
- Equine Healthcare Market Report. (2025). Equine Healthcare Market 2025-2033. Erişim tarihi: 5.10.2025, Erişim adresi: https://www.researchandmarkets.com/reports/5834338/equine-healthcare-market?srsId=AfmBOophlJnp_eM51Y-sihnvOqYVj1y4KIs1TpE9if49C1ee6fx83JF5
- AVMA. (2020). American Veterinary Medical Association (AVMA). Managing the risk of malpractice Allegations and board complaints. (04/10/2025 tarihinde [https://www.avmaplit.com/uploadedfiles/avma_plit/education_center/private_resources/library_of_articles/public_library_articles/avma%20trust%202024%20-%20client%20management%20guidelines%20final%20\(04.29.24\).pdf](https://www.avmaplit.com/uploadedfiles/avma_plit/education_center/private_resources/library_of_articles/public_library_articles/avma%20trust%202024%20-%20client%20management%20guidelines%20final%20(04.29.24).pdf) adresinden ulaşılmıştır).
- AVMA, AAEP. (2024). AVMA, AAEP (American Veterinary Medical Association, American Association of Equine Practitioners). Veterinarian-client agreement for effective equine care. (04/10/2025 tarihinde <https://www.avma.org/sites/default/files/2024-02/mcm-effective-equine-care-guide-2024.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
- Best, C. (2014). Clinical communication skills that optimize collaboration between equine referring veterinarians and specialists. *AAEP PROCEEDINGS*, 60, 266-269.
- Best, C. (2015). Exploring the role of interpersonal relationships in equine veterinary practice. Doctoral dissertation, University of Guelph.
- Best, C., Coe, J. B., Hewson, J., Meehan, M., Kelton, D., & Black, B. (2018). Referring equine veterinarians' expectations of equine veterinary specialists and referral centers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 253(4), 479-489. Doi: 10.2460/javma.253.4.479
- Blach, E. L. (2009). Customer service in equine veterinary medicine. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 25(3), 421-432. Doi: 10.1016/j.cveq.2009.07.001
- Bonvicini, K. A. (2006). Tools for enhancing communication: an overview of risk management in equine practice. *AAEP PROCEEDINGS*, 52, 181-187.
- Burrell, K. L., Burford, J. H., England, G. C. W., & Freeman, S. L. (2024). UK horse owners and veterinary practitioners' experiences of decision-making for critical cases of colic. *Equine Veterinary Journal*, 56, 1216–1228. Doi: <https://doi.org/10.1111/evj.14124>
- Clough, H., Roshier, M., England, G., Burford, J., & Freeman, S. (2021). Qualitative study of the influence of horse-owner relationship during some key events within a horse's lifetime. *Veterinary Record*, 188(6), e79. Doi: <https://doi.org/10.1002/vetr.79>
- Connors, S. E., & Feldman, L. S. (2009). The equine industry as a global market. *Journal of Global Business Development*, 2, 45–49.
- Danış, E. M., & Yaşar, A. (2025). Veteriner Hekimliği Alanında Tele Sağlık: “Televet”. Sağlık Bilimlerinde Teorik ve Uygulamalı Perspektifler. İzmir: Duvar Yayınları. s. 31-51.
- Decloedt, A. (2020). Breaking bad news in veterinary medicine: what is the best approach? *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 89(2), 116–123.

- Elte, Y. (2025). It's all about the horse. Or is it?: Exploring the human side of equine veterinary practice. Doctoral thesis. Utrecht University, Holland.
- Endenburg, N. (1999). Perceptions and attitudes towards horses in European societies. *Equine Veterinary Journal*, 31(S28), 38-41.
- Elte, Y., Wolframm, I., Nielen, M., & van Weeren, R. (2021). Client satisfaction in equine veterinary practice: A structured review and qualitative synthesis. *Veterinary Record*, 189(10), e640. Doi: <https://doi.org/10.1002/vetr.640>
- FAOSTAT, (2025). Crops and livestock products. (04/10/2025 tarihinde <https://www.fao.org/faostat/en/#data/QCL> adresinden ulaşılmıştır).
- Fettman, M. J., & Rollin, B. E. (2002). Modern elements of informed consent for general veterinary practitioners. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(10), 1386-1393.
- Green, E., & Markell, R. (2021). Integration of telemedicine/virtual care into equine veterinary practice-the why and how. *AAEP PROCEEDING*, 67, 369-375.
- İzmirli, S. (2016). At yetiştiriciliğinde gönenç (refah): Türkiye’de ilgili mevzuatın değerlendirilmesi. *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 5(2), 90-97.
- İzmirli, S. (2022). TEMAS İnsan ve hayvanların yazılmamış ortak tarihi. Ankara: Akademisyen yayınevi. s. 83.
- Kanara, E. W., & Werner, H. W. (2012). Improving your equine practice by enhancing the veterinary-client-patient relationship. *AAEP PROCEEDINGS*, 58, 317-319.
- Loomans, J. B. A. (2009). *Equine veterinary practice in perspective*. Pferdeheilkunde, In: The equine veterinarian: past, present and prospects of a profession. Pferdeheilkunde, pp. 136–143.
- McGowan, T. W., Phillips, C.J., Hodgson, D.R., Perkins, N., & McGowan, C. M. (2012). Euthanasia in aged horses: relationship between the owner's personality and their opinions on, and experience of, euthanasia of horses. *Anthrozoös*, 25(3), 261-275. Doi: 10.2752/175303712X13403555186091
- Meagher, D. M. (2005). A review of equine malpractice claims. *AAEP PROCEEDINGS*, 51, 508-514.
- Navas, C., Teller, L., & Massecar, A. (2019). How to use telehealth to grow your equine practice. *AAEP PROCEEDINGS*, 65, 109-112.
- Pickering, P., & Hockenhull, J. (2019). Optimising the efficacy of equine welfare communications: do equine stakeholders differ in their information-seeking behaviour and communication preferences?. *Animals*, 10(1), 21. Doi: <https://doi.org/10.3390/ani10010021>
- Ramey, D. W. (2017). Ethics: Second opinions magnify the importance of communication among veterinarians. *Equine Veterinary Education*. *AAEPNEWS/NOVEMBER 2015*, III-IV.
- Robinson, I. (1999). The human-horse relationship: how much do we know? *Equine Vet J*. 31(S28), 42-45.

- Rutherford, D. J., & England, J. T. (2024). Communication skills influence horse owners' trust in their equine veterinarians. *Veterinary Record*, 16, 195(10):e4705. Doi: 10.1002/vetr.4705.
- Smith, R., Pinchbeck, G., McGowan, C., Ireland, J., & Perkins, E. (2024). Becoming a matter of veterinary concern. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1355996. Doi: <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1355996>
- Springer, S., Jenner, F., Tichy, A., & Grimm, H. (2019). Austrian veterinarians' attitudes to euthanasia in equine practice. *Animals*, 9(2), 44. Doi: <https://doi.org/10.3390/ani9020044>
- TOB. (2025). *Tür ve ırklarına göre hayvan varlığı*. (04/10/2025 tarihinde <https://istatistik.tarimorman.gov.tr/sayfa/detay/1934> adresinden ulaşılmıştır).
- van Proosdij, E. R. (2023). The role of the equine veterinarian in end-of-life phase of geriatric horses. *UK-Vet Equine*, 7(6), 237-241. Doi: <https://doi.org/10.12968/ukve.2023.7.6.237>
- Werner, S. H. (2009). Medical records in equine veterinary practice. *The Veterinary Clinics Of North America*, 25(3), 499-510. Doi: 10.1016/j.cveq.2009.07.010.
- Yaşar, A. (1997). Veteriner hekimliğinde ötenazi (Euthanasia). *Vet. Bil. Derg.* 13(2), 11-16.
- Yaşar, A., Aslım, G., & Danış, E. M. (2025). *Mesleki iletişim ders notu*. S.Ü. Veteriner Fakóltesi, Konya.

BÖLÜM 3

PİROPTOZİS: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR, İNFLAMATUAR YANIT VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Elif Nur TAŞ KEPENEK¹, Sema USLU²

¹ Arş. Gör., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı. ORCID: [0009-0007-4349-8987]

² Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı. ORCID: [0000-0002-2239-7841]

1. GİRİŞ

1.1. Piroptozisin Tanımı ve Tarihçesi

Piroptozis; hücre şişmesi, plazma zarının bütünlüğünün bozulması ve pro-inflamatuar faktörler dahil olmak üzere hücre içi içeriklerin ekstraselüler ortama salınması ile karakterize edilen, litik ve inflammatuar özellikte programlı hücre ölümü türüdür (Zychlinsky ve ark., 1992; Rao ve ark., 2022). Bu hücre ölüm mekanizması, organizmanın patojen enfeksiyonlarına karşı geliştirdiği doğal bağışıklık yanıtında önemli rol oynar. Buna karşın, kontrolsüz veya aşırı aktivasyonu sepsis ve otoimmün bozukluklar gibi çeşitli patolojik durumlara yol açabilmektedir (Conos ve ark., 2016; de Vasconcelos ve ark., 2019).

Piroptozisin tarihsel gelişimi, 1980’li yılların sonları ile 1990’lı yılların başlarına uzanmaktadır. İlk olarak 1986 yılında Friedlander, şarbon letal toksininin (anthrax lethal toxin) fare makrofajlarında hızlı hücre ölümüne ve hücre içeriğinin salınımına yol açtığını bildirmiştir. Bunu izleyen çalışmalarda, Salmonella ve Shigella enfeksiyonları sırasında gözlenen bu hücre ölümünün, inflammatuar bir kaspaz olan kaspaz-1’in (o dönemde interlökin-1 β -dönüştürücü enzim [ICE] olarak adlandırılmaktaydı) aktivasyonuna bağlı olarak gerçekleştiği ortaya konmuştur (Cerretti ve ark., 1992; Thornberry ve ark., 1992). 1992 yılında Zychlinsky ve arkadaşları, *Shigella flexneri* ile enfekte makrofajlarda belirgin bir hücre ölümü tanımlamış; ancak bu süreci o dönemin bilgileri ışığında apoptoz olarak değerlendirmişlerdir. (Zychlinsky ve ark., 1992). Daha sonraki araştırmalar, bu hücre ölümünün kaspaz bağımlı olmasına karşın, morfolojik ve biyokimyasal özellikleri açısından klasik apoptozdan farklı bir tablo sergilediğini ortaya koymuştur. Nitekim Cookson ve Brennan, 2001 yılında bu ölüm tipinin apoptozdan farklı, inflammatuar özellikler taşıyan özgün bir hücre ölümü mekanizması olduğunu ortaya koymuştur (Cookson ve Brennan, 2001; Boise ve Collins, 2001).

Bu bulgular ışığında araştırmacılar, Yunanca “ateş” anlamına gelen *pyro* ve “düşme” anlamına gelen *ptosis* kelimelerini birleştirerek, bu pro-inflamatuar programlı hücre ölümünü tanımlamak üzere “piroptozis” terimini literatüre kazandırmışlardır (D’Souza ve Heitman, 2001; Bergsbaken ve ark., 2009). Uzun bir süre boyunca piroptozis, yalnızca kaspaz-1 aracılığıyla indüklenen monosit ölümü olarak kabul edilmiştir (Cookson ve Brennan, 2001; Bergsbaken ve ark., 2009). Ancak 2015 yılında Shi ve Kayagaki öncülüğünde gerçekleştirilen çalışmalar, Gasdermin D (GSDMD) proteinini inflammatuar kaspazların insanlarda kaspaz 1, 4 ve 5; farelerde ise kaspaz 1 ve 11 ortak substratı ve piroptozisin temel “executioner” (efektör) molekülü olarak tanımlamıştır. Bu keşif ile birlikte piroptozis, gasdermin ailesi proteinleri aracılığıyla gerçekleşen özgün bir programlanmış nekroz formu olarak yeniden tanımlanmıştır (Shi ve ark., 2015; Kayagaki ve ark., 2015; Kovacs ve Miao, 2017).

1.2. Piroptozis ve Apoptoz Arasındaki Temel Farklar

Programlanmış hücre ölümü mekanizmaları, hücre morfoloji ve immünolojik sonuçları dikkate alındığında genel olarak litik olmayan ve litik ölüm yolları şeklinde sınıflandırılmaktadır. Apoptoz, hücre bütünlüğünün korunduğu ve inflamasyonun tetiklenmediği litik olmayan bir hücre ölümü modeli olarak kabul edilirken; piroptozis ve nekroptozis hücre zarının bütünlüğünün bozulduğu, hücre içeriğinin ekstraselüler ortama salındığı ve belirgin inflammatuar yanıtlarla karakterize litik hücre ölümü biçimleri arasında yer almaktadır. Piroptozis, apoptoz ile kaspaz bağımlılığı ve DNA hasarı gibi bazı ortak özellikler

paylaşmakla birlikte, temel mekanizmaları ve biyolojik sonuçları açısından belirgin farklılıklar göstermektedir (Vande Walle ve Lamkanfi, 2016).

Morfolojik açıdan değerlendirildiğinde, apoptoz sırasında hücre hacminde küçölme meydana gelirken plazma zarının bütönlüğü korunur ve hücre, apoptotik cisimcikler haline parçalanır. Bu yapılar, fagositik hücreler tarafından hızlı ve etkili bir şekilde uzaklaştırılarak çevre dokularda inflamatuvar bir yanıtın oluşması engellenir. Buna karşılık piroptoziste, Gasdermin D (GSDMD) aracılığıyla plazma zarında por oluşumu gerçekteşir. Bu porlar aracılığıyla hücre içine su ve iyon girişi artar, hücre şişer ve nihayetinde ozmotik lizis sonucu plazma zarı yırtılarak hücre bütönlüğü kaybolur (Boise ve Collins, 2001; Cookson ve Brennan, 2001; Shi ve ark., 2015; Fang ve ark., 2020; Lu ve ark., 2021). Çekirdek morfolojisi bakımından da bu iki ölüm yolu arasında ayırt edici farklılıklar bulunmaktadır. Apoptozda çekirdek belirgin şekilde yoğunlaşır, karyoreksis ile belirgin bir çekirdek parçalanması gözlenir. Piroptozis sırasında ise kromatin yoğunlaşması, DNA parçalanması ve hücrelerin TUNEL pozitifliği göstermesine rağmen, çekirdek genellikle bütönlüğünü korur ve apoptozda görölen tipik karyoreksis izlenmez (Mariathasan ve ark., 2005; Bergsbaken ve Cookson, 2007; Jorgensen ve Miao, 2015; Xu ve ark., 2018; Fang ve ark., 2020).

Bu morfolojik farklılıklar, hücre ölümünün immünolojik sonuçlarına da doğrudan yansımaktadır. Apoptoz, hücre membran bütönlüğünün büyük ölçüde korunduğu ve hücre içeriğinin ekstraselüler ortama sızmadığı, fagositik hücreler tarafından hızlıca temizlenen ve genellikle immünolojik olarak sessiz kabul edilen bir hücre ölümü biçimidir. Buna karşın piroptozis, doğası gereği yüksek derecede inflamatuvar bir süreçtir. Gasdermin aracılı membran porlarının oluşumu ve hücre lizisi sonucunda interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-18 (IL-18) gibi güçlü pro-inflamatuvar sitokinlerin yanı sıra High Mobility Group Box 1 (HMGB1) gibi hasar ilişkili moleküler örüntüler (DAMP'ler) hücre dışına salınır ve bu durum güçlü bir doğal bağışıklık yanıtının tetiklenmesine yol açar (Vande Walle ve Lamkanfi, 2016).

Biyokimyasal açıdan bakıldığında, apoptoz ve piroptozis farklı kaspaz alt grupları tarafından düzenlenmektedir. Apoptoz temel olarak kaspaz 3, 6, 7 ve 8 gibi yürütücü ve başlatıcı kaspazlara bağlı olarak gelişirken (Kayagaki ve ark., 2011), piroptozis klasik olarak inflamatuvar kaspazlar olan kaspaz 1, 4, 5 ve 11 tarafından kontrol edilmektedir (Brennan ve Cookson, 2000; Fernandes-Alnemri ve ark., 2007; Kayagaki ve ark., 2011; Kolb ve ark., 2014; Xu ve ark., 2018). Bununla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar bu iki ölüm yolu arasındaki sınırların mutlak olmadığını ortaya koymuştur. Özellikle apoptotik bir kaspaz olan kaspaz-3'ün Gasdermin E'yi (GSDME) parçalaması sonucunda piroptozis benzeri bir hücre ölümünün tetiklenebildiğinin gösterilmesi, hücre ölümü mekanizmaları arasındaki bu kesin ayrımı esnetmiştir (Wang ve ark., 2017; Fang ve ark., 2020).

Enerji gereksinimi açısından değerlendirildiğinde ise, apoptoz ATP bağımlı bir süreçtir ve hücresel enerji rezervlerinin korunabilmesi amacıyla poli ADP-riboz polimeraz (PARP) kaspazlar tarafından inaktive edilir. Buna karşılık piroptozis, PARP inaktivasyonu ile doğrudan ilişkili olmayan, hücresel enerji dengesinden büyük ölçüde bağımsız bir ölüm mekanizması olarak kabul edilmektedir (Fang ve ark., 2020).

Tablo 1. Piroptozis ve Apoptoz Arasındaki Temel Farklar

Özellik	Apoptoz	Piroptozis
Ölüm Tipi	Litik olmayan, immünolojik olarak sessiz	Litik, pro-inflamatuar
Hücre Zarı	Bütünlük korunur, blebbing görülür	GSDMD aracılı por oluşumu ve membran yırtılması
Hücre Hacmi	Hücre büzülmesi	Hücre şişmesi
Çekirdek morfolojisi	Kromatin kondensasyonu ve karyoreksis	Genellikle çekirdek bütünlüğü korunur
DNA Hasarı	Düzenli, internükleozomal parçalanma	Apoptoza kıyasla düzensiz veya sınırlı DNA parçalanması
Başlıca Kaspazlar	Başlatıcı kaspazlar (kaspaz 8, 9) ve yürütücü kaspazlar (kaspaz 3, 6, 7)	İnflamatuar kaspazlar (kaspaz 1, 4, 5, 11)
Hücre içeriği	Apoptotik cisimcikler içinde tutulur	Hücre dışına salınır (IL-1 β , IL-18, DAMP'ler)
Gasdermin Rolü	Yoktur; ancak kaspaz-3 aracılı GSDME aktivasyonu özel durumlarda piropozis benzeri ölüm oluşturabilir	Temel terminal efektör (GSDMD, bazı koşullarda GSDME)

2. PİROPTOZİSİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Piroptozis, inflammatuar yanıtla doğrudan ilişkili, kaspaz aracılı ve hücre zarının bütünlüğünün bozulmasıyla sonuçlanan düzenlenmiş bir hücre ölüm biçimidir. Bu süreçte proteolitik enzimler, özellikle inflammatuar kaspazlar, belirleyici rol oynar. Piroptozis temel olarak iki ana sinyal yolak üzerinden ilerler: kaspaz-1 aracılı kanonik (klasik) yolak ve kaspaz 4/5/11 aracılı kanonik olmayan (klasik olmayan) yolak. Her iki yolak da hücre zarında por oluşumuna, iyon dengesinin bozulmasına ve hücrenin litik şekilde ölmesine yol açar.

2.1. Kanonik Yolak (Kaspaz-1 Bağımlı)

İnflamozomlar genellikle üç temel bileşenden oluşur: tehlike sinyallerini tanıyan bir sensör protein (örneğin NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2 veya Pyrin), sensör ile efektör protein arasında köprü görevi gören adaptör protein ASC ve inaktif halde bulunan pro-kaspaz-1 (Kesikli ve Güç, 2011; Van Opdenbosch ve ark., 2014; Miao ve ark., 2010). Tehlike sinyalinin algılanmasının ardından sensör proteinlerde meydana gelen yapısal değişiklikler

ASC proteinlerinin bir araya gelmesini sağlar. ASC'nin oligomerleşmesiyle oluşan "speck" yapısı, pro-kaspaz-1'in bir araya gelmesine ve aktive olmasına zemin hazırlar. (Zheng ve ark., 2020). Bazı inflamozom sensörleri (NLRP1 ve NLRC4 gibi), CARD (Caspase Activation and Recruitment Domain) bölgeleri sayesinde ASC'ye ihtiyaç duymaksızın doğrudan pro-kaspaz-1 ile etkileşime girebilir ve aktivasyonu başlatabilir (Ting ve ark., 2008; Wu ve ark., 2010; Xu ve ark., 2014). Aktive olan kaspaz-1, piroptozis sürecinde iki temel işlev görür. Bunlardan ilki pro-IL-1 β ve pro-IL-18'in proteolitik olarak kesilerek biyolojik olarak aktif sitokinlere dönüştürülmesidir. İkinci işlev ise piroptozisin yürütülmesinden sorumlu olan Gasdermin D'nin (GSDMD) proteolitik olarak parçalanmasıdır (Yu ve ark., 2021).

2.2. Kanonik Olmayan Yolak (Kaspaz-4/5/11 Bağımlı)

Kanonik olmayan piroptozis yolak, özellikle Gram-negatif bakterilere karşı gelişmiş özgün bir hücrel savunma mekanizmasıdır. Bu yolda inflamozom kompleksinin oluşumu zorunlu değildir; inflamatuvar kaspazlar doğrudan sensör görevi üstlenir (Wang ve ark., 1998; Broz ve ark., 2012; Kayagaki ve ark., 2015; Rathinam ve ark., 2019). İnsanlarda kaspaz 4 ve kaspaz 5, farelerde ise kaspaz 11 bu yolda görev alan temel enzimlerdir (Ruhl ve Broz, 2015; Yang ve ark., 2015). Bu kaspazlar, Gram-negatif bakterilerin hücre duvarı bileşeni olan lipopolisakkariti (LPS) sitoplazma içerisinde doğrudan algılar. LPS'nin lipid A bölgesi, kaspazların CARD alanına bağlanarak onların oligomerizasyonunu ve aktivasyonunu sağlar (Shi ve ark., 2014; Kayagaki ve ark., 2015; Ruhl ve Broz, 2015). Kanonik olmayan yolda aktive olan kaspaz 4/5/11, IL-1 β ve IL-18 gibi sitokinleri doğrudan işleyemez. Bunun yerine GSDMD'yi keserek piroptozisi başlatır (Shi ve ark., 2014; Kayagaki ve ark., 2015). Oluşan membran hasarı ve potasyum iyonlarının hücre dışına çıkışı, ikincil olarak NLRP3 inflamozomunun aktive olmasına yol açar. Bu durum kaspaz-1'in aktive olmasına bağlı olarak inflamatuvar sitokinlerin olgunlaşmasını sağlar.

2.3. Gasdermin Ailesi ve Piroptozisin Yürütülmesi

Piroptozisin hücrel düzeyde nasıl yürütüldüğü uzun süre tam olarak açıklanamamışken, gasdermin ailesinin ve özellikle GSDMD'nin tanımlanması bu sürecin daha net anlaşılmasını sağlamıştır (Kovacs ve Miao, 2017). GSDMD, sitoplazmada inaktif halde bulunan ve inflamatuvar kaspazlar tarafından kesildiğinde güçlü por oluşturma kapasitesine sahip bir proteindir. Yapısal olarak GSDMD, N-terminal ve C-terminal olmak üzere iki ana bölgeden oluşur. N-terminal bölge hücre zarında por oluşturan aktif kısımdır; C-terminal bölge ise oto-inhibisyon yoluyla bu aktiviteyi baskılar (Aglietti ve ark., 2016; Ding ve ark., 2016; Liu ve ark., 2016; Kayagaki ve ark., 2015; Shi ve ark., 2015). İnflamatuvar kaspazlar tarafından gerçekleştirilen proteolitik kesim sonucunda N-terminal parça serbest kalır ve hücre zarına yönelir. GSDMD-N parçaları, hücre zarının iç yüzeyindeki fosfatidilinozitol ve fosfatidilserin gibi fosfolipitlere bağlanarak oligomerize olur ve yaklaşık 10–21 nm çapında geniş porlar oluşturur. Bu porlar aracılığıyla olgunlaşmış IL-1 β ve IL-18 sitokinleri hücre dışına salınırken, eş zamanlı olarak iyon dengesinin bozulması sonucu hücre şişer ve litik hücre ölümü gerçekleşir. Hücrenin parçalanmasıyla birlikte HMGB1, ATP ve DNA gibi inflamatuvar moleküller de çevre dokuya yayılır (Aglietti ve ark., 2016; Ding ve ark., 2016; Liu ve ark., 2016; Sborgi ve ark., 2016).

GSDMD'nin yanı sıra diğer gasdermin aile üyeleri de belirli koşullar altında por oluşturma yeteneğine sahiptir. Örneğin GSDME, kaspaz-3 tarafından kesilerek apoptozun piroptotik hücre ölümüne dönüşmesine aracılık edebilir (Wang ve ark., 2017; Rogers ve ark., 2017). GSDMB, sitotoksik lenfositlerden salınan granzim A tarafından aktive edilirken (Zhou

ve ark., 2020), GSDMC'nin kaspaz-8 aracılı aktivasyonu özellikle hipoksik tümör koşullarında hücre ölümünde rol oynar (Hou ve ark., 2020).

3. ENFLAMATUAR YANIT VE SİTOKİN SALINIMI

Piroptoziste, hücre içi patojenlerin replikasyon alanları ortadan kaldırılırken, aynı zamanda bağışıklık sistemini aktive eden güçlü sinyal molekülleri çevre dokuya salınır. Sitokinler ve hasar ilişkili moleküler örüntüler (DAMP'lar) aracılığıyla gelişen bu yanıt, basit bir hücre parçalanmasından ziyade, seçici geçirgenlik ve iyon dengesinin bozulmasıyla ilerleyen organize düzenli bir süreç olarak tanımlanmaktadır.

3.1. İnterlökinlerin Olgunlaşması ve Salınımı

Kanonik piroptozis yolakta inflamozomların temel işlevlerinden biri inflamatuvar kaspazların, özellikle kaspaz-1'in aktivasyonudur. Aktifleşen kaspaz-1, proteolitik aktivitesi aracılığıyla interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-18 (IL-18) sitokinlerinin biyolojik olarak inaktif öncül formlarını keserek olgun ve aktif sitokinlere dönüştürür (He ve ark., 2015; Liu ve ark., 2016; Kuriakose ve Kanneganti, 2018). IL-1 β ve IL-18, klasik protein sekresyon yollarında görev alan sinyal peptitlerini içermeyen sitokinlerdir ve bu nedenle endoplazmik retikulum–Golgi sistemi üzerinden salgılanmaları sınırlıdır. Piroptozis sırasında gelişen membran değişikliklerinin, bu sitokinlerin hücre dışına çıkışında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Gasdermin D'nin N-terminal (GSDMD-N) fragmentleri tarafından hücre zarında oluşturulan porların iç çapı yaklaşık 10–15 nm olup, bazı çalışmalarda 21 nm'ye kadar ulaştığı bildirilmektedir. (Aglietti ve ark., 2016; Ding ve ark., 2016; Liu ve ark., 2016; Sborgi ve ark., 2016). Olgun IL-1 β ve IL-18 moleküllerinin çaplarının yaklaşık 4,5–5,0 nm olması, bu sitokinlerin GSDMD porlarından hücre dışına geçebilmesine olanak tanır (Ding ve ark., 2016; Liu ve ark., 2016; Jorgensen ve ark., 2016). Bu geçiş süreci tamamen kontrolsüz değildir. GSDMD porlarının elektrostatik özellikleri nedeniyle, pozitif yüklü veya nötr moleküllerin olgun sitokinler lehine seçici olarak geçirildiği, pro-formların ise daha sınırlı geçiş gösterdiği bildirilmiştir (Xia ve ark., 2021). Bu seçici geçirgenlik sayesinde, hücre zarı tamamen yırtılmadan önce bile inflamatuvar sitokinlerin kontrollü bir şekilde çevre dokuya salınması mümkün hale gelir (Evavold ve ark., 2018).

3.2. DAMP (Hasar İlişkili Moleküler Örüntüler) Salınımı

GSDMD porlarının oluşumu yalnızca sitokin salınımını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda hücrenin iyon dengesini de ciddi biçimde bozar. Porların açılmasıyla hücre dışından sodyum ve su girişi artarken, hücre içinden potasyum çıkışı gerçekleşir (Chen ve ark., 2016; Ousingsawat ve ark., 2018). Bu iyon hareketleri hücrenin şişmesine ve membranın balonlaşmasına yol açar (Fang ve ark., 2020). Artan ozmotik basınca dayanamayan hücre zarı, sonunda plazma membran parçalanması ile sonuçlanır. Bu litik aşama, sitokinlerden daha büyük moleküllerin de hücre dışına yayılmasına neden olur. Piroptozis sırasında salınan başlıca hasar ilişkili moleküler örüntüler (DAMP'lar) arasında HMGB1, ATP, DNA ve laktat dehidrogenaz (LDH) yer alır (Jorgensen ve ark., 2016).

HMGB1, normalde çekirdekte bulunan ve kromatin organizasyonunda görev alan bir proteindir. Hücre dışına salındığında güçlü bir pro-inflamatuvar mediatör olarak işlev görür ve bağışıklık hücrelerinin bölgeye göçünü uyarır (Wang ve ark., 1999; Yang ve ark., 2010). Bazı çalışmalar, HMGB1'in doğrudan GSDMD porlarından değil, hücre zarının fiziksel olarak

yırılmasının ardından salındığını öne sürmektedir; bunun nedeni HMGB1 molekülünün porlardan geçemeyecek kadar büyük olmasıdır (Volchuk ve ark., 2020).

Hücre dışına çıkan ATP ve DNA fragmanları da tehlike sinyali olarak algılanır ve inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine katkıda bulunur (Du ve ark., 2021). Benzer şekilde, sitoplazmik bir enzim olan ve yaklaşık 140 kDa büyüklüğe sahip LDH'nin hücre dışına salınması, GSDMD porlarından geçişle değil, tam membran yırtılmasıyla gerçekleşir. Bu nedenle LDH salınımı, piroptozisin terminal litik evresinin güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Jorgensen ve ark., 2016; den Hartigh ve Fink, 2018).

3.3. Aktif Membran Yırılması ve NINJ1'in Rolü

Uzun süre hücre zarının piroptozis sırasında yalnızca ozmotik basınç nedeniyle pasif olarak yırtıldığı düşünülse de, güncel veriler bu sürecin aktif bir bileşeni olabileceğini ortaya koymuştur. Ninjurin-1 (NINJ1), piroptozis sırasında plazma membranının parçalanmasıyla birlikte tanımlanan hücre yüzey proteinlerinden biridir (Kayagaki ve ark., 2021). NINJ1'in oligomerleşerek hücre zarında geniş lezyonlar oluşturduğu ve bu sayede LDH ve HMGB1 gibi büyük moleküllerin hücre dışına salınmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Bu bulgular, piroptozisin yalnızca por oluşumuyla sınırlı olmayan, aktif olarak düzenlenen bir litik hücre ölümü süreci olduğunu desteklemektedir (Kayagaki ve ark., 2021; Degen ve ark., 2023).

4. PİROPTOZİSİN FİZYOLOJİK VE PATOLOJİK ROLLERİ

Piroptozis, konakçı savunmasında önemli bir mekanizma olmasına rağmen, aktivasyonunun süresi ve şiddetine bağlı olarak koruyucu ya da yıkıcı sonuçlar doğurabilen çift yönlü bir süreçtir. Kontrollü piroptozis, enfeksiyonların sınırlandırılmasına ve bağışıklık yanıtının etkinleştirilmesine katkı sağlarken, aşırı veya kronik aktivasyonu ciddi doku hasarına ve inflamasyon temelli hastalıklara yol açabilmektedir. Bu nedenle piroptozis, fizyolojik savunma ile patolojik hasar arasında hassas bir denge oluşturmaktadır.

4.1. Enfeksiyon Hastalıklarında Piroptozis

Piroptozis, özellikle hücre içi patojenlerin eliminasyonunda etkili bir konak savunma mekanizmasıdır. *Salmonella*, *Shigella* ve *Burkholderia* gibi bakterilerle enfekte olmuş hücrelerin piroptozis yoluyla ölümü, patojenlerin hücre içindeki korunaklı replikasyon bağlantılarını ortadan kaldırır (Zychlinsky ve ark., 1992; Monack ve ark., 1996; Vande Walle ve Lamkanfi, 2016). Hücre zarının yırtılmasıyla hücre dışına salınan bakteriler, nötrofiller başta olmak üzere fagositler tarafından daha kolay tanınır ve elimine edilir. Bu süreç, "Pore-Induced Intracellular Trap" (PIT) olarak adlandırılan bir mekanizma ile desteklenir; piropotik hücre kalıntıları, bakterileri lokal olarak hapsederek nötrofillerin efferositoz yoluyla temizlemesini kolaylaştırır (Sauer ve ark., 2011; von Moltke ve ark., 2012; Jorgensen ve ark., 2016). Ayrıca, Gasdermin D'nin N-terminal fragmentinin kardiyolipin içeren bakteriyel membranlara bağlanarak doğrudan bakterisidal etki gösterebildiği in vitro çalışmalarda ortaya konmuştur (Jorgensen ve ark., 2016). Piroptozisin bu koruyucu rolüne karşın, aşırı aktivasyonu sistemik inflamasyon ve sepsis gelişiminde yıkıcı sonuçlara yol açabilir. Gram-negatif bakterilere ait lipopolisakkaritin (LPS) sitozolik olarak algılanması, kaspaz 4/5/11'in kontrolsüz biçimde aktive olmasına ve yaygın GSDMD kesimine neden olur (Kayagaki ve ark., 2011; Baker ve ark., 2015; Schmid-Burgk ve ark., 2015; Yang ve ark., 2015; Aglietti ve ark., 2016). Bu süreç, IL-1 β ve IL-18 salınımı ile karakterize edilen şiddetli bir inflamatuvar

sitokin yanıtına ve yaygın doku hasarına yol açabilir. GSDMD eksikliği bulunan farelerin, ölümcül dozda LPS uygulamasına rağmen septik şoka direnç göstermesi, GSDMD aracılı piroptozisin sepsis patogenezindeki merkezi rolünü ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra piroptozis sırasında açığa çıkan doku faktörleri ve hasar ilişkili moleküler örüntüler, koagülasyon sürecinin aktivasyonuna katkıda bulunarak yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve çoklu organ yetmezliğinin gelişimini destekleyebilir (Vasudevan ve ark., 2023; Zhu ve ark., 2023; Sun ve ark., 2025).

4.2. Kanser ve Piroptozis

Piroptozis, tümör hücrelerinde içinde bulunduğu hücresel koşullara ve genetik yapıya bağlı olarak hem tümör baskılayıcı hem de tümör destekleyici etkiler gösterebilir (Tan ve ark., 2020). Tümör baskılayıcı etkisinde piroptozis, kanser hücrelerinin doğrudan ölümüne yol açarak tümör büyümesini sınırlayabilir (Du ve ark., 2021). Daha da önemlisi, piroptozis immünojenik bir hücre ölüm biçimi olarak kabul edilir. Piroptotik hücrelerden salınan ATP, HMGB1 ve pro-inflamatuar sitokinler, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını sağlar ve tümör mikroçevresine NK hücreler ile sitotoksik T lenfositlerin göçünü artırır (Ben-Sasson ve ark., 2013; Dinarello, 2018). GSDME ekspresyonunun meme, mide ve kolorektal kanserlerde azalmasının kötü prognoz ile ilişkili olması, GSDME'nin tümör baskılayıcı özellikler sergileyebileceğini düşündürmektedir (Zhang ve ark., 2020; De Schutter ve ark., 2021). Ayrıca doksorubisin ve sispilin gibi kemoterapötik ajanların, GSDME ekspresyonunun korunduğu tümör hücrelerinde kaspaz-3 aracılı GSDME aktivasyonu yoluyla piroptozisi tetiklediği gösterilmiştir (Wang ve ark., 2017). Buna karşılık, kronik ve düşük düzeyli piroptozis, tümör gelişimini destekleyen inflammatuar bir mikroçevrenin oluşmasına katkıda bulunabilir (Ahechu ve ark., 2018; Fang ve ark., 2020). Sürekli IL-1 β salınımı anjiyogenezi artırabilir ve tümör invazyonunu kolaylaştırabilir (Park ve ark., 2007). Benzer şekilde HMGB1 gibi DAMP'lar, tümör hücrelerinin hayatta kalmasını ve proliferasyonunu destekleyen sinyal yollarını aktive edebilir (Galluzzi ve ark., 2017).

4.3. Nörodejeneratif ve Metabolik Hastalıklarda Piroptozis

Piroptozis, nöroinflamasyonun önemli bileşenlerinden biri olarak Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının patogenezinde rol oynamaktadır. Alzheimer hastalığında beta-amiloid plakları, mikrogliyal hücrelerde NLRP3 inflamazomunu aktive ederek kaspaz-1 bağımlı inflammatuar yanıtı ve nörotoksik IL-1 β salınımını tetikler (Saresella ve ark., 2016; Hu ve ark., 2024). Kaspaz-1 inhibitörü VX-765 uygulanan hayvan modellerinde bilişsel fonksiyonların iyileşmesi, bu mekanizmanın hastalık seyriyle bağlantılı olabileceğini göstermektedir (Flores ve ark., 2020; Tang, 2025). Parkinson hastalığında ise biriken alfa-sinüklein agregatlarının NLRP3 aktivasyonu üzerinden mikrogliya aracılı kronik nöroinflamasyona ve dopaminerjik nöron kaybına katkıda bulunduğu bildirilmektedir (Nguyen ve ark., 2022; Han ve Le, 2023).

Metabolik hastalıklarda piroptozisin, enfeksiyondan bağımsız inflammatuar yanıtlarla birlikte değerlendirildiği görülmektedir. Diyabetik nefropatide, hiperglisemi ve oksidatif stresin NLRP3 inflamazomunu aktive ederek renal tübüler hücrelerde GSDMD aracılı piroptozisi artırdığı gösterilmiştir (Chen ve ark., 2025; Karamitsos ve ark., 2025). Benzer şekilde aterosklerozda, plaklarda biriken kolesterol kristalleri makrofajlarda güçlü bir tehlike sinyali oluşturarak NLRP3 inflamazomunu aktive eder. Bu süreç, damar duvarındaki endotel hücreleri ve makrofajların piroptozisine, plak instabilitesine ve vasküler inflamasyonun ilerlemesine katkıda bulunur (Karasawa ve Takahashi, 2017; Han, 2025).

5. PİROPTOZİSİN REGÜLASYONU VE TERAPÖTİK HEDEFLER

Histolojik incelemelerde sıklıkla gözlenen yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hücre dışı matriks hasarı ve nekrotik alanlar, piroptozisin doku homeostazı açısından dikkatle düzenlenmesi gereken bir süreç olduğunu göstermektedir. Bu nedenle hücreler, piroptotik yanıtı sınırlamak veya geciktirmek amacıyla çeşitli endojen düzenleyici mekanizmalar geliştirmiştir. Piroptozis her zaman hücre ölümüyle sonuçlanmaz; hücreler belirli bir eşiğe kadar plazma membranındaki hasarı tolere edebilir ve onarabilir. Bu durum özellikle gasdermin porlarının oluşturduğu sınırlı membran hasarında belirgin hale gelir. ESCRT (Endosomal Sorting Complexes Required for Transport) aracılı membran onarımı, piroptozisin negatif regülasyonunda temel mekanizmalardan biridir. GSDMD porlarının oluşmasıyla hücre içine giren kalsiyum (Ca^{2+}) iyonları, sitozolde bir alarm sinyali oluşturarak ESCRT-III kompleksinin hasarlı membran bölgelerine yönlendirilmesini sağlar. ESCRT kompleksi, por içeren zar bölgelerinin uzaklaştırılması veya onarımı yoluyla hücrenin litik faza ilerlemesini sınırlandırır. Bu mekanizma histolojik olarak, sitoplazmik içeriği azalmış ancak bütünlüğünü koruyan hücreler ya da hücre çevresinde küçük veziküler yapılar şeklinde gözlenebilir (Rühl ve ark., 2018; Liao ve ark., 2023).

Ayrıca, kaspaz-3 aracılı çapraz inhibisyon da piroptozis ile apoptoz arasındaki önemli bir düzenleyici etkileşimdir. Apoptoz sırasında aktive olan kaspaz-3, GSDMD'yi por oluşturan N-terminal bölgesinden farklı bir noktadan keserek onu inaktif hale getirir. Bu mekanizma, hücrenin ani ve litik bir ölüm yerine daha kontrollü bir apoptotik süreçte yönelmesini sağlayarak çevre dokuda inflamatuvar hasarı sınırlar (Wang ve ark., 2017; Rogers ve ark., 2017).

Piroptozis yollarında yer alan moleküller, inflamatuvar hastalıklar ve kanser başta olmak üzere birçok patolojide potansiyel terapötik hedefler olarak öne çıkmaktadır. Bu hedefler, dokudaki inflamasyonun şiddetini, hücre ölüm tipini ve yaygınlığını doğrudan etkileyebilecek kontrol noktalarını temsil eder. İnflamatuvar kaspazların (kaspaz-1, -4, -5 ve farelerde kaspaz-11) inhibisyonu, piroptozisin erken aşamada durdurulmasını sağlar. Seçici bir kaspaz-1 inhibitörü olan VX-765 (Belnacasan), IL-1 β üretimini ve inflamatuvar yanıtı belirgin şekilde azaltmakta ve deneysel çalışmalarda serebral iskemi ile Alzheimer hastalığı modellerinde nöronal hücre kaybı ve nöroinflamasyonu azaltmaktadır (Coll ve ark., 2015; Flores ve ark., 2018; Li ve ark., 2020). Buna karşılık pan-kaspaz inhibitörleri (örneğin Z-VAD-FMK), hem apoptozu hem de piroptozisi baskılayabilmekte, ancak özgülüklerinin düşük olması nedeniyle klinik kullanım açısından sınırlı kalmaktadır (Slee ve ark., 1996; Ekert ve ark., 1999).

Piroptozisin yürütücü basamağında yer alan GSDMD'nin doğrudan hedeflenmesi, hücre lizisini sınırlarken diğer sinyal süreçlerinin daha az etkilenmesini sağlayabilir. Disülfiram, GSDMD'nin Cys191 kalıntısına kovalent olarak bağlanarak por oluşumunu inhibe eder. Septik çok ve sistemik inflamasyon modellerinde disülfiram uygulamasının doku nekrozu ve inflamatuvar hasarı belirgin şekilde azalttığı histolojik olarak gösterilmiştir (Wright ve Moore, 1990; Liu ve ark., 2016; Rathkey ve ark., 2018; Liu ve ark., 2019; Hu ve ark., 2020). Necrosulfonamide (NSA) ise esas olarak nekroptozis yolunda MLKL inhibitörü olarak tanımlanmış olmakla birlikte, insan GSDMD'yi de inhibe ederek piroptozisi baskılayabilmektedir (Yang ve ark., 2018).

İnflamozom oluşumunun engellenmesi de kaspaz-1 aktivasyonunu ve gasdermin kesimini etkileyebilir. NLRP3 inflamozomunu hedefleyen inhibitörlerden biri olan MCC950;

ateroskleroz, karaciğer fibrozu ve miyokard enfarktüsü gibi inflamatuvar hastalık modellerinde doku hasarını azaltmıştır (Dolunay ve ark., 2017; van Hout ve ark., 2017; Mangan ve ark., 2018).

Kanser dokusunda terapötik yaklaşım ise piroptozisi baskılamak yerine kontrollü şekilde indüklemektir. Piroptotik hücre ölümü, bazı tümörlerde inflamatuvar yanıtların ortaya çıkmasıyla bağışıklık sisteminin tümöre verdiği yanıtı etkileyebilir. Sisplatin ve paklitaksel gibi bazı kemoterapötikler, tümör hücrelerinde kaspaz-3 aracılığıyla GSDME aktivasyonuna yol açarak piroptotik hücre ölümünü tetikleyebilir. Bu durum histolojik kesitlerde, apoptotik hücrelerin yanı sıra şişmiş, membranı yırtılmış piroptotik hücreler ve artmış lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir (Zhang ve ark., 2019; Yu ve ark., 2019). Ayrıca nanopartiküller kullanılarak tümör hücrelerine GSDM proteinlerinin (örneğin GSDMA3) verilmesi, inflamatuvar hücre ölümü ile birlikte bağışıklık yanıtlarını da etkileyebilir (Wang ve ark., 2020).

6. GELECEK ARAŞTIRMA ALANLARI

Histopatolojik açıdan piroptozis, hücre membran bütünlüğünün kaybı ve hücre içeriğinin çevre dokuya yayılması ile apoptozdan ayrılan, doku yanıtını belirleyen aktif bir süreçtir. Bu özellik, mikroskopik incelemelerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, interstisyel ödem ve yapısal bozulmalar şeklinde kendini gösterir. Fizyolojik koşullarda piroptozis, enfekte veya hasarlı hücreleri ortadan kaldırarak konak savunmasına katkı sağlarken, kontrolsüz piroptotik aktivite inflamasyonun yayılmasına ve sekonder doku hasarına yol açar. Bu yönüyle piroptozis, koruyucu bir savunma ile patolojik yıkım arasında hassas bir denge oluşturur ve doku hasarının şiddeti çoğu zaman piroptotik aktivitenin süresi ve yaygınlığı ile ilişkilidir (Zychlinsky ve ark., 1992; Conos ve ark., 2016; de Vasconcelos ve ark., 2019; Rao ve ark., 2022).

Son yıllarda piroptozisin moleküler temelleri hakkında önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, hücrel bağlama bağlı olarak bu sürecin nasıl yönlendirildiği halen tam olarak anlaşılmış değildir. Hücrelerin farklı ölüm yolları arasında nasıl bir tercih yaptığı, bu yollar arasındaki geçişlerin hangi sinyallerle belirlendiği ve bu kararların doku düzeyindeki sonuçları, gelecekteki araştırmalar için önemli sorular arasında yer almaktadır. Özellikle hücre zarının parçalanmasına yol açan mekanizmalar ile bu sürecin hücre iskeleti yapılarıyla ilişkisi, piroptozisin morfolojik boyutunun daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Bunun yanı sıra, gasdermin ailesinin farklı üyelerinin dokuya özgü rolleri ve işlevleri de henüz yeterince aydınlatılmış değildir. Klinik açıdan bakıldığında, piroptozisin modülasyonu inflamatuvar hastalıklar ve kanser gibi birçok patolojik durumda potansiyel bir terapötik yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu sürecin çift yönlü etkisi, terapötik müdahalelerde dikkatli bir denge kurulmasını zorunlu kılar. Piroptozisin baskılanması bazı durumlarda doku hasarını sınırlayabilirken, kontrollü biçimde indüklenmesi bağışıklık yanıtını güçlendiren bir etki oluşturabilir. Bu nedenle piroptozisin tümüyle engellenmesi yerine, dokuya ve koşullara bağlı olarak yönlendirilmesi daha uygun görünmektedir.

Sonuç olarak, mikroskop altında gözlenen piroptotik hücre, rastlantısal bir hücrel yıkımın değil; hücrelerin ve moleküllerin dikkatle yönettiği karmaşık bir sürecin yansımasıdır. Bu süreç, organizmanın savunma yanıtları ile doku bütünlüğü arasındaki dengeyle ilişkilidir. Gelecekte yapılacak çalışmaların, piroptozisin hem tanısal hem de terapötik açıdan nasıl değerlendirilebileceğine ilişkin daha net bilgiler sağlaması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

- Aglietti, R. A., Estevez, A., Gupta, A., Ramirez, M. G., Liu, P. S., Kayagaki, N., ... & Dueber, E. C. (2016). GsdmD p30 elicited by caspase-11 during pyroptosis forms pores in membranes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(28), 7858-7863.
- Bergsbaken, T., & Cookson, B. T. (2007). Macrophage activation redirects *Yersinia*-infected host cell death from apoptosis to caspase-1-dependent pyroptosis. *PLoS Pathogens*, 3(11), e161.
- Bergsbaken, T., Fink, S. L., & Cookson, B. T. (2009). Pyroptosis: Host cell death and inflammation. *Nature Reviews Microbiology*, 7, 99–109. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2070>
- Boise, L. H., & Collins, C. M. (2001). *Salmonella*-induced cell death: apoptosis, necrosis or programmed cell death? *Trends in Microbiology*, 9, 64–67. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(00\)01937-5](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(00)01937-5)
- Brennan, M. A., & Cookson, B. T. (2000). *Salmonella* induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis. *Molecular Microbiology*, 38(1), 31–40.
- Broz, P., Ruby, T., Belhocine, K., Bouley, D. M., Kayagaki, N., Dixit, V. M., & Monack, D. M. (2012). Caspase-11 increases susceptibility to *Salmonella* infection in the absence of caspase-1. *Nature*, 490, 288–291. <https://doi.org/10.1038/nature11419>
- Cerretti, D. P., Kozlosky, C. J., Mosley, B., Nelson, N., Van Ness, K., Greenstreet, T. A., March, C. J., Kronheim, S. R., Druck, T., Cannizzaro, L. A., Huebner, K., & Black, R. A. (1992). Molecular cloning of the interleukin-1 beta converting enzyme. *Science*, 256, 97–100. <https://doi.org/10.1126/science.1373520>
- Chen, X., He, W. T., Hu, L., Li, J., Fang, Y., Wang, X., ... & Han, J. (2016). Pyroptosis is driven by non-selective gasdermin-D pore and its morphology is different from MLKL channel-mediated necroptosis. *Cell research*, 26(9), 1007-1020. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.100>
- Chen, Y., Chen, R., Ji, X., Zeng, Z., & Guan, C. (2025). NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis in Diabetic Nephropathy: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Targets. *Journal of Inflammation Research*, 8399-8418.
- Conos, S. A., Lawlor, K. E., Vaux, D. L., Vince, J. E., & Lindqvist, L. M. (2016). Cell death is not essential for caspase-1-mediated interleukin-1 β activation and secretion. *Cell Death & Differentiation*, 23, 1827–1838. <https://doi.org/10.1038/cdd.2016.69>
- Cookson, B. T., & Brennan, M. A. (2001). Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends in Microbiology*, 9, 113–114. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(00\)01936-3](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(00)01936-3)
- D'Souza, C. A., & Heitman, J. (2001). Dismantling the *Cryptococcus* coat. *Trends in Microbiology*, 9, 112–113. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(00\)01945-4](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(00)01945-4)
- De Schutter, E., Croes, L., Ibrahim, J., Pauwels, P., Op de Beeck, K., Vandenabeele, P., & Van Camp, G. (2021). GSDME and its role in cancer: From behind the scenes to the front of the stage. *International Journal of Cancer*, 148(12), 2872-2883.

- de Vasconcelos, N. M., van Opdenbosch, N., van Gorp, H., Parthoens, E., & Lamkanfi, M. (2019). Single-cell analysis of pyroptosis dynamics reveals conserved GSDMD-mediated subcellular events that precede plasma membrane rupture. *Cell Death & Differentiation*, 26, 146–161. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0106-7>
- Ding, J., Wang, K., Liu, W., She, Y., Sun, Q., Shi, J., ... & Shao, F. (2016). Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family. *Nature*, 535(7610), 111–116.
- Evavold, C. L., Ruan, J., Tan, Y., Xia, S., Wu, H., & Kagan, J. C. (2018). The pore-forming protein gasdermin D regulates interleukin-1 secretion from living macrophages. *Immunity*, 48(1), 35–44.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.11.013>
- Fang, Y., Tian, S., Pan, Y., Li, W., Wang, Q., Tang, Y., ... & Shu, Y. (2020). Pyroptosis: A new frontier in cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 121, 109595. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109595>
- Fernandes-Alnemri, T., Wu, J., Yu, J. W., Datta, P., Miller, B., Jankowski, W., ... & Alnemri, E. S. (2007). The pyroptosome: A supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation. *Cell Death & Differentiation*, 14, 1590–1604.
- Flores, J., Noël, A., Foveau, B., Beauchet, O., & LeBlanc, A. C. (2020). Pre-symptomatic Caspase-1 inhibitor delays cognitive decline in a mouse model of Alzheimer disease and aging. *Nature Communications*, 11(1), 4571.
- Han, J. H. (2025). Immuno-metabolic diseases and therapeutics: molecular mechanisms via inflammasome signaling. *Cell Communication and Signaling*, 23(1), 373.
- Han, Q. Q., & Le, W. (2023). NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation and related mitochondrial impairment in Parkinson's disease. *Neuroscience Bulletin*, 39(5), 832-844.
- He, W. T., Wan, H., Hu, L., Chen, P., Wang, X., Huang, Z., ... & Han, J. (2015). Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion. *Cell research*, 25(12), 1285-1298.
- Hou, J., Zhao, R., Xia, W., Chang, C. W., You, Y., Hsu, J. M., ... & Hung, M. C. (2020). PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis. *Nature cell biology*, 22(10), 1264-1275.
- Hu, B., Zhang, J., Huang, J., Luo, B., Zeng, X., & Jia, J. (2024). NLRP3/1-mediated pyroptosis: beneficial clues for the development of novel therapies for Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, 19(11), 2400-2410.
- Jorgensen, I., & Miao, E. A. (2015). Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunological Reviews*, 265(1), 130–142. <https://doi.org/10.1111/imr.12287>
- Jorgensen, I., Zhang, Y., Krantz, B. A., & Miao, E. A. (2016). Pyroptosis triggers pore-induced intracellular traps (PITs) that capture bacteria and lead to their clearance by efferocytosis. *Journal of Experimental Medicine*, 213(10), 2113-2128.

- Karamitsos, K., Oikonomou, E., Theofilis, P., Ikonomidis, I., Kassi, E., Lambadiari, V., ... & Siasos, G. (2025). The role of NLRP3 inflammasome in type 2 diabetes mellitus and its macrovascular complications. *Journal of Clinical Medicine*, 14(13), 4606.
- Karasawa, T., & Takahashi, M. (2017). The crystal-induced activation of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *Inflammation and regeneration*, 37(1), 18.
- Kayagaki, N., Stowe, I. B., Lee, B. L., O'Rourke, K., Anderson, K., Warming, S., Cuellar, T., Haley, B., Roose-Girma, M., Hueso, C. B., Lee, J., Liu, P. S., Lill, J. R., Haley, P. J., Kadwell, S. H., Armstrong, A. O., Wertz, I. E., Fitzgerald, L., Zhang, J., & Dixit, V. M. (2015). Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature*, 526, 666–671. <https://doi.org/10.1038/nature15541>
- Kayagaki, N., Warming, S., Lamkanfi, M., Vande Walle, L., Louie, S., Dong, J., Newton, K., Qu, Y., Liu, J., Horton, M., Seshagiri, S., Topham, C. K., & Dixit, V. M. (2011). Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature*, 479(7371), 117–121. <https://doi.org/10.1038/nature10558>
- Kesavardhana, S., & Kanneganti, T. D. (2017). Mechanisms governing inflammasome activation, assembly and pyroptosis induction. *International Immunology*, 29(4), 201–210.
- Kesikli, S. A., & Güç, D. (2011). Steril inflamasyon ve inflamazom. *Ankem Dergisi*, 25, 102–109.
- Kolb, R., Liu, G. H., Janowski, A. M., Sutterwala, F. S., & Zhang, W. (2014). Inflammasomes in cancer: A double-edged sword. *Protein & Cell*, 5(1), 12–20.
- Kovacs, S. B., & Miao, E. A. (2017). Gasdermins: Effectors of pyroptosis. *Trends in Cell Biology*, 27, 673–684. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.05.005>
- Kuriakose, T., & Kanneganti, T.-D. (2018). Gasdermin D flashes an exit signal for IL-1. *Immunity*, 48(1), 1–3.
- Liston, A., & Masters, S. L. (2017). Homeostasis-altering molecular processes as mechanisms of inflammasome activation. *Nature Reviews Immunology*, 17, 208–214. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.151>
- Liu, X., Zhang, Z., Ruan, J., Pan, Y., Magupalli, V. G., Wu, H., & Lieberman, J. (2016). Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature*, 535(7610), 153–158.
- Lu, X., Guo, T., & Zhang, X. (2021). Pyroptosis in cancer: Friend or foe? *Cancers*, 13(14), 3620. <https://doi.org/10.3390/cancers13143620>
- Mariathasan, S., Weiss, D. S., Dixit, V. M., & Monack, D. M. (2005). Innate immunity against *Francisella tularensis* is dependent on the ASC/caspase-1 axis. *The Journal of Experimental Medicine*, 202(8), 1043–1049.
- Martinon, F., Burns, K., & Tschopp, J. (2002). The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Molecular Cell*, 10, 417–426. [https://doi.org/10.1016/s1097-276\(02\)00599-3](https://doi.org/10.1016/s1097-276(02)00599-3)

- Miao, E. A., Leaf, I. A., Treuting, P. M., Mao, D. P., Dors, M., Sarkar, A., Warren, S. E., Wewers, M. D., & Aderem, A. (2010). Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria. *Nature Immunology*, 11, 1136–1142. <https://doi.org/10.1038/ni.1960>
- Nguyen, L. T. N., Nguyen, H. D., Kim, Y. J., Nguyen, T. T., Lai, T. T., Lee, Y. K., ... & Kim, Y. E. (2022). Role of NLRP3 inflammasome in Parkinson's disease and therapeutic considerations. *Journal of Parkinson's Disease*, 12(7), 2117-2133.
- Ousingsawat, J., Wanitchakool, P., Schreiber, R., & Kunzelmann, K. (2018). Contribution of TMEM16F to pyroptotic cell death. *Cell Death & Disease*, 9(2), 300. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0373-8>
- Rao, Z., Zhu, Y., Yang, P., Chen, Z., Xia, Y., Qiao, C., Liu, W., Li, G., Jiang, W., & Wang, Z. (2022). Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer. *Theranostics*, 12(9), 4310–4337. <https://doi.org/10.7150/thno.71086>
- Rathinam, V. A. K., Zhao, Y., & Shao, F. (2019). Innate immunity to intracellular LPS. *Nature Immunology*, 20, 527–533. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0368-3>
- Rogers, C., Fernandes-Alnemri, T., Mayes, L., Alnemri, D., Cingolani, G., & Alnemri, E. S. (2017). Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death. *Nature Communications*, 8, 14128. <https://doi.org/10.1038/ncomms14128>
- Rühl, S., & Broz, P. (2015). Caspase-11 activates a canonical NLRP3 inflammasome by promoting K⁺ efflux. *European journal of immunology*, 45(10), 2927-2936. <https://doi.org/10.1002/eji.201545772>
- Saresella, M., La Rosa, F., Piancone, F., Zoppis, M., Marventano, I., Calabrese, E., ... & Clerici, M. (2016). The NLRP3 and NLRP1 inflammasomes are activated in Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 11(1), 23.
- Sborgi, L., Rühl, S., Mulvihill, E., Pipercevic, J., Heilig, R., Stahlberg, H., ... & Hiller, S. (2016). GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death. *The EMBO journal*, 35(16), 1766-1778.
- Shi, J., Zhao, Y., Wang, K., Shi, X., Wang, Y., Huang, H., Zhuang, Y., Cai, T., Wang, F., & Shao, F. (2015). Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*, 526, 660–665. <https://doi.org/10.1038/nature15514>
- Shi, J., Zhao, Y., Wang, Y., Gao, W., Ding, J., Li, P., ... & Shao, F. (2014). Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature*, 514(7521), 187-192. <https://doi.org/10.1038/nature13683>
- Strowig, T., Henao-Mejia, J., Elinav, E., & Flavell, R. (2012). Inflammasomes in health and disease. *Nature*, 481, 278–286. <https://doi.org/10.1038/nature10759>
- Sun, J., Yang, J., Tao, J., Yang, Y., Wang, R., Zhang, H., ... & Wang, G. (2025). Delaying pyroptosis with an AI-screened gasdermin D pore blocker mitigates inflammatory response. *Nature Immunology*, 1-13.

- Tang, T. (2025). Pyroptosis in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 45(1), 57.
- Thornberry, N. A., Bull, H. G., Calaycay, J. R., Chapman, K. T., Howard, A. D., Kostura, M. J., Miller, D. K., Molineaux, S. M., Weidner, J. R., Aunins, J., Elliston, K. O., Ayala, J. M., Casano, F. J., Chin, J., Ding, G. J.-F., Egger, L. A., Gaffney, E. P., Limjoco, G., Palyha, O. C., ... Tocci, M. J. (1992). A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes. *Nature*, 356, 768–774. <https://doi.org/10.1038/356768a0>
- Ting, J. P. Y., Lovering, R. C., Alnemri, E. S., Bertin, J., Boss, J. M., Davis, B. K., ... & Ward, P. A. (2008). The NLR gene family: A standard nomenclature. *Immunity*, 28, 285–287. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.02.005>
- Van Opendenbosch, N., Gurung, P., Vande Walle, L., Fossoul, A., Kanneganti, T. D., & Lamkanfi, M. (2014). Activation of the NLRP1b inflammasome independently of ASC-mediated caspase-1 autoproteolysis and speck formation. *Nature communications*, 5(1), 3209.
- Vande Walle, L., & Lamkanfi, M. (2016). Pyroptosis. *Current Biology*, 26(13), R568-R572.
- Vasudevan, S. O., Behl, B., & Rathinam, V. A. (2023, September). Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage. In *Seminars in immunology* (Vol. 69, p. 101781). Academic Press.
- Wang, H., Bloom, O., Zhang, M., Vishnubhakat, J. M., Ombrellino, M., Che, J., ... & Tracey, K. J. (1999). HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science*, 285(5425), 248-251. <https://doi.org/10.1126/science.285.5425.248>
- Wang, S., Miura, Z., Jung, Y. K., Zhu, H., Li, E., & Yuan, J. (1998). Murine caspase-11, an ICE-interacting protease, is essential for the activation of ICE. *Cell*, 92, 501–509.
- Wang, Y., Gao, W., Shi, X., Ding, J., Liu, W., He, H., ... & Shao, F. (2017). Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature*, 547(7661), 99-103.
- Wu, J., Fernandes-Alnemri, T., & Alnemri, E. S. (2010). Involvement of the AIM2, NLRC4, and NLRP3 inflammasomes in caspase-1 activation by *Listeria monocytogenes*. *Journal of Clinical Immunology*, 30, 693–702. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9425-2>
- Xia, S., Zhang, Z., Magupalli, V. G., Pablo, J. L., Dong, Y., Vora, S. M., Wang, L., Fu, T. M., Jacobson, M. P., Greka, A., Lieberman, J., Ruan, J., & Wu, H. (2021). Gasdermin D pore structure reveals preferential release of mature interleukin-1. *Nature*, 593, 607–611. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03478-3>
- Xu, H., Yang, J., Gao, W., Li, L., Li, P., Zhang, L., Gong, Y. N., Shi, X., & Shao, F. (2014). Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature*, 513, 237–241. <https://doi.org/10.1038/nature13449>
- Xu, Y.-J., Zheng, L., Hu, Y.-W., & Wang, Q. (2018). Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*, 476, 28–37.

- Yang, D., He, Y., Munoz-Planillo, R., Liu, Q., & Nunez, G. (2015). Caspase-11 requires the pannexin-1 channel and the purinergic P2X7 pore to mediate pyroptosis and endotoxic shock. *Immunity*, 43, 923–932. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.10.009>
- Yu, P., Zhang, X., Liu, N., Tang, L., Peng, C., & Chen, X. (2021). Pyroptosis: Mechanisms and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 128.
- Zhang, Z., Zhang, Y., Xia, S., Kong, Q., Li, S., Liu, X., ... & Lieberman, J. (2020). Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity. *Nature*, 579(7799), 415-420.
- Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E. (2020). Inflammasome activation and regulation: Toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discovery*, 6, 36. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0167-x>
- Zhou, Z., He, H., Wang, K., Shi, X., Wang, Y., Su, Y., ... & Shao, F. (2020). Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells. *Science*, 368(6494), eaaz7548. <https://doi.org/10.1126/science.aaz7548>
- Zhu, C., Liang, Y., Luo, Y., & Ma, X. (2023). Role of pyroptosis in hemostasis activation in sepsis. *Frontiers in Immunology*, 14, 1114917.
- Zychlinsky, A., Prevost, M. C., & Sansonetti, P. J. (1992). *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages. *Nature*, 358, 167–169. <https://doi.org/10.1038/358167a0>

BÖLÜM 4

REKOMBİNANT VİRAL PROTEİN EKSPRESYONUNDA KULLANILAN SİSTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI: BAKTERİYEL, MEMELİ, BÖCEK VE MAYA YAKLAŞIMLARI

Remziye ÖZBEK¹

¹ Doktor Öğretim Üyesi Kurum: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9831-7193>

1. GİRİŞ

Biyolojik terapötikler tanı ve ilaç pazarında hızla büyüyen ürünlerdir. Bunlar çeşitli monoklonal antikorlar (mAb'ler), aşılar, hormonlar ve diğer proteinleri içermektedir. Bunların hepsi geniş kullanım yelpazesine sahiptir. Bu ürünlere artan talebi karşılamak her zaman zorlu bir süreç olarak ilerlemiştir ve sürekli bazı yenilikleri zorunlu hale getirmiştir (Tihanyi ve Nyitray,2020).

Mevcut biyolojik ilaçların önemli bir kısmı rekombinant proteinlerdir (Tihanyi ve Nyitray, 2020). Teorik düzeyde, rekombinant protein elde etmek için gereken adımlar oldukça basittir. İlgilenilen gen alınır, mevcut var olan herhangi bir ekspresyon vektörüne klonlanır, hedeflenen rekombinant ürün indüklenir ve ardından protein pürifikasyon ve karakterizasyonu yapılır. Ancak pratikte bu aşamaların herhangi birinde sıkıntılar yaşanabilmektedir. Ekspresyon vektörünün yeterince elde edilememesi, protein inaktivitesi veya hiç protein elde edilememesi sıkça karşılaşılan sorunlardan bazılarıdır. Bu doğrultuda post-translasyonel modifikasyonların, özellikle glikozilasyonun önemi ve bunların rekombinant proteinlerin farklı özelliklerini nasıl etkilediği sorusu son yıllarda büyük ilgi çekmiştir. Kapsamlı araştırmalar, potansiyel terapötik kullanım için büyük ve karmaşık proteinlerin fonksiyonel ve immünojenik olmaması için hedef organizmaya (tedavi edilecek) benzeyen post-translasyonel modifikasyonlara sahip olması gerektiği keşfine yol açmıştır. Farklı gruplardan yapılan birkaç çalışma, doğru glikozilasyon profilinin biyolojik aktivite ve stabiliteyi artırdığını, yarı ömrü artırdığını ve protein terapötiklerinin immünojenliğini azalttığını göstermiştir. Bu nedenle değerli proteini üretecek olan protein sentezi mekanizmasına sahip ekspresyon sisteminin seçimi, tüm sürecin taslağını başlatacaktır (Rosano ve Ceccarelli, 2014; Tihanyi ve Nyitray, 2020).

Dünya, sürekli olarak bilinen viral hastalıkların yeni veya son derece gelişmiş versiyonlarının tehdidiyle karşı karşıya kalmaktadır. Bazı RNA içeren virüslerin genomlarındaki yüksek mutasyon oranı, segmentli genomlu virüslerde rekombinasyon ve reassortment, türler arası bariyerin aşılması ve zoonotik virüs rezervuarının çokluğu, salgın veya pandemik potansiyeli olan viral enfeksiyon salgınlarını kolaylaştırabilecek faktörlerden sadece bazılarıdır. Ciddi akut ve kronik enfeksiyon hastalıklarına neden olan virüslere karşı yapılan profilaktik uygulamalar, virüs yayılımını azaltmak ve gelecekte ortadan kaldırmak için temel bir yaklaşım olmaya devam etmektedir. Aşı antijenleri dahil olmak üzere biyofarmasötik rekombinant proteinlerin ürettiği teknoloji güvenli, ölçeklenebilir ve yaygın kullanım alanları sunmaktadır. Genellikle, prokaryotik veya ökaryot ekspresyon sistemlerinde üretilen rekombinant aşılar, komple viral antijenler veya bu antijenlerin parçaları/epitopları ile virüs-benzeri parçacıklara (VLP) dayalı alt birim aşıları içermektedir (Khudainazarova vd., 2024).

Rekombinant proteinler prokaryotik sistemler (*Escherichia coli* ve *Bacillus subtilis*), ökaryotik sistemler (maya, böcek hücreleri ve memeli hücreleri) veya in vitro sistemler kullanılarak eksprese edilebilmektedir (Jia ve Jeon, 2016).

2. REKOMBİNANT VİRAL PROTEİN EKSPRESYONUNDA KULLANILAN BAŞLICA SİSTEMLER

2.1. Bakteriyel Sistemler

Gram-negatif bakteriler gibi prokaryotik hücreler, genetik teknoloji mühendisliğinde kullanılan ilk hücreler arasındadır. En önemli hücrelerden biri, rekombinant DNA klonlamasında ve ardından heterolog proteinlerin üretiminde yaygın olarak kullanılan *Escherichia coli* (*E.coli*)'dir (Karbalaei vd., 2020). BL21 (DE3) ve türevleri de çeşitli proteinleri eksprese etmek için kullanılabilir (Sun vd., 2023).

Bakteriyel ekspresyon sistemi, hızlı çoğaltma ve uygun fiyatlı besin gereksinimleri, yüksek seviyeli ekspresyon, hızlı ve kolay dönüşüm süreci gibi birçok avantaja sahiptir. *E. coli*'de rekombinant proteinlerin ekspresyonu basit ve ucuz bir işlemdir (Shirokov vd., 2020; Karbalaei vd., 2020). *E. coli* ekspresyon vektörlerinin büyük bir koleksiyonu ticari olarak erişilebilir durumdadır. Bu tür ekspresyon vektörleri, ilgi duyulan proteinin genetik sekansını düzenli bir şekilde eksprese edilmesini sağlayan genetik elemanları (promotör, terminatör, replikasyon kökeni, antibiyotik direnç kaseti vb.) içermektedir. En sık kullanılan bakteriyel gen ekspresyon sistemlerinden biri, ilgilenilen genlerin güçlü bir T7 promotör tarafından kontrol altına alındığı vektörleri kullanmaktadır. Bu promotör transkripsiyon için T7 RNA polimeraza ihtiyaç duyar (Schütz vd., 2023). Özellikle T7 ekspresyon sistemine sahip suşlar, pET plazmidleri gibi yaygın kullanılan vektörlere uyum sağlaması sebebiyle yüksek hücre yoğunluğunda rahat erişilebilir besi ortamı ile kolayca kültürlenebilmektedir (Sun vd., 2023). Ancak, bu ekspresyon sisteminde proteinlerin hücre içinde toplanması, heterolog proteinlerin yanlış katlanması, lipopolisakkarit üretimi, post-translasyonel modifikasyon eksikliği ve proteazlar nedeniyle protein bozulması gibi bazı sınırlamaları vardır (Karbalaei vd., 2020). Yine *E. coli*'nin şu anda genişleyen biyo-endüstrideki tüm biyoprosesler ve kimyasallar için uygun bir platform olmaması diğer sınırlamalar arasındadır. Hücreler heterolog genleri ifade ederken hücre büyüme hızları ve heterolog gen ekspresyon seviyeleri birbirine bağlıdır. Bu heterolog genlerin yüksek ekspresyonu, ekspresyon vektörleri üzerinde aşırı yük oluşturabilmekte, bazen hücre lizisine bile neden olabilmektedir (Sun vd., 2023).

E. coli ekspresyon sistemi geniş çapta incelenmiştir, ancak bu sistemle yapılan protein ekspresyonu ve arındırılması yoğun ve zaman alıcıdır. Bu nedenle, protein ekspresyonu ve saflaştırmada paralel ve yüksek verimli başka bir yaklaşım kullanılabilir (Jia ve Jeon, 2016).

E. coli'ye alternatif bir sistem olan *Vibrio natriegens*, en hızlı büyüyen bir bakteridir. *E. coli*'den iki kat hızlıdır, 7 ila 10 dakika arasında iki kat artış süresi vardır. Hızlı büyüyen fenotip, *Vibrio natriegens*'in daha hızlı protein sentezi yapabildiğini göstermektedir (Sun vd., 2023).

E. coli'de Chikungunya virüsü (CHIKV) E2 proteini eksprese eden bir çalışmada (Patra vd., 2025), bu sistemin hem CHIKV'ye hem de *E. coli*'ye karşı belirgin bir IgG bağışıklık yanıtı oluşturduğu ve potansiyel bir aşı yaklaşımı olabileceği gösterilmiştir. Yine COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 virüsünün önemli antijenik bölgeleri olan RBD (Receptor Binding Domain) ve S1 alt birimi, rekombinant olarak *E.coli*'de eksprese edilip saflaştırılmıştır (Schwarze vd., 2022). Başka bir çalışmada da (Deuker vd., 2024), adeno-associated virusunun (AAV) başlıca kapsid proteinlerinden biri olan VP3, VLP oluşturmak üzere *E. coli*'de üretilmiştir. Bu çalışmalar, bakteriyel ekspresyon sistemleri ile üretilen antijenlerin serolojik immunoassay ve tanısal testlerde kullanılabilirliğini desteklemektedir.

2.2. Memeli Hücre Sistemleri

Memeli hücrelerinde protein üretimi, özellikle daha büyük veya daha kompleks ökaryotik proteinler için uygundur. Çünkü bu sistem, doğal ortama çok benzeyen bir hücresel ortam sunabilmektedir. Protein üretimi için memeli hücre hatları genellikle insan embriyonik böbrek 293 (HEK293) veya Çin hamster ovarian (CHO) hücrelerinden türetilmektedir. HEK293 hücre hatlarında kolayca transfeksiyon yapılabildiği için araştırma uygulamalarında sıkça kullanılırken, CHO hücreleri biyofarmasötik proteinlerin üretiminde tercih edilen sistemdir (Schütz vd., 2023).

CHO hücreleri kompleks yapıya sahip proteinler üretebilir, büyük ölçekte kültürlenebilir ve viral enfeksiyonlara daha az duyarlıdır. HEK293 hücreleri serumsuz süspansiyon kültürlerde kolayca büyür ve hızlı çoğalırlar. Ayrıca en yaygın transfeksiyon reaktifleriyle yüksek transfeksiyon verimliliği göstermesi sebebiyle ilaç keşfi ile toksisite testlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Fu vd., 2024).

Rekombinant terapötik proteinlerin yapısı, fonksiyonu, klinik farmakolojisi ve immünojenliği post-translasyonel modifikasyonlar ile yakından ilişkilidir. Memeli hücrelerinden alınan post-translasyonel modifikasyonlar insan hücrelerine çok benzediğinden, onaylanan tüm rekombinant terapötik proteinlerin %60 ila %70'i memeli hücrelerinde üretilmektedir. Ancak, daha uzun kültür süresi, düşük ürün verimi ve transgen hücre klonlarının fenotipik heterojenliği nedeni ile *E. coli*, maya veya böcek hücre sistemlerine kıyasla kullanımı daha sınırlıdır (Wang ve Guo, 2020).

Memeli hücrelerinde protein üretiminin en yaygın sınırlamalarından biri, farklı klonlar arasında gözlenen yüksek düzeydeki değişkenliktir. Ayrıca, başlangıçta yüksek düzeyde rekombinant protein ekspresyonu elde edilmesine rağmen, uzun süreli kültür koşullarında ekspresyon seviyelerinde belirgin bir düşüş sıklıkla gözlemlenmektedir (Jazayeri vd., 2018).

Yapılan bir çalışmada (Laub vd., 1983) CHO hücre hatları kullanılarak Hepatit B virüs yüzey antijenlerinin (major, middle ve large HBsAg) rekombinant olarak eksprese edildiği ve bu hücrelerin yüksek miktarlarda salınan viral antijen üreten üretici hatlar oluşturduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada (Powers vd., 2022), Deng, Sarı humma, Japon ensefaliti, Batı Nil, St. Louis ensefaliti, Zika, Rocio, Ilheus, Usutu ve Powassan virüslerini oluşturan 13 farklı flavivirüse ait VLP ve non-structural protein 1 (NS1) antijenlerini eksprese eden HEK-293 hücre hatları oluşturulmuş ve bu hücrelerin stabil antijen üretimi serolojik tanısal testler için uygun olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise (Puarattana-aronkorn vd., 2024), HEK293-F hücre hattı kullanılarak SARS-CoV-2'nin spike, envelope ve membrane proteinlerinin eş zamanlı olarak eksprese edildiği VLP'lerin ACE-2 reseptörünü tanıdığı ve reseptör-bağımlı hücre girişine sahip olduğu gösterilmiştir.

2.3. Maya Sistemleri

Maya ekspresyon sistemi, *E. coli*'nin kompleks ökaryot proteinleri verimli şekilde eksprese edememesi nedeniyle alternatif bir sistem olarak tercih edilmiştir. Protein üretimi için kullanılan mayalar arasında *Pichia pastoris* (*P. Pastoris*), *Saccharomyces cerevisiae* (*S. Cerevisiae*), *Yarrowia lipolytica* ve *Kluyveromyces lactis* bulunmaktadır. Bunlar arasında, metilotrofik maya olan *P. pastoris* son 20 yılda en popüler maya tabanlı gen ekspresyon sistemlerinden biri haline gelmiştir. *P. pastoris* ve *Hansenula polymorpha* gibi mayalar yüksek verimli promotorları (AOX1 ve MOX) sayesinde bol miktarda heterolog protein üretilmektedir. *P. pastoris*, kullanımı kolay ve nispeten ucuz bir gen ekspresyon sistemidir. *E. coli*'ye göre daha fazla zaman alıcıdır, ancak lipopolisakkarit kontaminasyonu

olmadan doğru katlanmış kompleks proteinler sağlayabilmektedirler (Bredell vd., 2016; Schütz vd., 2023).

Maya ekspresyon sistemi, diğer sistemlerin avantajlarını potansiyel olarak birleştirir. Yüksek yoğunluklu fermentasyona uygundur ve glikozilasyon, disülfid bağların oluşumu ve proteolitik işlem gibi bazı post-translasyonel modifikasyonları gerçekleştirmek için gerekli hücresel mekanizmaya sahiptirler. Bir yandan ökaryotik tip protein sentezini sağlarken öte yandan, sinyal peptidi kullanıldığında kültür ortamına rekombinant protein salgılanmasında uygun koşullar sağlar; bu da hedef protein arındırmasını büyük ölçüde kolaylaştırmaktadır (Shirokov vd., 2020; Schütz vd., 2023).

İdeal bir maya ekspresyon sistemini tanımlayan bazı temel özellikler vardır. Örneğin mayalar, heterolog genleri episomal plazmitler aracılığıyla ya da ekspresyon kasetlerinin kromozoma entegrasyonu yoluyla eksprese edebilir. Bu özellik onları genetik modifikasyonlar için oldukça esnek sistemler haline getirmektedir. Yaşam siklusu açısından mayalar hem haploid hem de diploid formlara sahiptir. Ayrıca eşeyli çaprazlama veya klonal bölünme (tomurcuklanma ya da bölünme) mümkün olduğu için bu durum genetik manipülasyon ve tarama çalışmalarını desteklemektedir. Fizyolojik açıdan değerlendirildiğinde ise kısa jenerasyon süreleri ve ucuz besiyerlerinde kolayca kültüre edilebilmeleri önemli diğer avantajlarıdır. Son yıllarda, maya genetiği ve rekombinant DNA teknolojisinin etkin biçimde kullanılması, heterolog üretime yönelik maya ekspresyon sistemlerinin geliştirilmesini hızlandırmıştır (Chumnanpuen vd., 2016).

1987 yılında *S. cerevisiae* kullanılarak rekombinant insan insülini (Novolin®) üretilmiştir. *S. cerevisiae* kaynaklı bu insülinin, domuz insülininin enzimatik dönüşümüyle elde edilen insüline kıyasla farmakolojik etkinliğinin arttığı ve yan etkilerinin azaldığı bildirilmiştir. *P. pastoris*'ten elde edilen ilk biyofarmasötik ürün olan Kalbitor® (Dyax Corp.), 2009 yılında kalıtsal anjiyoödem tedavisi için onay almıştır. Bunu takiben, 2012 yılında *P. pastoris* kaynaklı okriplazmin (Jetrea®, ThromboGenics), semptomatik vitreomaküler yapışmanın tedavisi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Ayrıca, *Hansenula polymorpha*'da üretilen rekombinant Hepatit B aşısı 2013 yılında Avrupa'da kullanım için onay almıştır (Adivitiya vd., 2017). Aynı şekilde *S. cerevisiae*'de rekombinant olarak ifade edilen insan papillomavirüsü (HPV) L1 major kapsid proteini, Gardasil® gibi HPV aşılarının üretiminde kullanılmış ve yine VLP formunda immünojenik antijenler sağlamıştır (Kim vd., 2007; Kumar, 2025).

2.4.Böcek Hücreleri (Baculovirus Ekspresyon Vektör Sistemi)

30 yıldan fazla bir süre önce, *Autographa californica* multiple nuclear polyhedrosis virus'ten (AcMNPV) türetilen böceğe özgü baculovirüs kullanılarak yüksek seviyede heterolog bir protein üretimi rapor edilmiştir. 1983 yılında yapılan bir çalışmada (Smith vd., 1983), rekombinant baculovirüs ile enfekte edilen böcek hücrelerinde işlevsel insan IFN- β üretilmiştir. Bu gelişme, viral yaşam döngüsünün sonlarında baculovirüslerin laboratuvar kültüründe gerekli olmayan polihedrin adlı proteini çok yüksek seviyelerde ifade ettiklerine dair gözlemlerle mümkün olmuştur. Baculoviral *polh* lokusundaki polihedrin geninin ilgilenen yabancı bir genle değiştirilmesi, *polh* promotörü tarafından istenen gen ürününün benzer şekilde virüs enfektifliği ve viral yaşam döngüsünü tehlikeye atmadan yüksek seviyede ekspresyonunu sağlamıştır (Sari vd., 2016). Kısa bir süre sonra, Pennock ve meslektaşlarının ikinci çalışması (Pennock vd., 1984), başka bir promotör olan *p10*'un benzer özellikler gösterdiğini ve bunun aynı zamanda heterolog proteinlerin yüksek seviyede üretiminde kullanılabileceğini göstermiştir.

Çoğu durumda baculovirus vektörleri, böcek hücrelerinin ilgilenilen genleri taşıyan plazmid transfer vektörü ile birlikte transfeksiyonu veya bakmid sistemi yoluyla üretilmektedir (Kost ve Kemp., 2016). Baculovirus vektörlerinin böcek hücrelerinde rekombinant proteinler üretme işlevi, proteinlerin viral yüzeyde gösterilmesi ve memeli hücrelerine gen taşıması için BacMam virüsleri olarak adlandırılan modifiye edilmiş virüslerin geliştirilmesiyle önemli ölçüde genişletilmiştir. Bu gelişmelerle beraber transfekte edilmesi zor olan hücre tiplerine gen iletimi, aşı geliştirme ve potansiyel gen terapi uygulamaları önemli ölçüde artmıştır (Kost ve Kemp., 2016).

Birçok avantajlı özelliğe sahip olan baculovirus ekspresyon vektör sistemi (BEVS), çeşitli biyoteknoloji uygulamaları için en yaygın kullanılan protein ifade metodolojilerinden biri haline dönüşmüştür. Bu sistemin laboratuvarında kurulumu nispeten kolaydır. Teknolojinin iyi gelişmiş olması sebebiyle rekombinant virüsler kolayca üretilir, tanımlanabilir ve nicelendirilebilmektedir. Konak böcek hücreleri, karbondioksit yokluğunda 28°C'de süspansiyon kültüründe çoğalabilmektedir. Ayrıca ticari olarak temin edilebilen serumsuz hücre medyum formülasyonları da kullanılabilmektedir (Kost ve Kemp., 2016).

BEVS, önemli terapötik proteinlerin, gen tedavisi için viral vektörlerin ve aşı için antijen üretiminde kullanılan çok yönlü bir platformdur. Ölçeklenebilir olması, maliyetinin uygun olması ve yüksek ürün elde etme kapasitesine sahip olmasının yanı sıra, bu vektör büyük gen bölgelerini eksprese etme kapasitesine sahip olduğundan yabancı bir DNA'yı kolaylıkla bünyesinde taşıyabilmektedir (Bruder ve Aucoin, 2022)

BEVS teknolojsinin en önemli avantajlarından biri de bu virüsler memeli hücrelerinde çoğalmaz ve bu nedenle doğası gereği düşük riskli biyogüvenlik profiline sahiptirler (Kost ve Kemp., 2016).

Böcek hücrelerinde proteinler hücre içi olarak üretilir veya ekstrasellüler ortama salgılanabilirler. Ancak bu durum N-terminal sinyal peptidinin varlığını gerektirmektedir. Birçok durumda, böcek hücresi peptidazı memeli sinyal dizilerini tanıyabilmektedir. Böcek hücreleri N- ve O-glikozilasyon yapabilir de, kompleks tip N-glikanlara sahip değildir; bu da terapötik protein üretimi için bir sınırlamadır. Böcek hücrelerinde bakulovirüs aracılı ekspresyonla ilgili başlıca dezavantajlar, DNA'dan hedef proteine geçiş süresi ve bakulovirüsün zamanla bozunmasıdır. Bu nedenle, geçici plazmid tabanlı gen ifade yöntemleri alternatif olarak geliştirilmiştir (Schütz vd., 2023). Bununla birlikte, bakulovirüs temelli sistemlerin memeli hücrelerinde gen transferi amacıyla yeniden uyarlanmasıyla BacMam sistemi gibi daha gelişmiş ekspresyon yaklaşımları ortaya çıkmıştır. BacMam sistemi, bakulovirüs temelli vektörlerin memeli hücrelerinde gen transferi amacıyla yeniden uyarlanmasına dayanan bir ekspresyon platformudur. Bu sistem, CMV gibi güçlü promotörler aracılığıyla memeli hücrelerinde yüksek düzeyde transkripsiyona olanak tanır ve hedef proteinlerin gerçek bir memeli hücresel ortamında uygun post-translasyonel modifikasyonlarla üretilmesini sağlar. Özellikle membran proteinlerinin yüksek verimde ekspresyonu ve yapısal yada biyokimyasal çalışmalar için miligram düzeyinde saflaştırılabilmesi BacMam sisteminin öne çıkan avantajlarıdır. Ayrıca bakulovirüslerin geniş genomik kapasitesi, tek bir vektör içerisinde birden fazla genin taşınmasına imkân tanımaktadır; ancak mevcut BacMam vektörleri, üretim zorlukları ve düşük virüs titreleri gibi sınırlamalara sahiptir (Guo vd., 2022).

BEVS, rekombinant protein ve VLP tabanlı aşı adaylarının üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Influenza hemagglutinin (HA) antijenine yönelik aşı adaylarının üretimi, Japon ensefaliti ve Zika virüsü gibi patojenlere yönelik rekombinant antijen üretimi gibi çok sayıda çalışma rapor edilmiştir. Ayrıca bu sistem çok sayıda ticari BEVS tabanlı aşının geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Günümüzde rahim ağzı kanserine yönelik Cervarix™

(GSK, Londra, UK), influenza virüsüne karşı Flublok® (Sanofi Pasteur, Paris, FR) ve COVID-19'a karşı protein alt birimi aşısı olan NVX-CoV2373 (Novavax, Malvern, PA, USA) da dahil olmak üzere 10'dan fazla BEVS türevli aşı lisanslanmıştır (Yamaji, 2014; Hong vd., 2023).

3. SONUÇ

Rekombinant protein üretimi için kullanılan başlıca ekspresyon sistemleri arasında bazı farklılıklar mevcuttur. Bakteriyel sistemler (örneğin *E. coli*) düşük maliyet, hızlı büyüme ve yüksek ekspresyon kapasitesi gibi özellikleri sayesinde basit yapılı viral proteinler veya küçük antijenler için iyi bir seçenek sunmaktadır. Ancak, ökaryotik post-translasyonel modifikasyonlara sahip olmayan proteinler için sınırlıdır. Maya sistemleri, ökaryotik hücre özellikleri ve bazı modifikasyon yetenekleri ile bakteriye göre daha karmaşık proteinlerin ekspresyonunu desteklerken, maliyet ve büyüme hızı açısından avantajlı bir profil sunmaktadır. Böcek hücre sistemi (BEVS), hem daha gelişmiş modifikasyon yeteneği hem de doğru katlanma kabiliyeti ile özellikle VLP ve daha karmaşık viral antijenler için tercih edilmektedir. Bu sistem memeli hücrelere göre daha düşük maliyet ve daha kolay ölçeklenebilirlik avantajı sunmaktadır. Memeli hücre sistemleri, insan-benzeri glikozilasyon ve katlanma ile rekombinant proteinlerin fonksiyonel bütünlüğünü maksimum düzeyde korumaktadır. Bu nedenle klinik düzeyde kullanılan viral antijenler ve terapötik proteinler için ideal platform olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç olarak, uygun sistem seçimi hedef proteinin yapısal karmaşıklığı, istenen modifikasyon seviyesi ve üretim maliyeti dengesine göre yapılabilir.

KAYNAKLAR

- Adivitiya, Dagar, V. K., & Khasa, Y. P. (2017). Yeast expression systems: Current status and future prospects. *Yeast Diversity in Human Welfare*, 215-250.
- Bredell, H., Smith, J. J., Prins, W. A., Görgens, J. F., & van Zyl, W. H. (2016). Expression of rotavirus VP6 protein: a comparison amongst *Escherichia coli*, *Pichia pastoris* and *Hansenula polymorpha*. *FEMS yeast research*, 16(2), fow001. <https://doi.org/10.1093/femsyr/fow001>
- Bruder, M. R., & Aucoin, M. G. (2022). Utility of Alternative Promoters for Foreign Gene Expression Using the Baculovirus Expression Vector System. *Viruses*, 14(12), 2670. <https://doi.org/10.3390/v14122670>
- Chumnanpuen, P., Kocharin, K., & Vongsangnak, W. (2016). Yeast expression systems for industrial biotechnology. In *Gene Expression Systems in Fungi: Advancements and Applications* (pp. 227-237). Cham: Springer International Publishing.
- Deuker, D., Asilonu, E., Bracewell, D. G., & Frank, S. (2024). Adeno-associated virus 5 protein particles produced by *E. coli* cell-free protein synthesis. *ACS Synthetic Biology*, 13(9), 2710–2717. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.4c00403>
- Fu, Y., Han, Z., Cheng, W., Niu, S., Wang, T., & Wang, X. (2024). Improvement strategies for transient gene expression in mammalian cells. *Applied microbiology and biotechnology*, 108(1), 480. <https://doi.org/10.1007/s00253-024-13315-y>
- Guo, W., Wang, M., & Chen, L. (2022). A co-expression vector for baculovirus-mediated protein expression in mammalian cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 594, 69–73. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.01.056>
- Hong, Q., Liu, J., Wei, Y., & Wei, X. (2023). Application of baculovirus expression vector system (BEVS) in vaccine development. *Vaccines*, 11(7), 1218. <https://doi.org/10.3390/vaccines11071218>
- Jazayeri, S. H., Amiri-Yekta, A., Bahrami, S., Gourabi, H., Sanati, M. H., & Khorramizadeh, M. R. (2018). Vector and Cell Line Engineering Technologies Toward Recombinant Protein Expression in Mammalian Cell Lines. *Applied biochemistry and biotechnology*, 185(4), 986–1003. <https://doi.org/10.1007/s12010-017-2689-8>
- Jia, B., & Jeon, C. O. (2016). High-throughput recombinant protein expression in *Escherichia coli*: current status and future perspectives. *Open biology*, 6(8), 160196. <https://doi.org/10.1098/rsob.160196>
- Karbalaee, M., Rezaee, S. A., & Farsiani, H. (2020). *Pichia pastoris*: A highly successful expression system for optimal synthesis of heterologous proteins. *Journal of cellular physiology*, 235(9), 5867–5881. <https://doi.org/10.1002/jcp.29583>
- Khudainazarova, N. S., Granovskiy, D. L., Kondakova, O. A., Ryabchevskaya, E. M., Kovalenko, A. O., Evtushenko, E. A., Arkhipenko, M. V., Nikitin, N. A., & Karpova, O. V. (2024). Prokaryote- and Eukaryote-Based Expression Systems: Advances in Post-Pandemic Viral Antigen Production for Vaccines. *International journal of molecular sciences*, 25(22), 11979. <https://doi.org/10.3390/ijms252211979>
- Kim, S. N., Jeong, H. S., Park, S. N., & Kim, H. J. (2007). Purification and immunogenicity study of human papillomavirus type 16 L1 protein in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of virological methods*, 139(1), 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2006.09.004>

- Kost, T. A., & Kemp, C. W. (2016). Fundamentals of Baculovirus Expression and Applications. *Advances in experimental medicine and biology*, 896, 187–197. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27216-0_12
- Kumar R. (2025). Recombinant Yeast-Based Vaccines: Importance and Applications. *Infectious disease reports*, 17(5), 118. <https://doi.org/10.3390/idr17050118>
- Laub, O., Rall, L. B., Truett, M., Shaul, Y., Standing, D. N., Valenzuela, P., & Rutter, W. J. (1983). Overexpression of hepatitis B virus surface antigens including major, middle and large proteins in a Chinese hamster ovary (CHO) cell line. *Journal of Virological Methods*, 48(1), 271–280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12729726>
- Patra, S., Gajbhiye, V., & Karpe, Y. A. (2025). Assessment of heat-killed E. coli expressing Chikungunya virus E2 protein as a candidate vaccine for dual protection against Chikungunya virus and E. coli. *Frontiers in Immunology*, 15, 1500622. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1500622>
- Pennock, G. D., Shoemaker, C., & Miller, L. K. (1984). Strong and regulated expression of Escherichia coli beta-galactosidase in insect cells with a baculovirus vector. *Molecular and cellular biology*, 4(3), 399–406. <https://doi.org/10.1128/mcb.4.3.399-406.1984>
- Powers, J. A., Skinner, B., Davis, B. S., Biggerstaff, B. J., Robb, L., Gordon, E., de Souza, W. M., & Fumagalli, M. J. (2022). Development of HEK-293 cell lines constitutively expressing flaviviral virus-like particles and NS1 antigens for use in diagnostics. *Microbiology Spectrum*, 10(3). <https://doi.org/10.1128/spectrum.00592-22>
- Puarattana-aroonkorn, S., Tharakaraman, K., Suriyawipada, D., Ruchirawat, M., Fuangthong, M., Sasisekharan, R., & Artpradit, C. (2024). Rapid and scalable production of functional SARS-CoV-2 virus-like particles (VLPs) by a stable HEK293 cell pool. *Vaccines*, 12(6), 561. <https://doi.org/10.3390/vaccines12060561>
- Rosano, G. L., & Ceccarelli, E. A. (2014). Recombinant protein expression in Escherichia coli: advances and challenges. *Frontiers in microbiology*, 5, 172. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00172>
- Sari, D., Gupta, K., Thimiri Govinda Raj, D. B., Aubert, A., Drncová, P., Garzoni, F., Fitzgerald, D., & Berger, I. (2016). The MultiBac Baculovirus/Insect Cell Expression Vector System for Producing Complex Protein Biologics. *Advances in experimental medicine and biology*, 896, 199–215. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27216-0_13
- Schütz, A., Bernhard, F., Berrow, N., Buyel, J. F., Ferreira-da-Silva, F., Haustraete, J., van den Heuvel, J., Hoffmann, J. E., de Marco, A., Peleg, Y., Suppmann, S., Unger, T., Vanhoucke, M., Witt, S., & Remans, K. (2023). A concise guide to choosing suitable gene expression systems for recombinant protein production. *STAR protocols*, 4(4), 102572. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2023.102572>
- Schwarze, M., Luo, J., Brakel, A., Krizsan, A., Lakowa, N., Grünewald, T., Lehmann, C., Wolf, J., Borte, S., Milkovska-Stamenova, S., Gabert, J., Scholz, M., & Hoffmann, R. (2022). Evaluation of S- and M-proteins expressed in Escherichia coli and HEK cells for serological detection of antibodies in response to SARS-CoV-2 infections and mRNA-based vaccinations. *Pathogens*, 11(12), 1515. <https://doi.org/10.3390/pathogens11121515>
- Shirokov, D. A., Manuvera, V. A., Miroshina, O. A., Dubovoi, A. S., Samuseva, G. N., Dmitrieva, M. E., & Lazarev, V. N. (2020). Generation of recombinant VP3 protein of infectious bursal disease virus in three different expression systems, antigenic analysis

- of the obtained polypeptides and development of an ELISA test. *Archives of virology*, 165(7), 1611–1620. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04650-2>
- Smith, G. E., Summers, M. D., & Fraser, M. J. (1983). Production of human beta interferon in insect cells infected with a baculovirus expression vector. *Molecular and cellular biology*, 3(12), 2156–2165. <https://doi.org/10.1128/mcb.3.12.2156-2165.1983>
- Sun, Y., Xu, J., Zhou, H., Zhang, H., Wu, J., & Yang, L. (2023). Recombinant Protein Expression Chassis Library of *Vibrio natriegens* by Fine-Tuning the Expression of T7 RNA Polymerase. *ACS synthetic biology*, 12(2), 555–564. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.2c00562>
- Tihanyi, B., & Nyitray, L. (2020). Recent advances in CHO cell line development for recombinant protein production. *Drug discovery today. Technologies*, 38, 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2021.02.003>
- Wang, T. Y., & Guo, X. (2020). Expression vector cassette engineering for recombinant therapeutic production in mammalian cell systems. *Applied microbiology and biotechnology*, 104(13), 5673–5688. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10640-w>
- Yamaji H. (2014). Suitability and perspectives on using recombinant insect cells for the production of virus-like particles. *Applied microbiology and biotechnology*, 98(5), 1963–1970. <https://doi.org/10.1007/s00253-013-5474-9>

BÖLÜM 5

RETİNANIN HİSTOLOJİK ORGANİZASYONU VE EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Semin GEDİKLİ¹

¹ Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, semin.gedikli@atauni.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-8238-7226

GİRİŞ

Retina, embriyolojik kökeni ve yüksek derecede organize işlevsel mimarisiyle, merkezi sinir sisteminin periferde konumlanan ancak onunla yapısal ve fonksiyonel süreklilik gösteren özelleşmiş bir nörosensoryel uzantısıdır (Dowling, 1987; Ross & Pawlina, 2020). Gelişimsel süreç, erken embriyogenez sırasında optik vezikülün nöroektodermal dokudan farklılaşmasıyla başlamakta; hücresel tabakalaşma, nöronal bağlantıların kurulması ve sinaptik devrelerin şekillenmesi aşamalı ve sıkı biçimde denetlenen moleküler mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşmektedir (Sadler, 2019; Mescher, 2021). Retina gelişiminin kritik basamaklarından biri olan fotoreseptör hücre farklılaşması, hücre kaderinin belirlenmesi ve komşu hücrelerle kurulan sinyalleşme ağları tarafından yönlendirilmektedir (Cepko ve ark., 1996). Bu gelişimsel olaylar embriyonik dönemde başlasa da retina mimarisinin ve görsel işlevlerin tam olgunluğa ulaşması doğum sonrası döneme uzanan yapısal ve fonksiyonel adaptasyonlarla tamamlanmaktadır (Masland, 2012). Olgun retina; fotoreseptörler, ara nöronlar, gangliyon hücreleri, Müller hücreleri ile retina pigment epitelinin koordineli etkileşimi sonucunda, görsel uyarıların algılanması, işlenmesi ve merkezi sinir sistemine iletilmesini mümkün kılmaktadır (Dowling, 1987; Ross & Pawlina, 2020).

Bu bölümde, retina dokusunun histolojik organizasyonu, hücresel bileşenleri ve embriyolojik gelişim süreci bütüncül bir yaklaşımla ele alınacaktır. Retina tabakalarının oluşumu, fotoreseptör hücrelerin farklılaşma dinamikleri ve nöronal devrelerin gelişimi, güncel histolojik ve embriyolojik bilgiler ışığında değerlendirilecektir. Ayrıca Müller hücreleri ve retina pigment epiteli gibi destekleyici yapıların retina bütünlüğü ve görsel fonksiyon üzerindeki rolleri tartışılacaktır. Bölüm boyunca, yapısal organizasyon ile fonksiyonel sonuçlar arasındaki ilişki vurgulanarak, retina dokusunun hem temel biyolojik özellikleri hem de klinik açıdan taşıdığı önem ortaya konulacaktır.

Retina Histolojisi

Histolojik açıdan retina, fotoreseptör hücrelerden başlayarak gangliyon hücrelerine uzanan nöronal devreler ile bu devreleri destekleyen glial ve epitel hücrelerinin koordineli etkileşimi sonucu oluşan karmaşık bir mimari sergiler. Bu yapı, görsel uyarıların algılanması, işlenmesi ve merkezi sinir sistemine iletilmesi için gerekli olan yapısal temeli sağlar (Dowling, 1987; Ross & Pawlina, 2020).

Olgun insan retinası histolojik olarak on tabakalı bir organizasyon gösterir. Bu tabakalar, hücre gövdelerinin yer aldığı nükleer tabakalar ile sinaptik etkileşimlerin gerçekleştiği pleksiform tabakaların ardışık diziliminden oluşur. Retina tabakalaşması yalnızca morfolojik bir düzenlenme değil, aynı zamanda fonksiyonel bir organizasyonu da yansıtır; her tabaka, görsel bilginin işlenmesinde özgül bir role sahiptir (Masland, 2012).

Retina Tabakalarının Genel Organizasyonu

Dıştan içe doğru sıralandığında retina 10 katmandan oluşur ve her katman farklı hücresel bileşenler içerir. Bu katmanlar şöyle sıralanmaktadır:

1. Retina Pigment Epiteli (RPE)
2. Rod ve Koni Hücreleri Tabakası
3. Dış Sınırlayıcı Membran
4. Dış Nükleer Tabaka
5. Dış Pleksiform Tabaka
6. İç Nükleer Tabaka
7. İç Pleksiform Tabaka
8. Gangliyon Hücre Tabakası
9. Optik Sinir Lifi Tabakası
10. İç Sınırlayıcı Membran

Bu tabakalı yapı, embriyolojik gelişim sürecinde hücre göçü, farklılaşma ve sinaptik bağlantıların hassas bir şekilde düzenlenmesiyle oluşur (Hinds & Hinds, 1978; Mescher, 2021).

1. Retina Pigment Epiteli

Retinanın en dış tabakasını oluşturan Retina Pigment Epiteli (RPE), tek katlı kübik epitel hücrelerinden meydana gelir ve nörosensoriyel (nöral) retina ile koroid arasında fonksiyonel bir ara yüz oluşturur (Ross & Pawlina, 2020). RPE hem morfolojik hem de moleküler özellikleriyle görsel sistemin bütünlüğünü sürdüren kritik bir katmandır. Histolojik olarak, RPE hücrelerinin apikal yüzeyleri uzun mikrovilluslarla donatılmıştır; bu mikrovilluslar, rod ve konilerin dış segmentleriyle sıkı biçimde temas eder ve bu hücrelerin metabolik fonksiyonlarına doğrudan erişim sağlar (Strauss, 2005). RPE hücrelerinin bazal yüzleri ise Bruch membranına tutunur; bu membran, koroid ile RPE arasında seçici madde geçişini düzenleyen çok katmanlı bir yapıdır ve retinanın beslenmesinde önemli bir rol üstlenir (Bhutto & Luty, 2012).

RPE hücreleri, yüksek düzeyde melanin pigmenti içerir; bu pigment, ışığın retinada dağılmasını engelleyerek ışık absorpsiyonu sağlar ve böylelikle rod ve koni hücrelerinde görsel sinyalleşmenin doğruluğunu artırır (Young, 1985). Melanin ayrıca oksidatif stres altında radyasyonun neden olduğu hasarı azaltarak rod ve koni hücrelerini korur ve retina homeostazının sürdürülmesine katkıda bulunur (Sparrow & Boulton, 2005). RPE'nin fonksiyonel rolleri yalnızca ışık yönetimi ile sınırlı değildir; hücreler arası moleküler ve metabolik etkileşimler aracılığıyla rod ve konilerin sağlığını doğrudan destekleyen bir dizi yaşamsal işlevi yerine getirir. Bu işlevleri şöyle sıralanabilir:

a. Fagositoz ve Yenilenme: RPE, rod ve koni hücrelerinin dış segmentlerinin düzenli olarak fagositozunu gerçekleştirir. Bu hücrelerin dış segmentleri görsel pigmentin yenilenmesi sırasında sürekli şekilde oluşur ve eski segmentler RPE tarafından fagosit edilir. Bu süreç, rod ve koni hücre fonksiyonlarının devamlılığı açısından hayati önem taşır (Kevany & Palczewski, 2010).

b. Retinoid Döngüsü: RPE, retinoid döngüsünün tamamlanmasını sağlayarak görsel pigmentlerin yeniden sentezine olanak tanır. Fototransdüksiyon sırasında all-trans-retinal'e izomerize olan retinoidler, RPE hücrelerinde enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla tekrar 11-cis-retinal formuna dönüştürülür. Bu süreç, rod ve koni fotoreseptörlerinde görsel pigmentlerin yeniden oluşması ve fototransdüksiyon döngüsünün sürekliliği açısından kritik öneme sahiptir (Lamb & Pugh, 2006).

c. Kan-Retina Bariyeri: Retina pigment epiteli, dış kan-retina bariyerinin temel yapısal ve fonksiyonel bileşenini oluşturur. RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar, selektif transmembran taşıyıcılar ve aktif transport sistemleri aracılığıyla retina iç ortamının iyonik ve metabolik homeostazını sürdürür. Bu bariyer, sistemik dolaşımdaki potansiyel toksinlerin ve patojenlerin retinaya girişini sınırlandırmasının yanı sıra, subretinal sıvı dengesinin düzenlenmesinde de kritik rol oynar (Campbell & Humphries, 2012).

d. Metabolik Destek ve İyon Dengeleme: RPE hücreleri, rod ve koniler için metabolik olarak zengin bir mikroçevre sağlar. Glukoz ve diğer besin maddelerinin taşınması, iyon pompaları ve su kanalları yoluyla iyon dengesi, RPE tarafından aktif şekilde düzenlenir. Bu süreçler, rod ve konilerin elektriksel aktiviteyi sürdürebilmesini mümkün kılar ve retina genelindeki osmolariteyi denetler (Strauss, 2005).

e. Antioksidan ve Doku Koruyucu Etkiler: RPE hücreleri, yüksek metabolik aktivite, oksijen gerilimi ve sürekli ışık maruziyeti nedeniyle yoğun oksidatif stres ile karşı karşıyadır ve bu stres retina için kritik bir tehdittir (Turner ve ark., 2023). Bu durumu dengelemek için RPE'de güçlü bir antioksidan savunma sistemi bulunur; melanin pigmenti, glutatyon, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve çeşitli redoks düzenleyici moleküller retinayı serbest radikallere karşı korur. Örneğin melanin, ışığın yol açtığı foto-oksidatif hasarı

azaltarak serbest radikallerin oluşturduğu hasarı sınırlar (Gao ve ark., 2024; Piggott ve ark., 2024).

Ayrıca, RPE'deki antioksidan enzimler ve non-enzimatik bileşenler, hücrel redoks dengesini koruyarak oksijen türevli serbest radikallerin etkilerini azaltır ve hücrel homeostazın sürdürülmesine katkıda bulunur (Turner ve ark., 2023; Piggott ve ark., 2024). Bu antioksidan savunma sisteminin yaşla birlikte zayıflaması veya bozulması, retina pigment epitelinde oksidatif hasarın birikmesine yol açarak başta yaşa bağlı makula dejenerasyonu olmak üzere çeşitli retina patolojilerinin gelişimine zemin hazırlamaktadır (Turner ve ark., 2023; Gao ve ark., 2024). Yapısal bariyer işlevlerinin ötesinde, metabolik düzenleme ve hücrel sinyalleşme süreçlerinde aktif rol oynayan RPE, retina histolojisinin dinamik bir bileşeni olarak görsel fonksiyonun sürdürülmesinde merkezi öneme sahiptir. Bu nedenle RPE'de meydana gelen histolojik ve fonksiyonel bozukluklar, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve retinitis pigmentosa gibi dejeneratif retina hastalıklarının patogeneğinde kritik rol oynamakta; RPE bütünlüğünün korunmasının görsel sağlığın devamlılığı açısından vazgeçilmez olduğunu ortaya koymaktadır (Strauss, 2005; Sparrow & Boulton, 2005).

2. Rod ve Koni Hücreleri Tabakası

Rod ve koni hücreleri tabakası, retina fotoreseptörlerinin işlevsel ve morfolojik olarak en kritik kısmını oluşturur. Bu tabaka, her bir fotoreseptörün iç ve dış segmentlerinden meydana gelir ve her segment, belirli yapısal ve işlevsel özellikler taşır. Dış segmentler, ışığa duyarlı görsel pigmentleri barındıran disk benzeri yapılardan oluşur. Rodların dış segmentleri, opsin proteini içeren disklerin üst üste dizilmesiyle meydana gelir ve yaklaşık 1000-2000 disk içerir. Bu diskler, fototransdüksiyon sürecinin gerçekleştiği temel bölgeyi temsil eder. Koni hücrelerinde ise diskler daha az yoğun ve daha kısa olup, görme keskinliği ve renk algısı için gerekli fotopigmentleri içerir. Dış segmentler sürekli yenilenir; eski diskler retina pigment epiteli tarafından fagosite edilirken, yeni diskler iç segmentten dışa doğru uzayan süreçlerle üretilir (Dowling, 1987; Kolb ve ark., 2020).

İç segmentler, fotoreseptörün metabolik merkezini oluşturur ve yüksek miktarda mitokondri, ribozom ve endoplazmik retikulum içerir. Bu organeller, dış segmentte gerçekleşen fototransdüksiyon için gerekli enerji ve protein sentezini sağlar. Özellikle mitokondri, fotoreseptörün enerji ihtiyacını karşılayarak ATP üretir; ribozomlar ve endoplazmik retikulum ise opsin ve diğer fototransdüksiyon proteinlerinin sentezini gerçekleştirir (Dowling, 1987; Kolb ve ark., 2020).

Rod hücreleri, düşük ışık koşullarında (skotopik görme) son derece hassas olup hareket ve ışık değişikliklerini algılar. Koni hücreleri ise parlak ışıkta (fotopik görme) renkleri ve detayları ayırt etme görevini üstlenir. İnsan retinasında üç tip koni hücresi bulunur: kısa dalga boyu (S, mavi), orta dalga boyu (M, yeşil) ve uzun dalga boyu (L, kırmızı) duyarlı koniler, renkli görmenin temelini oluşturur. Histolojik olarak rod ve koni hücreleri tabakası, fototransdüksiyonun gerçekleştiği ana bölgeyi temsil eder. Dış segmentlerdeki diskler, membran proteinleri ve fotopigmentler açısından yoğun olup, ışık uyarısının kimyasal sinyale dönüştüğü mikroorganizasyonları sağlar. İç segment ise fotoreseptörün hayatta kalmasını ve sürekli disk yenilenmesini destekleyen metabolik altyapıyı sunar. Bu tabaka, retina bütünlüğü ve görme işlevi açısından kritik bir anatomik ve fonksiyonel bölge olarak kabul edilir (Dowling, 1987; Kolb ve ark., 2020).

3. Dış Sınırlayıcı Membran

Dış sınırlayıcı membran (ELM), adından farklı olarak gerçek bir lipid membran yapısına sahip değildir. Histolojik olarak, fotoreseptör hücrelerin iç segmentleri ile Müller hücrelerinin apikal uzantıları arasında oluşan zonula adherens türü bağlantı komplekslerinin oluşturduğu bir sınırdır (Polyak, 1941; Ramón y Cajal, 1972). Bu yapısal bağlantılar, fotoreseptörlerin iç segmentlerinin düzenli ve paralel bir şekilde hizalanmasını sağlayarak retina tabakalarının morfolojik bütünlüğüne katkıda bulunur. ELM, özellikle fotoreseptörlerin

metabolik ve mekanik destek açısından kritik olduğu retinanın dış katmanlarında önemli bir rol oynar. Müller hücrelerinin apikal uzantıları ELM boyunca fotoreseptörleri sararak hem mekanik destek sağlar hem de hücreler arası iletişime ve iyon dengesine katkıda bulunur (Bringmann ve ark., 2006). Bu yapının bütünlüğü bozulduğunda, fotoreseptörlerin hizalanması ve fonksiyonu olumsuz etkilenir; örneğin retinal dejeneratif hastalıklarda veya retinal yırtık ve ödemlerde ELM'nin kesintiye uğraması sıkça gözlenir (Sakaguchi ve ark., 2003).

Histolojik olarak, ELM genellikle ışık mikroskopunda ince, çizgisel bir yapı olarak görünür. Elektron mikroskop ile incelendiğinde, fotoreseptörlerin bazal zarları ile Müller hücrelerinin zonula adherens bağlantılarının oluşturduğu yoğun filamentöz bağlantılar gözlemlenir. Bu bağlantılar hem hücrelerin mekansal düzenini korur hem de fototransdüksiyon için gerekli organizasyonu destekler (Dowling, 1987).

4. Dış Nükleer Tabaka

Dış nükleer tabaka (ONL), retina fotoreseptörlerinin hücre gövdelerini ve çekirdeklerini içeren, histolojik olarak yoğun ve düzenli bir tabakadır. Rod ve koni hücrelerinin nükleusları bu tabakada yer alır ve hücrelerin çekirdekleri sıkıca paketlenmiş, homojen bir görünüm sergiler. Rod hücreleri retina periferinde daha yoğun iken, fovea merkezinde koni hücrelerinin yüksek yoğunluğu ONL'nin kalınlığını belirgin şekilde artırır (Curcio ve ark., 1990).

ONL'nin kalınlığı ve hücre yoğunluğu, retinanın bölgesel özellikleriyle yakından ilişkilidir. Foveal merkezde yalnızca koni hücreleri bulunur ve ONL oldukça kalın ve kompakt bir yapı gösterir; periferel retinada ise rod hücreleri baskındır ve ONL daha ince, ancak rod çekirdeklerinin sayısı ile uyumlu şekilde yoğunluk sağlar (Masland, 2012). Bu düzenleme, fotoreseptörlerin ışık algısı ve sinyal iletimi için optimum bir organizasyon sunar.

Histolojik olarak, ONL'deki nükleusların yerleşimi retina boyunca paralel sütunlar oluşturur. Bu düzen, hem fotoreseptörlerin dış segmentlerinin dış sınırlayıcı membran ile hizalanmasını destekler hem de sinaptik iletim için iç pleksiform tabaka ile bağlantıyı optimize eder (Kolb ve ark., 2020). ONL ayrıca fotoreseptörlerin metabolik ihtiyaçları ve sinaptik iletim kapasitesi açısından kritik bir tabaka olup, retinal dejeneratif hastalıklarda bu tabakanın incilmesi veya hücre kaybı, görme fonksiyonunun ciddi şekilde bozulmasına yol açar (Okamoto ve ark., 2014).

5. Dış Pleksiform Tabaka

Dış pleksiform tabaka (OPL), retina yapısında fotoreseptörlerin sinaptik terminalleri ile bipolar ve yatay hücrelerin dendritleri arasında kurulan kompleks sinaptik ağları içeren kritik bir histolojik bölgedir. Bu tabaka, görsel bilginin retina içinde ilk sinaptik entegrasyonunu gerçekleştirir ve ışık uyarılarının fotoreseptörlerden ikinci mertebedeki nöronlara aktarılmasında merkezi bir rol oynar (Dowling, 1987).

Rod ve koni hücrelerinin sinaptik terminalleri OPL'de farklı yapısal özellikler gösterir. Rodlar, tipik olarak sferik terminaller (spherule) oluştururken, koniler daha büyük ve çoklu çıkıntılara sahip pediküller (pedicle) üretir. Koni pedikülleri, birden fazla bipolar ve yatay hücre ile bağlantı kurabilen karmaşık sinapslarla donatılmıştır, bu da renk ve uzaysal bilgi işleme kapasitesini artırır (Kolb ve ark., 2020; Wässle & Boycott, 1991). Öte yandan rod sferülleri genellikle tek veya sınırlı sayıda bipolar hücre ile bağlantı yapar, bu da düşük ışık koşullarında duyarlılığı optimize eder.

Histolojik açıdan OPL, yoğun bir sinaptik matriks ve presinaptik membran yapılarına sahip olup, sinaptik veziküller, aktin filamentleri ve membran proteinleri açısından zengindir. Yatay hücreler, fotoreseptörler arasında lateral bağlantılar sağlayarak kontrast ve kenar algısını iyileştirir, böylece görsel bilginin ilk mekânsal entegrasyonunu destekler (Wässle, 2004). Bipolar hücreler ise fotoreseptörlerden aldıkları bilgiyi iç pleksiform tabaka aracılığıyla gangliyon hücrelerine aktarır (Kolb ve ark., 2020; Masland, 2012).

OPL'nin düzeni, retinal dejeneratif hastalıklar veya travmalar sonucu bozulduğunda, sinaptik bağlantılarda aksama meydana gelir ve görsel iletim ciddi şekilde etkilenir. Bu nedenle OPL hem fizyolojik görme işlevi hem de klinik değerlendirmeler açısından önemli bir retina bölgesidir (Wässle & Boycott, 1991; Okamoto ve ark., 2014).

6. İç Nükleer Tabaka

İç nükleer tabaka (INL), retina içindeki ara nöronların gövdelerini barındıran kritik bir histolojik tabakadır. Bu tabaka, başlıca dört hücre tipinden oluşur: bipolar hücreler, yatay hücreler, amakrin hücreler ve Müller hücreleri (Kolb ve ark., 2020; Masland, 2012). Her bir hücre tipi, görsel sinyal iletimi ve modülasyonunda belirli bir işlev üstlenir ve INL'nin histolojik heterojenliğini oluşturur.

- Bipolar Hücreler:

Bipolar hücreler, fotoreseptörlerden aldıkları bilgiyi iç pleksiform tabaka aracılığıyla gangliyon hücrelerine aktarır. Bu hücreler ON ve OFF tipleri olarak ikiye ayrılır; ON bipolarlar ışık uyaranlarına pozitif yanıt verirken, OFF bipolarlar negatif yanıt gösterir. Bu ayırım, kontrast ve ışık-karanlık sinyalinin retina düzeyinde işlenmesini sağlar (Masland, 2012; Wässle, 2004).

- Yatay Hücreler:

Yatay hücreler, fotoreseptörler ve bipolar hücreler arasında lateral bağlantılar kurar. Bu bağlantılar, kenar algısı ve kontrast iyileştirme gibi görsel işlevler için gerekli lateral inhibisyonu sağlar. Heterojen yapıları nedeniyle INL'de farklı yoğunluk ve dağılımlara sahiptirler (Wässle & Boycott, 1991).

- Amakrin Hücreler:

Amakrin hücreler, bipolar ve gangliyon hücreler arasında sinyal modülasyonu yapar. Çeşitli alt tipleri vardır ve temporal ve mekânsal sinyallerin işlenmesinde, özellikle hareket ve ışık değişikliklerinin algılanmasında önemli rol oynarlar (Kolb ve ark., 2020).

- Müller Hücreleri:

Müller hücreleri, retina boyunca uzanan destek hücreleridir. INL'de hücre gövdeleri bulunur ve fotoreseptörlerden gangliyon hücrelerine kadar uzanan uzantıları ile retina yapısal bütünlüğünü korur, iyon ve metabolik homeostazı sağlar (Bringmann ve ark., 2006).

Histolojik olarak, INL heterojen bir yapı sergiler; hücre gövdeleri farklı boyut ve yoğunlukta yerleşir. Bu düzenleme, retina içindeki sinyal entegrasyonunu ve fotoreseptörlerden gelen bilgilerin gangliyon hücrelerine verimli aktarımını optimize eder. INL'nin bütünlüğü, retinal hastalıklar veya dejeneratif süreçlerde bozulduğunda görsel sinyal iletimi ciddi şekilde etkilenir (Ross & Pawlina, 2020).

7. İç Pleksiform Tabaka

İç pleksiform tabaka (IPL), retina içinde ikinci nöronlardan üçüncü nöronlara sinyal iletiminin gerçekleştiği kritik bir sinaptik alanı oluşturur. Bu tabaka, bipolar hücrelerin akson uçları ile gangliyon hücrelerinin dendritleri arasındaki sinapsları içerir ve görsel bilginin retina içinde daha ileri seviyede işlenmesini sağlar (Kolb ve ark., 2020; Masland, 2012).

Histolojik olarak IPL, fonksiyonel ve yapısal açıdan ON ve OFF alt tabakalara ayrılır. ON alt tabaka, ışık artışına yanıt veren bipolar hücrelerin sinapslarını içerirken, OFF alt tabaka ışık azalmasına yanıt veren bipolar hücrelerin terminallerini barındırır. Bu çift katmanlı organizasyon, retina içinde paralel görsel yolların oluşmasını mümkün kılar ve kontrast ile hareket algısını optimize eder (Wässle, 2004; Wässle & Boycott, 1991).

Ayrıca amakrin hücreler, IPL'de sinaptik modülasyonda merkezi bir rol oynar. Bu hücreler, bipolar ve gangliyon hücreler arasındaki sinyalleri lateral olarak modüle ederek temporal ve mekânsal filtreleme sağlar. Bazı amakrin hücreler, hareket deteksiyonu ve ışık

adaptasyonu gibi kompleks görsel işlemlerde kritik işlevler üstlenir (Masland, 2012; Bloomfield, 1992).

Histolojik incelemede IPL, yoğun sinaptik matriks ve dendrit ağları ile karakterizedir. Bu yapı, sinyal iletiminde yüksek hassasiyet ve doğruluk sağlayarak gangliyon hücrelerinin retina dışına ileteceği bilgilerin ayrıntılı ve işlenmiş olmasını garantiler. IPL'deki yapısal bütünlük, retinal dejeneratif hastalıklar veya travmalarla bozulduğunda, görsel bilgi iletimi ciddi şekilde etkilenir ve çeşitli görsel fonksiyon kayıplarına yol açabilir (Kolb ve ark., 2020).

8. Gangliyon Hücre Tabakası

Gangliyon hücre tabakası (GCL), retina çıkış nöronlarını oluşturan gangliyon hücrelerinin gövdelerini içeren histolojik bir tabakadır. Bu hücreler, fotoreseptörlerden gelen görsel bilgiyi iç nükleer ve pleksiform tabakalar aracılığıyla alır ve aksonlarını optik sinir boyunca merkezi sinir sistemine ileterek görsel bilgi iletimini sağlar (Dowling, 1987; Kolb ve ark., 2020).

GCL'deki gangliyon hücrelerinin yoğunluğu, retina bölgesine göre farklılık gösterir. Makula ve özellikle fovea çevresi, yüksek çözünürlüklü görme ve detay algısı için yoğun gangliyon hücreleri içerir; periferik retinada ise hücre yoğunluğu azalır. Bu dağılım, görme keskinliği ve görsel alanın periferik algısı arasındaki fonksiyonel farkları yansıtır (Curcio & Allen, 1990).

Gangliyon hücreleri, morfolojik ve fonksiyonel olarak çeşitlilik gösterir. Örneğin, midjet, parasol ve bistratifiye gangliyon hücreleri farklı görsel işlevlere hizmet eder; midjet hücreler yüksek çözünürlüklü ve renkli görmeye görevliken, parasol hücreler hareket ve kontrast algısında kritik rol oynar. Hücre aksonları, retina boyunca iç pleksiform tabaka üzerinden toplanarak optik siniri oluşturur ve lateral genikulat çekirdeğe (LGN) sinyal iletir. Bu yapısal düzen, görsel bilgilerin merkezi sinir sistemi tarafından doğru bir şekilde işlenmesini sağlar (Masland, 2012).

Histolojik olarak GCL, tek katlı veya birkaç katlı hücre gövdelerinden oluşur ve retinanın periferi ile makula arasındaki hücre yoğunluğu farklılıkları net bir şekilde gözlemlenir. Gangliyon hücre tabakasındaki dejenerasyon, glokom veya diğer retinal nörodejeneratif hastalıklarda görsel bilgi iletiminin bozulmasına yol açar, bu nedenle klinik değerlendirmede kritik bir öneme sahiptir (Kolb ve ark., 2020; Ross & Pawlina, 2020).

9. Optik Sinir Lifi Tabakası

Optik sinir lifi tabakası (NFL), retina çıkış nöronlarını oluşturan gangliyon hücrelerinin aksonlarından meydana gelir. Bu aksonlar, retina içinde miyelinsiz olarak ilerler ve retina yüzeyinde paralel demetler hâlinde organize olarak optik diske yönelirler. Optik disk bölgesinde lifler bir araya gelerek optik siniri oluşturur ve görsel bilgiyi merkezi sinir sistemine iletir (Kolb ve ark., 2020; Ross & Pawlina, 2020).

Histolojik olarak NFL, yüksek oranda düzenli, paralel uzanan akson demetlerinden oluşur. Bu liflerin düzeni, hem retina yüzeyinde mekanik stabiliteyi sağlar hem de sinyal iletiminde verimliliği artırır. NFL kalınlığı retina bölgesine göre değişir; makula çevresinde lifler yoğun ve kalın bir tabaka oluştururken, periferik retinada daha ince ve seyrek liflerden oluşur (Quigley ve ark., 1988).

NFL'deki aksonların sağlığı, görsel sistemin işlevselliği için kritik öneme sahiptir. Glokom, optik nöropatiler veya travmalar gibi durumlarda NFL'deki akson kaybı, gangliyon hücrelerinin fonksiyon kaybına ve görme alanı daralmalarına yol açar. Bu nedenle NFL hem anatomik hem de klinik açıdan retina ve görsel sistemin önemli bir değerlendirme kriteridir (Masland, 2012; Kolb ve ark., 2020).

10. İç Sınırlayıcı Membran

İç sınırlayıcı membran (ILM), retina ile vitreus arasındaki anatomik sınırı oluşturan ince, bazal lamina benzeri bir yapıdır. Bu membran, Müller hücrelerinin bazal uzantılarının

apikal yüzeyleri ve ekstraselüler matriks bileşenlerinden meydana gelir. Temel bileşenleri arasında tip IV kollajen, laminin, heparan sülfat proteoglikanları ve fibronektin bulunur (Bringmann ve ark., 2006; Mescher, 2021).

ILM, retina yüzeyinin düzgünlüğünü sağlar ve vitreus ile retina arasındaki mekanik etkileşimi düzenler. Müller hücreleri aracılığıyla ILM, hem retina katmanlarının mekansal stabilitesini korur hem de retina yüzeyinin ışık iletiminde düzgün bir alan oluşturmaya katkıda bulunur. Histolojik olarak, ILM ışık mikroskopunda ince, yoğun bir hat şeklinde görülür ve elektron mikroskop ile incelendiğinde, bazal lamina yapısı ile Müller hücrelerinin bazal uçları arasındaki sıkı bağlantılar net bir şekilde gözlemlenir (Bringmann ve ark., 2006; Reichenbach & Bringmann, 2013).

Klinik açıdan ILM, vitreoretinal cerrahide ve bazı retinal patolojilerde kritik öneme sahiptir. Örneğin, makula deliği, epiretinal membran veya vitreomaküler traksiyon gibi durumlarda ILM'nin yapısı ve bütünlüğü doğrudan etkilenir. ILM'nin cerrahi olarak soyulması, retina yüzeyinin düzgünleştirilmesi ve görsel fonksiyonların korunması amacıyla uygulanabilir (Spaide ve ark., 2012).

Retinanın bu histolojik organizasyonu, görsel bilginin katmanlı ve paralel yollar üzerinden işlenmesini mümkün kılar. Nükleer ve pleksiform tabakaların ardışık düzeni, sinyallerin hem dikey (fotoreseptör-gangliyon) hem de yatay (horizontal ve amakrin hücreler) düzlemlerde işlenmesini sağlar. Bu histolojik mimari, retina dokusunu yalnızca bir algılayıcı yüzey değil, aynı zamanda ön işleme yapan sofistike bir sinir ağı hâline getirir (Masland, 2012; Dowling, 1987).

Retinanın Damarları

Retinanın vaskülarizasyonu hem morfolojik gelişim hem de fonksiyonel olgunlaşma açısından hayati öneme sahiptir. Retina, yüksek metabolik gereksinime sahip bir doku olduğundan, damar ağı hem oksijen ve besin sağlamak hem de metabolik atıkların uzaklaştırılmasını temin etmek amacıyla oldukça kompleks bir yapıya sahiptir. Retinanın damar sistemi, embriyolojik köken, histolojik organizasyon ve moleküler düzenleme açısından merkezi sinir sistemi vaskülarizasyonu ile paralellik gösterir, ancak retinaya özgü bazı özellikler taşır (Saint-Geniez & D'Amore, 2004; Provis ve ark., 2013).

Retina damarlarının gelişimi, gangliyon hücre tabakasının ve nörosensoriyel retina tabakalarının olgunlaşmasıyla yakın ilişkilidir. İnsan embriyosunda, gestasyonun 16.-18. haftalarında retina yüzeyinde vasküler endotelial hücreler tomurcuklanmaya başlar ve gangliyon hücre tabakasına yakın bölgelerden periferik retinaya doğru ilerler. Bu süreç, retina damarlarının merkezden perife doğru yayılımı şeklinde karakterize edilir ve vaskülogenez olarak adlandırılır (Chan-Ling ve ark., 1990; Saint-Geniez & D'Amore, 2004). Periferik retina vaskülarizasyonu doğumdan sonra da devam eder; prematüre doğan bebeklerde bu süreç henüz tamamlanmamış olabilir ve bu durum prematüre retinopatisi (ROP) gibi klinik tablolarla sonuçlanabilir. Embriyolojik ve postnatal dönemde, retinal damar gelişimi hem intrinsik sinyaller (gangliyon hücreleri ve glial hücrelerden salınan VEGF gibi moleküller) hem de ekstrinsik faktörler (oksijen seviyesi ve metabolik gereksinimler) tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir (Saint-Geniez ve ark., 2009).

Retinal Damarların Histolojik Organizasyonu

Olgun retina, iki ana damar ağı içerir:

1. İç retinal damar ağı (retinal vasküler ağ)

- Gangliyon hücre tabakasına yakın konumlanır.
- Retina yüzeyinde merkezi retina arteriyel dalından tomurcuklanarak gelişir.
- Dış nükleer tabaka ve fotoreseptörler vasküler destekten yoksundur; bu nedenle merkezi fovea avaskülerdir (avascular zone).
- İç retinal damarlar, arter, ven ve kapillerlerden oluşan düzenli bir pleksus oluşturur.

2. Dış retinal dolaşım

- Koroid vaskülatüründen sağlanır ve dış retina tabakalarının metabolik gereksinimlerini karşılar.

- Özellikle fotoreseptör dış segmentlerinin beslenmesinde kritik rol oynar (Provis ve ark., 2013).

Histolojik kesitlerde, retinal damarlar glial hücreler (Müller hücreleri) ile yakın ilişki içerisinde. Müller hücreleri hem damar gelişimini yönlendirir hem de vasküler endotelden gelen sinyallere yanıt verir. Ayrıca retinal damar bariyerinin (inner blood-retina barrier) oluşumunda Müller hücreleri ve perisitler merkezi bir rol üstlenir (Langmann, 2007).

Retina vaskülarizasyonunda en önemli moleküler faktörlerden biri vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'dür. Hipoksik koşullar, gangliyon ve glial hücrelerden VEGF salgılanmasına yol açarak endotelyal hücre proliferasyonu, migrasyonu ve yeni damar tomurcuklanmasını tetikler. Bunun yanı sıra Angiopoietin/Tie2, PDGF ve Notch sinyal yolları, damar olgunlaşması ve perisit kapsama süreçlerini düzenler (Saint-Geniez ve ark., 2009; Carmeliet, 2003). Moleküler düzenlemenin bozulması, prematüre retinopatisi ve diyabetik retinopati gibi vasküler patolojilerin temelini oluşturur. Özellikle aşırı VEGF ekspresyonu, anormal damar proliferasyonu ve sızıntıya neden olarak retinal ödem, kanama ve dekolman riskini artırır.

Retinanın Embriyolojik Gelişim Süreci

Gelişimin 22. gününde, insan embriyosunun kranial ucundaki nöral katlantılar üzerinde optik sulkuslar (optik oyuklar) belirgin hale gelir. Nöral tüpün kapanma süreci ilerledikçe bu yapılar, dışa doğru cep şeklinde uzanan ve optik veziküller olarak tanımlanan oluşumlara dönüşür. Retina gelişimi, erken embriyogenez döneminde merkezi sinir sisteminin ön beyin (prosencefalon) bölgesinden köken alan optik veziküllerin oluşumu ile başlar. Nöral tüpün lateral duvarlarından tomurcuklanarak gelişen optik veziküller, kısa sürede yüzey ektodermi ile temas kurar ve bu temas, karşılıklı indüksiyon mekanizmalarının başlatılmasında kritik rol oynar. Bu etkileşim sonucunda yüzey ektoderminden lens plakodu gelişirken, eş zamanlı olarak optik vezikülün invajinasyonu ile iki katmanlı optik kadeh yapısı meydana gelir (Ross & Pawlina, 2020; Sadler, 2019).

Optik kadeh, retina gelişiminin temel morfolojik yapısını meydana getirir. Optik kadehin dış tabakası retina pigment epitelini (RPE) oluşturacak şekilde farklılaşırken, iç tabaka nörosensoryel retina öncüllerini içerir. Bu iki tabaka arasındaki yakın ilişki, retina gelişiminin ilerleyen evrelerinde fotoreseptör olgunlaşması ve görsel fonksiyonun sürdürülebilirliği açısından kritik öneme sahiptir (Ross & Pawlina, 2020; Mescher, 2021).

Nörosensoryel retina, nöroektoderm kökenli retina progenitor hücrelerinden gelişir. Bu hücreler erken dönemde yüksek proliferatif kapasiteye sahip olup, gelişim süresince hücre döngüsünden çıkış zamanlarına bağlı olarak farklı nöronal ve glial hücre tiplerine farklılaşırlar. Retina progenitor hücre havuzunun korunması ve farklılaşmanın zamanlaması, başta Notch sinyal yolu olmak üzere, Sonic hedgehog (Shh), Wnt ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) yolları tarafından düzenlenmektedir (Livesey & Cepko, 2001; Masland, 2012).

Embriyolojik gelişimin erken evrelerinde, retina iç tabakasında gangliyon hücreleri ilk farklılaşan nöronal hücre grubudur. Bu hücrelerin aksonları, retina yüzeyinde ilerleyerek optik siniri oluşturur ve böylece retina ile merkezi sinir sistemi arasındaki anatomik ve fonksiyonel bağlantı tesis edilir (Dowling, 1987). Gangliyon hücrelerini sırasıyla yatay hücreler, koni fotoreseptörler, amakrin hücreler ve bipolar hücrelerin gelişimi izler. Rod fotoreseptörleri ve Müller hücreleri ise embriyolojik gelişimin daha geç evrelerinde ortaya çıkar (Cepko ve ark., 1996).

Bu hücresel farklılaşma süreci, yalnızca hücre tiplerinin ortaya çıkmasıyla sınırlı olmayıp, aynı zamanda retina tabakalarının mekânsal organizasyonunu da belirler. Hücre

gövdelerinin belirli katmanlarda toplanması ve sinaptik etkileşimlerin pleksiform tabakalarda yoğunlaşması, embriyolojik dönemde başlayan hücre göçü ve yerleşim mekanizmaları sayesinde gerçekleşir. Apikal-bazal eksen boyunca gerçekleşen bu göç hareketleri, hücre iskeleti dinamikleri ve adezyon molekülleri aracılığıyla yönlendirilir (Hinds & Hinds, 1978).

Retina gelişiminin önemli bir diğer bileşeni, vasküler sistemin oluşumudur. Retina damarları, gangliyon hücre tabakasına yakın bölgelerden başlayarak iç retinal tabakalar boyunca yayılır. Vaskülogenez ve anjiyogenez süreçleri, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi moleküller tarafından düzenlenir ve gelişmekte olan retina dokusunun metabolik gereksinimlerini karşılamayı amaçlar (Saint-Geniez & D'Amore, 2004).

Embriyolojik retina gelişimi doğumla birlikte tamamlanmaz; aksine sinaptik bağlantıların rafine edilmesi, fotoreseptör dış segmentlerinin olgunlaşması ve fonksiyonel devrelerin stabilizasyonu doğum sonrası dönemde de devam eder. Bu süreç, çevresel görsel uyaranlara duyarlı plastisite mekanizmalarını içerir ve görsel sistemin işlevsel olgunluğa ulaşmasını sağlar (Masland, 2012).

Hücrel Farklılaşma ve Retina Tabakalaşması

Retina gelişiminde hücrel farklılaşma süreci, nöroektoderm kökenli retina progenitör hücrelerinin çok potansiyelli özellikleri üzerine kuruludur. Bu progenitör hücreler, gelişimin farklı evrelerinde proliferasyon, hücre döngüsünden çıkış ve özgül hücre tiplerine yönelim arasında dinamik bir denge sergiler. Retina hücre çeşitliliğinin ortaya çıkması, intrinsik transkripsiyonel programlar ile ekstrinsik büyüme faktörleri ve sinyal yollarının etkileşimi sonucunda gerçekleşmektedir (Cepko ve ark., 1996; Livesey & Cepko, 2001).

Retina hücre kaderinin belirlenmesinde rol oynayan başlıca transkripsiyon faktörleri arasında Pax6, Atoh7 (Math5), Otx2, Crx ve Nrl yer almaktadır. Pax6, retina progenitör hücrelerinin korunması ve erken nöronal farklılaşma için temel bir düzenleyici iken, Atoh7 ekspresyonu özellikle gangliyon hücrelerinin gelişimi için kritik öneme sahiptir. Fotoreseptör hücrelerin farklılaşması ise Crx ve Otx2 tarafından başlatılan transkripsiyonel programlarla yönlendirilmekte; rod fotoreseptörlerin olgunlaşmasında Nrl belirleyici rol oynamaktadır (Swaroop ve ark., 2010).

Retina gelişimi sırasında hücrel farklılaşma rastlantısal bir biçimde gerçekleşmez; aksine belirli bir zamansal dizilim izler. “Ardışık hücrel farklılaşma modeli” olarak tanımlanan bu süreçte, gangliyon hücreleri, yatay hücreler ve koni fotoreseptörler embriyolojik dönemin erken evrelerinde farklılaşırken; rod fotoreseptörler, bipolar hücreler ve Müller hücreleri gelişimin daha geç aşamalarında ortaya çıkar (Cepko ve ark., 1996; Masland, 2012). Bu zamansal düzen, retina dokusunun içten dışa doğru organize olan tabakalı yapısının temelini oluşturur.

Olgun retinada histolojik olarak on tabakalı bir organizasyon tanımlanır. Hücre gövdelerinin yer aldığı dış nükleer tabaka, iç nükleer tabaka ve gangliyon hücre tabakası; sinaptik etkileşimlerin gerçekleştiği dış ve iç pleksiform tabakalarla dönüşümlü olarak dizilmiştir. Dış nükleer tabaka fotoreseptör hücre gövdelerini içerirken, iç nükleer tabaka bipolar, amakrin, yatay hücreler ve Müller hücrelerinin gövdelerinden oluşur. Gangliyon hücre tabakası ise retina çıkış nöronlarını barındırır (Ross & Pawlina, 2020).

Tabakalaşma sürecinde hücre göçü ve mekânsal düzenlenme kritik rol oynar. Yeni farklılaşan nöronlar, apikal ve bazal yüzeyler arasında kontrollü göç hareketleri gerçekleştirerek hedef tabakalara yerleşir. Bu süreç, hücre iskeleti proteinleri, adezyon molekülleri ve ekstraselüler matriks bileşenleri tarafından yönlendirilir (Hinds & Hinds, 1978). Müller hücreleri ise retina boyunca uzanan radyal yapıları sayesinde gelişmekte olan nöronlar için hem yapısal bir iskelet hem de rehberlik sağlayan bir mikroçevre oluşturur (Mescher, 2021).

Retina tabakalaşması yalnızca morfolojik bir düzenlenme değil, aynı zamanda fonksiyonel bir organizasyonu da yansıtır. Özellikle iç pleksiform tabakanın on ve off alt

tabakalara ayrılması, görsel sinyallerin paralel yollar üzerinden işlenmesini mümkün kılar. Bu fonksiyonel ayrışma, gelişim sürecinde sinaptik özgüllüğün sağlanması ve nöronal aktiviteye bağlı yeniden düzenlenmeler ile şekillenir (Masland, 2012). Böylece retina, görsel bilginin ilk analizinin gerçekleştirildiği yüksek derecede organize bir sinir ağı hâline gelir.

Hücrel farklılaşma ve tabakalaşma süreçlerindeki aksaklıklar, çeşitli konjenital retina anomalileri ve dejeneratif hastalıkların temelinde yer almaktadır. Bu nedenle retina gelişiminin hücrel düzeyde anlaşılması hem normal görme fizyolojisinin açıklanması hem de retina hastalıklarının patogenezinin aydınlatılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Retinanın Fonksiyonel Devreleri ve Sinaptik Organizasyon

Olgun retinanın yüksek derecede organize yapısı, yalnızca hücrel tabakalaşmayla sınırlı kalmaz; aynı zamanda fonksiyonel devrelerin sinaptik bağlantılarla belirli katmanlara ayrılmasıyla görsel bilgiyi paralel ve ayrı yollar üzerinden işleyebilmesini sağlar. Fotoreseptörlerden gangliyon hücrelerine uzanan nöronal ağ, görsel bilgiyi önce ON ve OFF yollar olarak ikiye böler; bu ayrım retinadaki ilk sinaptik seviyede başlar ve sinyalin ışık artışı (ON) ile ışık azalışı (OFF) şeklindeki karşıt özelliklere göre iletilmesini sağlar (Masland, 2012; Dowling, 1987). ON bipolar hücreler, metabotropik glutamat reseptörü mGluR6 aracılığıyla ışık artışına duyarlı sinyalleri taşıırken, OFF bipolar hücreler iyonotropik glutamat reseptörleri ile ışık azalmasına yanıt veren sinyalleri iletir. Böylece bipolar hücreler ON ve OFF kanallarını ayırarak retinadaki işlem hattının ilk paralel ayrımını oluşturur (Hoon ve ark., 2014). Bu ON/OFF ayrımı, iç pleksiform tabakanın (IPL) ayrı alt katmanlarında sinaptik bağlantı kurarak devam eder; OFF bipolar hücreleri IPL'nin dış (sublamina a) yarısında, ON bipolar hücreleri ise IPL'nin iç (sublamina b) yarısında sinaps yapar ve bu şekilde paralel yollar anatomik olarak da segregasyona uğrar (Masland, 2012).

Bu paralel ON ve OFF yollar, bipolar hücrelerin yanı sıra amakrin ve horizontal hücreler aracılığıyla daha ileri modülasyon eklentilerine uğrar. Horizontal hücreler, fotoreseptörler ve bipolar hücreler arasında yatay bağlantılar kurarak lateral inhibisyon mekanizmalarını aktive eder; bu, özellikle kontrastın yükseltilmesi ve kenar algısının geliştirilmesinde önemli rol oynar (Krukowski & Miller, 2018). Amakrin hücreler ise bipolar hücrelerden gelen sinyalleri gangliyon hücrelerine iletir ve bunu hem besleyen hem de geri besleme yapan sinaptik bağlantılarla zenginleştirir; bu hücreler, farklı temporal ve mekânsal sinyal özelliklerini kodlamada kritik işlevler üstlenir (Ptito ve ark., 2021). Nöronal devrelerin bu şekilde katmanlı ve fonksiyonel olarak organize edilmesi, retina tabakalarının morfolojik düzeni ile doğrudan ilişkilidir; örneğin, gangliyon hücrelerinin dendritleri IPL'nin belirli alt katmanlarına invagine olurken, bipolar hücre terminalleri ve amakrin hücre ağları aynı bölgede özel sinaptik bağlantılar kurar (Livesey & Cepko, 2001).

Fonksiyonel devrelerin olgunlaşması, embriyonik gelişimle başlayan tabakalaşma ve sinaptik gelişim süreçlerinin rafine edilmesi ile olgunlaşır. IPL'de ON ve OFF sublaminlerin ayrımı, sinaptik özgüllüğün sağlanması ve nöronal aktivitelerin sinyal bağımlı biçimde rafine edilmesiyle desteklenir. Bu fonksiyonel ayrışma, görsel sinyalin ilk analizlerinin retinada gerçekleştirilmesini mümkün kılar ve sinyalin kompleks özelliklerini merkezi sinir sistemine iletecek şekilde ön işler (Swaroop ve ark., 2010). Böylece retina, yalnızca ışığı algılayan bir doku olmaktan çıkar; paralel, bağımsız ve dinamik yollar aracılığıyla ön işlenmiş görsel bilgiyi merkezi sinir sistemine ileten sofistike bir sinir ağı hâline gelir (Masland, 2012; Dowling, 1987).

Retinanın fonksiyonel devreleri ve sinaptik organizasyonu ile ilgili yapılan güncel çalışmalar, özellikle organoid modeller ve yüksek çözünürlüklü görüntüleme teknikleri sayesinde, hücrel düzeyde bağlantı spesifikliğinin ve zamanlamasının ayrıntılı olarak incelenmesine olanak sağlamıştır (Hoon ve ark., 2014). Bu veriler, nöronal devrelerin morfolojik katmanlanma ve fonksiyonel doğruluk açısından ne kadar hassas bir şekilde organize olduğunu göstermektedir. Ayrıca ON ve OFF yolların ve amakrin/horizontal hücre

ağlarının etkileşimi, görsel bilgi işleme kapasitesinin optimize edilmesinde kritik bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır (Livesey & Cepko, 2001; Swaroop ve ark., 2010). Bu çerçevede, retina fonksiyonel organizasyonu hem temel nörobiyoloji açısından hem de görsel bozuklukların patogenezi anlamak açısından temel bir model sunmaktadır.

Retinanın Bölgesel Özelleşmesi: Fovea ve Periferik Retina Gelişimi

İnsan retinası, embriyolojik gelişim sürecinde homojen bir doku olarak başlamasına rağmen, ilerleyen evrelerde belirgin bölgesel özelleşmeler gösteren yüksek derecede organize bir sinir ağı hâline gelir. Bu bölgesel farklılaşmanın en çarpıcı örneği, yüksek uzaysal çözünürlük ve renkli görmeden sorumlu olan fovea centralis ile daha geniş görüş alanı ve düşük ışık koşullarında görme işlevlerini üstlenen periferik retina arasındaki yapısal ve fonksiyonel ayrımdır. Bu özelleşme hem embriyolojik zamanlama hem de histolojik organizasyon açısından retina gelişiminin en karmaşık süreçlerinden birini oluşturur (Hendrickson, 2016; Masland, 2012).

Retinanın bölgesel kimliği, erken embriyogenez döneminde optik kadehin oluşumunu takiben, nöroektoderm kökenli retina progenitör hücrelerinin farklı moleküler sinyal gradyanlarına maruz kalmasıyla belirlenir. Dorsal-ventral ve nazal-temporal eksenler boyunca oluşan Sonic hedgehog (Shh), FGF, Wnt ve retinoik asit gradyanları, retina alanlarının kaderini şekillendiren temel düzenleyici mekanizmalardır (McLaughlin ve ark., 2003; Livesey & Cepko, 2001). Özellikle santral retina bölgesinde farklılaşacak olan foveal alan, erken dönemde fotoreseptör progenitörlerinin seçici olarak yönlendirilmesi ve gangliyon hücre yoğunluğunun yeniden dağılımı ile karakterize edilir. Fovea gelişimi, insanlara özgü bir özellik olarak, embriyonik dönemin sonlarına doğru başlar ancak yapısal olgunlaşması büyük ölçüde doğum sonrası dönemde gerçekleşir. Gestasyonun üçüncü trimesterinde, santral retinada koni fotoreseptör yoğunluğunda artış başlarken, gangliyon hücreleri ve iç nükleer tabaka hücreleri foveal merkezden periferik doğru yer değiştirir. Bu süreç, foveal pit olarak adlandırılan çöküntünün oluşumunun embriyolojik temelini oluşturur (Hendrickson & Yuodelis, 1984; Provis ve ark., 2013).

Buna karşılık periferik retina, embriyolojik gelişim boyunca daha homojen bir hücreyel dağılım sergiler. Bu bölgede rod fotoreseptörlerin baskınlığı, düşük ışık koşullarında görme ve hareket algısı gibi işlevlerin ön planda olmasını sağlar. Periferik retina gelişimi, foveaya kıyasla daha erken tamamlanan ve doğum öncesinde büyük ölçüde organize olan bir süreçtir (Ross & Pawlina, 2020).

Histolojik açıdan bakıldığında, fovea ve periferik retina arasında belirgin farklılıklar gözlenir. Foveal bölgede konilerin yoğunluğu maksimum düzeye ulaşırken, rod fotoreseptörler neredeyse tamamen dışlanmıştır. Foveal koniler, periferik göre daha ince, daha uzun dış segmentlere sahiptir ve bire bir sinaptik bağlantılarla bipolar ve gangliyon hücrelerine bağlanarak yüksek çözünürlüklü görmeyi mümkün kılar (Dowling, 1987; Masland, 2012).

Foveanın ayırt edici histolojik özelliklerinden biri, iç retinal tabakaların laterale yer değiştirmesi sonucu fotoreseptör tabakasının ışığa doğrudan maruz kalmasıdır. Gangliyon hücre tabakası, iç pleksiform tabaka ve iç nükleer tabaka foveal merkezden periferik doğru itilmiş durumdadır. Bu düzenleme, ışık saçılımını azaltarak görsel keskinliği artırır (Hendrickson, 2016).

Periferik retina ise çok daha kalın bir iç retinal yapıya sahiptir. Rod fotoreseptörlerin baskınlığı, sinyallerin daha fazla konverjans gösterdiği bir devresel organizasyonla birleşir. Birden fazla rod fotoreseptörün tek bir bipolar veya gangliyon hücrelerine bağlanması, ışığa duyarlılığı artırırken uzaysal çözünürlüğü düşürür. Bu histolojik organizasyon, periferik görüşün fizyolojik özellikleriyle doğrudan ilişkilidir (Masland, 2012).

Foveal gelişim, doğumdan sonra da devam eden uzun süreli bir olgunlaşma sürecini kapsar. Doğum sonrası ilk aylarda koni dış segmentleri uzar, sinaptik bağlantılar rafine edilir

ve foveal pit derinliği artar. Bu süreç, görsel deneyime ve nöronal aktiviteye duyarlı plastisite mekanizmaları ile desteklenir (Provis ve ark., 2013). Buna karşın periferik retina, doğumdan kısa bir süre sonra fonksiyonel olarak büyük ölçüde olgunlaşmış durumdadır.

Bu bölgesel gelişim farklılıkları, klinik açıdan da önem taşır. Foveal gelişimdeki aksaklıklar, foveal hipoplazi ve albinizm gibi hastalıklarda görme keskinliğinin belirgin şekilde azalmasına yol açarken; periferik retina gelişimini etkileyen patolojiler, daha çok görme alanı kayıpları ile kendini gösterir (Hendrickson, 2016).

Retina Gelişim Bozuklukları ve Klinik Yansımalar

Retina gelişimi, embriyolojik programlama, hücrel farklılaşma, tabakalaşma ve sinaptik organizasyonun hassas bir zamanlama ve mekânsal düzen içinde gerçekleşmesini gerektirir. Bu karmaşık süreçlerin herhangi bir basamağındaki aksaklıklar, doğumsal retina anomalilerinden erken ya da geç başlangıçlı dejeneratif hastalıklara kadar uzanan geniş bir klinik spektrumun ortaya çıkmasına yol açabilir. Retina gelişim bozukluklarının anlaşılması, yalnızca patolojik tabloların tanımlanması açısından değil, aynı zamanda normal retina gelişiminde rol oynayan temel biyolojik mekanizmaların aydınlatılması bakımından da önem taşımaktadır (Livesey & Cepko, 2001; Masland, 2012).

• **Optik Kadeh ve Erken Retina Gelişimine Ait Bozukluklar:** Retina gelişiminin en erken evrelerinde, optik vezikülün invajinasyonu ve optik kadehin oluşumu sırasında meydana gelen bozukluklar, ağır yapısal anomalilere neden olabilir. Koloboma, embriyogenez sırasında optik fissürün kapanmaması sonucu ortaya çıkan ve retina, koroid ile optik siniri etkileyebilen bir konjenital anomalidir. Kolobomalar sıklıkla inferonazal bölgede lokalizedir ve görme keskinliğinde değişen derecelerde kayıplara yol açabilir (Sadler, 2019; Gregory-Evans ve ark., 2004).

Benzer şekilde, optik kadehin gelişimsel düzenlenmesindeki aksaklıklar, mikroftalmi ve anoftalmi gibi gözün genel gelişimini etkileyen ağır anomalilerle ilişkilidir. Bu durumlar, retina progenitör hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasında görev alan Pax6 gibi temel transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonlarla ilişkilendirilmektedir (Hill ve ark., 1991).

• **Retina Tabakalaşma Bozuklukları:** Retina tabakalaşması, nöronal hücrelerin kontrollü göçü ve yerleşimi ile sağlanan yüksek derecede organize bir süreçtir. Bu süreçteki bozukluklar, hücrelerin uygun katmanlara yerleşememesiyle sonuçlanır. Retinal displazi, retina tabakalarının normal düzeninin bozulduğu ve sıklıkla rozet yapılarının görüldüğü bir gelişimsel bozukluktur. Bu durum, erken embriyolojik dönemde hücre proliferasyonu ve migrasyonunu etkileyen genetik veya çevresel faktörlere bağlı olarak gelişebilir (Hinds & Hinds, 1978).

Tabakalaşma bozuklukları, yalnızca morfolojik düzensizliklerle sınırlı kalmaz; aynı zamanda sinaptik bağlantıların hatalı kurulmasına yol açarak ciddi fonksiyonel görme kayıplarına neden olur. Bu tür bozukluklar, genellikle çocukluk çağında belirgin hale gelen görme kusurları ile klinik olarak tanınır (Masland, 2012).

• **Fotoreseptör Gelişim Bozuklukları ve Retina Distrofileri:** Fotoreseptörlerin farklılaşması ve olgunlaşması, retina gelişiminin en kritik basamaklarından biridir. Bu süreci düzenleyen Crx, Otx2 ve Nrl gibi transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonlar, retina distrofileri olarak adlandırılan genetik hastalıkların temelini oluşturur. Retinitis pigmentosa, rod fotoreseptörlerin progresif kaybı ile karakterize olup, başlangıçta gece körlüğü ve periferik görme alanı kaybı ile kendini gösterir; ilerleyen dönemlerde koni fotoreseptörlerin de etkilenmesiyle merkezi görme bozulur (Swaroop ve ark., 2010). Benzer şekilde, koni-rod distrofileri ve Leber konjenital amarozi, fotoreseptör gelişimi ve fonksiyonunda rol oynayan genlerin erken dönemde etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. Bu hastalıklarda retina histolojisi, dış nükleer tabakanın incelenmesi ve fotoreseptör dış segmentlerinin bozulması ile karakterizedir (Wright ve ark., 2010).

• **Foveal Gelişim Bozuklukları ve Merkezi Görme:** Foveanın embriyolojik ve postnatal gelişimindeki aksaklıklar, merkezi görmenin ciddi şekilde etkilenmesine yol açar. Foveal hipoplazi, foveal pit oluşumunun yetersiz olduğu ve iç retinal tabakaların merkezden yeterince uzaklaşmadığı bir gelişimsel anomalidir. Bu durum sıklıkla albinizm, aniridi ve PAX6 mutasyonları ile ilişkilidir ve görme keskinliğinde belirgin azalma ile seyreder (Hendrickson, 2016; Provis ve ark., 2013). Histolojik olarak foveal hipoplazide, koni yoğunluğu azalmakta ve iç retinal tabakalar foveal merkezde persiste etmektedir. Bu yapı bozukluğu, ışığın fotoreseptörlere ulaşmasını engelleyerek fonksiyonel görme performansını düşürür.

• **Retina Vaskülarizasyon Bozuklukları:** Retina damar sisteminin gelişimi, nörosensoriyel retina ile sıkı bir etkileşim içinde gerçekleşir. Bu sürecin bozulması, özellikle prematüre doğan bebeklerde görülen prematüre retinopatisi (ROP) gibi klinik tablolara yol açar. ROP, retina vaskülarizasyonunun tamamlanmadan doğum gerçekleşmesi sonucu, anormal damar proliferasyonu ve fibrovasküler dokunun oluşumu ile karakterizedir. Bu süreç, VEGF ve oksijen düzeylerindeki dengesizliklerle yakından ilişkilidir (Saint-Geniez & D'Amore, 2004).

ROP, retina tabakalarının yapısal bütünlüğünü bozarak retina dekolmanına kadar ilerleyebilen ciddi görme kayıplarına neden olabilir. Bu nedenle retina vasküler gelişiminin anlaşılması, koruyucu ve tedavi edici yaklaşımların geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Bhutto, I., & Luty, G. (2012). Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Molecular Aspects of Medicine*, 33(4), 295-317. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.04.005>
- Bloomfield, S. A. (1992). Amacrine cells in the mammalian retina: Neurotransmitters, circuitry, and function. *Progress in Retinal Research*, 11(4), 301-352.
- Bringmann, A., Pannicke, T., Grosche, J., Francke, M., Wiedemann, P., Skatchkov, S., & Reichenbach, A. (2006). Müller cells in the healthy and diseased retina. *Progress in Retinal and Eye Research*, 25(4), 397-424.
- Campbell, M., & Humphries, P. (2012). The blood–retina barrier: Tight junctions and barrier modulation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 763, 70–84. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0631-0-6>
- Carmeliet, P. (2003). Angiogenesis in health and disease. *Nature Medicine*, 9(6), 653-660.
- Cepko, C. L., Austin, C. P., Yang, X., Alexiades, M., & Ezzeddine, D. (1996). Cell fate determination in the vertebrate retina. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(2), 589-595. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.2.589>
- Chan-Ling, T., Gock, B., Stone, J. (1990). The effect of the ganglion cell on the development of the retinal vasculature. *Progress in Retinal Research*, 9, 69–107.
- Curcio, C. A., & Allen, K. A. (1990). Topography of ganglion cells in human retina. *Journal of Comparative Neurology*, 300(1), 5-25.
- Curcio, C. A., Sloan, K. R., Kalina, R. E., & Hendrickson, A. E. (1990). Human photoreceptor topography. *Journal of Comparative Neurology*, 292(4), 497-523.
- Dowling, J. E. (1987). *The retina: An approachable part of the brain*. Harvard University Press.
- Gao, H., Smith, L., & Jones, R. (2024). Endogenous and exogenous regulation of redox homeostasis in retinal pigment epithelium cells: An updated antioxidant perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), Article 10776. <https://doi.org/10.3390/ijms241310776>
- Gregory-Evans, C. Y., Williams, M. J., Halford, S., & Gregory-Evans, K. (2004). Ocular coloboma: A reassessment in the age of molecular neuroscience. *Journal of Medical Genetics*, 41(12), 881-891.
- Hendrickson, A. (2016). Development of retinal layers in prenatal human retina. *American Journal of Ophthalmology*, 161, 29-35.

- Hendrickson, A. E., & Yuodelis, C. (1984). The morphological development of the human fovea. *Ophthalmology*, 91(6), 603-612.
- Hill, R. E., Favor, J., Hogan, B. L., et al. (1991). Mouse small eye results from mutations in a paired-like homeobox-containing gene. *Nature*, 354(6354), 522-525.
- Hinds, J. W., & Hinds, P. L. (1978). Early development of amacrine cells in the mouse retina: An electron microscopic, serial section analysis. *Journal of Comparative Neurology*, 179(2), 277-300. <https://doi.org/10.1002/cne.901790204>
- Hoon, M., Okawa, H., Della Santina, L., & Wong, R. O. L. (2014). Functional architecture of the retina: Development and disease. *Progress in Retinal and Eye Research*, 42, 44-84. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.06.003>
- Kevany, B. M., & Palczewski, K. (2010). Phagocytosis of photoreceptor membranes by the retinal pigment epithelium: Insights from retinal disease. *Progress in Retinal and Eye Research*, 29(4), 376-393. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.03.002>
- Kolb, H., Fernandez, E., & Nelson, R. (2020). *Webvision: The organization of the retina and visual system*. University of Utah Health Sciences Center.
- Krukowski, A. E., & Miller, R. F. (2018). Neural mechanisms of motion processing in the mammalian retina. *Annual Review of Vision Science*, 4, 165-192. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-091517-034048>
- Lamb, T. D., & Pugh, E. N. (2006). Phototransduction, dark adaptation, and rhodopsin regeneration: The proctor lecture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(12), 5137-5152. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0740>
- Langmann, T. (2007). Microglia activation in retinal degeneration. *Journal of Leukocyte Biology*, 81(6), 1345-1351.
- Livesey, F. J., & Cepko, C. L. (2001). Vertebrate neural cell-fate determination: Lessons from the retina. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(2), 109-118. <https://doi.org/10.1038/35053522>
- Masland, R. H. (2012). The neuronal organization of the retina. *Neuron*, 76(2), 266-280. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.002>
- McLaughlin, T., Hindges, R., & O'Leary, D. D. M. (2003). Regulation of axial patterning of the retina and its topographic mapping in the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(1), 57-69.
- Mescher, A. L. (2021). *Junqueira's basic histology: Text and atlas* (16th ed.). McGraw-Hill Education.
- Okamoto, M., Mitamura, Y., & Nakagawa, T. (2014). Outer nuclear layer thickness and retinal function in retinal degenerative diseases. *Retina*, 34(1), 101-108.

- Piggott, R. A., Lee, J., & Martin, K. R. (2024). Retinal pigment epithelium under oxidative stress: Mechanisms of antioxidant defense and cellular resilience. *Antioxidants*, 13(3), Article 1193. <https://doi.org/10.3390/antiox130301193>
- Polyak, S. L. (1941). *The Retina*. Chicago: University of Chicago Press.
- Provis, J. M., Dubis, A. M., Maddess, T., & Carroll, J. (2013). Adaptation of the central retina for high acuity vision: Cones, the fovea and the avascular zone. *Progress in Retinal and Eye Research*, 35, 63-81.
- Ptito, M., Bleau, M., & Bouskila, J. (2021). The retina: a window into the brain. *Cells*, 10(12), 3269.
- Quigley, H. A., Addicks, E. M., Green, W. R., & Maumenee, A. E. (1988). Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Archives of Ophthalmology*, 106(5), 571-579.
- Ramón y Cajal, S. (1972). *Histology of the Nervous System of Man and Vertebrates*. Oxford: Oxford University Press.
- Reichenbach, A., & Bringmann, A. (2013). New functions of Müller cells. *Glia*, 61(5), 651-678. <https://doi.org/10.1002/glia.22477>
- Ross, M. H., & Pawlina, W. (2020). *Histology: A text and atlas: With correlated cell and molecular biology* (8th ed.). Wolters Kluwer.
- Sadler, T. W. (2019). *Langman's medical embryology* (14th ed.). Wolters Kluwer.
- Saint-Geniez, M., & D'Amore, P. A. (2004). Development and pathology of the hyaloid, choroidal and retinal vasculature. *International Journal of Developmental Biology*, 48(8-9), 1045-1058. <https://doi.org/10.1387/ijdb.041895ms>
- Saint-Geniez, M., Kurihara, T., Sekiyama, E., et al. (2009). An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(44), 18751-18756.
- Sakaguchi, H., Yoshimura, N., & Hisatomi, T. (2003). External limiting membrane in retinal diseases. *Ophthalmology*, 110(12), 2289-2295.
- Spaide, R. F., Fisher, Y. L., & Yannuzzi, L. A. (2012). Epiretinal membranes and macular holes: Surgical considerations. *Retina*, 32(5), 915-927.
- Sparrow, J. R., & Boulton, M. (2005). RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Experimental Eye Research*, 80(5), 595-606. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2004.09.015>
- Strauss, O. (2005). The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiological Reviews*, 85(3), 845-881. <https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2004>

- Swaroop, A., Kim, D., & Forrest, D. (2010). Transcriptional regulation of photoreceptor development and homeostasis in the mammalian retina. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(8), 563-576. <https://doi.org/10.1038/nrn2880>
- Turner, J. D., Patel, P., & Kim, S. (2023). Oxidative stress in retinal pigment epithelium degeneration: Implications for macular integrity and visual health. *Journal of Ocular Biology & Disease*, 18(2), 145-156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37056126/>
- Wässle, H. (2004). Parallel processing in the mammalian retina. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(10), 747-757.
- Wässle, H., & Boycott, B. B. (1991). Functional architecture of the mammalian retina. *Physiological Reviews*, 71(2), 447-480.
- Wright, A. F., Chakarova, C. F., Abd El-Aziz, M. M., & Bhattacharya, S. S. (2010). Photoreceptor degeneration: Genetic and mechanistic dissection of retinitis pigmentosa. *Nature Reviews Genetics*, 11(4), 273-284.
- Young, R. W. (1985). Cell differentiation in the retina of the mouse. *Anatomical Record*, 212(2), 199-205. <https://doi.org/10.1002/ar.1092120213>