

BİYOLOJİ

ALANINDA ARAŞTIRMALAR VE DEĞERLENDİRMELER



EDİTÖRLER

Prof. Dr. Hasan AKGÜL / Prof. Dr. Hüsniye SAĞLIKER

ARALIK 2025

YAYLIK 5032

gece
kitaplığı

İmtiyaz Sahibi / Yaşar Hız
Yayına Hazırlayan / Gece Kitaplığı

Birinci Basım / Aralık 2025 - Ankara
ISBN / 978-625-388-914-2

© 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

BİYOLOJİ
ALANINDA ARAŞTIRMALAR VE
DEĞERLENDİRMELER

ARALIK 2025

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Prof. Dr. Hüsniye SAĞLIKER

gece
kitaplığı

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

KIRŞEHİR VE ÇEVRESİNDE YAYILIŞ GÖSTEREN CARYOPHYLLACEAE FAMİLYASINA AİT *PARONYCHIA KURDICA* SUBSP. *KURDICA* BOISS. TAKSONUNUN ANATOMİK ÖZELLİKLERİ

Sibel ULCAI 7

BÖLÜM 2

FERMENTE BİR ARI ÜRÜNÜ OLARAK ARI EKMEĞİ: BİLEŞİMİ VE SAĞLIK ÜZERİNE TERAPÖTİK ETKİLERİ

Buket ARICI 19

BÖLÜM 3

KLİNİK İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNDEN MOLEKÜLER MEKANİZMALARA: RİVASTİGMİN VE AMİFAMPRİDİNİN ASETİLKOLİNESTERAZ ÜZERİNDEKİ YAPI-TEMELLİ ANALİZİ

Can YILMAZ 33

BÖLÜM 4

HÜCRESEL TOKSİSİTE VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA: 4-METİLİMİDAZOL VE SODYUM SELENİT ETKİLEŞİMİ

Duygu GÜNBEYİ ERKOÇ, Dilek PANDIR 55

BÖLÜM 5

BİTKİSEL METABOLİTLERİN ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİ VE TEMEL ETKİ MEKANİZMALARI

Ali DEMİRBAĞ, Mert Can AYKAÇ 75

BÖLÜM 6

TERAPÖTİKTEN TOKSİSİTEYE: VARDENAFİL HİDROKLORÜRÜN KAN DOKUSU ÜZERİNDEKİ İN VİTRO ETKİLERİ

Nuray DOLAYKAYA ATİK, Dilek PANDIR 93

BÖLÜM 7

BİYOETANOL ÜRETİMİ: KAYNAKLAR, SÜREÇLER VE SÜRDÜRÜLEBİLİRLİK YAKLAŞIMLARI

Mert Can AYKAÇ, Ali DEMİRBAĞ 111

BÖLÜM 8

ŞEFAATLİ İLÇESİNİN (YOZGAT) LİKENLERİ

Burcu SAĞLAMER, Mustafa KOCAKAYA 127

BÖLÜM 9

AMANOS DAĞLARI, BELEN/ATİK YAYLASI BÖLGESİNDE ORNİTOLOJİK GÖZLEMLER

İsmail Bayram GÜLLÜ 141

BÖLÜM 10

PESTİSİTLERİN ÇEVRESEL AKİBETİ VE İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ÇOK BOYUTLU ETKİLERİ: MEVCUT KANITLAR VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Hüseyin BULUT 155

BÖLÜM 11

YOZGAT KADIPINARI TABİAT PARKI LİKENLERİ

Meryem ÖZBULAT, Mehmet Ünsal BARAK 169

BÖLÜM 12

ORTASEKİ ORMANLARI (KAYSERİ) EPİFİTİK LİKENLERİ

Sıla SAZ, Mehmet Ünsal BARAK 185

BÖLÜM 1

KIRŞEHİR VE ÇEVRESİNDE YAYILIŞ GÖSTEREN CARYOPHYLLACEAE FAMİLYASINA AİT *PARONYCHIA* *KURDICA* SUBSP. *KURDICA* BOISS. TAKSONUNUN ANATOMİK ÖZELLİKLERİ

*Sibel ULCAY*¹

¹ Doç. Dr., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarla Bitkileri Bölümü, Kırşehir Orcid No: 0000-0002-2878-1721

GİRİŞ

Caryophyllaceae familyası yaklaşık 81 cins ve 2.600'den fazla türü kapsayan önemli bir bitki grubudur (Kubitzki, 1993). Familya üyeleri çoğunlukla ılıman iklim kuşaklarında yayılış gösterse de, farklı ekolojik habitatlara uyum sağlayabilmeleri sayesinde geniş bir ekolojik toleransa sahiptir. Türkiye ve çevresi, Caryophyllaceae familyasının yüksek düzeyde tür çeşitliliği ve endemizm sergilediği önemli fitocoğrafik merkezlerden biri olarak öne çıkmaktadır (Korkmaz ve Özçelik, 2011).

Familya üyeleri morfolojik olarak çoğunlukla otsu, nadiren çalımsı yapıya sahiptir. Genellikle çok yıllık olan bu türler arasında bir yıllık yaşam döngüsüne sahip olanlara da rastlanmaktadır. Yapraklar basit yapılı, karşılıklı dizilişli ve sıklıkla doğrusal veya mızrak formundadır (Kubitzki, 1993). Çiçekler beş parçalı (pentamer) olup, taç yapraklar genellikle tüylü ya da dişlidir. Çiçeklenme durumu salkım ya da benzeri şekillerde olabilir. Meyveler çoğunlukla kapsül tipindedir ve çok sayıda küçük tohum içerir; bu tohumlar rüzgâr veya mekanik yollarla yayılır.

Caryophyllaceae familyası taksonomik olarak Caryophyllales takımına bağlıdır. Ekonomik ve ekolojik öneme sahip başlıca cinsler arasında *Gypsophila*, *Saponaria*, *Silene* ve *Dianthus* yer almaktadır. Türkiye florasında ise *Gypsophila*, *Saponaria* ve *Ankyropetalum* gibi cinsler, sahip oldukları yüksek tür çeşitliliği ve endemik özellikleri ile dikkat çekmektedir (Korkmaz ve Özçelik, 2011).

Türlerin geniş ekolojik spektrumu, özellikle Anadolu'nun farklı iklim bölgelerinde gösterdikleri yüksek adaptasyon kapasitesiyle desteklenmektedir. Nitekim, yarı kurak ve kurak koşullarda yürütülen bazı çalışmalar, bitki türlerinin çevresel stres faktörlerine karşı çeşit bazında değişken toleranslar geliştirdiğini göstermektedir. Örneğin, Demir (2020a), yarı kurak koşullarda ayçiçeği hibritlerinin performanslarını inceleyerek çevresel stres altında verim farklılıklarının belirgin olduğunu raporlamıştır. Bu durum, Caryophyllaceae familyasına ait türlerin de benzer şekilde çevresel koşullara uyum sağlayarak çeşitlilik gösterebileceğine işaret etmektedir.

Bitkilerin tarımsal üretim sistemleri içerisindeki performansı, yalnızca genetik yapı ile değil; aynı zamanda ekim sıklığı ve sıra aralığı gibi agronomik faktörlerle de yakından ilişkilidir. Demir'in (2020b; 2020c) farklı sıra arası ve sıra içi boşluk kombinasyonlarının ayçiçeğinde verim ve büyüme parametreleri üzerindeki etkilerini değerlendirdiği çalışması, tarımsal verimliliği artırmak için ekim desenlerinin dikkatle optimize edilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Bu tür bilgiler, Caryophyllaceae familyasının tarımsal üretim veya peyzaj kullanımında değerlendirilmesi açısından da yol göstericidir.

Caryophyllaceae familyası ekonomik açıdan da dikkat çeken bileşenlere sahiptir. Özellikle *Gypsophila* cinsi, zengin saponin içeriği ile ön plana çıkmakta; bu bileşikler, doğal deterjan ve emülsifiye edici özellikleri nedeniyle kozmetik ve temizlik sanayisinde yaygın biçimde kullanılmaktadır (Korkmaz ve Özçelik, 2011). Ayrıca, bu türler dekoratif özellikleri nedeniyle kesme çiçekçilik sektöründe de önemli bir yer tutmaktadır. Bu bağlamda yürütülen yeni nesil araştırmalar, alternatif yetiştirme ortamlarının değerlendirilmesini de gündeme getirmiştir. Altun (2023; 2024), kesme çiçekçilikte kullanılan gülsü bitkilerde organik atıkların topraksız tarımda yetiştirme ortamı olarak kullanılabilirliğini inceleyerek, hem ekonomik hem de

Çevresel açıdan sürdürülebilir uygulamaların mümkün olduğunu göstermiştir. Bu yaklaşım, Caryophyllaceae familyasına ait ss bitkileri için de uygulanabilir bir model sunmaktadır. Ayrıca, familyaya türlerinin toprak-bitki-mikroorganizma etkileşimleri bağlamında yapılan çalışmalarda olduğu gibi (Hepşen-Türkay, 2023; Hepşen-Türkay, 2024; Hepşen-Türkay vd., 2024), sürdürülebilir tarım uygulamalarının optimize edilmesine yönelik araştırılması gerekmektedir.

Biyolojik içerik açısından familya yeleri, yalnızca saponinler ile sınırlı kalmayıp, flavonoid, alkaloid ve uçucu yağlar gibi birçok biyoaktif bileşik açısından da zengindir. Bu bileşikler, antioksidan, antibakteriyel ve antiinflamatuvar özellikler sergileyerek farmasötik uygulamalarda kullanılma potansiyeli taşımaktadır (zdemir 2025a; zdemir 2025b; Chandra ve Rawat, 2015). Nitekim, Demir (2021) tarafından yrtlen çalışmada, şekerlemelik ayçiçeği çeşitlerinin ve poplasyonlarının verim bileşenleri karşılaştırılmış ve çeşit bazlı biyotik direnç düzeyleri değerlendirilmiştir. Benzer yöntemler Caryophyllaceae familyasında da kullanılabilir ve türlerin farmasötik değeri bu tür parametrelerle ilişkilendirilebilir.

Öte yandan, bitki gelişimi ve çimlenme üzerinde çevresel koşulların etkisi büyük önem taşımaktadır. Boyacı vd., (2021), *Rosa canina* tohumlarında farklı katlama ortamları ve sıcaklık uygulamalarının tohum çıkışı ve çöğür gelişimi üzerindeki etkilerini inceleyerek, optimum çimlenme koşullarının belirlenmesinin bitki üretiminde verimliliği doğrudan etkilediğini göstermiştir. Bu türden fizyolojik alışmalar, Caryophyllaceae familyasına ait türlerin fide gelişimi ve üretim süreçlerinin iyileştirilmesinde referans niteliği taşımaktadır.

Caryophyllaceae familyası, ekosistem hizmetleri açısından da kayda değer katkılarda bulunmaktadır. Özellikle çok yıllık ve otsu yapısı sayesinde toprak erozyonunun nlenmesine ve habitat stabilizasyonuna katkı sağlamaktadır. Bazı türlerin bor gibi ağır metalleri topraktan absorbe etme yetenekleri, bu bitkilerin biyoremediasyon uygulamalarında kullanım potansiyelini gündeme getirmektedir (Korkmaz ve zelik, 2011). İklım değişikliğinin tarımsal üretim ve bitki dağılımı üzerindeki etkileri ise giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu bağlamda, Demir (2013) tarafından TR71 bölgesinde yapılan çalışma, yağ bitkilerinin iklim değişikliği karşısında üretim performanslarının nasıl etkilendiğini ortaya koymuş ve iklim duyarlılığı yüksek türlerin seçimi konusunda dikkatli olunması gerektiğini vurgulamıştır.

Türkiye'de Caryophyllaceae familyasına ait birçok tür, habitat kaybı ve antropojenik baskılar nedeniyle tehdit altındadır. Bu durum, türlerin korunması, sürdürülebilir kullanımı ve genetik çeşitliliğinin muhafazası açısından koruma biyolojisi çalışmalarının önemini artırmaktadır. Özellikle endemik türlerin habitatlarının korunması ve yeniden canlandırılması, ülkemizin floristik zenginliğinin devamı için kritik bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır.

***Paronychia* Mill. Cinsinin Botanik zellikleri ve Dağılımı**

Paronychia Mill., Caryophyllaceae familyasına ait önemli bir bitki cinsidir ve dünya genelinde yaklaşık 110-120 türü içermektedir (Kubitzki, 1993). Genellikle otsu ve yer örtücü formda olan *Paronychia* türleri, özellikle ılıman ve subtropikal bölgelerde yaygındır. Türkiye'de de doğal olarak bulunan bu cins, zengin tür çeşitliliği ve adaptasyon yeteneği ile dikkat çekmektedir (Korkmaz ve zelik, 2011). *Paronychia* türlerinin ekolojik rolleri, morfolojik özellikleri ve ekonomik potansiyelleri son yıllarda artan bir ilgiyle araştırılmaktadır.

Paronychia cinsi üyeleri genellikle yer örtücü ve otsu bitkilerden oluşur. Bitkiler küçük yapraklı, çoğunlukla tüsüz veya az tüylü yapıdadır. Yapraklar karşılıklı dizilişlidir ve genellikle küçük ve dar yapıda olur. Çiçekler, Caryophyllaceae familyasına özgü olarak beş parçalıdır ve genellikle küçük, kümeler halinde veya salkım şeklinde dizilir. *Paronychia* türlerinde çiçekler, çiçek taç yapraklarının dışında yer alan ve yaprakçıklara benzeyen yapılarla çevrili olabilir (Kubitzki, 1993).

Meyveler genellikle kapsül şeklindedir ve tohumlar küçük ve çok sayıda bulunur. Cinsin bazı türlerinde, tohum yüzeyinde özel yapılar mevcuttur; bu da tohumların yayılımını kolaylaştırır. Tohum histolojisine dair detaylı bilgiler, Türkiye'de 12 *Paronychia* taksonunun SEM (tarama elektron mikroskobu) ve ışık mikroskobu (LM) ile incelendiği bir çalışmada aktarılmıştır. Bu incelemeye göre, tohumlar yandan sıkışık, böbrek (reniform) şeklinde ve hilum çizgisel; testa yüzeyleri ise alveolat-skalariform, kolikulat, retiküle-alveolat, rugos ve ruminat yapıdadır. Ayrıca epidermal hücrelerin kutikula ve papillae yapılarında türler arası farklılıklar gözlenmiştir (Kaplan vd., 2009).

Paronychia cinsi, dünya genelinde, özellikle Kuzey Yarımküre'nin ılıman ve subtropikal bölgelerinde yaygın olarak bulunur (Iamonico ve Montesinos-Tubée, 2023). Akdeniz bölgesi, cinsin biyolojik çeşitliliğinin en yüksek olduğu alanlardan biridir. Örneğin, *Paronychia argentea* Lam. türü, Batı ve Orta Akdeniz bölgesinde yani İspanya, Girit ve Kuzey Afrika'da yaygın olarak görülmekte; kumullar ve kıyı patikalarında sıkça oluşan sıkı bitki örtülerinde bulunur. Türkiye de *Paronychia* türlerinin yoğun olarak dağıldığı ve çeşitli endemik türlerin bulunduğu önemli merkezlerden biridir; toplamda yaklaşık 42 takson içerir (31 tür, 5 alt tür ve 6 varyete) Türkiye'de tanımlanmış olduğu ve bu durumun ülkenin fitocoğrafik çeşitliliğini gösterdiği belirtilmiştir (Budak vd., 2017).

P. argentea (Algerian Tea) üzerine yapılan çalışmalar, bu türün kök ve yapraklarından elde edilen ekstraktların güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar aktiviteler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Örneğin, n-bütanol ekstraktlarının in vivo testlerde anti-inflamatuar ve ateş düşürücü (antipiretik) etkiler sergilediği belirtilmiştir (Gasmi, 2024). Ayrıca, yüksek fenolik ve flavonoid bileşik içerikleri sayesinde serbest radikal avcılığı gibi antioksidan özellikler göstermekte olup, bu da *Paronychia* türlerinin cilt rahatsızlıklarına yönelik halk hekimliğinde kullanılmasını biyokimyasal olarak desteklemektedir (Gasmi, 2024).

Ekolojik açıdan, *Paronychia* türlerinin yer örtücü formda ve mat-forming yapıda oldukları, özellikle kumlu ve kayalık habitatlarda — örneğin kıyı kumulları, kuru otlaklar ve bozuk alanlarda — toprak erozyonunu engelleme ve toprak stabilizasyonu gibi işlevler üstlendiği literatürde bildirilmektedir (Plantary, 2023;). Bu karakterler, *Paronychia* türlerini hem ekolojik restorasyon projelerinde hem de xeriscaping (az su isteyen peyzaj) uygulamalarında değerli kılmaktadır (Plantary, 2023).

Son yıllarda *Paronychia* cinsine ait türlerin fitokimyasal içerikleri üzerine yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Özellikle *P. argentea* türünün fenolik bileşikler, flavonoidler ve saponinler bakımından zengin olduğu, bu bileşenlerin biyolojik aktiviteler açısından önemli rol oynadığı belirlenmiştir (Ait Sidi Brahim vd., 2015; Gasmi, 2024).

Bu bitkiden elde edilen ekstrelerin gl antioksidan etkiler gösterdiği ve serbest radikal temizleyici özellikler taşıdığı belirtilmektedir (Gasmi, 2024). Ayrıca, saponin açısından zengin fraksiyonların Gram-pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal ve bazı patojenlerle birlikte kullanıldığında antibiyotiklerle sinergistik etki gösterdiği de raporlanmıştır (Ait Sidi Brahim vd., 2015). Tüm bu bulgular, *Paronychia* türlerinin modern farmasötik ve kozmetik endüstrilerinde potansiyel doğal hammadde kaynağı olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda bu cinsin türleri geleneksel tıpta yara iyileştirici, antiseptik ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle de değerlendirilmektedir (Gasmi, 2024).

Bu alışma ile Kırşehir ve çevresinde yayılış gösteren *Paronychia kurdica* subsp. *kurdica* Boiss. anatomik özellikleri ilk defa çalışılarak literatüre kazandırılacaktır. Çalışmamızın türle ve cinse ait yapılacak diğer türlerle ilgili çalışmalara kaynak olacağı dşnlmektedir.

MATERYAL VE METOT

Bitki rnekleri, 2024 yılı vejetatif gelişim döneminde Kırşehir ili Çiçekdağı ilçesi sınırları içerisinde doğal yayılış gösteren populasyonlardan toplanmıştır. Taksondan en az üç birey örneklenmiş ve sahada tür teşhisine yönelik morfolojik gözlemler gerçekleştirilmiştir. Tr tayininde teşhis anahtarları ve ilgili floralar kullanılmış, elde edilen örnekler herbaryum tekniklerine uygun olarak preslenip kurutulmuştur (Davis, 1967).

Anatomik incelemeler için kök, gövde ve yapraklardan alınan taze bitki materyalleri %70'lik etanol içerisinde fikse edilerek laboratuvara taşınmıştır. Kök ve gövde organlarından enine; yapraklardan ise hem enine hem de yzeyssel kesitler el ile hazırlanmıştır. Kesitlerden elde edilen preparatlar SOIF BK500-L model ışık mikroskobu ile incelenmiş ve görüntüler AmScope FMA050 kamera sistemi kullanılarak kayıt altına alınmıştır.

BULGULAR

Kök

Kök enine kesitine göre kök sekonder büyüme göstermektedir. En dış kısımda peridemis mevcuttur. Korteks daralmış olup dairesel şekilli olup 3-4 sıralı parankima hücrelerinden oluşmaktadır. Kambiyum ayırt edilemez durumdadır. Floem 6-7 sıralıdır. z bölgesi ksilem elemanları ile kaplıdır (şekil 1 A, B, C, D).

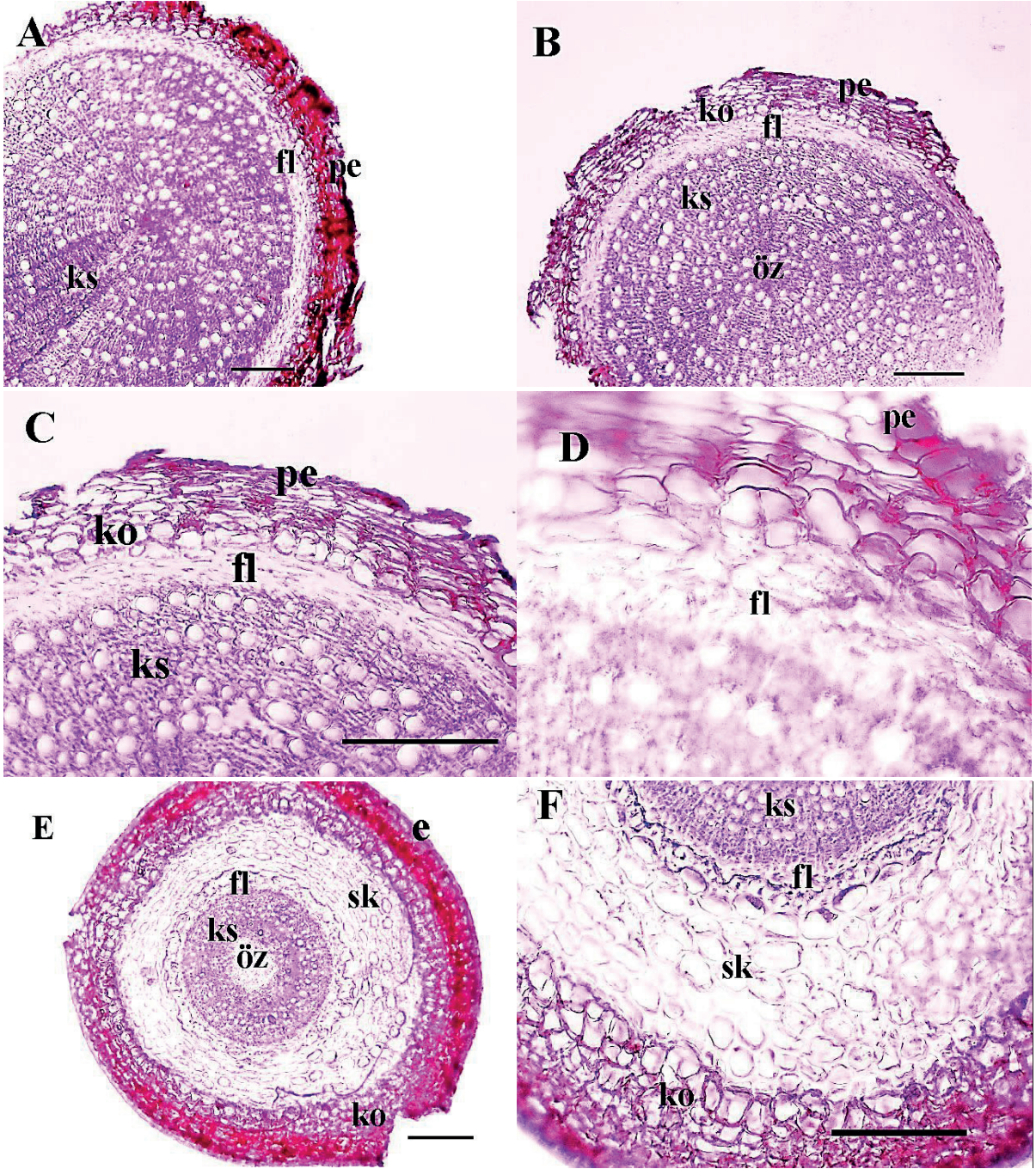
Gövde

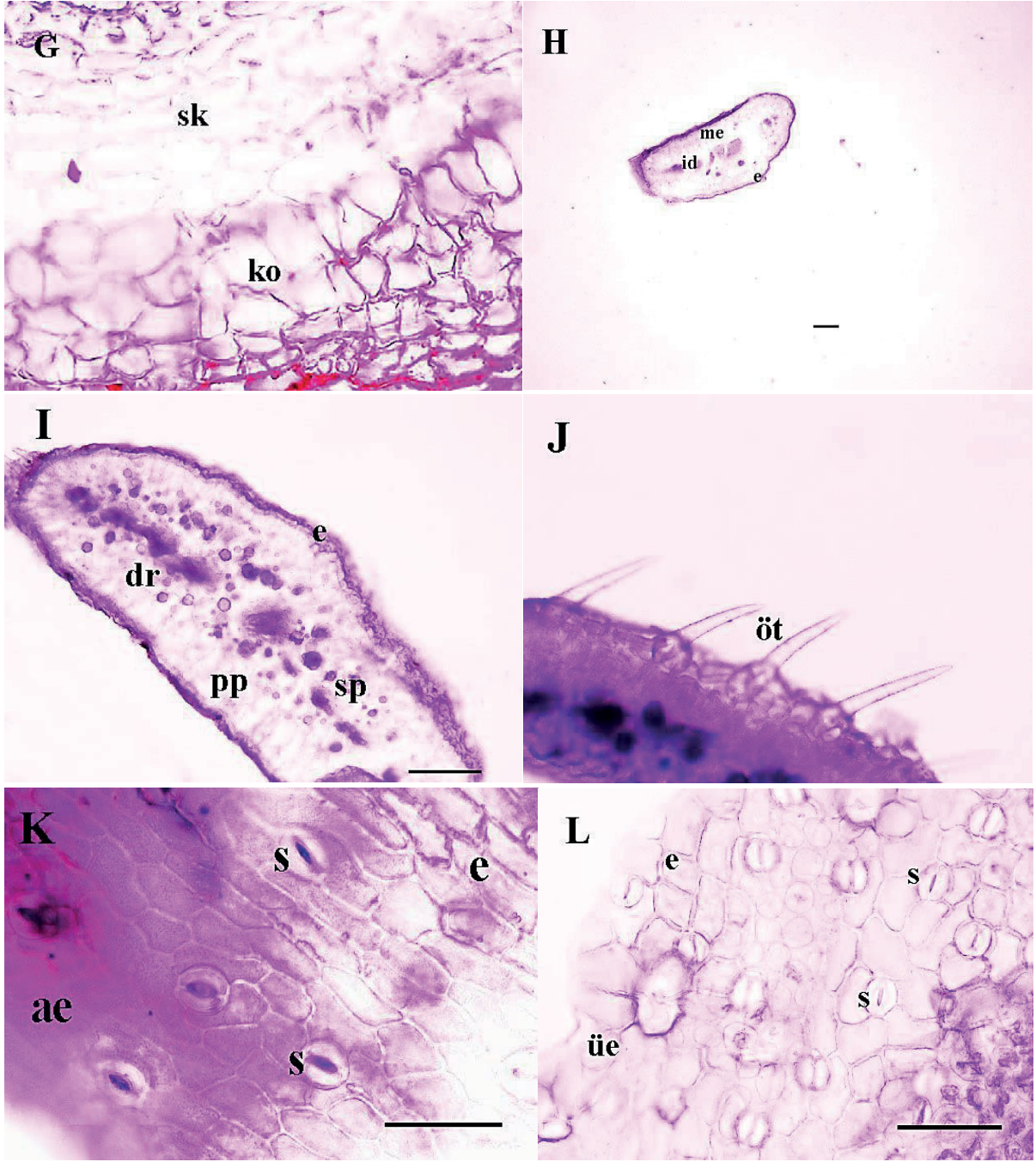
Dairesel şekilli enine kesitin en dış kısmı yine dairesel şekilli epidermis hücrelerinden oluşmaktadır. Epidermisin zeri ince bir kutikula tabaksı ile kaplıdır. Epidermis üzerinde herhangi bir tüye rastlanmamıştır. 8-9 sıra halinde olan korteks parankima hücreleri poligonal şekilli ve sıkı dizilişlidir. Korteksin altında 9-10 sıralı sklerenkimatik hücrelerden oluşan bir periskl tabakası mevcuttur. 3-4 tabakalı floem hücrelerinin altında 5-6 sıralı ksilem elemanları oluşmuştur. z bölgesi ezilmiş parankimatik hücreler ile kaplıdır (şekil 1 E, F.G).

Yaprak

Mekik şeklinde olan yaprak enine kesit şekline göre en dışta tek sıralı olan epidermis hücreleri karesel veya silindirik şekillidir. Salęı tüyleri belirlememiş olup örtü tüyleri tek hücreli ve basittir. Epidermisin hemen altında 2-3 sıralı palizat parankiması hücreleri ile merkeze doğru 2-3 sıralı sünger parankiması hücreleri yer almakta olup mezofil tabakasında druz kristalleri

belirlenmiştir. Amfistomatik olan yaprağın her, iki yüzeyinde de bol miktarda örtü tüyü ve druz kristalleri tespit edilmiştir. Stomalar etrafında 3-5 adet komşu hücre bulunmakta olup anomostik stomalar görülmektedir (Şekil 1 H, I, J, K, L).





şekil 1. A, B, C, D kök enine kesiti, E, F, G gövde enine kesiti, H, I, J yaprak enine kesiti, K, L yaprak yüzeysel kesitleri. ae alt epidermis, dr druz kristali, en endodermis, fl floem, e epidermis, ile iletim demeti, ka kambiyum, ko korteks, ks ksilem, öt örtü tüyü, ö öz, pe peridemis, pp palizat parankiması, pr periskl, sp sünger parankiması, sk sklerenkima, stoma, üe üst epidermis

TARTIŞMA

Bu çalışmada incelenen taksonun kök, gövde ve yaprak anatomisi Caryophyllaceae familyasının tanısal özellikleriyle karşılaştırılmış ve türün ayırt edici yapısal karakterleri ortaya konulmuştur. Elde edilen bulgular, hem familyanın genel anatomik şemasını doğrulamakta hem de tür düzeyinde kullanılabilecek özgün mikromorfolojik özellikler sunmaktadır.

Kök enine kesitinde gözlenen belirgin sekonder büyüme, periderm oluşumu ve korteks tabakasının daralması Schweingruber (2010) tarafından Caryophyllaceae köklerinde yaygın bir karakter olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde, korteksin 3–4 sıralı parankima hücrelerinden oluşması ve kambiyumun belirgin olmayışı, *Saponaria pamphylica* üzerinde çalışan Çinbilgel ve Karadeniz (2012) tarafından da vurgulanan sekonder kök yapısı ile uyumludur. Floemin 6–7 sıralı olması ve öz bölgesinin ksilem elemanlarıyla doldurulmuş bulunması ise Al-Taie ve Malik Al-Saadi (2015) tarafından bazı *Minuartia* ve *Spergularia* türlerinde tanımlanan odunsu karakterlerle paralellik göstermektedir. Bu özellikler, incelenen taksonda odunsulaşmaya eğilimli ve sekonder dokuları belirgin kök anatomisinin bulunduğunu göstermektedir.

Gövde anatomisi açısından epidermisin tek sıralı olması, ince bir kutikula tabakasıyla örtülü bulunması ve epidermiste tüylere rastlanmaması familyanın çoğu üyesinde bildirilen tipik özelliklerdir (Schweingruber, 2010). Korteksin 8–9 sıralı, poligonal ve sıkı dizilişli parankima hücrelerinden oluşması literatürde verilen *Saponaria* ve *Minuartia* gövde yapılarıyla uyumlu olmakla birlikte (Çinbilgel ve Karadeniz, 2012; Al-Taie ve Malik Al-Saadi, 2016), korteks altında saptanan 9–10 sıralı belirgin sklerenkimatik periskl tabakası türü ayırt edici nitelikte görülmektedir. Periskl kalınlığının Caryophyllaceae içinde önemli bir taksonomik karakter olduğu daha önce Malik Al-Saadi ve Al-Taie (2016) tarafından açıkça belirtilmiştir. Kırbaş ve Kartal (2019), Edirne florasında yetişen *Silene* türlerinde kök yapısının türler arasında anlamlı farklılıklar gösterdiğini, öz yapısının kimilerinde kollapsa uğrayarak ksilem dokusunun baskın hâle geldiğini bildirmiştir. Bu durum, çalışmamızdaki taksonun kök öz bölgesinin tamamen ksilem elemanlarıyla kaplanmış olmasıyla örtüşmektedir. Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, incelenen taksonun odunsulaşmaya eğilimli, sekonder dokuları belirgin bir kök anatomisine sahip olduğu anlaşılmaktadır. Floemin 3–4, ksilemin ise 5–6 sıralı olması ve öz bölgesinin ezilmiş parankima hücreleriyle kaplı bulunması, gövdenin sekonder büyüme geçirdiğini ve bu özelliğin familyada yaygın bir durum olduğunu desteklemektedir.

Yaprak anatomisi değerlendirildiğinde, tek sıralı kare veya silindirik epidermis hücreleri, ince kutikula ve basit tek hücreli örtü tüyleri Caryophyllaceae’de tipik olarak rapor edilen yaprak özellikleridir (Çinbilgel ve Karadeniz, 2012; Al-Taie ve Malik Al-Saadi, 2015). Mezofilin 2–3 sıralı palizat ve 2–3 sıralı sünger parankiması içermesi, familya üyelerinde yaygın olarak gözlenen bifasiyal yapıya karşılık gelmektedir. Mezofil içinde belirlenen yoğun druz kristalleri, Ca-oksalat kristallerinin Caryophyllaceae’nin birçok türünde tanısal değer taşıdığına ilişkin önceki bulgularla uyumludur (Malik Al-Saadi ve Al-Taie, 2016). Yaprığın amfistomatik olması ve her iki yüzeyde bol miktarda örtü tüyü ve kristal içermesi, bitkinin ışık yoğunluğu yüksek habitatlara morfo-anatomik uyum geliştirdiğini düşündürmektedir. Ayrıca stomaların anomositik tipte olması, stomatal tipin Caryophyllaceae’de sistematik öneme sahip bir karakter olduğunu bildiren Al-Taie ve Malik Al-Saadi (2016) ile örtüşmektedir. Bununla birlikte, Kırbaş ve Kartal’ın (2019) *Silene* türlerinde gövde sklerenkima kuşağının kalınlığının ve konumunun

türler arasında değişen önemli bir ayırt edici karakter olduğunu rapor etmiş olması, bu çalışmada gözlenen belirgin periskl tabakasının takson düzeyinde önemini daha da güçlendirmektedir. Floemin 3–4, ksilemin ise 5–6 sıralı olması ve öz bölgesinin ezilmiş parankima hücreleriyle kaplı bulunması, gövdenin sekonder büyüme geçirdiğini ve bu özelliğin familyada yaygın bir durum olduğunu desteklemektedir.

Genel olarak bu çalışma, incelenen taksonun kök, gövde ve yaprak anatomisinin Caryophyllaceae familyasının literatürde tanımlanan ana karakterleriyle büyük ölçüde uyumlu olduğunu göstermiş, bunun yanı sıra özellikle kalın periskl tabakası, yoğun druz kristalleri, anomositik stomatal yapı ve gelişmiş sekonder büyüme gibi özelliklerle türün ayırt edici anatomik profilini tanımlamıştır. Bu bulgular, taksonomik değerlendirmelerde kullanılabilecek nitelikte olup benzer türlerle karşılaştırmalı sınıflandırma çalışmalarına katkı sağlayacak düzeydedir.

KAYNAKLAR

- Ait Sidi Brahim, M., Fadli, M., Markouk, M., Hassani, L., & Larhsini, M. (2015). Synergistic antimicrobial and antioxidant activity of saponins-rich extracts from *Paronychia argentea* and *Spergularia marginata*. *European Journal of Medicinal Plants*, 7(4), 193–204. <https://doi.org/10.9734/EJMP/2015/16597>
- Altun, B. (2023). Effects of seasons and indole-3-butyric acid doses on the propagation of some native rhododendron species by air layering technique in their natural habitats. *BioResources*, 18(3), 5209.
- Altun, B. (2024). Possibilities of using organic wastes as a growing medium in soilless culture for cut flower rose. *BioResources*, 19(1).
- Al-Taie, S. S., & Malik Al-Saadi, S. A. A. (2016). Taxonomic significance of anatomical characters in some species of *Minuartia* L. (Caryophyllaceae). *International Journal of Enhanced Research in Science Technology & Engineering*, 5(1), 10–20.
- Al-Taie, S. S., & Malik Al-Saadi, S. A. A. (2015). Anatomical study of some species of Caryophyllaceae in Iraq. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*, 5(3), 90–101.
- Boyacı, S., Altun, B., & Kazankaya, A. (2021). Kuşburnunda (*Rosa canina* L.) tohum çıkışı ve çöğür gelişimi üzerine farklı katlama ortamlarının ve sıcaklık uygulamalarının etkisi. *Yüzüncü Yıl University Journal of Agricultural Sciences*, 31(2), 330–336.
- Budak, ., Hamzaoglu, E., Coşkunçelebi, K & Türker, Z. (2017). Three new species of *Paronychia* (Caryophyllaceae) from Turkey. *Phytotaxa*, 291(3), 224-230.
- Chandra, S., & Rawat, D. S. (2015). Medicinal plants of the family Caryophyllaceae: A review of ethno-medicinal uses and pharmacological properties. *Integrative Medicine Research*, 4(3), 123–131.
- Çinbilgel, İ., & Karadeniz, A. (2012). Morphological and anatomical study on endemic *Saponaria pampylica* Boiss. & Heldr. (Caryophyllaceae). *Biological Diversity and Conservation*, 5(1), 58–66.
- Davis, P. H. (Ed.). (1967). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands* (Vol. 2, pp. 250–252). Edinburgh University Press.
- Demir, İ. (2013). TR71 bölgesinde yağ tohumu yetiştiriciliği ve iklim değişikliğinin etkileri. *Türkiye Tarım-Gıda Bilimi ve Teknolojisi Dergisi*, 1, 73–78.
- Demir, İ. (2020a). Yarı kurak koşullarda ayçiçeği hibritlerinin performanslarının karşılaştırılması. *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 7(4), 1108–1115.
- Demir, İ. (2020b). Sıra içi ve sıra arası rekabetin, yağmurla beslenen koşullarda ayçiçeği (*Helianthus annuus* L.) bitkisinin büyüme ve verim unsurları üzerine etkileri. *JAPS: Journal of Animal & Plant Sciences*, 30(1).
- Demir, İ. (2020c). Ayçiçeği (*Helianthus annuus* L.)'nin farklı sıra arası ve sıra içi boşluk kombinasyonları kullanılarak tohum ve yağ veriminin artırılması. *Journal of Global Innovation in Agricultural and Social Sciences*, 8, 147–153.
- Demir, İ. (2021). Şekerlemelik ayçiçeği (*Helianthus annuus* L.) çeşitlerinin ve popülasyonlarının verim ve verim bileşenleri açısından değerlendirilmesi. *Uluslararası Tarım, Çevre ve Biyolojik Araştırma Dergisi*, 6(1), 179–186.
- Gasmi, M. (2024). Antioxidant and anti-inflammatory activities of *Paronychia argentea* (Algerian Tea). *International Journal of Human and Health Sciences*, 8(1), 9–14. <https://doi.org/10.31344/ijhhs.v8i1.613>

- Hepşen-Türkay, F.Ş. (2024). Vermicompost effects on soil chemistry and biology: correlations with basils (*Ocimum basilicum* L.) total phenolic content and phenological traits. *Black Sea Journal of Agriculture*, 7 (5) pp. 437-450
<https://doi.org/10.47115/bsagriculture.1489757>
- Hepşen-Türkay, F.Ş. (2023). Heat pre-treatment as an initial step in vermicomposting significantly influences worm population and cocoon production. *Soil Studies*, 12 (2) pp. 102-110 <https://doi.org/10.21657/soilst.1408077>
- Hepşen-Türkay, F.Ş., Durmuş, M., & Yakupoğlu, T. (2024) "Exploring Catalase Activity as A Biological Indicator in Degraded Soils", *Anadolu Journal Of Agricultural Sciences*, 39 (2) pp. 401-417 <https://doi.org/10.7161/omuanajas.1426932>
- Iamonico, D., & Montesinos-Tubée, D. B. (2023). The genus *Paronychia* (Caryophyllaceae) in South America: Nomenclatural review and taxonomic notes with the description of a new species from North Peru. *Plants*, 12(5), 1064.
- Kaplan, A., Çölgeçen, H., & Büyükkartal, H. N. (2009). Seed morphology and histology of some *Paronychia* taxa (Caryophyllaceae) from Turkey. *Bangladesh Journal of Botany*, 38(2), 171–176. <https://doi.org/10.3329/bjb.v38i2.5142>
- Kırbaş, A. S. & Kartal, Ç. (2019). The morphological, anatomical and karyological studies on some species of *Silene* L. growing in Edirne/Turkey. *Biological Diversity and Conservation*, 12(1), 167–180.
- Korkmaz, M., & Özçelik, H. (2011). Economic importance of *Gypsophila* L., *Ankyropetalum* Fenzl and *Saponaria* L. (Caryophyllaceae) taxa of Turkey. *African Journal of Biotechnology*, 10(47), 9533–9541.
- Kubitzki, K. (1993). Caryophyllaceae. In K. Kubitzki (Ed.), *The families and genera of vascular plants* (Vol. 2, pp. 206–237). Springer.
- Özdemir, N. (2025a). Aile planlaması sürecinde kullanılan tıbbi ve aromatik bitkiler ve sosyal boyutunun değerlendirilmesi, kırsal kadına yönelik yaklaşım önerileri. *Turkish Journal of Agriculture-Food Sciences and Technology*, 13(1), 221–228.
- Özdemir, N. (2025b). Menstrual sağlıkta kullanılan tıbbi bitkiler. In *Ebelik alanında uluslararası araştırmalar* (pp. 23–38). Eğitim Yayınevi.
- Plantary. (2023). *Paronychia capitata* – Habitat and ecological use. https://plantary.com/plant/paronychia-capitata_21574.html
- Schweingruber, F. H. (2010). *Stem Anatomy of Caryophyllaceae*. ResearchGate Dataset/Monograph.

BÖLÜM 2

FERMENTE BİR ARI ÜRÜNÜ OLARAK ARI EKMEĞİ: BİLEŞİMİ VE SAĞLIK ÜZERİNE TERAPÖTİK ETKİLERİ

Buket ARICI¹

¹ Öğr. Gör. Dr. Bingöl Üniversitesi, Merkezi Laboratuvar Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü, Bingöl, Türkiye. barici@bingol.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-2570-0524

GİRİŞ

Doğal ürünlere yönelik artan farkındalık ve tercih eğilimleri, arı ürünlerine olan ilgiyi belirgin biçimde artırmıştır. Sağlıklı bir yaşamın sürdürülmesinde, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve dengeli beslenmenin desteklenmesi açısından arı ürünleri günümüzde doğal ve değerli bir kaynak olarak öne çıkmaktadır. Arı ürünlerinin zengin antioksidan bileşimi, onlara doğal bir antibiyotik niteliği kazandırmaktadır. Biyolojik etkinliklerinin çeşitliliği nedeniyle bu ürünler kapsamlı biçimde araştırılmakta; bu durum onları gıda ve ilaç endüstrilerinde temel odak noktalarından biri hâline getirmektedir.

Farklı arı ürünlerinin insanlar tarafından kullanımı eski çağlara dayanmaktadır. Eski Mısırlılar arı polenini (veya arı ekmeğini) ‘yaşam veren toz’ olarak tanımlamıştır. Aristoteles Historia animalium adlı eserinde arı ekmeğinden bahsetmiştir. Hipokrat ve Pisagor arı poleni ve arı ekmeğinin tedavi edici etkileri olduğuna inanmışlardır. Nitekim “arı ekmeği” terimi yüzyıllardır varlığını sürdürmüştür (Ćirić ve ark., 2022).

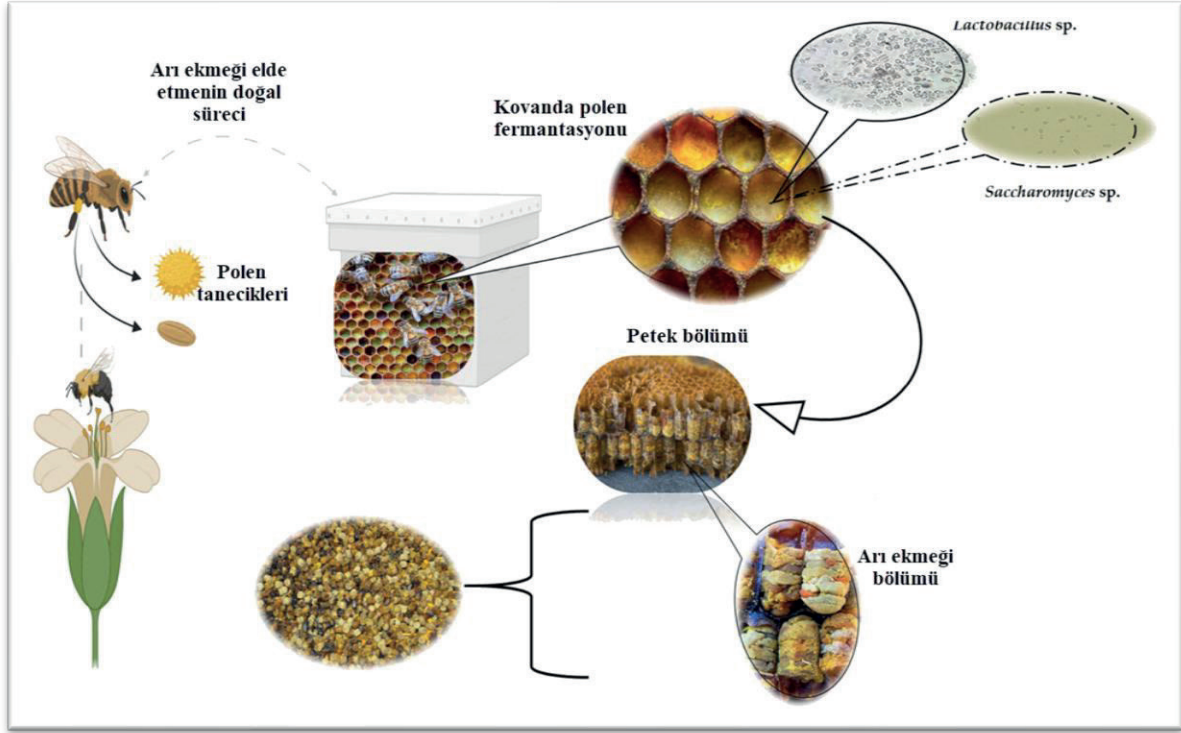
Modern tıbbın ve sentetik takviyelerin yaygın olduğu günümüzde doğa, yüzyıllardır kullanılan pek çok değerli bileşeni insanlığın hizmetine sunmaya devam etmektedir. Bu doğal ürünlerden biri olan arı ekmeği, besin açısından zengin yapısı ve sağlık üzerine çok yönlü olumlu etkileri sayesinde dikkat çeken doğal bir probiyotik olarak öne çıkmakta ve kullanımına yönelik ilgi ise son zamanlarda giderek artmaktadır (Habryka ve ark., 2023; Marcello, 2023).

Arı ekmeği, arılar tarafından toplanan polenlerden elde edilen arı poleni, nektar ve arı salgılarının fermente bir karışımı olup, karameli andıran bir renge ve çiçek, narenciye ya da diğer meyve aromalarının verdiği keskin bir tada sahiptir (Anderson ve ark., 2014).

Arıların çiçeklerden topladığı polenin sindirim enzimleriyle birleşmesi sonucu gerçekleşen laktik asit fermantasyonunun ürünü olan arı ekmeği, kovadaki larvalar ve genç işçi arılar için temel besin kaynağıdır (DeGrandi-Hoffman ve ark., 2013). Arılar bu bileşenleri petek gözlerine yerleştirir, ardından karışımı bal ve balmumu ile kapatarak oksijenle temasını sınırlar ve böylece anaerobik laktik fermantasyon sürecini başlatırlar. Yaklaşık yedi günlük bu süreç sonunda arı ekmeği oluşmaktadır (Şekil 1) (Barene ve ark., 2015).

Arı ekmeği, yüksek besinsel içeriği nedeniyle bir gıda takviyesi olarak değerlendirilebilmektedir. Bu yüksek besin değerine katkı sağlayan temel unsurlar arasında, üründe önemli düzeylerde bulunan protein, karbonhidrat, lipit, vitaminler ve fenolik bileşikler gibi doğal antioksidanlar yer almaktadır. Arı ekmeğinin gıda veya nutrasötik bir takviye olarak olası kullanım alanları ise büyük ölçüde, kimyasal bileşiminin bölgesel floraya ve arıların toplama dönemine bağlı olarak doğrudan değişkenlik göstermesinden etkilenmektedir (Markiewicz-Żukowska ve ark., 2013).

Arı ekmeğinin kimyasal bileşimi, işçi arıların polen topladığı bitki türlerine bağlı olarak önemli ölçüde farklılık göstermekte olup, aynı arılık ya da kovan içerisinde dahi birbirinin tamamen özdeş arı ekmeği örneklerine ulaşılammamaktadır (Isidorov ve ark., 2009).



Şekil 1. Arı ekmeğinin arılar tarafından yürütülen doğal süreci (Barta ve ark., 2022).

Arı kolonileri açısından koloni popülasyonunun sürekliliği ve koloni sağlığının korunması, iki temel besin kaynağına bağlıdır: nektar ya da bal özü ve çiçek poleni. Nektar ve bal özü; karbonhidrat gereksinimini karşılarken, polen; proteinler, mineraller, vitaminler ve lipitler gibi diğer temel besin bileşenlerini sağlar (Dolezal ve ark., 2018). Ancak arılar ne nektarı/bal özünü ne de poleni doğrudan tüketir; her iki durumda da biyokimyasal süreçlerle dönüşüm gerçekleştirilir. Bu süreçler sonucunda nektar/bal özü bala, polen ise arı ekmeğine dönüştürülür (Vaudo ve ark., 2015).

Arıcılar, birkaç yıl öncesine kadar arıcılık faaliyetlerinde zorluklara yol açması ve kovanlarda kısmi tahribata neden olması nedeniyle arı ekmeği toplamaktan kaçınmaktaydı (Zuluaga ve ark., 2015). Ancak son yıllarda sağlıklı gıdalara yönelik artan ilginin arı ekmeğine olan talebi yükseltmesi, arıcıları arı ekmeği hasadına daha fazla yöneltmiştir. Türüne bağlı olarak bir arı kolonisi yılda yaklaşık 6 kg'a kadar arı ekmeği üretebilmektedir (Mohammad ve ark., 2021)

Arı ekmeğinin biyolojik aktivitesi açısından ürünün kalitesi ve tazeliği belirleyici öneme sahiptir. Uygun olmayan koşullarda depolanan ya da bir yıldan daha uzun süre bekletilen arı ekmeğinde biyoetkinliğin belirgin düzeyde azaldığı bildirilmektedir. Bu nedenle arı ekmeğinin serin, güneş ışığı almayan, düşük nemli ve kuru ortamlarda muhafaza edilmesi ve mümkün olduğunca taze tüketilmesi önerilmektedir (Karlıdağ ve Keskin, 2020).

Polenin içerdiği mineral ve değerli besin bileşenlerinin tamamını içeren arı ekmeği, aynı zamanda polene göre yaklaşık üç kat daha üstün bir biyoaktif etki profili ortaya koymaktadır. Bu üstünlüğün temel nedeni, polenin aksine arı ekmeğinin arı tarafından salgılanan özel enzimlerle fermente edilerek içindeki minerallerin faydalı hale getirilmesidir (Gilliam ve ark., 1989).

Fermantasyon temelli arı ürünleri, son yıllarda gıda sektöründeki faydalı etkileri ve yükselen tüketici talebi nedeniyle dikkatleri üzerine çekmiş; böylece bu ürünler, gelecekte yürütülecek

bilimsel araştırmalar için öncelikli çalışma alanlardan biri haline gelmiştir. Bu bölüm arı ekmeğinin bileşimini ve sağlık üzerine olası yararlarını inceleyerek, bu doğal ürünün taşıdığı önemi bilimsel veriler temelinde değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Arı Ekmeğinin Bileşimi

Arı ekmeğinin kimyasal ve besinsel profili, üretim aşamaları sırasında gerçekleşen mikrobiyolojik, kimyasal ve fiziksel süreçlerin etkisiyle önemli ölçüde değişiklik gösterebilmektedir. Arı ekmeğinin temel bileşim özelliklerini belirleyen ana faktörler, polenin botanik ve coğrafi orijini, bünyesinde barındırdığı makro ve mikro düzeydeki besin ögeleri ile mikrobiyotasında bulunan bakteri ve maya türlerinin çeşitliliğidir. Bunun yanı sıra, bölgesel iklim koşulları, toprağın fiziko-kimyasal özellikleri, arıcılıkta uygulanan yöntemler ve ticari üretim sürecinde tercih edilen depolama stratejileri de arı ekmeğinin nihai bileşim yapısını etkileyen dışsal etmenler arasında yer almaktadır (Mayda ve ark., 2020).

Polenin arı ekmeğine dönüşüm süreci, polen dış duvarlarının kısmen parçalanmasını içerdiğinden, arı ekmeği ham polene oranla belirgin ölçüde daha yüksek biyoyararlanım ve sindirilebilirlik göstermektedir. Arı ekmeğinde yer alan arı kaynaklı sindirim enzimleri ile balın katkısı, ürünün besleyici özelliklerini güçlendirmekte; ayrıca arı ekmeğinin yüksek karbonhidrat düzeyi ile fermentasyon sonucu oluşan laktik asit, kf ve bozulmaya neden olabilecek mikroorganizmaların gelişimini inhibe eden bir ortam oluşurmaktadır. Fermentasyon süreci boyunca bazı yeni bileşenlerin oluştuğu bildirilmektedir. Örneğin, arı poleninde bulunan farklı proteinler, sindirim enzimlerinin etkisiyle amino asitlere parçalanmakta; bu biyokimyasal süreç protein düzeyinde artışa yol açarken arı ekmeğinin amino asit konsantrasyonunda da yükselme grlmektedir. Arı ekmeği, apigenin, krisin, p-kumarik asit ve kemferol başta olmak üzere zengin fenolik bileşen profiline ilave olarak eser düzeyde kafeik ve ferulik asit; ayrıca naringenin ve kersetin gibi biyolojik açıdan önemli flavonoidleri içermektedir. Arı ekmeği, başta potasyum olmak üzere geniş bir mineral profili ile zengin bir doğal kaynak niteliği de taşımaktadır (şekil 1) (Kieliszek ve ark., 2018; Habryka ve ark., 2023).

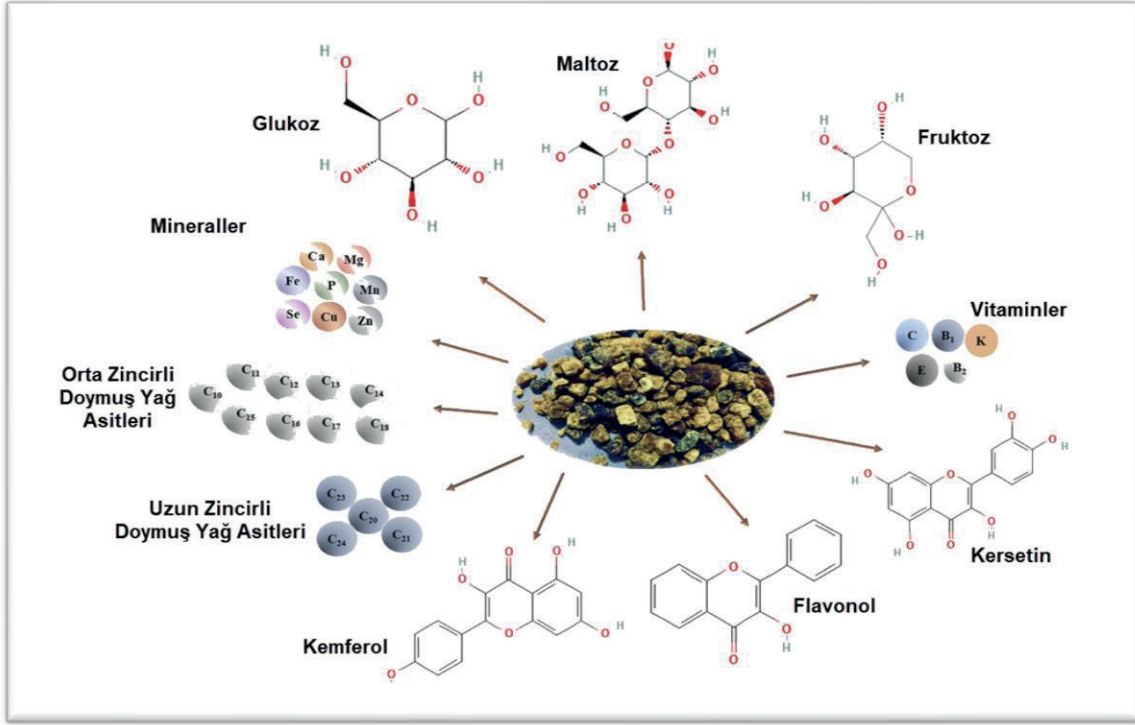
Arı poleniyle karşılaştırıldığında arı ekmeği, indirgen şekerler açısından daha zengin olup önemli miktarda tokoferoller içermektedir. Arı ekmeği düşük protein ve yağ içeriğine, ancak yüksek karbonhidrat ve laktik asit içeriğine sahiptir (Barta ve ark., 2022).

Arı rnlerinde baskın fenolik sınıflar flavonoidler ve fenolik asitlerdir (Ilie ve ark., 2024). Arı ekmeği, özellikle biyolojik açıdan değerli fenolik profili ve yüksek besin içeriği nedeniyle araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Literatürdeki alışmalar, arı ekmeğinde bulunan fenolik bileşiklerin miktar ve bileşiminde belirgin düzeyde farklılıklar olduğunu bildirmektedir. Söz konusu farklılığın, analize konu olan polenin iek kaynaklı botanik kökenindeki farklılıklardan kaynaklandığı belirtilmektedir (Urcan ve ark., 2017).

Sawicki ve ark. (2022), yürüttükleri çalışmada arı ürünlerinin fenolik profillerini, toplam fenolik ve flavonoid içeriklerinin yanı sıra antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerini değerlendirmiştir. Araştırma bulgularına göre toplam fenolik ve flavonoid miktarları en yüksekte düşüğe doğru arı poleni, arı ekmeği, bal mumu ve bal şeklinde sıralanmıştır. Toplam fenolik madde düzeyleri polende 0.47–32.52 mg GAE/g aralığında değişirken, arı ekmeğinde 8.23 mg GAE/g olarak belirlenmiştir (Sawicki ve ark., 2022).

Arı ekmeğinin nem içeriği %7.26 ile %48.54 arasında değişmektedir. Nem içeriği, arı ekmeğinin kimyasal bileşimi, mikrobiyal stabilitesi ve raf ömrü için çok önemli bir parametredir (Ćiric ve ark., 2019).

Arı ekmeğinin pH değeri ise, esas olarak laktik asit oluşumundan dolayı 4.2'dir. Düşük pH değeri nedeniyle arı ekmeği, fermentasyon sürecine katılan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinsleri de dahil olmak üzere laktik asit bakterilerinin gelişimi için mükemmel bir ortamdır. Bakterilerin yanı sıra, özellikle *Saccharomyces* cinsinden mayalar ve *Aspergillus* ve *Penicillium* küfleri de bu arı ürününün oluşumunda önemli bir rol oynamaktadırlar (Khalifa ve ark., 2020).



Şekil 2. Arı ekmeğinin kimyasal bileşimi ve biyoaktif bileşikler (Barta ve ark., 2022).

Arı ekmeği; %24–35 aralığında karbonhidrat, %20–22 düzeyinde protein, %2.43 mineral madde ve %3.5 oranında laktik asit ile karakterize edilmektedir (Di Cagno ve ark., 2019).

Türkiye’den elde edilen arı ekmeği örneklerinin besin bileşimini değerlendiren bir çalışmada, fruktozun (11.6–32.1 g/100 g) ve glukozun (6.21–21.5 g/100 g) temel şeker fraksiyonlarını oluşturduğu belirlenmiştir. Çeşitli organik asitler içeren bu örneklerde glukonik asit, 43.6–63.2 g/kg aralığındaki miktarıyla baskın organik asit olarak tanımlanmış, 17.6–21.7 g/kg düzeylerinde değişen miktarıyla laktik asit en yüksek ikinci organik asit bileşeni olarak rapor edilmiştir (Kalaycıoğlu ve ark., 2023).

Arı ekmeğinde, A, B1, B2, B3, B6, B12, C, P, E, D, K ve H vitaminleri gibi geniş bir vitamin spektrumu bulunmakta; ayrıca Na, Mg, Si, P, S, Cl, K, Ca, Cr, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Se ve Mo gibi çeşitli makro ve mikro elementler de önemli miktarlarda yer almaktadır. Bununla birlikte arı ekmeği; insan metabolizması tarafından sentezlenemeyen ve dışarıdan alınması zorunlu olan arginin, fenilalanin, histidin, izoleüsin, lizin, lösin, metiyonin, treonin, triptofan ve valin gibi esansiyel amino asitler açısından da yüksek biyolojik değer taşımaktadır (Artık ve Konar, 2018; Beykaya ve ark., 2021).

Kim ve ark. (2020), arı ekmeğinin amino asit bileşimini ortaya koymak amacıyla yürüttükleri çalışmada; valin (159.97 mg/L), prolin (793.73 mg/L), treonin (98,80 mg/L), fenilalanin (89.42 mg/L), lösin (70.19 mg/L), izolösin (52.08 mg/L), metiyonin (20.95 mg/L), lizin (50.56 mg/L) ve triptofan (9.56 mg/L) gibi esansiyel amino asitlerin varlığını belirlemişlerdir (Kim ve ark., 2020).

Yürütülen başka bir araştırma, arı ekmeğinde en yüksek miktarda bulunan mineralin potasyum (7323.04 mg/kg) olduğunu; bunu sırasıyla magnezyum (1530.87 mg/kg), kalsiyum (1108.48 mg/kg) ve sodyumun (252.73 mg/kg) izlediğini ortaya koymuştur. Ayrıca arı ekmeğinin bakır (11.05 mg/kg), çinko (42.36 mg/kg), demir (56.58 mg/kg) ve selenyum (0.13 mg/kg) gibi eser elementleri de önemli düzeylerde içerdiği bildirilmiştir (Othman ve ark., 2021).

2016 yılında Hryniewicka ve çalışma arkadaşları, arı ekmeği örneklerinde organizmalardaki tüm hücrelerde temel düzenleyici ve metabolik işlevlere sahip olan α -tokoferol ve koenzim Q10 gibi lipofilik antioksidanları belirlemişlerdir (Hryniewicka ve ark., 2016).

Arı ekmeğinin lipid içeriği %0.46 ile %14.43 arasında değişiklik göstermektedir. Bu lipidler, yalnızca arıların beslenmesine katkı sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda insan sağlığı açısından faydalı olan esansiyel yağ asitlerini de sunmaktadır. Polen bileşenleri arasında en yüksek oranda bulunan başlıca yağ asidi linoleik asittir; bunu α -linolenik asit ile palmitik asit izlemektedir. Ayrıca arı ekmeği, organizma tarafından endojen olarak sentezlenemeyen başta omega-3 olmak üzere yüksek düzeyde çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) içeren bir lipid profiline sahiptir ve bu yönüyle besinsel ve biyolojik açıdan değerli bir kaynak oluşturmaktadır (Urcan ve ark., 2017; Mohammad ve ark., 2021).

Fas'tan elde edilen arı ekmeği örneklerinde lignoserin, nervonik asit ve gadoleik asit gibi yağ asitlerinin yanı sıra toplam 25 farklı yağ asidi tespit edilmiştir (Bakour ve ark., 2019). Benzer şekilde, Türkiye'de yürütülen bir çalışmada ise arı ekmeğinde kısa zincirli yağ asitlerinden özellikle bütirik asidin yüksek düzeylerde bulunduğu belirlenmiştir (Kaplan ve ark., 2016).

Arı ekmeği, yüksek enzimatik aktiviteye sahip bir arı ürünü olarak, başta amilaz, fosfataz, transferaz, invertaz, ve glukoz oksidaz olmak üzere çeşitli enzimleri içermektedir. Balın olgunlaşma sürecinde, arılar hipofaringeal bezlerinden sentezlenen invertaz ve glukoz oksidaz enzimlerinden yararlanırken; fosfataz ve katalaz dâhil olmak üzere birtakım enzimler ise nektar, tatlı özsu veya polen kaynaklı olarak ürüne dâhil olmaktadır. Ayrıca, arı ekmeğinde glutatyon, biyotin ve nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) gibi farklı enzim kofaktörlerinin varlığı da saptanmıştır (Bakour ve ark., 2022).

Laktik asit fermentasyonu, arı ekmeğine belirgin probiyotik nitelikler kazandırmakta olup bu süreç arı kolonilerinin mikrobiyal dengesinin sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır. Arı ekmeğinin mikrobiyal kompozisyonu, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Saccharomyces* gibi bakteri ve maya türlerini içermektedir. Bu mikroorganizmalar, fermentasyon süreci boyunca laktik asit ve çeşitli organik asitleri sentezleyerek hem polenin korunmasına olanak sağlamak hem de besinsel değerini artırmaktadırlar (Gilliam ve ark., 1974).

Asama ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada, *Lactobacillus* türlerinin oranını balda %90.9, polende %74.6, arı sütünde %93.3 ve arı ekmeğinde %83.9 olarak rapor etmişlerdir (Asama ve ark., 2015).

Arı ürünlerinde yer alan uçucu bileşenler, özellikle aroma profili ile duyuşal niteliklerin oluşumunda belirleyici rol oynamaktadır. Arı poleni ve arı ekmeğinin uçucu bileşenlerinin

karakterizasyonu, bu ürünlerin baldan farklı bir volatil profil sergilediğini göstermektedir. Arı ekmeğinin, aldehitler, alkoller, karboksilik asitler, ketonlar, terpenler, hidrokarbonlar ile benzen ve furan türevleri aısından zengin bir uçucu bileşik kompozisyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (Kařkonienė ve ark., 2008).

Arı Ekmeğinin Sağlık Üzerine Etkisi

Artan sayıda çalışma, arı ekmeğinin antioksidan ve antimikrobiyal özellikler dâhil olmak üzere potansiyel terapötik faydalarını göstermektedir. Arı ekmeğinin, sahip olduğu antioksidan özellikler sayesinde serbest radikallerin rol oynadığı hastalıkların önlenmesinde faydalı olabileceği düşünölmektedir. Ayrıca, arı ekmeği geniş terapötik özellik yelpazesıyla insan tüketimi için potansiyel enerji ve fonksiyonel bileşen kaynağı oluşturan doğal bir sağlık ürünü olarak değerlendirilmektedir (Urcan ve ark., 2017).

Arı ekmeği, fonksiyonel bir besin destek ürünü olarak yaygın biçimde kullanılmakta olup, önerilen günlük alım dozu yetişkinlerde 20–40 g arasında değişmektedir. Mevcut bilimsel veriler, bu doz aralığında herhangi bir toksisite ya da doz aşımı vakasının bildirilmediğini göstermektedir. Arı ekmeğinin özellikle iştahsızlık sorunu yaşayan pediatrik bireylerde beslenme desteği sağlamak amacıyla kullanılabileceği ifade edilmektedir. Ayrıca immünomodölatör etkileri sayesinde, cerrahi müdahale sonrasında iyileşme dönemindeki hastalarda ve yaşlı bireylerde yaygın olarak gözlenen malnütrisyonun giderilmesine katkı sunabileceği belirtilmektedir (Kieliszek ve ark., 2018; Di Cagno ve ark., 2019)

Arı ekmeğinin yüksek düzeyde flavonoid içerdiği bildirilmiştir. Flavonoidler ve fenolik asitler, birçok gıdanın önemli bileşenleri arasında yer alan ve çeşitli sağlıklı gıda ürünlerinde özellikle aranan güçlü antioksidan sınıflarıdır. Vela ve ekibi (2007), bu bileşiklerin potansiyel olarak vücutta oluşan oksidatif stres kaynaklı serbest radikalleri baskılayarak kanser, kalp-damar hastalıkları, nörodejeneratif bozukluklar ve yaşlanma süreçlerine karşı koruyucu etki sağlayabileceğini bildirmiştir. Arı ekmeği aynı zamanda arılar için temel bir protein kaynağı olup, in vitro koşullarda antibakteriyel, antioksidan ve antitümör özellikler sergilediği gösterilmiştir (Beykaya ve ark., 2021).

Abouda ve arkadaşları (2011), Fas'ın çeşitli bölgelerinden temin edilen arı ekmeği örneklerinin, insandan izole edilen *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi antibiyotik dirençli bakteri suşları üzerindeki antimikrobiyal aktivitesini incelemiştir. Sonuçlar, suşların büyük çoğunluğunun ½ ve ¼ seyreltme ile inhibe edildiğini ortaya koymuştur. Buna ek olarak, gram pozitif bakterilerin, arı ekmeğine karşı gram negatif bakterilere oranla daha yüksek duyarlılık gösterdiği rapor edilmiştir (Abouda ve ark., 2011).

Arı ekmeği, *Staphylococcus aureus* kaynaklı enfeksiyonlarda ortaya çıkan oksidatif stresi, antioksidan kapasitesi aracılığıyla azaltmakta ve dokulardaki oksidatif hasarı sınırlamaktadır. En yüksek etkinlik, arı ekmeğinin amoksisilin ile eşzamanlı uygulanması durumunda gözlemlenmiştir (Rana ve Kumar, 2023).

Fenolik bileşiklerce zengin kompozisyonu ve fermantasyon süreci sırasında gelişen çok çeşitli bakteri ve mantar türlerinden oluşan kompleks mikrobiyota profili, arı ekmeğinin bağırsak mikrobiyotasını düzenleme potansiyeline sahip olduğunu düşöndürmektedir (El-Seedi ve ark., 2024).

Arı ekmeği, üreme hormonları üzerinde olumlu etkiler göstererek kas kütlesi ve gücünün artırılmasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, içeriğinde bulunan asetilkolin nedeniyle hem kan

basıncının düzenlenmesi hem de kronik kabızlık gibi gastrointestinal bozuklukların yönetiminde de faydalı olabileceği rapor edilmiştir (Dadalı ve Elmacı, 2021).

Čeksterytė ve Jansen (2012), arı ekmeğinin kronik hepatitli bireylerde karaciğer fonksiyon parametreleri ve hematolojik profil üzerinde olumlu yönde etki sağladığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, arı ekmeğinin lipid metabolizmasını düzenleyerek, kronik artrit, kalp-damar hastalıkları ve tip 2 diyabetli bireylerde bağışıklık yanıtını güçlendirme potansiyeline sahip olabileceği vurgulanmıştır (Čeksterytė ve Jansen, 2012).

Diyabetik sıçanlarda 15 gün süreyle uygulanan 100 mg/g dozundaki arı ekmeği tedavisinin, glisemik kontrol, lipid profili ve hepatik enzim aktivitelerini iyileştirdiği gözlemlenmiştir (Bakour ve ark., 2021).

Tip 2 diyabet mellitusta sıklıkla lipid disfonksiyonu ve kemik metabolizması bozuklukları gözlenmektedir. Bu bağlamda, monofloral kolza poleni içeren arı ekmeği, öğütülüp saf su ile karıştırıldıktan sonra erişkin erkek sıçanlara günde 500 ve 700 mg/kg dozlarında olacak şekilde oral gavaj aracılığıyla 10 hafta boyunca uygulanmış; kontrol gruplarına yalnızca saf su verilmiştir. Çalışma sonunda arı ekmeğinin, hem lipid homeostazı hem de kemik morfolojisi üzerinde iyileştirici etkiler gösterdiği tespit edilmiştir (Martiniakova ve ark., 2021).

Obezite indüklenen Sprague Dawley sıçanlarında yapılan başka bir deneysel çalışmada 6 hafta süreyle günlük 500 mg/kg vücut ağırlığı oranında, oral gavaj ile uygulanan arı ekmeği, obez sıçanlarda oksidatif stres, inflamasyon ve testis dokusunda apoptoza karşı belirgin terapötik etkiler göstermiştir (Suleiman ve ark., 2022).

Isı stresi deneyine tabi tutulan gebe sıçanlara 0.5 g/kg vücut ağırlığı oranında uygulanan arı ekmeği, stres hormonlarının üretimini azaltmada nötralizatör rolü üstlenmiştir (Nor ve ark., 2023). Ayrıca, arı ekmeğinin kadmiyum kaynaklı nefrotoksisite üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışmada, 0.5 g/kg-gün oral dozda verilen arı ekmeği takviyesinin böbrek dokusundaki hücre ölümünü engelleyerek kadmiyumun böbrek üzerinde oluşturduğu hasarı azalttığı rapor edilmiştir (Yaman ve ark., 2024).

Sonuç

Son yıllarda doğal ve besinsel açıdan zengin gıdalara yönelik artan küresel ilgi, arı ekmeği gibi biyolojik olarak değerli ürünlerin gıda ve sağlık alanındaki potansiyelini daha görünür hâle getirmektedir. Arı poleni ve balın doğal fermantasyonuyla oluşan arı ekmeği; polifenoller, serbest amino asitler, vitaminler ve şekerler gibi zengin bileşenleri sayesinde dikkat çekici antioksidan, antimikrobiyal ve farmakolojik özellikler göstermekte ve bu yönleriyle hem gıda teknolojileri hem de farmasötik uygulamalar açısından kritik bir doğal kaynak olarak değerlendirilmektedir. Mevcut literatürün sınırlı oluşu, arı ekmeğinin kimyasal, biyolojik ve farmakolojik özelliklerinin daha kapsamlı biçimde araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Ürünün sağlık üzerindeki etkilerinin bilimsel temelde güçlendirilmesi; biyoaktif bileşenlerinin ayrıntılı karakterizasyonunu, sindirilebilirlik ve biyoyararlanım süreçlerinin aydınlatılmasını ve geniş ölçekli in vivo çalışmalarla desteklenmesini zorunlu kılmaktadır. Bunun yanında, olası kirleticilere karşı güvenlik analizlerinin yapılması ve ürünün standardize edilmesi, gerek tüketici sağlığı gerekse ürün niteliği açısından önemli bir unsur olarak değerlendirilmektedir. Üretim boyutunda ise yüksek maliyetler ve teknik sınırlılıklar, arı ekmeğinin endüstriyel ölçekte sürdürülebilir biçimde üretilmesini halen güçleştirmektedir. Ayrıca arı ekmeği, arıcılık faaliyetleriyle uğraşan üreticiler için ek gelir sağlayabilecek potansiyel bir ürün olarak değerlendirilebileceğinden, üretim yöntemlerinin iyileştirilmesi ve tedarik ağının etkinliğini artırmaya yönelik çalışmaların desteklenmesi önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- Abouda, Z., Zerdani, I., Kalalou, I., Faïd, M., & Ahami, M. T. (2011). The antibacterial activity of Moroccan bee bread and bee-pollen (fresh and dried) against pathogenic bacteria. *Research Journal of Microbiology*, 6(4), 376.
- Anderson, K. E., Carroll, M. J., Sheehan, T. I. M., Mott, B. M., Maes, P., & Corby-Harris, V. (2014). Hive-stored pollen of honey bees: many lines of evidence are consistent with pollen preservation, not nutrient conversion. *Molecular ecology*, 23(23), 5904-5917.
- Artık, N., & Konar, N. (2018). Arı Ürünleri ve Apiterapi-1: Arı Ürünlerinden Bal, Arı Sütü ve Perga Bileşimi. *Türkiye Klinikleri Animal Nutrition and Nutritional Diseases-Special Topics*, 4(3), 11-19.
- Asama, T., Arima, T. H., Gomi, T., Keishi, T., Tani, H., Kimura, Y., ... & Hashimoto, K. (2015). *Lactobacillus kunkeei* YB38 from honeybee products enhances IgA production in healthy adults. *Journal of applied microbiology*, 119(3), 818-826.
- Bakour, M., Fernandes, Â., Barros, L., Sokovic, M., & Ferreira, I. C. (2019). Bee bread as a functional product: Chemical composition and bioactive properties. *Lwt*, 109, 276-282.
- Bakour, M., Hammas, N., Laaroussi, H., Ousaaïd, D., Fatemi, H. E., Aboulghazi, A., ... & Lyoussi, B. (2021). Moroccan bee bread improves biochemical and histological changes of the brain, liver, and kidneys induced by titanium dioxide nanoparticles. *BioMed Research International*, 2021(1), 6632128.
- Bakour, M., Laaroussi, H., Ousaaïd, D., El Ghouizi, A., Es-Safi, I., Mechchate, H., & Lyoussi, B. (2022). Bee bread as a promising source of bioactive molecules and functional properties: an up-to-date review. *Antibiotics*, 11(2), 203.
- Barene, I., Daberte, I., & Siksna, S. (2015). Investigation of bee bread and development of its dosage forms. *Medicinos teorija ir praktika*, 21(1), 16-22.
- Barta, D. G., Cornea-Cipcigan, M., Margaoan, R., & Vodnar, D. C. (2022). Biotechnological processes simulating the natural fermentation process of bee bread and therapeutic properties—an overview. *Frontiers in Nutrition*, 9, 871896.
- Beykaya, M., Durmaz, N., Artık, N. (2021). Apiterapide Kullanılan Arı Ürünlerinin Bileşimi. *Türkiye Klinikleri Traditional and Complementary Medicine-Special Topics*, 2(2), 26-37.
- Beykaya, M., Samancı, A. E. T., Samancı, T., Önder, E. Y., Uzun, E. M., & Tosun, F. (2021). Investigation of nutritional and antioxidant properties of Anatolian bee bread. *Journal of Apicultural Science*, 65(2), 255-263.
- Čeksterytė, V., & Jansen, E. H. (2012). Composition and content of fatty acids of various floral origin beebread collected in Lithuania and prepared for storage in different. *Chemical Technology*, 60(2), 57-61.
- Ciric, J., Spiric, D., Baltic, T., Janjic, J., Petronijevic, R., Simunovic, S., & Djordjevic, V. (2019, September). Element concentration and fatty acid composition of Serbian bee bread. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 333, No. 1, p. 012050). IOP Publishing.

- Ćirić, J., Haneklaus, N., Rajić, S., Baltić, T., Lazić, I. B., & Đorđević, V. (2022). Chemical composition of bee bread (perga), a functional food: A review. *Journal of Trace Elements and Minerals*, 2, 100038.
- Dadalı, C., & Elmacı, Y. (2021). Bee bread and bee pollen. 31st International Scientific-Expert Conference of Agriculture and Food Industry, 27-28 Eylül 2021. *İzmir, Türkiye*.
- DeGrandi-Hoffman, G., Chen, Y., & Simonds, R. (2013). The effects of pesticides on queen rearing and virus titers in honey bees (*Apis mellifera* L.). *Insects*, 4(1), 71-89.
- Di Cagno, R., Filannino, P., Cantatore, V., & Gobbetti, M. (2019). Novel solid-state fermentation of bee-collected pollen emulating the natural fermentation process of bee bread. *Food microbiology*, 82, 218-230.
- Dolezal, A.G.; Toth, A.L. Feedbacks between Nutrition and Disease in Honey Bee Health. *Curr. Opin. Insect Sci.* 2018, 26, 114–119. [CrossRef]
- El-Seedi, H. R., El-Wahed, A. A. A., Salama, S., Agamy, N., Altaleb, H. A., Du, M., ... & Khalifa, S. A. (2024). Natural remedies and health; a review of bee pollen and bee bread impact on combating diabetes and obesity. *Current Nutrition Reports*, 13(4), 751-767.
- Gilliam, M., Wickerham, L. J., Morton, H. L., & Martin, R. D. (1974). Yeasts isolated from honey bees, *Apis mellifera*, fed 2, 4-D and antibiotics. *Journal of invertebrate pathology*, 24(3), 349-356.
- Gilliam, M., Prest, D. B., & Lorenz, B. J. (1989). Microbiology of pollen and bee bread: taxonomy and enzymology of molds. *Apidologie*, 20(1), 53-68.
- Habryka, C., Socha, R., & Juszczak, L. (2023). The influence of bee bread on antioxidant properties, sensory and quality characteristics of multifloral honey. *Applied Sciences*, 13(13), 7913.
- Hryniewicka, M., Karpinska, A., Kijewska, M., Turkowicz, M. J., & Karpinska, J. (2016). LC/MS/MS analysis of α -tocopherol and coenzyme Q10 content in lyophilized royal jelly, beebread and drone homogenate. *Journal of mass spectrometry*, 51(11), 1023-1029.
- Ilie, C. I., Spoiala, A., Geana, E. I., Chircov, C., Ficai, A., Ditu, L. M., & Oprea, E. (2024). Bee bread: a promising source of bioactive compounds with antioxidant properties—first report on some antimicrobial features. *Antioxidants*, 13(3), 353.
- Isidorov, V. A., Isidorova, A. G., Szczepaniak, L., & Czyżewska, U. (2009). Gas chromatographic–mass spectrometric investigation of the chemical composition of beebread. *Food Chemistry*, 115(3), 1056-1063.
- Kalaycıoğlu, Z., Kanbur, E. D., Kolaylı, S., & Erim, F. B. (2023). Antioxidant activities, aliphatic organic acid and sugar contents of Anatolian bee bread: characterization by principal component analysis. *European Food Research and Technology*, 249(5), 1351-1361.
- Kaplan, M., Karaoglu, Ö., Eroglu, N., & Silici, S. (2016). Fatty acid and proximate composition of bee bread. *Food technology and biotechnology*, 54(4), 497-504.

- Karlıdağ, S., & Keskin, M. (2020). Arı ürünlerine genel bir bakış. *Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(1), 58-63.
- Kaškonienė, V., Venskutonis, P. R., & Čeksterytė, V. (2008). Composition of volatile compounds of honey of various floral origin and beebread collected in Lithuania. *Food Chemistry*, 111(4), 988-997.
- Khalifa, S. A., Elashal, M., Kieliszek, M., Ghazala, N. E., Farag, M. A., Saeed, A., ... & El-Seedi, H. R. (2020). Recent insights into chemical and pharmacological studies of bee bread. *Trends in Food Science & Technology*, 97, 300-316.
- Kieliszek, M., Piwowarek, K., Kot, A. M., Błażej, S., Chlebowska-Śmigiel, A., & Wolska, I. (2018). Pollen and bee bread as new health-oriented products: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 71, 170-180.
- Kim, H., Lee, M. L., Mustafa, B., Han, G., Lee, S., & Kwon, H. W. (2020). Chemical compositional characterization on five samples for development of artificial bee feed. *Journal of Apiculture*, 35(4), 219-224.
- Marcello, C. A. (2023). The science of bee bread probiotics and their impact on well-being. *Journal of Apitherapy*, 10(8).
- Markiewicz-Zukowska, R., Naliwajko, S. K., Bartosiuk, E., Moskwa, J., Isidorov, V., Soroczynska, J., & Borawska, M. H. (2013). Chemical composition and antioxidant activity of beebread, and its influence on the glioblastoma cell line (U87MG). *Journal of Apicultural Science*, 57(2), 147.
- Martiniakova, M., Blahova, J., Kovacova, V., Babikova, M., Mondockova, V., Kalafova, A., ... & Omelka, R. (2021). Bee bread can alleviate lipid abnormalities and impaired bone morphology in obese Zucker diabetic rats. *Molecules*, 26(9), 2616.
- Mayda, N., Özkök, A., Ecem Bayram, N., Gerçek, Y. C., & Sorkun, K. (2020). Bee bread and bee pollen of different plant sources: Determination of phenolic content, antioxidant activity, fatty acid and element profiles. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 14(4), 1795-1809.
- Mohammad, S. M., Mahmud-Ab-Rashid, N. K., & Zawawi, N. (2021). Stingless bee-collected pollen (bee bread): Chemical and microbiology properties and health benefits. *Molecules*, 26(4), 957.
- Nor, N. A. N. M., Kari, A., Haron, M. N., & Komilus, C. F. (2023). Effect of Bee Bread on Corticosterone Level in Rat Dams Exposed to Gestational Heat Stress. *Tropical Life Sciences Research*, 34(3), 151.
- Othman, Z. A., Zakaria, Z., Suleiman, J. B., Nna, V. U., Che Romli, A., Wan Ghazali, W. S., & Mohamed, M. (2021). Bee bread ameliorates vascular inflammation and impaired vasorelaxation in obesity-induced vascular damage rat model: the role of eNOS/NO/cGMP-signaling pathway. *International journal of molecular sciences*, 22(8), 4225.
- Rana, A., & Kumar, N. R. (2023). Antioxidative Potential of Pollen, Propolis and Bee Bread against Damage Caused by Staphylococcus Aureus in Liver and Kidney of BALB/c Mice: A Biochemical Study: ANTIOXIDATIVE POTENTIAL OF BEE PRODUCTS

AGAINST S. AUREUS INFECTION. *Journal of Scientific & Industrial Research (JSIR)*, 82(06), 652-660.

Sawicki, T., Starowicz, M., Kłębukowska, L., & Hanus, P. (2022). The profile of polyphenolic compounds, contents of total phenolics and flavonoids, and antioxidant and antimicrobial properties of bee products. *Molecules*, 27(4), 1301.

Suleiman, J. B., Mohamed, M., Abu Bakar, A. B., Zakaria, Z., Othman, Z. A., & Nna, V. U. (2022). Therapeutic effects of bee bread on obesity-induced testicular-derived oxidative stress, inflammation, and apoptosis in high-fat diet obese rat model. *Antioxidants*, 11(2), 255.

Urcan, A., Mărghitaş, L. A., Dezmirean, D. S., Bobiş, O., Bonta, V., Mureşan, C. I., & Mărgăoan, R. (2017). Chemical Composition and Biological Activities of Beebread-Review. *Bulletin of the university of agricultural sciences & veterinary medicine Cluj-Napoca. Animal Science & Biotechnologies*, 74(1).

Vaudo, A.D.; Tooker, J.F.; Grozinger, C.M.; Patch, H.M. Bee Nutrition and Floral Resource Restoration. *Curr. Opin. Insect Sci.* 2015, 10, 133–141. [CrossRef] [PubMed]

Yaman, T., Akkoyun, T., Keleş, Ö. F., & Akkoyun, M. B. (2024). Effect of bee bread (perga) on histopathological changes and immunohistochemical expression of apoptosis markers in the kidney of rats exposed to cadmium. *Van Veterinary Journal*, 35(2), 101-108.

Zuluaga, C. M., Serratob, J. C., & Quicazana, M. C. (2015). Chemical, nutritional and bioactive characterization of Colombian bee-bread. *Chem. Eng*, 43, 175-180.

BÖLÜM 3

KLİNİK İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNDEN MOLEKÜLER MEKANİZMALARA: RİVASTİGMİN VE AMİFAMPRİDİNİN ASETİLKOLİNESTERAZ ÜZERİNDEKİ YAPI-TEMELLİ ANALİZİ

Can YILMAZ¹

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Biyoenformatik ABD, cyilmaz@yyu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-0028-6614

1. Giriş

Asetilkolinesteraz inhibitörleri, özellikle Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif durumlarda kognitif işlevleri desteklemek amacıyla yaygın biçimde kullanılmaktadır. Rivastigmin, hem asetilkolinesteraz hem de butirilkinesteraz üzerindeki çift yönlü etkisi nedeniyle bu ilaç sınıfı içerisinde özgün bir yere sahiptir (Polinsky, 1998). Bu inhibitörlerin terapötik etkisi sinaptik asetilkolin düzeyinin artırılmasına dayanırken, aynı mekanizma aynı zamanda kardiyovasküler, gastrointestinal ve nöromusküler sistemlerde çeşitli farmakodinamik etkileşimlere zemin hazırlayabilmektedir (Walczak-Nowicka & Herbert, 2021). Nitekim kolinerjik sistemin farmakolojik modülasyonunun “beklenen kognitif yararlar yanında, özellikle çoklu ilaç kullanan hastalarda klinik açıdan dikkat gerektiren ek etkilere yol açtığını” vurgulanmaktadır (Darreh-Shori & Soininen, 2010).

Rivastigmin ile oluşabilecek ilaç etkileşimlerinin önemli bir bölümü, farmakolojik özelliklerinden kaynaklanan kolinerjik yük artışı veya vagal tonus yükselmesi ile ilişkilidir (L. Liu et al., 2018). Bazı ajanların etkisi karşıt mekanizmalar nedeniyle zayıflarken (örneğin güçlü antikolinerjikler), bazı ilaçlarda ise kolinerjik sistem üzerinden potansiyalizasyon gözlenmektedir. Örneğin, asetilkolinesteraz inhibitörlerinde “bradikardi ve iletim bozukluklarının özellikle yapısal kalp hastalığı veya eşzamanlı negatif kronotrop ilaç kullananlarda daha belirgin olduğunu” bildirmiştir (Birks et al., 2015). Dolayısıyla rivastigmin tedavisi alan bireylerde kardiyovasküler profili etkileyen ilaçlarla kombinasyon klinik açıdan dikkat gerektirir.

Rivastigmin, santral ve periferik asetilkolinesteraz ile butirilkinesterazın geri dönüşümlü inhibitörüdür. Kolinerjik sinyalleşmeyi artırması nedeniyle, asetilkolin düzeylerindeki artış hem terapötik yarar sağlayabilir hem de çeşitli ilaçlarla anlamlı farmakodinamik etkileşimlere zemin hazırlayabilir. Rivastigmin ile ilişkili ilaç etkileşimlerinin büyük bölümü, kolinerjik aktivitenin artması, kardiyak iletimde vagal tonus yükselmesi, nöromusküler iletimde modülasyon veya ilgili ilacın farmakodinamik profilinin güçlenmesi üzerinden ortaya çıkmaktadır. Aşağıda LexiDrug veritabanında bildirilen 29 etkileşim, mekanizmaları ve klinik sonuçlarıyla birlikte ayrıntılı biçimde ele alınmıştır (*Search Results - UpToDate® Lexidrug™*, n.d.).

(i) Klinik olarak belirgin antikolinerjik etki gösteren ajanlar

Antikolinerjik ilaçlar ile rivastigmin eş zamanlı kullanıldığında, iki ilaç grubu karşıt farmakodinamik etki gösterdiğinden terapötik yanıt azalabilir. Antikolinerjiklerin muskarinik reseptör blokajı, rivastigminin asetilkolin düzeyini artırıcı etkisini fonksiyonel olarak antagonize eder. Bu nedenle literatürde, demans tedavisinde antikolinerjik yükün kognitif gerilemeyi hızlandırabildiği bildirilmiştir. Birlikte kullanım kaçınılmazsa klinik yanıt yakından izlenmelidir.

(ii) Amifampridin

Amifampridin presinaptik potasyum kanallarını bloke ederek asetilkolin salınımını artırır. Rivastigmin ile birlikte kullanıldığında hem sinaptik asetilkolin düzeyleri hem de kolinerjik yan etkiler anlamlı biçimde artabilir. Bu farmakodinamik potansiyalizasyon özellikle kas güçsüzlüğü tedavilerinde yararlı olabilse de aşırı kolinerjik aktivite riski nedeniyle dikkatli izlem gerektirir.

(iii) Antipsikotik ajanlar

Antipsikotiklerin özellikle dopamin D2 reseptör blokajı üzerinden ortaya çıkan ekstrapiramidal yan etkileri, kolinerjik sistemdeki denge ile yakından ilişkilidir. Rivastigminin kolinerjik aktiviteyi artırması, bazı tipik antipsikotiklerle birlikte merkezi nörotoksisiteyi veya motor yan etkileri şiddetlendirebilir. QT uzatma potansiyeli olan antipsikotiklerde kardiyak riskler de göz önünde bulundurulmalıdır.

(iv) Benoksinat

Benoksinatın topikal ester tipi lokal anestezi olması nedeniyle etkisi kısmen kolinesterazlar tarafından metabolize edilir. Rivastigmin varlığında bu metabolizma yavaşlayarak ilacın etkisinin uzamasına yol açabilir. Klinik olarak, topikal anestetik etkinin beklenenden uzun sürmesi mümkündür.

(v) Beta-blokerler

Rivastigmin vagal tonusu artırarak kalp hızını düşürme eğilimindedir. Beta-blokerlerle birlikte kullanıldığında sinüs bradikardisi veya atriyoventriküler iletim bozuklukları ortaya çıkabilir. Literatürde kolinerjik yk artışıının özellikle yaşlı hastalarda senkop riskini artırdığı belirtilmiştir. Bu nedenle kombinasyon mümkünse tercih edilmemelidir.

(vi) Bradikardiye yol açan diğer ilaçlar

Digoksin, bazı antiaritmikler, ivabradin vb. ajanlarla birlikte rivastigmin uygulanması bradikardi riskinde kümülatif artış yaratır. Bu etkileşim, vagal tonus artışı ile farmakodinamik düzeyde ilişkilidir.

(vii) Bromoprid

Bromoprid dopamin antagonizması üzerinden ekstrapiramidal yan etkilere yol açabilir. Rivastigmin ile kolinerjik yoğunluğun artması, dopamin–asetilkolin dengesini bozarak distoni, akatizi gibi yan etkilerin görülme riskini yükseltir. Bu nedenle kombinasyon literatürde önerilmemektedir.

(viii) Ceritinib

Ceritinib ve diğer ALK inhibitörleri bradikardi yapabilen ajanlardır. Rivastigminin vagotonik etkisiyle birleştiğinde semptomatik bradikardi, hipotansiyon ve nadiren iletim bozuklukları bildirilebilir. Yakın kardiyak takip önerilir.

(ix) Klorprotiksin

Fenotiyazin türevlerinde olduğu gibi klorprotiksin de kolinerjik sistem ile etkileşim gösterebilir. Rivastigmin, sedatif ve antipsikotik etkinin yanı sıra ekstrapiramidal yan etkilerin şiddetlenmesine neden olabilir. Farmakodinamik potansiyalizasyon nedeniyle doz ayarlaması gerekebilir.

(x) Kolinerjik agonistler

Muskarinik veya nikotinik agonistler ile rivastigminin birlikte kullanımı aşırı kolinerjik tonusa neden olabilir. Bu durum salivasyon artışı, bronkospazm, abdominal kramplar veya bradikardi şeklinde klinik bulgular oluşturabilir. Literatür bu tür kombinasyonları ancak klinik gereklilik varsa önermektedir.

(xi) Sistemik kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımında kas katabolizması ve nöromüsküler iletimde zayıflama görülebilir. Rivastigmin ile birlikte kas güçsüzlüğünün daha belirgin hale gelmesi mümkündür. Bu etkileşim farmakodinamik uyumsuzlukla ilişkilidir.

(xii) Dipiridamol

Dipiridamol adenozin düzeylerini artırarak nörotransmitter salınımını baskılayabilir. Bu durum asetilkolinesteraz inhibitörlerinin terapötik etkinliğini azaltabilir. Klinik olarak kognitif yanıtın zayıfladığı gözlenebilir.

(xiii) Etrasimod

S1P reseptör modülatörlerinin bradikardi riski bilinir. Rivastigmin ek vagotonik etkiyle bu riski yükseltir.

(xiv) Feksinidazol

Aritmojenik potansiyeli olan ilaçlarla birlikte rivastigmin kullanımı kardiyak iletim bozukluğu riskini artırabilir. Özellikle bradikardi zemini olan hastalarda önerilmez.

(xv) Fingolimod

Fingolimod ilk dozda belirgin bradikardi yapabilen bir ajandır. Rivastigminin bradikardik etkisiyle birleştiğinde ciddi iletim bozuklukları görülebileceğinden EKG izlemi önerilir.

(xvi) Gepotidacin

Gepotidacin'in asetilkolinesteraz inhibitörlerinin farmakodinamik etkilerini artırabileceği düşünülmektedir. Bu etkinin kolonjerjik tonusta artışa yol açması teorik olarak mümkündür.

(xvii) Haloperidol

QT uzaması yapan ilaçlarla birlikte rivastigmin kullanımı, bradikardinin dolaylı olarak QTc'yi uzatıcı etkisi nedeniyle ek bir risk oluşturabilir. Kardiyak izlem gereklidir.

(xviii) Ivabradin

Ivabradin kalp hızını düşüren bir ilaçtır ve rivastigmin ile birlikte kullanıldığında aşırı bradikardi ortaya çıkabilir.

(xix) Lacosamid

Lacosamid AV iletimi yavaşlatabilir. Rivastigmin ek vagal uyarı ile AV blok riskini artırır.

(xx) Landiolol

Ultra kısa etkili beta-bloker olan landiolol, güçlü bradikardik etkiye sahiptir. Rivastigmin ile birlikte kullanımı ciddi bradikardi veya asistoli riski nedeniyle önerilmez.

(xxi) Metoklopramid

Metoklopramid, dopamin antagonizması nedeniyle ekstrapiramidal yan etkilere neden olabilir. Rivastigmin kolinerjik sistemi güçlendirdiğinden bu yan etkiler belirginleşebilir.

(xxii) Midodrin

Midodrin α 1-agonist olup refleks bradikardiye yol açabilir. Rivastigmin bu yan etkiyi artırabilir.

(xxiii) Nondepolarizan nöromüsküler blokörler

Asetilkolinesteraz inhibitörleri nondepolarizan blokörlerin etkisini antagonize ederek nöromüsküler blokajı azaltabilir. Bu durum cerrahi girişimlerde önemli olabilir.

(xxiv) Ozanimod

S1P modülasyonu bradikardi riskini artırır. Rivastigminle birlikte bu risk kümülatif hale gelir.

(xxv) Ponesimod

Benzer mekanizma ile bradikardi riski artmaktadır. Kalp hızı 55 atım/dakikanın altında olan hastalarda kombinasyon önerilmez.

(xxvi) QT uzatan ilaçlar

Rivastigmin bradikardi yaparak QT aralığında dolaylı uzamaya neden olabilir. Böyle ilaçlarla birlikte kullanım ventriküler aritmi riskini artırabilir.

(xxvii) Siponimod

Rivastigmin ile birlikte bradikardi riski belirgin ölçüde artar; kardiyak değerlendirme önerilir.

(xxviii) Süksinilkolin

Asetilkolinesteraz inhibitörleri süksinilkolinin yıkımını geciktirerek uzamış nöromüsküler blokaja neden olabilir. Bu durum solunum depresyonu açısından klinik önemlidir.

(xxix) Sigara

Sigara dumanındaki polisiklik aromatik hidrokarbonlar, bazı ilaç metabolize eden enzimleri

(Tüm açıklamalar LexiDrug veritabanından derlenerek genişletilmiştir.)

LexiDrug veritabanında yapılan analiz ile Tablo 1’de verildiği şekliyle Rivastigmin ile etkileşimli jenerik ilaçlar tespit edilmiştir.

Tablo 1. Rivastigmin ile etkileşimde bulunan jenerik ilaçlar listesi. Listede *B*: “İşlem gerekmez”, *C*: “Tedaviyi izle”, *D*: “Tedavi değişikliğini göz önünde bulundurun”, *X*: “Kombinasyonu Önle” anlamında kullanılan risk kodlarıdır. Oluşturulma Tarihi 11/12/2025

Risk kodu X olanlar			
Bromopride	Fexinidazole	Landiolol	
Risk kodu D olanlar			
Acebutolol	Corkwood	Levobunolol	Prifinium
Amitriptyline	Cyclizine	Lofepamine	Prochlorperazine
Amitriptylinoxide	Cyclobenzaprine	Meclizine	Procyclidine
Amoxapine	Cyproheptadine	Melitracen [INT]	Promazine
Arotinolol	Darifenacin	Mepenzolate	Promethazine
Atenolol	Desipramine	Mequitazine	Propantheline
Atropine (Systemic)	Dexbrompheniramine	Methacholine	Propiverine
Belladonna	Dexchlorpheniramine	Methotrimeprazine	Propranolol
Benztropine	Dicyclomine	Methscopolamine	Protriptyline
Betaxolol (Ophthalmic)	DimenhyDRINATE	Metoclopramide	Pyrilamine (Systemic)
Betaxolol (Systemic)	Dimethindene (Systemic)	Metoprolol	QUetiapine
Bethanechol	DiphenhydrAMINE (Systemic)	Nadolol	Scopolamine
Biperiden	Disopyramide	Nebivolol	Siponimod
Bisoprolol	Dothiepin	Nefopam	Sofpironium
Bornaprine	Doxepin (Systemic)	Nortriptyline	Solifenacin
Brompheniramine	Doxepin (Topical)	OLANZapine	Sotalol
Bucizine	Doxylamine	Opipramol	Thioridazine
Carbinoxamine	Esmolol	Orphenadrine	Thiothixene
Carteolol (Ophthalmic)	Ethopropazine	Oxatomide	Thonzylamine
Carvedilol	Fesoterodine	Oxomemazine	Timolol (Ophthalmic)
Celiprolol	Fingolimod	Oxprenolol	Timolol (Systemic)
Ceritinib	FlavoxATE	OxyBUTYnin	Tiotropium
Cevimeline	FluPHENAZine	Periciazine	Tolterodine
Chlorpheniramine	Glycopyrrolate (Systemic)	Perphenazine	Trifluoperazine
ChlorproMAZINE	Glycopyrronium (Topical)	Pheniramine	Trihexyphenidyl
Choline Alfoscerate	Homatropine	Phenyltoloxamine	Trimeprazine
Cimetropium	HydrOXYzine	Pilocarpine (Systemic)	Trimipramine
Clemastine	Hyoscyamine	Pindolol	Triprolidine
Clidinium	Imidafenacin	Ponesimod	Trospium

ClomiPRAMINE CloZAPine	Imipramine Labetalol	Pridinol	Zuclopenthixol
Risk kodu C olanlar			
Adagrasib	Clothiapine	Ivabradine	PrednisoLONE (Systemic)
Adenosine	Corticotropin	Ivosidenib	PredniSONE
Ajmaline	Cortisone	Lacosamide	Procainamide
Alectinib	Crizotinib	Lanreotide	Propafenone
ALfentanil	Deflazacort	Lasmiditan	Propofol
<i>Amifampridine</i>	Delamanid	Lenvatinib	PyRIDostigmine
Amiodarone	DexAMETHasone (Systemic)	Levoketoconazole	QuiNIDine
Amisulpride (Oral)	DexmedeTOMIDine	Lofexidine	QuiNINE
ARIPiprazole	Digitoxin	Loxapine	Remdesivir
ARIPiprazole Lauroxil	Digoxin	Lumateperone	Remifentanil
Arsenic Trioxide	DilTIAZem	Lurasidone	Revumenib
Asenapine	Dipyridamole	Melperone	Rilmenidine
Atracurium	Distigmine	Methadone	RisperiDONE
Bedaquiline	Dofetilide	Methyldopa	Rocuronium
Benoxinate	Donepezil	MethylPREDNISolone (Systemic)	Selpercatinib
Benperidol	Dronedarone	Midodrine	Sertindole
Benzgalantamine	DroPERidol	Mivacurium	Succinylcholine
Beractant	Ensartinib	Mobocertinib	SUFentanil
Beta-Acetyldigoxin	Etrasimod	Molindone	Sulpiride
Betamethasone (Systemic)	FentaNYL	Moxonidine	Taletrectinib
Blonanserine	Flecainide	Neostigmine (Systemic)	Terlipressin
Bovine Lipid Extract Surfactant	Fludrocortisone	Octreotide	Thalidomide
Bovine Lung Extract	Flupentixol	Ozanimod	Tiaprindole
Brexipiprazole	Galantamine	Paliperidone	TiZANidine
Brigatinib	Gepotidacin	Paltusotine	Tobacco (Smoked)
Bromperidol	Guanethidine	Pancuronium	Triamcinolone (Systemic)
BUPivacaine	GuanFACINE	Papaverine	Vamorolone
Calfactant	Haloperidol	Pasireotide	Vandetanib
Cariprazine	Haloperidol	Perazine	Vasopressin
Chlorprothixene	Hydrocortisone (Systemic)	Pilsicainide	Vecuronium
Cisapride	Iboga	Pimozide	Verapamil

Cisatracurium	Ibutilide	Pipamperone	Vernakalant
CloNIDine	Iloperidone	Poractant Alfa	Ziprasidone

Risk kodu B olanlar

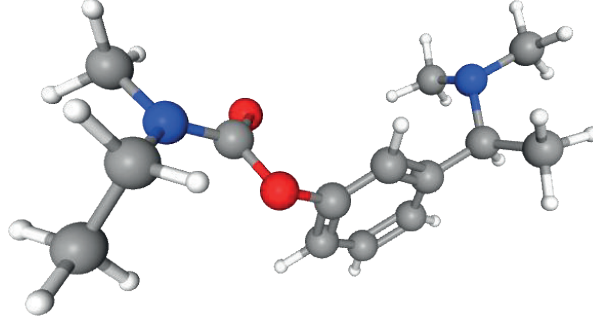
Azithromycin (Systemic)	Encorafenib	Isoflurane	Piperaquine
Capecitabine	Entrectinib	LevoFLOXacin (Oral Inhalation)	Probucol
Capsaicin	Erythromycin (Systemic)	LevoFLOXacin (Systemic)	Quizartinib
Carbetocin	Escitalopram	Lonafarnib	Ribociclib
Chloroquine	Etelcalcetide	Meglumine Antimoniate	Saquinavir
Citalopram	Floxuridine	Midostaurin	Sevoflurane
Clarithromycin	Fluconazole	Moxifloxacin (Systemic)	Sparfloxacin
Clofazimine	Fluorouracil (Systemic)	Nilotinib	SUNItinib
Dabrafenib	Gadobenate Dimeglumine	Ondansetron	Tegafur
Dasatinib	Gemifloxacin	Osimertinib	Terbutaline
Desflurane	Gilteritinib	Oxytocin	Toremifene
Domperidone	Halofantrine	PAZOPanib	Vemurafenib
Doxifluridine	Inotuzumab Ozogamicin	Pentamidine (Systemic)	Voriconazole

Bu listedeki ilaçlardan asetilkolinesteraz inhibitörlerinin teröpatik etkinliğini değiştirebileceği rapor edilen, risk grubu C olan ilaçlardan biriyle moleküler kenetlenme analizleri yapılarak ilaç enzim etkileşiminin varlığı ve muhtemel sonuçları sorgulanmıştır. Rivastigmin ile etkileşim riski “C” olan ilaçlardan birini seçip asetilkolinesteraza (AChE) bağlanma eğilimini *in silico* olarak test etmek, potansiyel fiziksel etkileşimler (direkt bağlanma/konküran bağlanma, tümosterik etkiler) ve bunların olası farmakodinamik sonuçları hakkında ön bilgi sağlamaktadır. Bu nedenle, rivastigmin ve amifampridin molekülleri model enzim olan elektrikli yılan balığı asetilkolinesteraz enzimi ile moleküler kenetlenme analizine sokulmuştur. Öncelikle (PDB ID: 1C2O) yapı dosyası ve her bir ligand analiz için hazır hale getirilmiştir (su uzaklaştırma, yük ekleme, hidrojen ilavesi ve atom ve dönebilen bağ uygulamalarına tabi tutuldular). Bu işlemler Autodock Tools 1.5.6 (Trott & Olson, 2010) açık kaynak yazılımı aracılığıyla gerçekleştirildi. Dönüştürülen dosyalar UCSF Chimera 1.14 (Pettersen et al., 2004), UCSF ChimeraX 1.2.5 (Goddard et al., 2018; Pettersen et al., 2021) ve CB-Dock2 (Y. Liu et al., 2022) 12/2025 sürümündeki açık kaynaklı ve ücretsiz yerleştirme ve görselleştirme yazılımlarına yüklendi. GridBox konumu ve boyutları, katalitik üçlüyü (Ser203, His447 ve Glu334) ve diğer ana bölümleri içeren tüm “aktif bölge kanalını” kapsayacak şekilde belirlendi.

2. Hesaplamalı analizler

2.1. Rivastigmin

Moleküler kenetlenme analizlerinin kontrolünde rivastigmin (Şekil 1) öncelikli olarak analiz edilerek elde edilen skorlar, pozitif kontrol olarak, referans kabul edilmiştir.



Şekil 1. Rivastigmin'in moleküler yapısı (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> adresinden 12.12.2025 tarihinde derlenmiştir)

Moleküler kenetlenme analizi sonuçları:

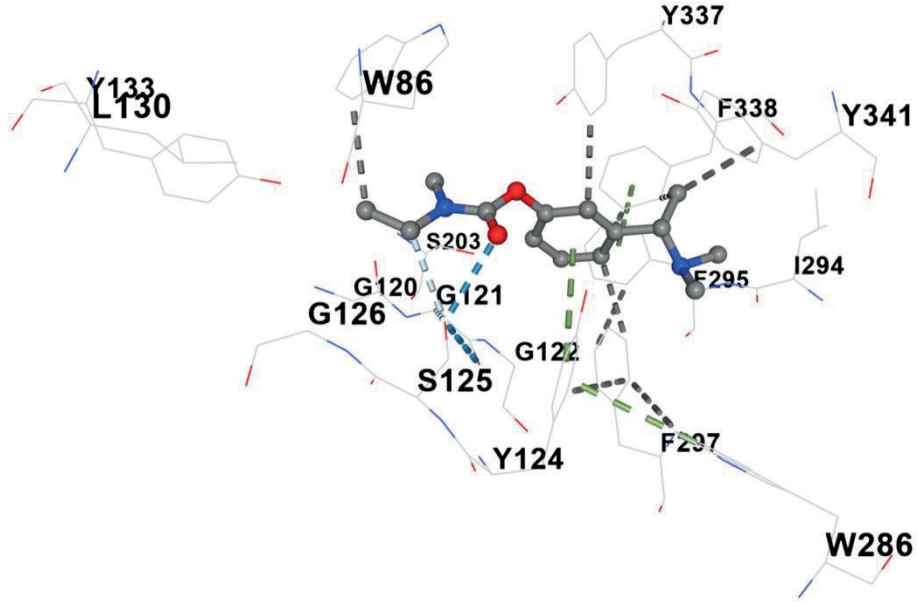
Rivastigmin'in SMILES spesifikasyonu (dizesi):

CCN(C)C(=O)OC1=CC=CC(=C1)[C@H](C)N(C)C

Tablo 2. Rivastigmin için yapılan moleküler kenetlenme analizinin sonuçları.

CurPocket ID	Vina score	Cavity volume (Å ³)	Center (x, y, z)	Docking size (x, y, z)
C1	-8.6	851	33, 85, 26	20, 20, 20
C4	-5.2	365	9, 81, 34	20, 20, 20
C2	-5.0	673	31, 68, 13	20, 20, 20
C5	-5.0	296	32, 91, 10	20, 20, 20
C3	-4.4	402	28, 91, 53	20, 20, 20

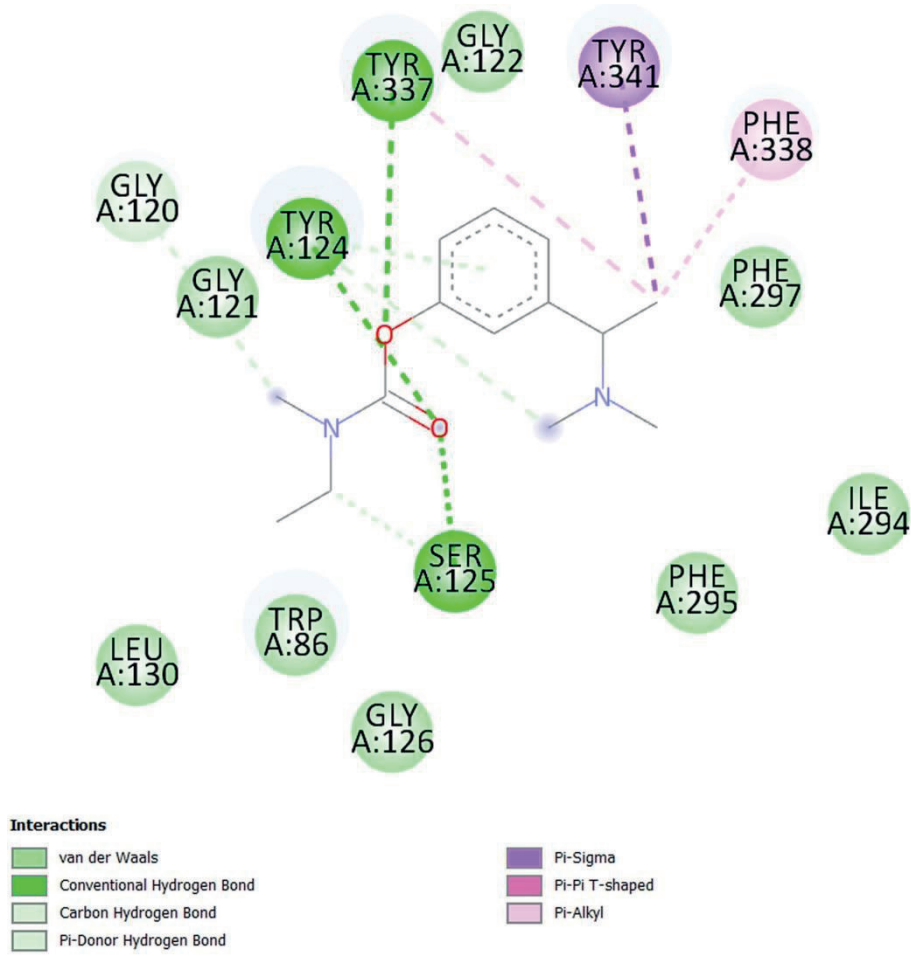
Moleküler kenetlenme analizi sonuçlarına göre rivastigmin AChE aktif bölgesi ve etrafında lokalize durumdaki şu amino asitlerle etkileşim halindedir: GLN71 TYR72 VAL73 ASP74 THR83 TRP86 ASN87 PRO88 GLY120 GLY121 GLY122 TYR124 SER125 GLY126 LEU130 TYR133 GLU202 SER203 TRP286 LEU289 GLN291 GLU292 SER293 ILE294 PHE295 ARG296 PHE297 TYR337 PHE338 TYR341 HIS447 GLY448 TYR449 ILE451 (Şekil 2 ve 3).



Şekil 2. Rivastigmin'in AChE dar kanalına yerleşimi.

Tanımlı zayıf bağ ve etkileşimler ise şunlardır:

PHE338	2 hidrofobik temas
TYR341	hidrofobik temas
PHE297	hidrofobik temas
TYR337	hidrofobik temas
TYR124	π - π yığılımı
SER125	hidrojen bağı
SER125	zayıf hidrojen bağı
TRP86	hidrofobik temas

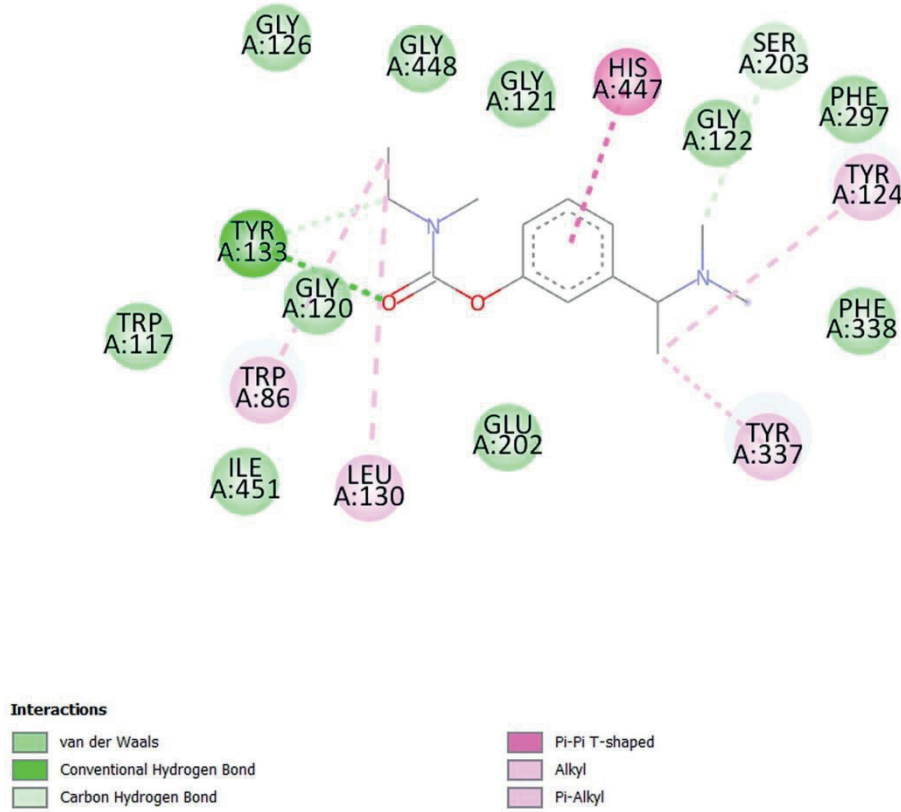


Şekil 3. Rivastigmin için tanımlı zayıf etkileşim ve bağlar.

Şablon-temelli moleküler kenetlenme analizinin sonucu:

Rivastigmin için gerçekleştirilen şablon-temelli kör moleküler kenetlenme analizinde, en iyi bağlanma pozisyonuna ait docking skoru -3,2 olarak hesaplanmıştır. Bu bağlanma modu ile ilişkili şablon yapı, Protein Data Bank'te 1GQS (pdb_00001gqs, <https://www.rcsb.org/structure/1GQS>) kodu ile kayıtlı kristal yapı olup, analizde referans alınmıştır. Şablon ligand ile rivastigmin arasındaki FP2 parmak izi benzerliği 0,57 olarak belirlenmiştir. Bu değer, rivastigminin şablon ligand ile sınırlı düzeyde bir yapısal benzerlik gösterdiğini ve bağlanma modunun doğrudan bir yapısal örtüşmeden ziyade benzer farmakoforik özellikler üzerinden şekillenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Bağlanma cebi bölgesinde şablon protein ile hedef proteinin dizisel özdeşliği (pocket identity) 0,93 olarak hesaplanmıştır. Bu yüksek değer, bağlanma cebinde yer alan amino asitlerin büyük ölçüde korunduğunu ve kenetlenme analizinin biyolojik açıdan anlamlı bir bağlanma ortamı üzerinde gerçekleştirildiğini göstermektedir. Buna ek olarak, bağlanma cebi bölgesine ait Cα atomları üzerinden hesaplanan kök ortalama kare sapması (pocket RMSD) 0,43 Å olarak bulunmuştur. Bu düşük RMSD değeri, bağlanma cebinin üç boyutlu yapısının şablon ve hedef proteinler arasında yüksek oranda benzer olduğunu ve rivastigmin için öngörülen bağlanma pozunun yapısal açıdan tutarlı bir konformasyon sunduğunu göstermektedir (Şekil 4).



Şekil 4. Rivastigmin için şablon-temelli moleküler kenetlenme analizinin sonucu.

Tüm bu parametreler birlikte değerlendirildiğinde, rivastigminin asetilkolinesteraz ile kurduğu etkileşimin, orta düzeyde bir docking skoru ve sınırlı ligand benzerliğine karşın, yüksek düzeyde korunmuş ve yapısal olarak örtüşen bir bağlanma cebi içerisinde gerçekleştiği anlaşılmaktadır. Bu durum, elde edilen kenetlenme sonucunun geometrik açıdan güvenilir olduğunu düşündürmekle birlikte, bağlanma afinitesinin ve inhibitör etkinliğinin nicel olarak ortaya konabilmesi için daha ileri hesaplamalı yaklaşımlara ve deneysel doğrulamaya ihtiyaç olduğunu da ortaya koymaktadır.

Rivastigmin için bu analiz sonucunda tanımlı etkileşimler: TRP86 TRP117 TYR119 GLY120 GLY121 GLY122 TYR124 SER125 GLY126 LEU130 TYR133 GLU202 SER203 PHE297 TYR337 PHE338 HIS447 GLY448 TYR449 ILE451

2.2. Amifampridin

Amifampridin, asetilkolinesteraz inhibitörlerinin terapötik etkilerini artırabileceği bildirilen bir ajan olup, bu etkileşim özellikle kolinerjik nörotransmisyonun güçlendirilmesi üzerinden açıklanmaktadır. Klinik bağlamda amifampridin, sinir-kas iletiminde bozulmaya yol açan hastalıkların tedavisinde kullanılan farmakolojik bir bileşiktir .

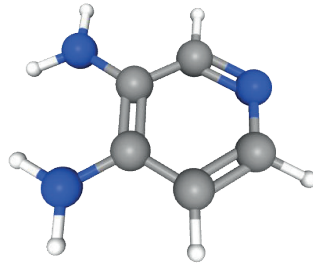
Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS), nöromusküler kavşakta ortaya çıkan nadir bir otoimmün hastalık olup, başlıca proksimal kas güçsüzlüğü, azalmış derin tendon refleksi ve posttetanik potansiyalizasyon ile karakterizedir; buna ek olarak otonomik disfonksiyon bulguları da sıklıkla gözlenmektedir. Hastaların yaklaşık %50-60'ında hastalık daha hızlı

ilerleyici bir seyir göstermekte ve küçük hücreli akciğer kanseri ile birlikte görülmektedir; bu durum hastalığın prognozunu belirgin şekilde etkilemektedir. LEMS gelişiminde temel patofizyolojik mekanizma, presinaptik P/Q-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına karşı gelişen otoantikörlerin varlığıdır. Bu antikörler presinaptik kalsiyum girişini azaltarak asetilkolin salınımını düşürmekte ve bunun sonucunda nöromüsküler kavşakta kuantal asetilkolin salınımı yetersiz hale gelmektedir (*Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS) - Diseases* | *Muscular Dystrophy Association*, n.d.; Oh, 2019; Titulaer et al., 2011).

Kimyasal olarak 3,4-diaminopiridin (3,4-DAP) olarak da bilinen amifampridin, presinaptik voltaj bağımlı potasyum kanallarını bloke eden kuaterner amonyum yapısında bir bileşiktir. Bu blokaj, presinaptik aksiyon potansiyelinin süresinin uzamasına yol açmakta ve bunun sonucunda presinaptik kalsiyum kanalları üzerinden hücre içine kalsiyum girişini artırmaktadır. Artan kalsiyum düzeyi, asetilkolinin sinaptik aralığa salınımını güçlendirerek nöromüsküler iletimin etkinliğini artırmaktadır. Amifampridin fosfat formu, kimyasal ve farmasötik açıdan daha stabil bir tuz olup, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmış olan ve daha önce Zenas adıyla pazarlanan Firdapse® adlı ilacın etkin maddesini oluşturmaktadır. Günümüzde amifampridin, erişkin hastalarda LEMS semptomatik tedavisinde birinci basamak ajan olarak kullanılmakta ve genellikle bölünmüş dozlar halinde oral tablet formunda uygulanmaktadır (*Firdapse (Previously Zenas)* | *European Medicines Agency (EMA)*, n.d.). Amifampridin, LEMS tedavisinde bağışıklık sistemi dışı mekanizmalar üzerinden etki gösteren temel semptomatik tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

Terapötik Sınıf: Potasyum Kanal Blokerleri

Etki Mekanizması: Voltaj bağımlı potasyum kanalı alt ailesi A üyesi 1 üzerinde bloke edici etki



Şekil 5. Amifampridin'in moleküler yapısı (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> adresinden 12.12.2025 tarihinde derlenmiştir)

Moleküler kenetlenme analizi sonuçları:

Amifampridin'in SMILES spesifikasyonu (dizesi):

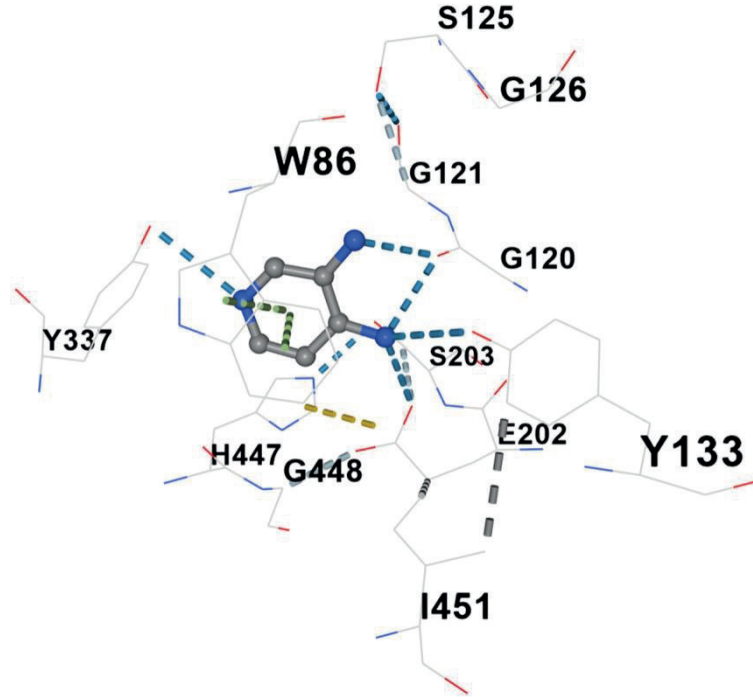
C1=CN=CC(=C1N)N

Yapı temelli kör kenetlenme analizi sonuçları Tablo 3'de özetlenmektedir.

Tablo 3. Amifampridin'in AChE enzimi üzerindeki yerleşimi için gerçekleştirilen yapı temelli kör kenetlenme analizi sonuçları.

CurPocket ID	Vina score	Cavity volume (Å ³)	Center (x, y, z)	Docking size (x, y, z)
C1	-5.1	851	33, 85, 26	21, 15, 24
C5	-4.1	296	32, 91, 10	15, 15, 15
C4	-4.0	365	9, 81, 34	15, 24, 24
C3	-3.9	402	28, 91, 53	15, 15, 15
C2	-3.8	673	31, 68, 13	21, 15, 15

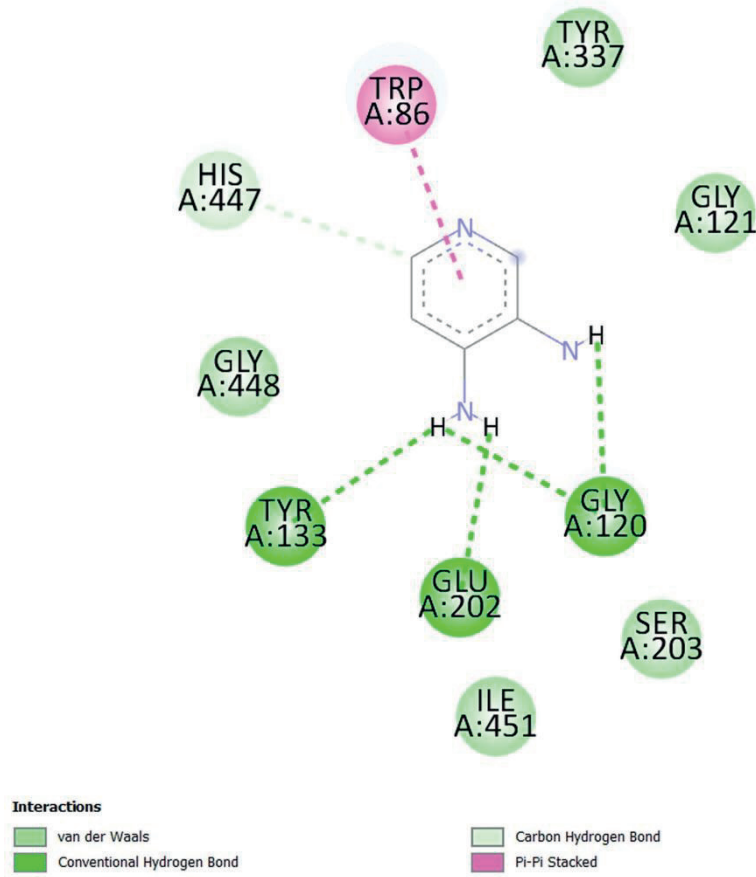
Moleküler kenetlenme analizi sonuçlarına göre amifampridin AChE aktif bölgesi ve etrafında lokalize durumdaki şu amino asitlerle etkileşim halindedir: GLN71 TYR72 VAL73 ASP74 TRP86 ASN87 PRO88 TYR119 GLY120 GLY121 GLY122 TYR124 SER125 GLY126 TYR133 GLU202 SER203 TRP286 LEU289 SER293 ILE294 PHE295 ARG296 PHE297 TYR337 PHE338 TYR341 HIS447 GLY448 TYR449 ILE451 (Şekil 6 ve 7)



Şekil 6. Amifampridin'in AChE dar kanalına yerleşimi.

Tanımlı zayıf bağ ve etkileşimler ise şunlardır:

GLY120	2 hidrojen bağı
TYR133	hidrojen bağı
GLU202	hidrojen bağı
TRP86	2 π - π yığılması
TYR337	hidrojen bağı



şekil 7. Amifampridin için tanımlı zayıf etkileşim ve bağlar.

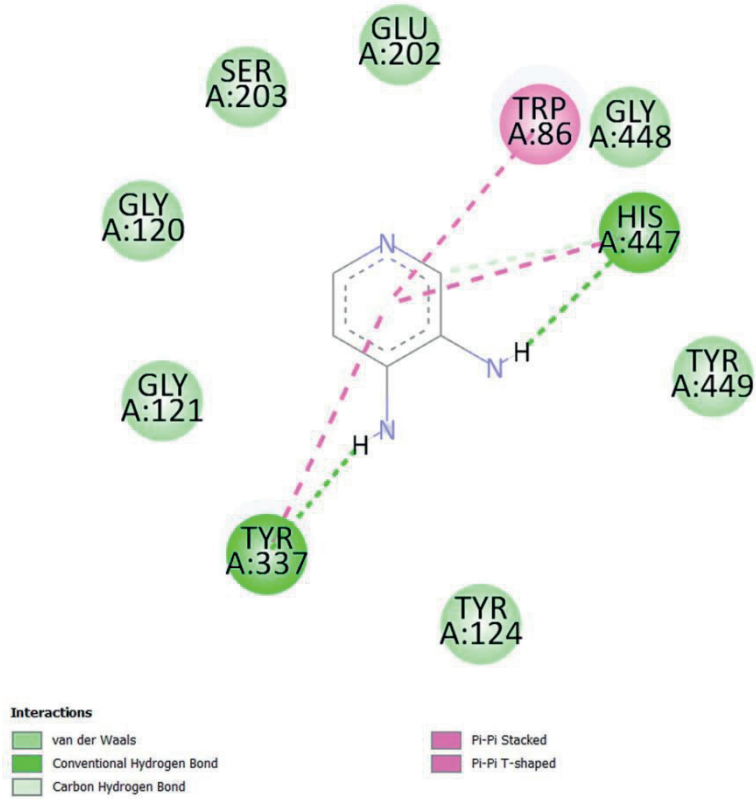
şablon-temelli moleküler kenetlenme analizinin sonucu:

En iyi bağlanma pozisyonu için hesaplanan docking skoru -3,8 olarak belirlenmiştir. Bu bağlanma moduyla ilişkili şablon yapı, Protein Data Bank'te 6O4X (pdb_00006o4x, <https://www.rcsb.org/structure/6O4X>) kodu ile kayıtlı kristal yapı olup, kenetlenme analizinde referans olarak kullanılmıştır. şablon ligand ile incelenen sorgu ligand arasındaki FP2 parmak izi benzerliği 0,61 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, iki ligand arasında orta düzeyde bir yapısal benzerliğe işaret etmekte olup, sorgu ligandın şablon ligandın bağlanma modunu kısmen taklit edebileceğini dūřündürmektedir; ancak tam bir yapısal örtüşmeye işaret etmemektedir.

Baęlanma cebi bölgesinde şablon protein ile hedef proteinin dizisel özdeşliği (pocket identity) 1,0 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, kenetlenme analizinde kullanılan şablon ile hedef proteinin bağlanma cebinin dizisel açıdan tamamen örtüştüğünü ve bağlanma bölgesine ilişkin yapısal yorumların güvenilirliğini artırdığını göstermektedir. Buna ek olarak, bağlanma cebi bölgesine ait C α atomları üzerinden hesaplanan kök ortalama kare sapması (pocket RMSD) 0,38 Å olarak belirlenmiştir. Bu dūřük RMSD değeri, şablon ve hedef proteinlerin bağlanma ceplerinin üç boyutlu uzaysal konformasyonlarının yüksek derecede benzer olduğunu ve elde edilen kenetlenme pozunun yapısal açıdan tutarlı bir bağlanma modeline dayandığını dūřündürmektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, orta düzeyde ligand benzerliği ile birlikte bağlanma cebine ait yüksek dizisel ve yapısal örtüşme, elde edilen docking sonucunun geometrik ve yapısal

açından anlamlı olduğunu desteklemekte; ancak bağlanma afinitesinin biyolojik ve klinik sonuçlarının netleştirilebilmesi için ileri hesaplamalı analizler ve deneysel doğrulama gerekliliğini de ortaya koymaktadır.



Şekil 8. Amifampridin için şablon-temelli moleküler kenetlenme analizinin sonucu.

Amifampridin için bu analiz sonucunda tanımlı etkileşimler: TRP86 GLY120 GLY121 TYR124 TYR133 GLU202 SER203 TYR337 HIS447 GLY448 TYR449 (Şekil 8).

Yapı-temelli kör moleküler kenetlenme analizleri, rivastigminin asetilkolinesteraz (AChE) enziminin katalitik aktif bölgesini de içeren ve literatürde *narrow gorge* olarak tanımlanan dar kanala yüksek afinite ile bağlandığını ortaya koymuştur. Rivastigmin için hesaplanan bağlanma enerjisinin -8,6 kJ/mol olması, bu bileşiğin AChE aktif bölgesine termodinamik açıdan güçlü ve kararlı bir etkileşim sergilediğine işaret etmektedir. Ligandın, katalitik üçlü çevresindeki TRP86, GLU202, SER203 ve HIS447 gibi kritik amino asitler ile etkileşime girmesi, rivastigminin inhibitör etkisinin doğrudan aktif bölgeyi hedefleyen bir mekanizma üzerinden gerçekleştiğini desteklemektedir. Özellikle TRP86 ve aromatik amino asitlerle kurulan hidrofobik temaslar ve π - π yığılma etkileşimleri, enzimin aniyonik alt bölgesiyle stabil kompleks oluşumuna katkı sağlamaktadır.

Rivastigminin bağlanma profilinde PHE338, TYR341, PHE297 ve TYR337 gibi aromatik yan zincirler ile yoğun hidrofobik etkileşimlerin gözlenmesi, enzimin dar kanal mimarisi içinde ligandın doğru yönelimle konumlandığını düşündürmektedir. Ayrıca SER125 ile kurulan hidrojen bağı ve zayıf hidrojen bağı etkileşimleri, bağlanmanın yalnızca hidrofobik değil, aynı zamanda yönlü polar etkileşimlerle de stabilize edildiğini göstermektedir. Bu bulgular, rivastigminin AChE üzerindeki güçlü ve seçici inhibitör etkisinin yapısal temelini açıklamakta ve klinik etkinliğiyle uyumlu bir moleküler etkileşim modeli sunmaktadır.

Amifampridin için gerçekleřtirilen yapı-temelli kenetlenme analizleri ise, bu bileřięin de en uygun baęlanma pozisyonunda AChE'in *narrow gorge* bölgesine yerleřtięini, ancak rivastigmine kıyasla daha dūřuk bir baęlanma enerjisi (-5,1 kJ/mol) sergiledięini ortaya koymuřtur. Amifampridin GLN71, TYR72, ASP74, TRP86, GLU202, SER203 ve HIS447 gibi aktif bölgeyle iliřkili amino asitlerle etkileřime girmesi, iki ligandın benzer topolojik bölgeleri hedefledięini göstermektedir. Bununla birlikte, baęlanma enerjisinin daha yüksek (daha az negatif) olması, amifampridin AChE için daha zayıf bir afiniteye sahip olduęunu dūřündürmektedir.

Amifampridin etkileşim profili incelendiğinde, GLY120 ile kurulan iki hidrojen bağı ile TYR133 ve GLU202 üzerinden gerçekleşen ek hidrojen bağlarının bağlanmanın temel stabilizasyon unsurlarını oluşturduğu görölmektedir. Buna ek olarak, TRP86 ile gözlenen çift π - π yığılım etkileşimi, ligandın aromatik sistemler aracılığıyla dar kanal içerisinde tutulmasına katkı sağlamaktadır. Ancak rivastigmine kıyasla hidrofobik temas sayısının sınırlı olması ve etkileşimlerin daha çok hidrojen bağlarına dayanması, amifampridin enzime bağlanmasının daha geçici ve daha dūřuk inhibitör potansiyel taşıdığını dūřündürmektedir.

Bu karşılaştırılmalı analiz, rivastigminin AChE için tasarlanmış klasik bir inhibitör olarak aktif bölgeyi yüksek afiniteyle hedeflediğini, buna karşın amifampridin esas farmakolojik hedefi farklı olmasına rağmen AChE aktif bölgesine bağlanabilen ikincil bir etkileşim profili sergilediğini göstermektedir. Amifampridin AChE ile etkileşimi, doğrudan güçlü bir inhibisyonun zıyade, asetilkolinesteraz inhibitörleriyle birlikte kullanımda terapötik etki artışı veya yan etki potansiyelinin moleküler temeline katkı sağlayabilecek bir mekanizma olarak değerlendirilebilir. Bu bulgular, klinik etkileşim raporlarının yapısal düzeyde desteklenmesine olanak tanımakta ve hesaplamalı yaklaşımların ilaç-enzim etkileşimlerinin öngörölmesindeki önemini ortaya koymaktadır.

3. Tartışma

Moleküler kenetlenme, hangi moleküllerin AChE ile fiziksel etkileşim potansiyeli taşıdığını ortaya koyar; klinik gözlem/raporlarla birleştirildiğinde etkileşim mekanizması hakkında türetici öngörüler sağlar. Risk C (monitor önerilen) ilaçlar, farmakodinamik etkileşim potansiyeli taşıdığından önce *in silico* taranarak hangilerin doğrudan enzime bağlanma eğilimi gösterdiğinin tespiti anlamlıdır. Moleküler kenetlenme, bir ilacın AChE'nin katalitik bölgesine, periferik aniyonik bölgeye (PAS) veya olası tümosterik ceplere bağlanıp bağlanmayacağını gösterir; bu da terapötik etkinlikte azalma, yan etki artışı veya inhibitor etkinliğinin değişmesi gibi mekanizmaları önermeye yardımcı olur.

Bir bileşiğin *in silico* bağlanması, o plazma veya doku konsantrasyonlarında gerçekten mevcut olacağı veya metabolitlerin aynı etkiye sahip olacağı anlamına gelmemektedir. Klinik etkiyi belirleyen çoğu zaman biyotransformasyon ürünleri ve serbest (unbound) fraksiyondur; bunların gözardı edilmesi yanlış sonuca götürebilmektedir. Ayrıca hangi yazılım ve protokol kullanıldığına bağlı olarak yanlış skorlar olabilmektedir. Farmakokinetik temelli etkileşimler (CYP indüksiyonu/inhibisyonu, transportörler) moleküler kenetlenme ile görülemez; klinik etki farmakokinetik ve farmakodinamik kombinasyondur.

Bu çalışmada elde edilen moleküler kenetlenme sonuçları, rivastigmin ve amifampridin AChE ile etkileşim potansiyellerinin niteliksel ve niceliksel açıdan farklı özellikler sergilediğini ortaya koymaktadır. Amifampridin için şablon-temelli kör kenetlenme ile hesaplanan docking skorunun (-3,8), rivastigmin için elde edilen değerden (-3,2) daha dūřuk

olması, bu bileşiğin AChE bağlanma cebinde enerjik açıdan daha elverişli bir yerleşim gösterebildiğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, docking skorları arasındaki farkın sınırlı olması, her iki molekülün de enzimle kurduğu etkileşimin benzer büyüklükte bağlanma enerjileri üzerinden şekillendiğini ve bu bulgunun tek başına inhibitör etkinlik açısından kesin bir üstünlük göstergesi olarak yorumlanmaması gerektiğini düşündürmektedir.

Ligand-ligand benzerliği açısından değerlendirildiğinde, amifampridin için hesaplanan FP2 benzerlik katsayısının (0,61), rivastigmin için belirlenen değerden (0,57) daha yüksek olması, amifampridin referans şablon liganda yapısal olarak görece daha yakın bir kimyasal parmak izi sergilediğini göstermektedir. Bununla birlikte her iki FP2 değerinin de orta düzeyde kalması, bu moleküllerin AChE ile etkileşimlerinin doğrudan klasik asetilkolinesteraz inhibitörlerine özgü bağlanma modlarının birebir taklidinden ziyade, kısmen örtüşen farmakoforik özellikler veya alternatif etkileşim motifleri üzerinden gerçekleşebileceğini düşündürmektedir.

Bağlanma cebinin korunmuşluğu açısından her iki ligand için elde edilen pocket identity ve pocket RMSD değerleri, kenetlenme sonuçlarının yapısal güvenilirliğini güçlü biçimde desteklemektedir. Amifampridin için pocket identity değerinin 1,0 ve pocket RMSD'nin 0,38 Å olması, rivastigmin için ise sırasıyla 0,93 ve 0,43 Å olarak hesaplanması, her iki analizde de yüksek derecede korunmuş ve üç boyutlu olarak büyük ölçüde örtüşen bir bağlanma cebinde etkileşim öngörüldüğünü göstermektedir. Bu durum, gözlenen farklılıkların protein yapısından ziyade ligandların kimyasal özelliklerinden kaynaklandığına işaret etmektedir.

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, amifampridin asetilkolinesteraz ile doğrudan fiziksel etkileşim kurabilme potansiyelinin, rivastigmin ile karşılaştırıldığında az da olsa daha belirgin olabileceği; ancak bu etkileşimin doğrudan inhibitörlükten ziyade enzimin fonksiyonel dinamiklerini veya inhibitör bağlanma kinetiğini modüle eden ikincil bir etki şeklinde ortaya çıkmasının daha olası olduğu söylenebilir. Şablon-temelli analizlerden elde edilmiş sonuçlar, klinik verilerde rapor edilen rivastigmin-amifampridin etkileşiminin yalnızca farmakodinamik sinerjiye değil, aynı zamanda enzim düzeyinde doğrudan veya dolaylı bir etkileşim bileşenine de sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu hipotezin doğrulanabilmesi için moleküler dinamik simülasyonları, bağlanma serbest enerjisi hesaplamaları ve hedefe yönelik enzim kinetik çalışmalarının gerekli olduğu açıktır.

Bu çalışmada elde edilen yapı-temelli moleküler kenetlenme sonuçları, rivastigminin AChE'nin dar kanal yapısı içerisinde TRP86, GLU202, SER203 ve HIS447 gibi katalitik ve fonksiyonel açıdan kritik amino asitlerle yoğun etkileşimler kurduğunu göstermektedir. Aromatik yan zincirler üzerinden gerçekleşen hidrofobik temaslar ve π - π yığılım etkileşimleri, inhibitörün aktif bölgeye güçlü biçimde tutunmasını sağlamakta ve bu bağlanmanın kinetik olarak yavaş ayrılan, fonksiyonel olarak etkin bir inhibisyon modeli sunduğunu düşündürmektedir. Bu moleküler özellikler, rivastigminin klinikte güçlü ve kalıcı kolinerjik etkiler oluşturabilmesini açıklayan temel yapısal unsurlar olarak değerlendirilebilir.

Amifampridin için yapı-temelli yaklaşımla elde edilen sonuçlar ise, bu ilacın birincil farmakolojik hedefi voltaj bağımlı potasyum kanalları olmasına rağmen, AChE aktif bölgesinin yer aldığı *narrow gorge* ile anlamlı bir bağlanma potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Her ne kadar rivastigmine kıyasla daha düşük bağlanma enerjisi sergilese de, TRP86 ile kurulan π - π yığılım etkileşimleri ve GLU202 ile oluşan hidrojen bağları, amifampridin AChE ile fonksiyonel açıdan göz ardı edilemeyecek bir etkileşim profili geliştirdiğini göstermektedir. Bu durum, amifampridin asetilkolinesteraz inhibitörleriyle birlikte kullanımında rapor edilen terapötik etki artışının veya yan etki potansiyelinin moleküler bir açıklaması olabilir.

Klinik açıdan değerlendirildiğinde, AChE üzerinde gúçlü inhibitör etkisi bulunan rivastigmin ile birlikte, enzime daha zayıf fakat aynı bağlanma bölgesini paylaşan bir bileşiğin kullanılması, kolinerjik sinyalizasyonun daha da artmasına neden olabilir. Amifampridinin presinaptik düzeyde asetilkolin salınımını artırıcı etkisi ile AChE aktivitesinin eş zamanlı olarak baskılanması, sinaptik asetilkolin düzeylerinin belirgin biçimde yükselmesine yol açabilir. Bu sinerjik etki, bazı klinik durumlarda terapötik avantaj sağlayabileceği gibi, özellikle doz ayarlamasının yapılmadığı olgularda kolinerjik yan etkilerin ortaya çıkma riskini de artırabilir.

Sonuç olarak, hesaplamalı moleküler kenetlenme analizleri, klinikte gözlenen ilaç-ilaç etkileşimlerinin yalnızca farmakolojik gözlemlerle değil, aynı zamanda atomik düzeyde tanımlanabilen bağlanma olaylarıyla da ilişkili olduğunu göstermektedir. Rivastigmin ve amifampridin örneğinde olduğu gibi, farklı primer hedeflere sahip ilaçların aynı enzimatik cep ile etkileşime girebilmesi, klinik etkileşimlerin öngörülmesi ve rasyonel tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından yapı-temelli yaklaşımların önemini ortaya koymaktadır.

4. Sonuç

AChE inhibitörleri ile birlikte kullanılan ilaçlar arasında gözlenen klinik etkileşimlerin önemli bir bölümü, bu bileşiklerin enzimle doğrudan veya dolaylı düzeyde kurdukları moleküler etkileşimlerden kaynaklanmaktadır. Rivastigmin gibi gúçlü AChE inhibitörlerinin, enzimin katalitik aktif bölgesini içeren *narrow gorge* bölgesine yüksek afiniteyle bağlanması, asetilkolinin sinaptik aralıkta parçalanmasını etkin biçimde baskılamaktadır. Bu durum, kolinerjik iletimin fizyolojik sınırların üzerine çıkmasına yol açarak, birlikte kullanılan ilaçların farmakodinamik etkilerini belirgin biçimde değiştirebilmektedir. Dolayısıyla, klinikte rapor edilen ilaç-ilaç etkileşimlerinin anlaşılabilmesi için, bu etkileşimlerin moleküler düzeyde nasıl şekillendiğinin ortaya konması kritik öneme sahiptir.

Amifampridinin temel etki mekanizması presinaptik asetilkolin salınımını artırmaya dayanmakla birlikte, literatürde bu ajanın asetilkolinesteraz inhibitörlerinin terapötik etkilerini güçlendirebileceği yönünde klinik gözlemler de rapor edilmiştir. Bu durum, kolinerjik nörotransmisyonun hem presinaptik hem de sinaptik düzeyde eş zamanlı olarak artırılmasına bağlı farmakodinamik bir sinerji ile açıklanmaktadır. Bununla birlikte, söz konusu etkileşimin yalnızca fonksiyonel düzeyde mi gerçekteşiği, yoksa asetilkolinesteraz enzimi ile doğrudan fiziksel bir etkileşim bileşeni içeryip içermediği netlik kazanmamıştır. Bu bağlamda, amifampridinin asetilkolinesteraz ile olası doğrudan etkileşiminin *in silico* yöntemlerle araştırılması, klinik etkileşim verilerinin altında yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına katkı sağlayabilecek rasyonel bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Bu çalışmada gerçekteştirilen moleküler kenetlenme analizleri, amifampridinin asetilkolinesterazın bağlanma cebinde yapısal olarak korunmuş bir ortamda konumlanabildiğini ve rivastigmin ile karşılaştırılabilir düzeyde bağlanma enerjileri sergileyebildiğini göstermektedir. Bu bulgu, amifampridinin klinik düzeyde bildirilen etkileşimlerinin yalnızca presinaptik asetilkolin salınımındaki artıştan değil, aynı zamanda enzim düzeyinde dolaylı veya ikincil bir modüasyon potansiyelinden de kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, hesaplamalı analiz sonuçları, amifampridin-asetilkolinesteraz inhibitörü etkileşiminin çok bileşenli bir mekanizma üzerinden şekillenebileceği yönündeki hipotezi destekler niteliktedir.

Kaynakça

- Birks, J. S., Chong, L. Y., & Grimley Evans, J. (2015). Rivastigmine for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001191.PUB4>
- Darreh-Shori, T., & Soininen, H. (2010). Effects of cholinesterase inhibitors on the activities and protein levels of cholinesterases in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease: a review of recent clinical studies. *Current Alzheimer Research*, 7(1), 67–73. <https://doi.org/10.2174/156720510790274455>
- Firdapse (previously Zenas) | European Medicines Agency (EMA)*. (n.d.). Retrieved December 13, 2025, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/firdapse>
- Goddard, T. D., Huang, C. C., Meng, E. C., Pettersen, E. F., Couch, G. S., Morris, J. H., & Ferrin, T. E. (2018). UCSF ChimeraX: Meeting modern challenges in visualization and analysis. *Protein Science: A Publication of the Protein Society*, 27(1), 14–25. <https://doi.org/10.1002/PRO.3235>
- Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS) - Diseases | Muscular Dystrophy Association*. (n.d.). Retrieved December 13, 2025, from <https://www.mda.org/disease/lambert-eaton-myasthenic-syndrome>
- Liu, L., Zhao, M., Yu, X., & Zang, W. (2018). Pharmacological Modulation of Vagal Nerve Activity in Cardiovascular Diseases. *Neuroscience Bulletin*, 35(1), 156. <https://doi.org/10.1007/S12264-018-0286-7>
- Liu, Y., Yang, X., Gan, J., Chen, S., Xiao, Z. X., & Cao, Y. (2022). CB-Dock2: improved protein–ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting. *Nucleic Acids Research*, 50(W1), W159–W164. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAC394>
- Oh, S. J. (2019). Amifampridine for the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Expert Review of Clinical Immunology*, 15(10), 991–1007. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1670061>
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605–1612. <https://doi.org/10.1002/JCC.20084>
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Meng, E. C., Couch, G. S., Croll, T. I., Morris, J. H., & Ferrin, T. E. (2021). UCSF ChimeraX: Structure visualization for researchers, educators, and developers. *Protein Science: A Publication of the Protein Society*, 30(1), 70–82. <https://doi.org/10.1002/PRO.3943>
- Polinsky, R. J. (1998). Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clinical Therapeutics*, 20(4), 634–647. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(98\)80127-6](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(98)80127-6)
- Search Results - UpToDate® Lexidrug™*. (n.d.). Retrieved December 13, 2025, from <https://online.lexi.com/lco/action/search?q=rivastigmin&t=name&acs=false&acq=rivastig>

- Titulaer, M. J., Lang, B., & Verschuuren, J. J. G. M. (2011). Lambert-Eaton myasthenic syndrome: From clinical characteristics to therapeutic strategies. *The Lancet Neurology*, 10(12), 1098–1107. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70245-9/ATTACHMENT/A6B2EAC0-EF21-4B34-AE6D-E16A130E5535/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70245-9/ATTACHMENT/A6B2EAC0-EF21-4B34-AE6D-E16A130E5535/MMC1.PDF)
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455. <https://doi.org/10.1002/JCC.21334>
- Walczak-Nowicka, Ł. J., & Herbet, M. (2021). Acetylcholinesterase Inhibitors in the Treatment of Neurodegenerative Diseases and the Role of Acetylcholinesterase in their Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17). <https://doi.org/10.3390/IJMS22179290>

BÖLÜM 4

HÜCRESEL TOKSİSİTE VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA: 4-METİLİMİDAZOL VE SODYUM SELENİT ETKİLEŞİMİ¹

Duygu GÜNBEYİ ERKOÇ², Dilek PANDIR³

¹ Bu kitap bölümü Duygu GÜNBEYİ ERKOÇ tarafından, Prof. Dr. Dilek PANDIR danışmanlığında hazırlanan “4-Metilimidazol (4-Met)’in Toksik Etkisi Üzerine Sodyum Selenit (Ss)’in Koruyucu Etkisinin Belirlenmesi” isimli yüksek lisans tez çalışmasından türetilmiştir.

² Yozgat Bozok Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü 0009-0003-7960-5597

³ Prof. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi 0000-0001-5954-0632

GİRİŞ

Nüfus artışı ve gıda endüstrisindeki teknolojik gelişmeler, gıdaların daha uzun süre muhafaza edilmesini ve yüksek hacimlerde üretimini zorunlu kılmıştır. Bu gereksinimler, gıda katkı maddelerinin günlük yaşamda yaygın şekilde kullanılmasına yol açmıştır. Günümüzde çalışma hayatının yoğunlaşması ve bireylerin zaman kısıtlılığı, hazır ve işlenmiş gıdaların tüketimini artırmış; bu durum beslenme alışkanlıklarında belirgin değişimlere neden olmuştur (Lalani vd., 2024).

Gıda katkı maddelerinin kullanımı tarihsel olarak oldukça eskiye dayanmaktadır. İnsanlık, gıdaların tat, koku ve görünüm özelliklerini iyileştirmek ve raf ömrünü uzatmak amacıyla çeşitli katkı maddelerinden yararlanmıştır. Tuzlama, kurutma, tutsüleme, sirke ve baharat kullanımı gibi yöntemler, gıdaların bozulmasını geciktiren ilk doğal katkı uygulamaları arasında yer almaktadır. Bu yöntemler sayesinde et, balık, süt ürünleri ve sebzeler belirli süreler boyunca güvenle muhafaza edilebilmiş; aynı zamanda gıdaların lezzet ve çeşitliliği artırılmıştır (Kraemer vd., 2022).

Teknolojik gelişmelerle paralel olarak büyüyen gıda sanayisi, firmalar arasındaki rekabeti artırmış ve ürünlerin görsel özelliklerini ön plana çıkarmıştır. Bir gıdanın tüketici tarafından tercih edilmesinde renk ve görünüm önemli belirleyiciler arasında yer almaktadır. Bu nedenle gıda üreticileri, ürünlerin doğal tadını değiştirmeksizin daha çekici bir görünüm kazandırmak amacıyla renklendirici maddelerden yararlanmaktadır. Gıdalarda kullanılan renklendiriciler, uluslararası sınıflandırmaya göre E100 ile E181 arasında kodlanmaktadır (Altuğ, 2006; Chiu vd., 2025).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1956 yılında 40 ülkeyi kapsayan bir liste yayımlayarak 50 doğal ve 114 sentetik renk maddesinin gıdalarda kullanımına izin vermiştir. Ancak zamanla gıda boyalarının yaygın kullanımına bağlı olarak çeşitli sağlık sorunlarının ortaya çıktığı bildirilmiş ve bu maddelerin potansiyel yan etkileri dikkat çekmiştir. Özellikle çocuklarda bulantı, kusma, deri döküntüleri, ürtiker, hiperaktivite ve hipertansiyon gibi olumsuz etkilerle ilişkilendirilen bazı gıda boyalarının, yapılan bilimsel çalışmalar doğrultusunda WHO tarafından kullanımına getirilen kısıtlamalar artırılmış ve bir kısmı yasaklanmıştır (Çelik, 2014).

Gıda sektöründe kullanılan renklendiriciler, çoğu zaman bilinçsiz veya kontrolsüz şekilde tüketilen katkı maddeleri arasında yer almaktadır. Renklendiricilerin en yaygın olarak kullanıldığı ürünler arasında margarin, şekerleme, pasta ve kremler, dondurma, meyveli yoğurtlar, unlu mamuller, alkolsüz içecekler ve sakız bulunmaktadır. Özellikle içecek endüstrisinde renk maddelerinin kullanımı oldukça yaygındır. Gazlı içeceklerde aroma stabilitesinin sağlanması amacıyla askorbik asit kullanımı zorunlu olmakta; bu durum ise renklendirici maddelerin kullanımını kaçınılmaz hale getirmektedir. Meyve aromalı içecekler, kola ve kök birası gibi ürünlerde yaygın olarak karamel renklendiriciler tercih edilmektedir (Luzardo-Ocampo vd., 2021).

Gıda sanayisinde kullanılan renklendiriciler sentetik, bitkisel ve hayvansal kaynaklı olabilmektedir. Bu çalışma kapsamında test maddesi olarak kullanılan 4-Metilimidazol (4-MET), doğal renklendiriciler arasında yer alan karamel grubuna dâhil bir bileşiktir (Akbari vd., 2023).

Karamel, gıda endüstrisinde en eski ve en yaygın kullanılan renklendiricilerden biridir. Karamelizasyon süreci sırasında çok sayıda kimyasal bileşik oluşmakta olup, bunların bir kısmı “karamel işaretleyicileri” olarak tanımlanmaktadır. Bu bileşikler arasında, özellikle Tip III ve Tip IV karamellerde bulunan ve düşük molekül ağırlığına sahip olan 4(5)-Metilimidazol (4-MET) dikkat çekmektedir (Liang vd., 2019).

Gıda boyalarının yaygın kullanımı ve potansiyel sağlık riskleri, araştırmacıların bu alana olan ilgisini artırmıştır. Yapılan çalışmalarda, özellikle sentetik gıda boyalarının alerjik ve kanserojen etkiler gösterebileceği bildirilmiş; bu bulgular doğrultusunda birçok renklendiricinin kullanımına kısıtlamalar getirilmiş veya tamamen yasaklanmıştır (Çelik, 2014).

GENEL BİLGİLER

4-Metilimidazol (4-MET)

Karamel renklendiricilerle ilgili ilk kapsamlı bilimsel değerlendirme 1992 yılında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda karamel, üretiminde kullanılan maddeler ve uygulanan proses koşullarına bağlı olarak dört farklı tipe ayrılmıştır. Karbonhidratların asit veya alkali ortamda ısıtılmasıyla Tip I (E150a) karamel elde edilirken; sülfite içeren bileşikler ile ısıtılması sonucunda Tip II (E150b) karamel oluşmaktadır. Amonyak veya amonyum bileşikler varlığında gerçekleştirilen ısı işlemleri ise Tip III (E150c) karamel oluşumuna neden olmaktadır. Hem sülfite hem de amonyak içeren bileşiklerle gerçekleştirilen ısı işlemleri sonucunda ise Tip IV (E150d) karamel meydana gelmektedir (Hong vd., 2020).

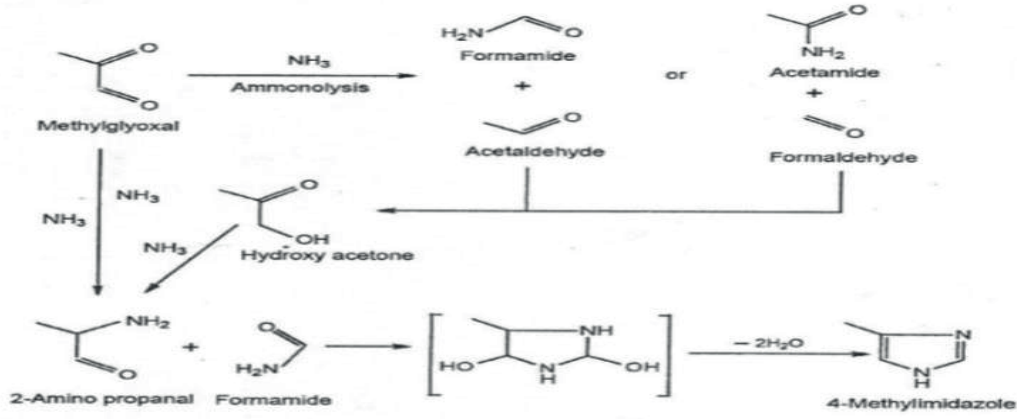
Karamel tipleri, kullanım alanlarına göre farklılık göstermektedir. Tip I (E150a) ve Tip II (E150b) karameller genellikle alkol üretiminde tercih edilirken; Tip III (E150c) karameller şekerleme ve benzeri gıda ürünlerinde kullanılmaktadır. Tip IV (E150d) karamel ise özellikle gazlı ve alkolsüz içeceklerde yaygın olarak kullanılan renklendirici türüdür. Karamel tipleri ve yaygın olarak kullanıldıkları gıda ürünleri Tablo 1’de özetlenmiştir (Li vd., 2021).

Tablo 1. Karamel tipleri ve yaygın olarak kullanıldığı gıda türleri

TİP	ADI/İŞLEM	E KODU	UYGULANDIĞI GIDALAR
1	SADE	E150a	VİSKİ, LİKÖR, LİMONATA, SOS, TAVUK HARCİ
2	KOSTİK-SÜLFİT	E150b	ŞARAP, ROM, LİKÖR, BRENDİ, KEK KARIŞIMI, ÇEREZ GIDA
3	AMONYAK	E150c	BİRA,TAHİL, ET SOSU, DİP SOS, HAZIR ÇORBA, FIRIN ÜRÜNÜ
4	SÜLFİT-AMONYAK	E150d	KOLA, BİRA (ALKOLSÜZ), BAHARAT KARIŞIMI, FIRIN ÜRÜNÜ, PROTEİN HİDROLİZATI, SOS, ÇORBA, TATLANDIRICI, ÇİKOLATA ŞURUBU

Karamel, özellikle içecek endüstrisinde ürünlerin raf ömrünü uzatması ve lezzet değişimlerini geciktirmesi nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir renklendiricidir. Ayrıca suda çözünmeyen materyallerin sulu ortamlarda homojen şekilde dağılmasını kolaylaştırarak emülsifiye edici özellik göstermektedir. Karamel üretimi; karbonhidratça zengin hammaddelerin, asitler, alkaliler, sülfidler ve bazı amonyum tuzları gibi çeşitli reaktiflerin varlığında ısı işleme tabi tutulmasıyla gerçekleştirilmektedir (Rachtanapun vd., 2025).

Karamelizasyon süreci sırasında çok sayıda kimyasal bileşik oluşmakta olup, bu bileşiklerin bir kısmı “karamel işaretleyicileri” olarak tanımlanmaktadır. Bu işaretleyiciler arasında, özellikle Tip III ve Tip IV karamellerde bulunan, düşük molekül ağırlığına sahip 4-Metilimidazol (4-MET) dikkat çekmektedir (Mateo-Fernández vd., 2025).



Şekil 1. 4-MET oluşum mekanizması

4-Metilimidazol (4-MET) saf bir bileşik olmayıp, oluşumu belirli kimyasal ve fiziksel koşulların varlığına bağlıdır. Moon ve Shibamoto (2011), 4-MET’in metilglioksalden oluşum mekanizmasını farklı sıcaklık aralıkları (70–120 °C) ve değişen ısıtma süreleri (3–12 saat) kullanarak incelemiştir. Araştırmacılar, imidazol halkasının oluşabilmesi için bir –C–C– iskeleti, bir amin grubu ve karbon atomuna bağlı bir karbonil (=O) grubu bulunmasının gerekli olduğunu ortaya koymuşlardır. Metilglioksal ise glikozun degradasyonu sonucunda oluşan reaktif bir ara üründür. Metilglioksalın amonyum iyonları ile reaksiyonu, imidazol halkası oluşumunun öncülü olan formamid oluşumuna yol açmaktadır. Devam eden reaksiyon basamaklarında metilglioksal ve amonyumun etkileşimiyle formamid meydana gelmekte, ardından 2-aminopropanal ara ürünü üzerinden 4-Metilimidazol (4-MET) oluşmaktadır (Moon & Shibamoto, 2011; Arslan vd., 2024).

Karamelde renk ve aroma oluşumundan sorumlu temel kimyasal süreç Maillard reaksiyonudur. Maillard reaksiyonu, bir gıda maddesinin uzun süreli veya yüksek sıcaklıklarda ısıtılması sırasında indirgen şekerler ile aminoasitler arasında gerçekleşen ve kahverengileşme ile sonuçlanan kompleks reaksiyonlar dizisi olarak tanımlanmaktadır. Bu reaksiyon adını, 1912 yılında süreci tanımlayan Fransız bilim insanı Louis Camille Maillard’dan almıştır. Maillard reaksiyonuna göre, gıdalarda ve içeceklerde bulunan şekerler ve aminoasitler, imidazol türevlerinin oluşumu için uygun öncü maddelerdir. Şekerler, Strecker degradasyonu yoluyla alkil karboniller, amonyaklı aminoasitler, alkil dikarboniller ve alkil ketonlara indirgenmekte; bu ara ürünler ile aminoasitler arasındaki reaksiyonlar sonucunda 4-Metilimidazol (4-MET) içeren imidazol bileşikleri meydana gelmektedir (Moon & Shibamoto, 2011).

Gıdalarda 4-Metilimidazol (4-MET) düzeylerinin belirlenmesinde gaz kromatografisi, kâğıt kromatografisi, ince tabaka kromatografisi, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve HPLC-MS gibi çeşitli analitik yöntemler kullanılmaktadır (Hengel & Shibamoto, 2013).

Karamel ve karamel türevlerinin bira, gazlı içecekler, et ürünleri, turşular, soslar, kekler, bisküviler, tatlılar ve şekerlemeler gibi çok sayıda gıdada yaygın olarak kullanılması, bu bileşiklerin potansiyel olumsuz etkilerinin daha ayrıntılı şekilde araştırılmasına neden olmuştur. Bu bağlamda, günlük yaşamda sıkça tüketilen gıdaların içeriğinde bulunan 4-Metilimidazol (4-MET)'in biyolojik ve toksikolojik etkileri üzerine çok sayıda bilimsel çalışma gerçekleştirilmiştir.

Sodyum Selenit (SS)

Sodyum selenit (SS), canlı organizmalar için gerekli olan ve belirgin antioksidan özellikler gösteren bir iz elementtir. Selenyum ilk kez 1817 yılında, modern kimyanın kurucularından biri olarak kabul edilen İsveçli kimyager Jöns Jacob Berzelius tarafından sülfürik asit üretimi sırasında sülfür dioksidin oksidasyonu sonucu oluşan kalıntılar incelenirken keşfedilmiştir. Doğada selenyum; camsı kolloidal formlar, kırmızı kristaller ve hekzagonal kristal yapılar halinde bulunabilmektedir (Akdoğan, 2024; Kamboj vd., 2025).

Selenyum, birçok enzimin yapısında kofaktör olarak görev yapmakta olup, insan vücudundaki toplam miktarı yaklaşık 10–20 mg arasında değişmektedir. Diyetle başlıca deniz ürünleri, yumurta ve karaciğer gibi besinlerden alınmaktadır. İnsan vücudunda selenyumun önemli bir kısmı kas dokusunda depolanmakta; bunun yanı sıra eritrositler, trombositler ve bağışıklık sistemi hücrelerinde de yüksek oranlarda bulunmaktadır (Genchi vd., 2023).

Selenyum, organizmayı oksidatif hasara karşı koruyan çok sayıda metabolik süreçte rol oynamaktadır. Hem yapısal bir bileşen hem de kofaktör olarak inflamatuvar, immünregülatuvar ve endokrin fonksiyonların düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. Özellikle glutatyon peroksidaz (GPx) enziminin temel bileşenlerinden biri olup, hücre sitoplazmasında güçlü bir antioksidan savunma sistemi olarak görev yapmaktadır ve aynı zamanda selenyum için önemli bir depo niteliğindedir. GPx enzimi, sodyum selenit aracılığıyla glutatyonun oksidasyonunu katalizleyerek potansiyel olarak zararlı olan hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroperoksitleri, su ve alkol gibi daha az zararlı bileşiklere dönüştürmektedir (Chafik vd., 2019; Pej vd., 2023).

Oksidatif Stres

Hücrel metabolizma sırasında ortaya çıkan yüksek reaktiviteye sahip moleküller serbest radikaller olarak adlandırılmaktadır. Bu moleküller oksijen kaynaklı olduklarında reaktif oksijen türleri (ROT/ROS) olarak tanımlanır. Organizmadaki antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalması durumunda süperoksit anyon radikali, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin düzeylerinde artış meydana gelmekte; bu toksik metabolik ürünlerin yeterince detoksifiye edilememesi sonucu hücrel redoks dengesi bozulmaktadır. Bu durum oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır (Azzi, 2022).

Artan reaktif oksijen türleri, hücre içi protein ve lipidlerin çift bağ içeren yapıları ile DNA bazlarının çift bağlarına saldırarak yapısal hasara neden olmaktadır. Bu etkileşimler sonucunda hidrojen atomunun kopmasıyla zincirleme oksidasyon reaksiyonları başlamakta ve lipidler, proteinler ve nükleik asitler gibi temel makromoleküller oksidatif hasara uğramaktadır. Oksidatif hasarın ilerlemesi hücrel fonksiyonların bozulmasına yol açmakta; DNA'da zincir kırıkları, DNA–protein çapraz bağlanmaları, abazik bölgeler ile şeker ve baz modifikasyonları gibi genetik anormallikler oluşabilmekte veya hücre ölümü meydana gelebilmektedir (Rezataba vd., 2019; Acevedo-León vd., 2022).

Oksidatif hasarın varlığı, serbest radikallerin makromoleküller üzerindeki etkilerinin biyokimyasal göstergeleri olan protein karbonil (PCO), malondialdehit (MDA) ve 8-hidroksiguanin (8-OHG) gibi oksidasyon ürünlerinin doku ve vücut sıvılarında ölçülmesiyle

belirlenmektedir. Bu biyobelirteçler, oksidatif stresin derecesini değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır (Bayrak, 2019).

Reaktif oksijen türleri, normal hücrel metabolizma süreçleri sırasında mitokondri başta olmak üzere çeşitli hücrel organellerde oluşabildiği gibi; yüksek oksijen basıncı, inflamasyon, yaşlanma, iskemi–reperfüzyon, iyonizan radyasyon ve kimyasal ajanlara maruziyet gibi durumlarda da aşırı miktarlarda üretilmektedir (Eygi vd., 2024). Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve çeşitli inflamatuvar bozuklukların patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (Bayezit & Kart, 2021).

Malondialdehit (MDA)

Serbest oksijen türlerinin dokularda oluşturduğu hasarın ve lipit peroksidasyonu şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan en önemli biyokimyasal göstergelerden biri malondialdehit (MDA) düzeyidir. MDA, lipit peroksidasyonu sürecinin son ürünlerinden biri olup, oksidatif stresin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Kan plazmasında kolaylıkla tespit edilebilmesi nedeniyle oksidatif stres çalışmalarında yaygın olarak kullanılmakta; suda çözünabilir özelliği sayesinde idrarda da ölçülebilmektedir (Recknagel vd., 2020).

Lipit peroksidasyonu sonucunda oluşan MDA, hücre membranlarının yapısal bütünlüğünü bozarak membran bileşenlerinin parçalanmasına yol açmaktadır. Bu durum, iyon transportunun düzenlenmesi ve hücre yüzeyinde yer alan özgül yapıların organizasyonu gibi hücre membranına ait temel fonksiyonların olumsuz yönde etkilenmesine neden olmaktadır. Ayrıca MDA'nın proteinler ve nükleik asitlerle etkileşime girebilmesi, bu bileşiğin genotoksik, mutajenik ve karsinojenik özellikler gösterebileceğini ortaya koymaktadır (Mas-Bargues vd., 2021).

Antioksidanlar

Vücutta reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellemekle, oksidasyon sonucu oluşan aktif oksijenleri tutmakla veya bu maddelerin ortaya çıkardığı hasarları önleyemekle görevli detoksifikasyonu sağlayan savunma sistemlerine “antioksidanlar” veya “antioksidan savunma sistemleri” olarak isim verilir. Antioksidanlar, radikallerle oldukça hızlı bir şekilde reaksiyona girerek otooksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini önleyen maddelerdir (Dumanović vd., 2021).

Antioksidanlar, endojen ve eksojen olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılabilir. Endojen ve eksojen antioksidanlar, serbest radikallerden vücudu korur. Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olarak iki alt grupta toplanabilirler. Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GPx) ve Glutasyon redüktaz (GR) enzimatik savunma hattını oluşturan enzimsel antioksidanlardır (Aslankoç vd., 2019; Bülbül vd., 2021).

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (SOD), oksijenli solunum yapan canlılarda ilk kez 1968 yılında tanımlanmış olup, hücrelerde bulunan en güçlü ve en erken etkili endojen antioksidan enzimlerden biridir. Reaktif oksijen türlerine (ROT) karşı geliştirilen birinci basamak savunma sisteminin temel bileşenlerinden biri olarak görev yapmaktadır. SOD enzimi, toksik etkileri bilinen süperoksit anyon radikalının (O_2^-), daha az reaktif olan hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizlemektedir. Oluşan hidrojen peroksit, daha sonra glutasyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) enzimleri aracılığıyla etkisiz hâle getirilmektedir. Bu mekanizma sayesinde SOD, özellikle hücre bölünmesi sırasında oluşan

süperoksit düzeylerinin kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır (Campos-Shimada vd., 2020).

İnsanlarda başlıca iki farklı SOD izoenzimi tanımlanmıştır. Bunlardan biri sitozolde bulunan, bakır (Cu) ve çinko (Zn) içeren dimerik yapıdaki Cu/Zn-SOD; diğeri ise mitokondride yer alan ve mangan (Mn) içeren tetramerik yapıdaki Mn-SOD'dur. Hücrelerde en yaygın bulunan izoenzim, sitozolik Cu/Zn-SOD'dur. SOD enziminin temel fizyolojik fonksiyonu, oksijen metabolizması sonucu ortaya çıkan süperoksit radikallerinin zararlı etkilerine karşı hücreleri korumaktır. Bu koruyucu etki sayesinde lipid peroksidasyonu inhibe edilmekte ve hücresel membran bütünlüğü korunmaktadır. Özellikle oksijen tüketiminin yüksek olduğu dokularda SOD aktivitesinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Metabolik süreçler sırasında süperoksit üretimi artmasına rağmen, SOD'un yüksek etkinliği sayesinde hücre içi süperoksit düzeyi düşük seviyelerde tutulmaktadır (Rosa vd., 2021).

Süperoksit anyonu, SOD enziminin aktif bölgesinde yer alan Cu^{2+} iyonu ve bir arginin rezidüsünün guanidino grubu ile etkileşime girerek bağlanmaktadır. Bu etkileşim sonucunda süperoksitten bir elektron Cu^{2+} iyonuna transfer edilmekte ve Cu^+ ile moleküler oksijen oluşmaktadır. Ardından ikinci bir süperoksit anyonu, Cu^+ iyonundan bir elektron ve ortamdan iki proton alarak hidrojen peroksit meydana getirirken, enzim tekrar Cu^{2+} formuna dönmektedir. Böylece katalitik döngü tamamlanmaktadır. Süperoksit dismutaz, bağışıklık sistemi fonksiyonları açısından da önemli bir enzimdir. Özellikle granülositlerin fagosite ettikleri bakterilerin hücre içinde etkisiz hâle getirilmesinde rol oynamaktadır. Bu nedenle lenfositlerde bulunan SOD düzeylerinin, granülositlere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Saxena vd., 2021).

Yüksek katalitik aktivitesi sayesinde SOD, hücrelerde süperoksit birikimini etkin şekilde önlemektedir. Ancak çeşitli patolojik durumlarda süperoksit üretiminin aşırı artması, süperoksitin kendi özgün reaksiyonlarını gerçekleştirmesine neden olabilmektedir. Bu durumda süperoksit, metal iyonlarını indirgemekte; bu iyonların bağlı oldukları proteinlerden salınmasına yol açmakta, kofaktörlerin oksidasyon durumlarını bozmakta ve metal iyonlarının katılımıyla gerçekleşen hidroksil radikali oluşum reaksiyonlarını hızlandırmaktadır (Ściskalska vd., 2020).

Hücresel homeostazın korunması açısından vazgeçilmez bir antioksidan enzim olan SOD, hücreleri yaşlanma sürecini hızlandıran ve hücre ölümünü tetikleyen serbest radikaller ile aşırı reaktif oksijen türlerine karşı korumaktadır. Yaşlanmayla birlikte SOD düzeylerinin azalması, serbest radikal oluşumunun artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle SOD takviyesinin bağışıklık sistemini destekleyerek hastalık riskini azalttığı ve yaşlanma sürecini yavaşlatabileceği ileri sürülmektedir (Xu vd., 2019).

Katalaz (CAT)

Katalaz (CAT), çoğu hücre tipinde farklı konsantrasyonlarda bulunan ve yapısında dört adet hem grubu içeren bir hemoproteindir. Enzimin her bir alt biriminde bir molekül NADPH bulunması, katalazın yapısal kararlılığını ve fonksiyonel bütünlüğünü sağlamaktadır. Yaklaşık 248.000 Dalton molekül ağırlığına sahip olan katalaz, sitokrom sistemi içeren tüm oksijenli solunum yapan hücrelerde bulunan önemli bir antioksidan enzimdir.

Katalaz enzimi esas olarak peroksizomlarda lokalize olmakla birlikte, sitozol ve endoplazmik retikulumda da belirli oranlarda bulunmaktadır. Özellikle çizgili kaslar, miyokard, eritrositler, karaciğer ve böbrek dokularında katalaz aktivitesinin yüksek olduğu bildirilmektedir. Enzimin temel görevi, hücre içerisinde potansiyel olarak toksik etkilere sahip olan hidrojen peroksiti (H_2O_2), moleküler oksijen (O_2) ve su (H_2O)'ya dönüştürerek detoksifiye etmektir. Ayrıca

katalaz, bir molekül hidrojen peroksiti elektron verici substrat, diğerini ise oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanabilme yeteneğine sahiptir (Nandi vd., 2019).

Katalaz enzimi, büyük molekül ağırlığına sahip lipid hidroperoksitleri üzerinde etkili olmamakla birlikte; indirgeme aktivitesini hidrojen peroksit ile metil ve etil hidroperoksitler gibi küçük moleküller üzerinde göstermektedir (Kaushal vd., 2018).

CAT geninde meydana gelen mutasyonlar, katalaz enziminin sentezine ilişkin genetik talimatların bozulmasına yol açmakta; bu durum enzimin üretiminin azalmasına ve hücrel katalaz düzeylerinin düşmesine neden olmaktadır. Sonuç olarak hücrelerde hidrojen peroksit birikimi meydana gelmekte ve bu birikim çeşitli doku ve hücrel hasarları tetikleyebilmektedir. Uzun vadede artan oksidatif yük, oksidatif DNA hasarına ve buna bağlı olarak kanser duyarlılığı riskinin artmasına yol açabilmektedir (Aslankoç vd., 2019) .

Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Hücrelerde meydana gelen hidroperoksitlerin uzaklaştırılmasında görevli olan Glutasyon Peroksidaz (GPx), birbirine benzer dört subünitten meydana gelen tetramerik bir enzimdir. Molekül ağırlığı 85000 Dalton'dur. İlk kez memeli eritrositlerinde Mills tarafından 1957 yılında saptanmıştır. GPx'in her subüniti bir selenyum atomu içermesinden dolayı hücreleri çeşitli hasarlara karşı koruyan bir selenoenzim olduğu düşünülmektedir (Terzi vd., 2022).

Lipitleri peroksidasyondan koruyan bu enzim redükte glutasyonu yükseltir ve H_2O_2 'i de suya dönüştürür. GPx böylelikle hemoglobini ve membran lipitlerini oksidan strese karşı korur. Glutasyonun belirli bir seviyede tutulması ile GSH-Px'in aktivitesinin devam etmesi sağlanır. NADPH'e bağımlı glutasyon redüktazın katalizlediği bir reaksiyonla, Glutasyon disülfid (GSSG), tekrar iki molekül GSH'a dönüşür. H_2O_2 molekülüne etki eden katalazdan farklı olarak GSH-Px, türlü reaksiyonlarda hızlı oluşan tek molekül H_2O_2 'in ortadan kaybolmasını sağlar (Zeybekoğlu vd., 2012).

En etkili akciğerlerde olduğu düşünülen GSH-Px'in, enzim aktivitesinin %60-75'i ökaryot hücrelerin stoplazmasında bulunurken %25-40'ı ise mitokondridedir. Karaciğer ve eritrositler ise enzim aktivitesinin en yüksek olduğu dokulardır (Fırat, 1997).

MATERYAL VE YÖNTEM

İnsan Kanı

Bu çalışma, Yozgat Kızılay Kan Merkezi'nden temin edilen bağış kanlarının kullanımı için alınan etik kurul onayı doğrultusunda gerçekleştirilmiştir (Etik Kurul Onay No: 18, Karar No: 2017-KAEK-189_2019.09.25_10). Çalışmada, 4-Metilimidazol (4-MET)'in insan kan hücreleri üzerindeki toksik etkileri ile bu etkilere karşı sodyum selenitin koruyucu rolü araştırılmıştır.

Bu amaçla, altı sağlıklı gönüllüden steril, vakumlu ve heparinli tüplere her biri 10 mL olacak şekilde kan örnekleri alınmıştır. Elde edilen örneklerde sitotoksik ve genotoksik etkiler, floresan mikroskobu ve spektrofotometrik yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir.

Kimyasallar ve Deney Grupları

Bu çalışmada, insan kanı örneklerine artan dozlarda 4-Metilimidazol (4-MET) ve sodyum selenit (SS) uygulanmıştır. Deneysel uygulamalarda kullanılan 4-Metilimidazol (4-MET) ve sodyum selenit (SS) Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, ABD) firmasından temin edilmiştir. Çalışmada kullanılan diğer tüm kimyasal maddeler ise Merck (Darmstadt, Almanya) firmasından satın alınmıştır.

Deneyisel uygulamalar kapsamında kan örnekleri kontrol ve uygulama grupları olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Çalışmada, 1 kontrol grubu ve 7 uygulama grubu olmak üzere toplam 8 deney grubu oluşturulmuştur. Deney grupları aşağıda belirtilmiştir:

- **Grup 1:** Kontrol grubu
- **Grup 2:** 1 µM Sodyum selenit (SS) uygulanan grup
- **Grup 3:** 1 µM 4-Metilimidazol (4-MET) uygulanan grup
- **Grup 4:** 1 µM SS + 1 µM 4-MET uygulanan grup
- **Grup 5:** 10 µM 4-Metilimidazol (4-MET) uygulanan grup
- **Grup 6:** 1 µM SS + 10 µM 4-MET uygulanan grup
- **Grup 7:** 100 µM 4-Metilimidazol (4-MET) uygulanan grup
- **Grup 8:** 1 µM SS + 100 µM 4-MET uygulanan grup

Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesi, Marklund ve Marklund tarafından geliştirilen yöntem esas alınarak belirlenmiştir. Enzim aktivitesinin ölçümü için öncelikle kan örneklerinden elde edilen süpernatantlar, 4 °C’de, 1000 rpm hızda 10 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Santrifüj işlemi sonrasında elde edilen farklı hacimlerdeki süpernatantlar, Tris–EDTA tamponu içeren küvetlere aktarılmıştır.

Daha sonra reaksiyon ortamına enzim kaynağı ilave edilmiş ve reaksiyon pirogalol eklenmesiyle başlatılmıştır. Pirogalolün oto-oksidasyon hızındaki değişim, 440 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Elde edilen absorbans değerleri kullanılarak yapılan hesaplamalar sonucunda, kan hücreleri için SOD enzim aktivitesi U/mg Hb cinsinden ifade edilmiştir (Marklund & Marklund, 1974).

Katalaz (CAT) Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

Katalaz (CAT), hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi reaktif oksijen türlerini su ve moleküler oksijene dönüştüren temel bir antioksidan enzimdir ve hücrel oksidatif stresin değerlendirilmesinde kritik bir biyobelirteç olarak kabul edilir. CAT enzim aktivitesinin belirlenmesi literatürde çeşitli analitik yaklaşımlarla gerçekleştirilmiştir; en yaygın yöntemlerden biri, H₂O₂’nin UV spektrofotometrik ölçümüne dayanarak substrat tükenim hızındaki azalmayı izlemektir, burada absorbans değişimi enzimin aktivitesinin göstergesidir. Bu yaklaşım, yüksek duyarlılık ve tekrarlanabilirlik sağlar ve farklı biyolojik örneklerde geniş çapta kullanılmaktadır (Hadwan vd., 2024b).

Ayrıca yakın tarihli bir çalışma, CAT aktivitesinin ölçümünde *CUPRAC-CAT* metodunu tanımlamış; bu yöntemde katalaza özgü reaktif ile inkübasyon sonrası renkli Cu(I)-neokuproin kompleksinin spektrofotometrik tayini yapılmakta ve sonuçlar klasik yöntemlerle yüksek korelasyon göstermektedir. Literatürde ayrıca H₂O₂ ayrışmasının oluşturduğu O₂ gazının hacimsel ya da köpük yüksekliği olarak değerlendirilmesine dayalı alternatif nicel ve

nitel yaklaşım protokolleri de tarif edilmiştir, bu da katalaz aktivitesinin farklı örnek tiplerinde hızlı değerlendirilmesine olanak tanır (Iwase vd., 2013; Hadwan vd., 2024a)

Glutasyon Peroksidaz (GPx) Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

Glutasyon peroksidaz (GPx) enzim aktivitesi, Paglia ve Valentine tarafından tanımlanan yöntem esas alınarak belirlenmiştir. GPx aktivitesinin ölçümü için öncelikle süpernatantlar 4 °C’de, 16.000 rpm hızda 20 dakika süreyle santrifüj edilmiştir.

Bu yöntem, glutasyon redüktaz (GR) enzimi aracılığıyla nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın indirgenmiş formu (NADPH)’nin, nikotinamid adenin dinükleotid fosfata (NADP⁺) oksidasyonu sırasında meydana gelen absorbans değişiminin spektrofotometrik olarak izlenmesi esasına dayanmaktadır. NADPH’ın NADP⁺’a oksidasyonu sırasında 340 nm dalga boyunda absorbans değerinde azalma meydana gelmektedir. GPx enzim aktivitesi, bu absorbans azalması temel alınarak indirekt olarak hesaplanmıştır.

Reaksiyonu başlatmak amacıyla hazırlanan reaksiyon karışımına hidrojen peroksit (H₂O₂) ilave edilmiş ve oluşan absorbans değişimleri 3 dakika boyunca 340 nm dalga boyunda kaydedilmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda yapılan hesaplamalar sonucunda, kan hücreleri için GPx enzim aktivitesi U/mg Hb cinsinden ifade edilmiştir (Paglia & Valentine, 1967).

Malondialdehit (MDA) Miktarının Belirlenmesi

Kan dokusundaki malondialdehit (MDA) miktarı, Ohkawa ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntem esas alınarak belirlenmiştir. Lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA düzeylerinin ölçümü amacıyla, süpernatantlar 4000 rpm hızda 10 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Santrifüj işlemi sonrasında elde edilen süpernatantlara tiyobarbitürik asit (TBA) ilave edilerek reaksiyon başlatılmıştır.

Oluşan TBA–MDA kompleksinin absorbans değeri, 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Elde edilen absorbans değerleri doğrultusunda yapılan hesaplamalar sonucunda, kan hücreleri için MDA miktarı nmol/mg Hb cinsinden ifade edilmiştir (Ohkawa vd., 1979).

BULGULAR

Biyokimyasal Bulgular

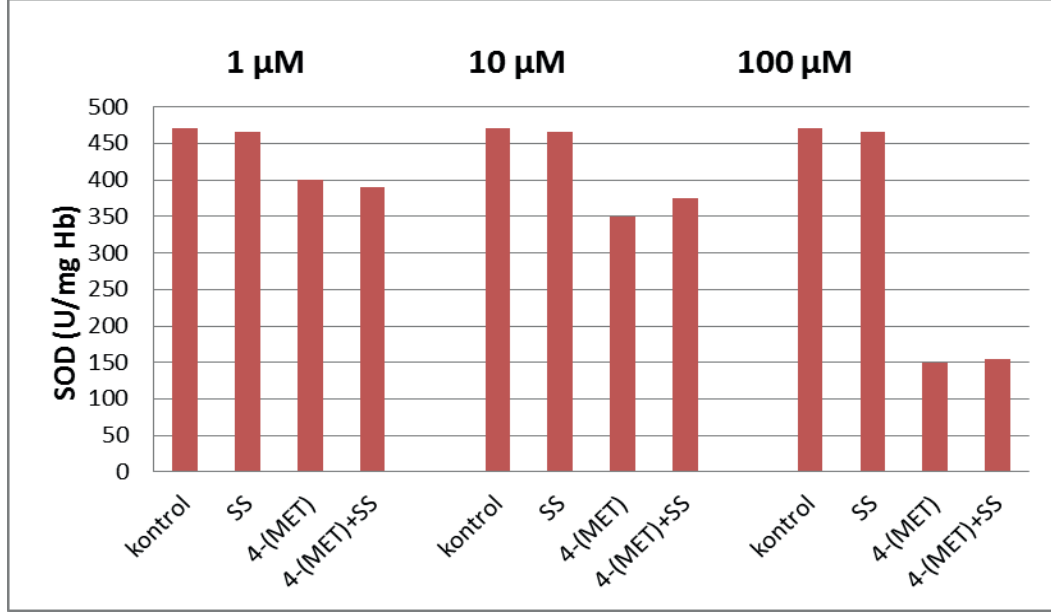
Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Yirmi dört saatlik inkübasyon süresi sonunda, kontrol grubu ile uygulama gruplarına ait biyokimyasal parametreler karşılaştırılmıştır. 1 µM 4-Metilimidazol (4-MET) ve 1 µM sodyum selenit (SS) uygulanan gruplarda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiş, elde edilen değerlerin kontrol grubuna yakın olduğu belirlenmiştir.

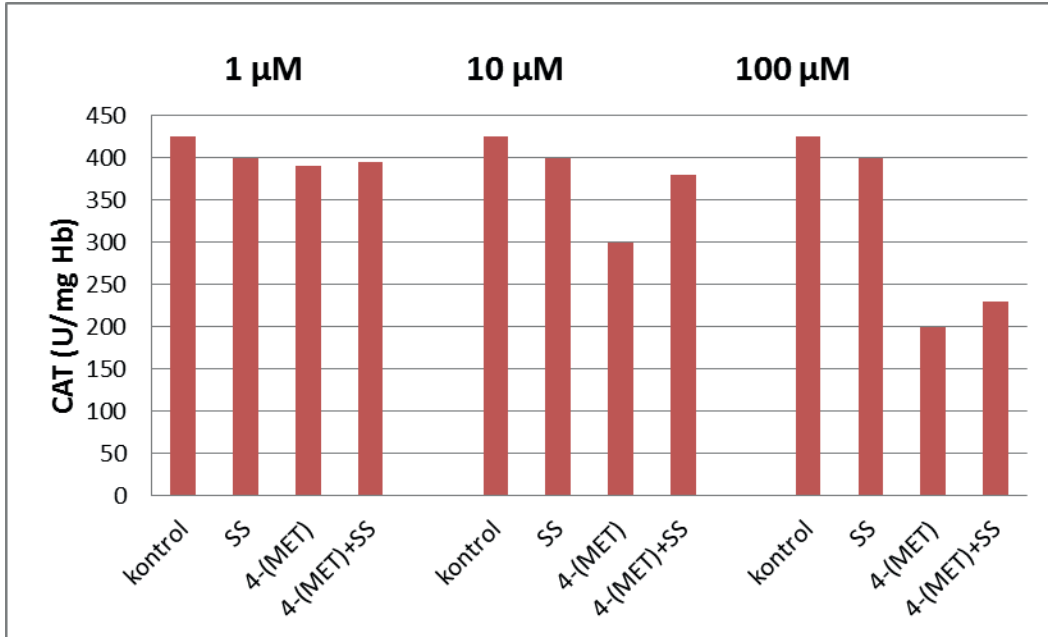
Buna karşılık, 10 µM ve 100 µM 4-MET uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı değişimler tespit edilmiştir (P < 0.05). Bu gruplarda, antioksidan savunma sisteminin önemli bileşenleri olan Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) ve Glutasyon peroksidaz (GPx) enzim aktivitelerinde belirgin azalmalar saptanırken; malondialdehit (MDA) düzeylerinde anlamlı artışlar gözlemlenmiştir.

Artan dozlarda 4-MET (10–100 μ M) ile birlikte 1 μ M SS uygulanan gruplarda ise, yalnızca 4-MET uygulanan gruplara kıyasla antioksidan enzim aktivitelerinde kısmi bir iyileşme olduğu belirlenmiş ve sodyum selenitin koruyucu etkisi gözlemlenmiştir. Ancak bu koruyucu etkinin, kontrol grubu düzeylerine tam olarak ulaşmadığı tespit edilmiştir.

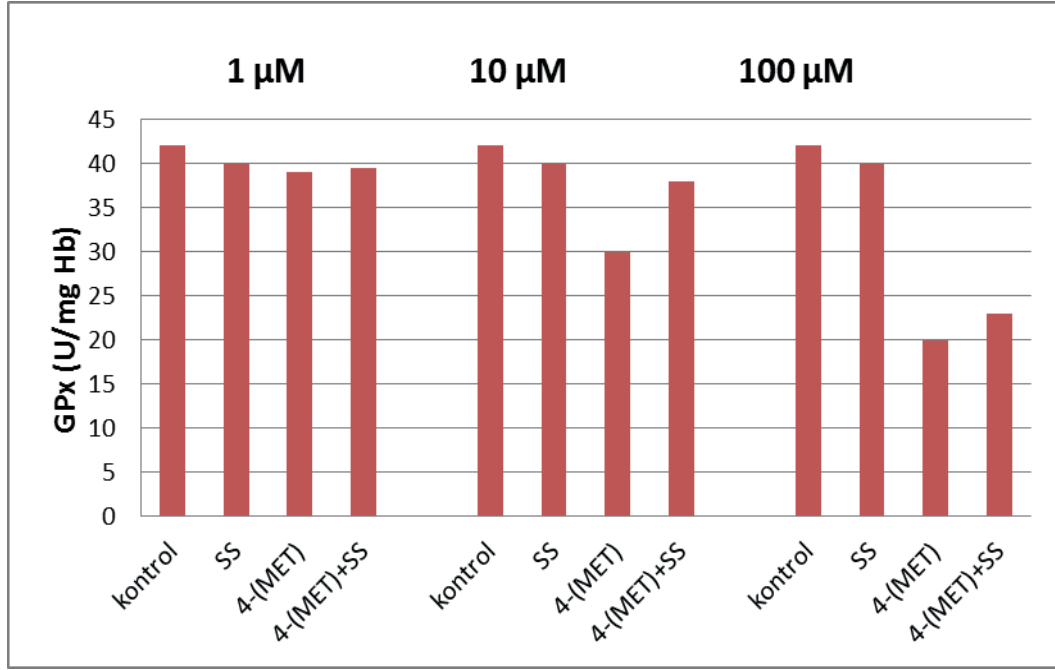
Antioksidan enzim aktivitelerine ve MDA düzeylerine ait değişimler Şekil 2, Şekil 3 ve Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 2. Eritrositlerdeki SOD aktivitelerinin kontrol grubu ve uygulama gruplarında karşılaştırılması.



Şekil 3. Eritrositlerdeki CAT enzim aktivitelerinin kontrol ve uygulama gruplarında karşılaştırılması.

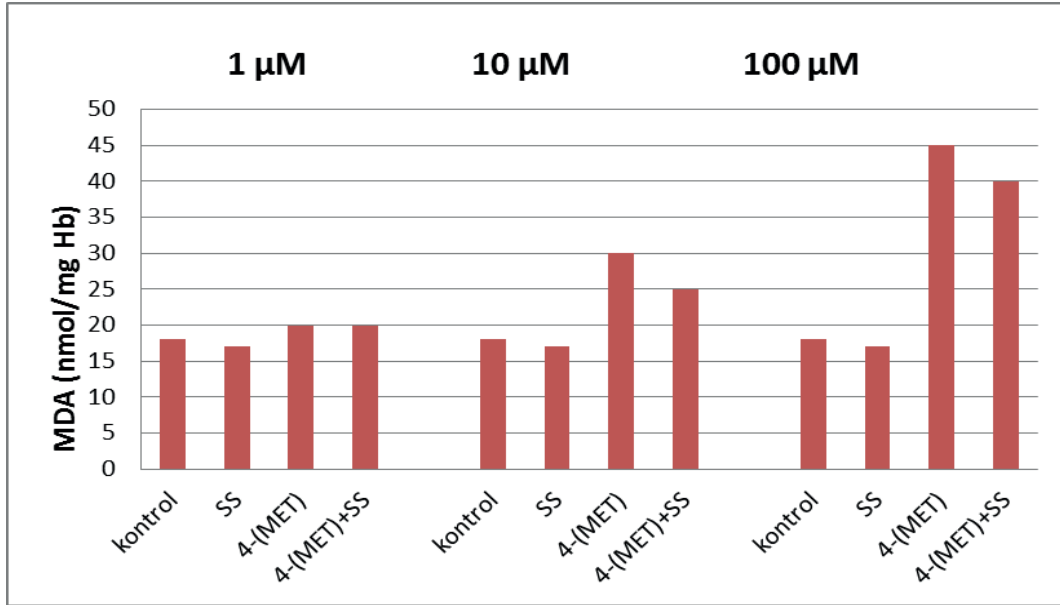


Şekil 4. Eritrositlerdeki GPx enzim aktivitelerinin kontrol grubu ve uygulama gruplarında karşılaştırılması.

Malondialdehit (MDA) Miktarının Değerlendirilmesi

Kan dokusundaki malondialdehit (MDA) düzeylerinin belirlenmesine ilişkin elde edilen bulgular Şekil 5'te sunulmuştur. Kontrol grubu ile uygulama grupları karşılaştırıldığında, artan dozlarda uygulanan 4-Metilimidazol (4-MET) gruplarında doz artışına paralel olarak MDA düzeylerinde belirgin bir artış olduğu tespit edilmiştir.

Buna karşılık, sodyum selenit (SS) uygulanan gruplarda, yalnızca 4-MET uygulanan gruplara kıyasla MDA düzeylerinde azalma gözlemlenmiştir. Bu bulgular, SS uygulamasının lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır.



Şekil 5. Kontrol grubu ve uygulama gruplarında kanda MDA seviyelerinin karşılaştırılması.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gıda boyalarının günlük yaşamda giderek daha yaygın hâle gelmesi ve bilinçsiz tüketiminin artması, bazı sağlık sorunlarının görülme sıklığında artışa yol açabileceği yönünde endişelere neden olmuştur. Bu doğrultuda gerçekleştirilen bilimsel çalışmalar sonucunda, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından gıdalarda kullanımına izin verilen renklendirici maddelerin bir kısmı zamanla kullanım dışı bırakılmıştır (Saldamlı, 1985).

Karamel, gıda sanayinde kullanılan en eski ve en yaygın renklendiricilerden biridir. Karamelizasyon süreci sırasında çok sayıda kimyasal bileşik oluşmakta olup, bu bileşiklerin bir kısmı “karamel işaretleyicileri” olarak tanımlanmaktadır. Bu işaretleyiciler arasında, özellikle Tip III ve Tip IV karamellerde bulunan ve düşük molekül ağırlığına sahip olan 4(5)-Metilimidazol (4-MET) dikkat çekmektedir. Günlük yaşamda yaygın şekilde tüketilen birçok gıdanın içeriğinde yer alması nedeniyle 4-MET’in biyolojik etkileri üzerine çok sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir (Lee vd., 2013).

Chan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, dişi ve erkek sıçanlara farklı dozlarda 4-MET uyguladıkları çalışmalarında, özellikle yüksek doz uygulanan dişi sıçanlarda hiperaktivite, aşırı uyarılma ve motor koordinasyon bozuklukları gözlemlenmiş; ayrıca bu grupta mononükleer lösemili hücre görülme sıklığının arttığını bildirmişlerdir. Aynı araştırma grubu, daha sonraki çalışmalarında 4-MET’in sıçanlarda alveolar ve bronşiyal adenom ile karsinom gelişimini tetikleyebileceğini ileri sürmüştür (Chan vd., 2006).

Bununla birlikte, literatürde karamellerin ve 4-MET’in genotoksik ve karsinojenik etkilerine ilişkin çelişkili sonuçlar da mevcuttur. Brusick ve arkadaşları, Ames testi kullanarak yaptıkları çalışmada Salmonella suşlarında herhangi bir genotoksik etki gözlemlemediklerini bildirmiş ve Tip III ile Tip IV karameller için de benzer sonuçlar elde etmişlerdir (Brusick vd., 1992).

Sodyum selenit (SS), canlı organizmalar için gerekli olan ve güçlü antioksidan özellikler gösteren bir iz elementtir. Selenyum, organizmayı oksidatif hasara karşı koruyan birçok

metabolik süreçte görev almakta olup, özellikle glutatyon peroksidaz (GPx) enziminin temel bileşenlerinden biridir (Tos-Luty vd., 2003).

Ayrıca selenyumun yalnızca kanserden korunmada değil, kanser tedavisinde destekleyici bir ajan olarak da potansiyel taşıdığı; kemoterapötik ilaçların etkinliğini artırırken yan etkilerini azalttığı ve hastaların genel durumunu iyileştirdiği rapor edilmiştir (Yakubov vd., 2014).

Antioksidan savunma sistemi, organizmada oluşan reaktif oksijen türlerini (ROT) etkisiz hâle getirmek amacıyla gelişmiş güçlü bir koruyucu mekanizmadır. Bu sistemin temel bileşenleri arasında yer alan Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) ve Glutatyon peroksidaz (GPx), oksidatif stresin sınırlandırılmasında kritik rol oynamaktadır (Memişoğulları, 2005).

Bu çalışmada, insan kan hücreleri 24 saat süreyle farklı dozlarda 4-MET ve SS ile muamele edilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, 1 µM 4-MET ve 1 µM SS uygulanan gruplarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı biyokimyasal değişimler gözlenmemiştir. Buna karşılık, 10 ve 100 µM 4-MET uygulanan gruplarda SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinde anlamlı düşüşler, MDA düzeylerinde ise belirgin artışlar tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, artan 4-MET dozlarının oksidatif stres oluşturduğunu ve antioksidan savunma sistemini baskıladığını göstermektedir.

Öte yandan, 10 ve 100 µM 4-MET ile birlikte 1 µM SS uygulanan gruplarda, yalnızca 4-MET uygulanan gruplara kıyasla antioksidan enzim aktivitelerinde artış ve MDA düzeylerinde azalma gözlemlenmiştir. Bu bulgular, sodyum selenitin 4-MET kaynaklı oksidatif hasara karşı kısmi fakat anlamlı bir koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Elde edilen bulgular birlikte değerlendirildiğinde, doğal gıda renklendiricisi olarak yaygın ve çoğu zaman bilinçsizce kullanılan 4-Metilimidazol (4-MET)'in genotoksik risk oluşturabileceği ortaya konmuştur. Buna karşılık, bir iz element olan sodyum selenitin (SS), 4-MET'e bağlı gelişen toksik etkileri azalttığı ve özellikle DNA bütünlüğü ile kan hücrelerindeki antioksidan enzim aktiviteleri üzerinde koruyucu etki gösterdiği belirlenmiştir.

Bu çalışma, 4-MET'in biyolojik etkilerinin daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koyarak literatüre katkı sağlamaktadır. Ayrıca elde edilen sonuçlar, 4-MET'in kontrollü ve bilinçli kullanımının önemini vurgulamakta; sodyum selenitin ise canlı sağlığı açısından gerekliliğini desteklemektedir. Bu bağlamda çalışma, konuya ilişkin ileride yapılacak deneysel ve klinik araştırmalar için bilimsel bir altyapı oluşturacaktır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 6601-FBE/19-314 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı Yozgat Bozok Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederiz.

KAYNAKÇA

- Acevedo-León, D., Monzó-Beltrán, L., Pérez-Sánchez, L., Naranjo-Morillo, E., Gómez-Abril, S. Á., Estañ-Capell, N., ... & Sáez, G. (2022). Oxidative stress and DNA damage markers in colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 11664. <https://doi.org/10.3390/ijms231911664>
- Akbari, N., Shafaroodi, H., Jahanbakhsh, M., Sabah, S., Molae-Aghae, E., & Sadighara, P. (2023). 4-Methylimidazole, a carcinogenic component in food, amount, methods used for measurement; a systematic review. *Food Chemistry: X*, 18, 100739. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2023.100739>
- Akdoğan, G. (2024). Selenyumun Diyabetik Ratlarda Kardiyak Doku Üzerine 3 Boyutlu Etkileri (Master's thesis, Necmettin Erbakan University (Turkey)).
- Altuğ, T., 2006. Gıda Katkı Maddeleri. Meta Basım Matbacılık Hizmetleri, İZMİR, 276s
- Arslan, B., Görgüç, A., & Yılmaz, F. M. (2024). Proteinlerin Karbonhidrat ve Polifenollerle Konjugasyonu. *ADÜ Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 1(2), 50-61.
- Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., ... & Yılmaz, B. (2019). Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü-Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 26(3), 362-369. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.566969>
- Azzi, A. (2022). Oxidative stress: what is it? Can it be measured? Where is it located? Can it be good or bad? Can it be prevented? Can it be cured?. *Antioxidants*, 11(8), 1431. <https://doi.org/10.3390/antiox11081431>
- Bayezit, M., & Kart, A. (2021). Serbest Radikaller, Oksidatif Stres ve Hücresel Hasar. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Pharmacology and Toxicology-Special Topics*, 7(3), 1-16.
- Bayrak, T. A. (2019). Radial Anjiyografi Yapılan Hastalarda Radial Arter Spazmı ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki (Master's thesis, Sakarya Üniversitesi (Turkey)).
- Bülbül, S. F., Bulat, G., Gülbahçe, A., & Deprem, G. (2021). Bazı besinlerin antioksidan özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 64(1-2), 25-32.
- Campos-Shimada, L. B., Hideo Gilgioni, E., Fernandes Garcia, R., Rizato Martins-Maciel, E., Luiza Ishii-Iwamoto, E., & Luzia Salgueiro-Pagadigorria, C. (2020). Superoxide dismutase: a review and a modified protocol for activities measurements in rat livers. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 126(4), 292-299. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1520891>
- Chafik, A., Essamadi, A., Çelik, S. Y., Solak, K., & Mavi, A. (2019). Characterization of an interesting selenium-dependent glutathione peroxidase (Se-GPx) protecting cells against environmental stress: The *Camelus dromedarius* erythrocytes Se-GPx. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 18, 101000. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.01.038>
- Chan, P., Mahler, J., Travlos, G., Nyska, A., & Wenk, M. (2006). Induction of thyroid lesions in 14-week toxicity studies of 2 and 4-methylimidazole in Fischer 344/N rats and B6C3F1 mice. *Archives of toxicology*, 80(3), 169-180. <https://doi.org/10.1007/s00204-005-0018-4>

- Chiu, L. C. S., Yen, H. Y. S., Barrett, E., Coyle, D., Wu, J. H., & Louie, J. C. Y. (2025). Prevalence of food colors use in local and imported pre-packaged foods in Hong Kong. *British Food Journal*, 127(13), 137-149. <https://doi.org/10.1108/BFJ-12-2023-1130>
- Çelik, E. (2014). Alkolsüz Diyet İçeceklerde Aspartam Miktarlarının Spektrofotometrik Yöntem İle Araştırılması (Yayın No. 359428) [Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi]. YÖK Ulusal Tez Merkezi.
- Dumanović, J., Nepovimova, E., Natić, M., Kuća, K., & Jaćević, V. (2021). The significance of reactive oxygen species and antioxidant defense system in plants: A concise overview. *Frontiers in plant science*, 11, 552969. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.552969>
- Eygi, E., Gul, R., Aslan, M., Tas, Z. A., & Dokuyucu, R. (2024). The Promising Effects of Erdosteine and Vitamin B in the Liver Ischemia/Reperfusion Model in Anesthetized Rats. *Medicina*, 60(5), 783. <https://doi.org/10.3390/medicina60050783>
- Fırat, S. (1997). Kobaylarda radyasyonla oluşan akciğer hasarında doku glutatyon, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz düzeyleri ve N-asetil sistein'in bu sistem üzerindeki etkisi. Gazi Üni. Tıp Fak. Biyokimya AB Dalı, Uzm. Tezi, Ankara, 95s.
- 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. <https://doi.org/10.3390/ijms24032633>
- Hadwan, M. H., Alta'ee, A. H., Mohammed, R. M., Hadwan, A. M., Al-Kawaz, H. S., & Al Talebi, Z. A. (2024). An efficient protocol for quantifying catalase activity in biological samples. *Bulletin of the National Research Centre*, 48(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s42269-024-01189-z>
- Hadwan, M. H., Hussein, M. J., Mohammed, R. M., Hadwan, A. M., Saad Al-Kawaz, H., Al-Obaidy, S. S., & Al Talebi, Z. A. (2024). An improved method for measuring catalase activity in biological samples. *Biology Methods and Protocols*, 9(1), bpae015. <https://doi.org/10.1093/biomethods/bpae015>
- Hengel, M., Shibamoto, T., 2013. Carcinogenic 4 (5)-methylimidazole found in beverages, sauces, and caramel colors: chemical properties, analysis, and biological activities. *J. Agric. Food Chem.* 61: 780-789. <https://doi.org/10.1021/jf304855u>
- Iwase, T., Tajima, A., Sugimoto, S., Okuda, K. I., Hironaka, I., Kamata, Y., ... & Mizunoe, Y. (2013). A simple assay for measuring catalase activity: a visual approach. *Scientific reports*, 3(1), 3081. <https://doi.org/10.1038/srep03081>
- Kamboj, M., Bajpai, S., Pandey, G., & Banik, B. K. (2025). 1 Chemistry of Selenium. Trace Metals Selenium, Chromium and Vanadium Chemistry, Biology & Human Health: Chemistry, Biology and Human Health, 3. <https://doi.org/10.1201/9781032615110-2>
- Kaushal, J., Mehandia, S., Singh, G., Raina, A., & Arya, S. K. (2018). Catalase enzyme: Application in bioremediation and food industry. *Biocatalysis and agricultural biotechnology*, 16, 192-199. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2018.07.035>
- Kraemer, M. V. D. S., Fernandes, A. C., Chaddad, M. C. C., Uggioni, P. L., Rodrigues, V. M., Bernardo, G. L., & Proença, R. P. D. C. (2022). Food additives in childhood: a

- review on consumption and health consequences. *Revista de saude publica*, 56, 32. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004060>
- Lalani, A. R., Rastegar-Pouyani, N., Askari, A., Tavajohi, S., Akbari, S., & Jafarzadeh, E. (2024). Food Additives, Benefits, and Side Effects: A Review Article. *Journal of chemical health risks*, 14(1).
- Lee, K. G., Jang, H., & Shibamoto, T. (2013). Formation of carcinogenic 4 (5)-methylimidazole in caramel model systems: A role of sulphite. *Food Chemistry*, 136(3-4), 1165-1168. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.09.025>
- Li, T. X., Luo, C., Geng, Z. Z., Jiang, Z. R., Ji, L. B., Shentu, H. Q., ... & Li, D. L. (2021). Type I caramel products of maltose and sucrose with water and their antioxidant activities. *Food Science and Technology*, 42, e58520. <https://doi.org/10.1590/fst.58520>
- Liang, J., Cao, P., Wang, X., Gao, P., Xu, H., & Ma, N. (2019). Dietary intake assessment of caramel colours and their processing by-products 4-methylimidazole and 2-acetyl-4-tetrahydroxy-butylimidazole for the Chinese population. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 36(7), 1009-1019. <https://doi.org/10.1080/19440049.2019.1615137>
- Luzardo-Ocampo, I., Ramírez-Jiménez, A. K., Yañez, J., Mojica, L., & Luna-Vital, D. A. (2021). Technological applications of natural colorants in food systems: A review. *Foods*, 10(3), 634. <https://doi.org/10.3390/foods10030634>
- Marklund, S., & Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European journal of biochemistry*, 47(3), 469-474. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1974.tb03714.x>
- Mas-Bargues, C., Escrivá, C., Dromant, M., Borrás, C., & Vina, J. (2021). Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease. *Archives of biochemistry and biophysics*, 709, 108941. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108941>
- Mateo-Fernández, M., Alves-Martínez, P., Del Río-Celestino, M., Font, R., Merinas-Amo, T., & Alonso-Moraga, Á. (2019). Food safety and nutraceutical potential of caramel colour class IV using in vivo and in vitro assays. *Foods*, 8(9), 392. <https://doi.org/10.3390/foods8090392>
- Memişoğulları, R. (2005). Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Duzce medical journal*, 7(3), 30-39.
- Moon, J.K., Shibamoto, T., 2011. Formation of carcinogenic 4(5)-methylimidazole in Maillard reaction systems. *J. Agric. Food Chem.* 59, 615-618. <https://doi.org/10.1021/jf104098a>
- Nandi, A., Yan, L. J., Jana, C. K., & Das, N. (2019). Role of catalase in oxidative stress-and age-associated degenerative diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019(1), 9613090. <https://doi.org/10.1155/2019/9613090>
- Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)

- Paglia, D. E., & Valentine, W. N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 70(1), 158-169.
- Pei, J., Pan, X., Wei, G., & Hua, Y. (2023). Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxitation. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1147414. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1147414>
- Rachtanapun, C., Tantala, J., Rachtanapun, P., & Naksang, P. (2025). Optimization and Accelerated Shelf-Life Testing of Caramelized Crushed Cashew Nut Ball. *Current Research in Nutrition and Food Science Journal*, 13(1), 118-131. <https://doi.org/10.12944/CRNFSJ.13.1.7>
- Recknagel, R. O., Glende, E. A., & Britton, R. S. (2020). Free radical damage and lipid peroxidation. In *Hepatotoxicology* (pp. 401-436). CRC press. <https://doi.org/10.1201/9780367812041-9>
- Rezatabar, S., Karimian, A., Rameshknia, V., Parsian, H., Majidinia, M., Kopi, T. A., ... & Yousefi, B. (2019). RAS/MAPK signaling functions in oxidative stress, DNA damage response and cancer progression. *Journal of cellular physiology*, 234(9), 14951-14965. <https://doi.org/10.1002/jcp.28334>
- Rosa, A. C., Corsi, D., Cavi, N., Bruni, N., & Dosio, F. (2021). Superoxide dismutase administration: A review of proposed human uses. *Molecules*, 26(7), 1844. <https://doi.org/10.3390/molecules26071844>
- Saldamlı İ (1985). Gıda Katkı Maddeleri ve İçeriyenler, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, s.14-26, Ankara.
- Saxena, P., Selvaraj, K., Khare, S. K., & Chaudhary, N. (2022). Superoxide dismutase as multipotent therapeutic antioxidant enzyme: Role in human diseases. *Biotechnology letters*, 44(1), 1-22. <https://doi.org/10.1007/s10529-021-03200-3>
- Ściskalska, M., Ołdakowska, M., Marek, G., & Milnerowicz, H. (2020). Changes in the activity and concentration of superoxide dismutase isoenzymes (Cu/Zn SOD, MnSOD) in the blood of healthy subjects and patients with acute pancreatitis. *Antioxidants*, 9(10), 948. <https://doi.org/10.3390/antiox9100948>
- Terzi, E., Bedir, B. E. Ö., & Güler, Ö. Ö. (2022). Karbonik anhidraz-IX enziminin asetazolamid ile inhibisyonunun glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine olan etkisinin incelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 48(2), 161-166. <https://doi.org/10.32708/uutfd.1124693>
- Til, H. P., & Spanjers, M. (1973). Reproduction study in rats with six different Ammonia Caramels. Unpublished report No.
- Tos-Luty, S., Obuchowska-Przebirowska, D., Latuszynska, J., Musik, I., & Tokarska-Rodak, M. (2003). Comparison of histological and ultrastructural changes in mice organs after supplementation with inorganic and organic selenium. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 10(1).
- Xu, T., Ding, W., Ji, X., Ao, X., Liu, Y., Yu, W., & Wang, J. (2019). Oxidative stress in cell death and cardiovascular diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019(1), 9030563. <https://doi.org/10.1155/2019/9030563>

- Yakubov, E., Buchfelder, M., Eyüpoglu, I. Y., & Savaskan, N. E. (2014). Selenium action in neuro-oncology. Biological trace element research, 161(3), 246-254. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-0111-8>
- Zeybekoğlu, G., Kılıç, N., Yıldırım, Z., Özer, Ç., & Babül, A. (2012). Sıçan karaciğerinde leptinin antioksidan sistemlere etkisi. Turkish Journal of Biochemistry/Turk Biyokimya Dergisi, 37(4).

BÖLÜM 5

BİTKİSEL METABOLİTLERİN ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİ VE TEMEL ETKİ MEKANİZMALARI

Ali DEMİRBAĞ¹, Mert Can AYKAÇ²

¹ Arş. Gör. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü e-posta: ali.demirbag@yobu.edu.tr ORCID: 0000-0002-9181-5648

² Arş. Gör., Yozgat Bozok Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü e-posta: m.can.aykac@yobu.edu.tr ORCID: 0009-0005-1617-3920

Canlı organizmalarda normal metabolik faaliyetler sırasında sürekli olarak serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri (ROS) oluşmaktadır. Serbest radikaller, dış yörüngelerinde eşleşmemiş elektron taşımaları nedeniyle yüksek derecede reaktif kimyasal türler olarak tanımlanırlar. Hücresel solunum, mitokondriyal elektron taşıma zinciri, inflamatuvar yanıtlar ve çeşitli çevresel faktörler (UV ışını, toksik maddeler) bu reaktif türlerin başlıca oluşum kaynakları arasında yer almaktadır (Lushchak, 2014; Phaniendra vd., 2015).

Fizyolojik koşullar altında serbest radikaller, hücresel sinyal iletimi ve bağışıklık yanıtı gibi bazı biyolojik süreçlerde düzenleyici roller üstlenebilmektedir. Ancak bu reaktif türlerin üretimi ile hücrenin antioksidan savunma kapasitesi arasındaki dengenin bozulması durumunda oksidatif stres ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stres, hücrede lipitler, proteinler ve nükleik asitler üzerinde geri dönüşü olmayan yapısal ve fonksiyonel hasarlara yol açabilmektedir (Özcan vd., 2015; Jomova vd., 2023).

Reaktif oksijen türlerinin aşırı birikimi, özellikle lipid peroksidasyonu yoluyla hücre zarının bütünlüğünü bozmakta, proteinlerin oksidatif modifikasyonuna neden olmakta ve DNA'da mutasyonlara yol açabilmektedir. Bu moleküler hasarlar zamanla hücresel yaşlanma süreçlerini hızlandırmakta ve kanser, kardiyovasküler hastalıklar ile nörodejeneratif bozukluklar gibi birçok kronik hastalığın patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (Chaudhary vd., 2023; Tumilaar vd., 2024).

Bu nedenle oksidatif stresin oluşum mekanizmalarının anlaşılması ve serbest radikallerin biyolojik etkilerinin ortaya konulması, hücresel hasarın önlenmesine yönelik stratejilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, antioksidan savunma sistemleri ve özellikle bitkisel kaynaklı antioksidan bileşikler, oksidatif stresle ilişkili hastalıkların önlenmesi ve geciktirilmesi açısından yoğun şekilde araştırılmaktadır (Jomova vd., 2023).

1.2. Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Canlı hücreler, metabolik faaliyetler sonucunda oluşan reaktif oksijen türlerinin (ROS) zararlı etkilerine karşı gelişmiş ve çok katmanlı bir antioksidan savunma sistemi ile korunmaktadır. Bu savunma sistemi, hücre içi oksidatif dengenin sürdürülmesini sağlayarak biyomoleküllerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü korumada kritik rol oynamaktadır. Antioksidan savunma mekanizmaları genel olarak enzimatik ve non-enzimatik olmak üzere iki ana grupta ele alınmaktadır (Birben vd., 2012).

Enzimatik antioksidanlar, serbest radikallerin hızlı ve kontrollü şekilde detoksifikasyonunu sağlayan ilk savunma hattını oluşturmaktadır. Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit anyonlarını hidrojen peroksit'e dönüştürerek daha az reaktif bir forma indirirken; katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) hidrojen peroksitin su ve oksijene parçalanmasını katalizlemektedir. Bu enzimlerin koordineli çalışması, hücre içi oksidatif yükün kontrol altında tutulmasını mümkün kılmaktadır (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

Non-enzimatik antioksidan savunma ise glutatyon, askorbik asit, tokoferoller ve çeşitli düşük molekül ağırlıklı bileşiklerden oluşmaktadır. Bu moleküller serbest radikallerle doğrudan etkileşime girerek zincir reaksiyonlarını sonlandırmakta ve oksidatif hasarın yayılmasını önlemektedir. Özellikle glutatyon, redoks dengesinin korunmasında merkezi bir rol üstlenmekte ve enzimatik antioksidan sistemlerin etkinliğini desteklemektedir (Pinosanu vd., 2023).

Antioksidan savunma mekanizmalarının etkinliği; fizyolojik durum, çevresel stres faktörleri ve metabolik gereksinimlere bağlı olarak dinamik biçimde düzenlenmektedir. Oksidatif stres koşullarında bu savunma sistemlerinin yetersiz kalması, hücresel hasarın artmasına ve çeşitli

patolojik süreçlerin başlamasına neden olabilmektedir. Bu nedenle antioksidan savunmanın moleküler düzeyde anlaşılması, oksidatif stresle ilişkili hastalıkların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Tumilaar vd., 2024).

1.3. Bitkisel Kaynaklı Antioksidan Çalışmaları

Son yıllarda oksidatif stresin birçok kronik hastalığın gelişiminde merkezi bir rol oynadığının ortaya konulması, doğal antioksidan kaynaklarına yönelik bilimsel ilgiyi önemli ölçüde artırmıştır. Özellikle sentetik antioksidanların uzun süreli kullanımına ilişkin olası toksik etkiler ve güvenlik tartışmaları, araştırmacıları bitkisel kaynaklı bileşiklere yönlendirmiştir. Bitkiler, çevresel stres koşullarına karşı geliştirdikleri savunma mekanizmaları kapsamında çok sayıda antioksidan özellik gösteren sekonder metabolit sentezlemekte ve bu bileşikler insan sağlığı açısından önemli potansiyel taşımaktadır (Shahidi ve Ambigaipalan, 2015).

Bitkisel kökenli antioksidanlara olan ilginin artmasında, bu bileşiklerin yalnızca serbest radikalleri nötralize etme kapasiteleri değil, aynı zamanda hücresel savunma sistemlerini destekleyici etkilerinin de rol oynadığı bildirilmektedir. Fenolik bileşikler başta olmak üzere flavonoidler, fenolik asitler ve karotenoidler gibi fitokimyasalların, oksidatif hasarın sınırlandırılmasına katkı sağladığı ve çeşitli hastalıklarla ilişkili patolojik süreçleri yavaşlatabildiğı gösterilmiştir (Scalbert vd., 2005; Liu, 2013).

Ayrıca bitkisel antioksidanların fonksiyonel gıda, nutrasötik ve farmasötik alanlarda kullanım potansiyeli, bu bileşiklere yönelik araştırmaların çeşitlenmesine neden olmuştur. Diyetle alınan bitkisel antioksidanların, endojen savunma sistemleriyle sinerjik etkileşim göstererek oksidatif dengeyi desteklediğı ve uzun vadede hücresel hasarın azaltılmasına katkıda bulunduğı bildirilmektedir (Zhang vd., 2022). Bu durum, bitkisel kaynaklı antioksidanların yalnızca beslenme açısından değil, aynı zamanda koruyucu ve destekleyici sağlık stratejilerinin önemli bir bileşeni olarak değerlendirilmesini sağlamıştır.

2. Bitkisel Metabolitlerin Sınıflandırılması

2.1. Bitkisel Metabolitler

Bitkisel metabolitler, bitkilerin büyüme, gelişme ve çevresel koşullara uyum süreçleri sırasında sentezledikleri düşük moleköl ağırlıklı biyokimyasal bileşikler olarak tanımlanmaktadır. Bu bileşikler, bitki hücrelerinde gerçekleşen metabolik reaksiyonların doğrudan ya da dolaylı ürünleri olup, bitkilerin fizyolojik işlevlerini sürdürmesinde ve çevresel stres faktörlerine karşı savunma geliştirmesinde temel rol oynamaktadır. Metabolit sentezi, genetik yapı ile çevresel koşulların etkileşimi sonucu dinamik biçimde düzenlenmektedir (Saito ve Matsuda, 2010).

Bitkisel metabolitler genel olarak primer ve sekonder metabolitler olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Primer metabolitler, hücresel yaşam için zorunlu olan ve tüm bitkilerde yaygın şekilde bulunan bileşiklerdir. Karbonhidratlar, amino asitler, lipitler ve nükleotitler bu gruba dahil olup, enerji üretimi, hücresel yapı ve temel metabolik süreçlerde görev almaktadır. Sekonder metabolitler ise doğrudan büyüme ve gelişme için gerekli olmamakla birlikte, bitkilere ekolojik avantaj sağlayan ve çevresel streslere karşı adaptasyonu destekleyen bileşikler olarak kabul edilmektedir (Pagare vd., 2015).

Sekonder metabolitlerin sentezi; patojenlere karşı savunma, herbivorlardan korunma, ultraviyole ışınlarına tolerans ve bitkiler arası kimyasal iletişim gibi işlevlerle ilişkilidir. Fenolik bileşikler, terpenoidler ve alkaloidler bu grubun başlıca örneklerini oluşturmaktadır. Bu metabolitlerin yapısal çeşitliliğı ve biyolojik aktivitesi, bitkisel kaynakların farmasötik, gıda ve biyoteknolojik alanlarda değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Hartmann, 2007).

Dolayısıyla bitkisel metabolit kavramı, yalnızca bitki biyolojisi açısından değil, aynı zamanda insan sağlığı ve endüstriyel uygulamalar açısından da büyük önem taşımaktadır.

2.2. Primer Metabolitler

Primer metabolitler, bitkilerin yaşam döngüsünü sürdürebilmesi için zorunlu olan ve temel metabolik süreçlerde doğrudan görev alan biyokimyasal bileşiklerdir. Bu metabolitler, hücresel enerji üretimi, yapı taşlarının sentezi ve metabolik homeostazın korunması gibi hayati işlevlerde rol oynar. Fotosentez, solunum ve biyosentetik yollar gibi temel biyokimyasal süreçlerin işleyişi, primer metabolitlerin sentezi ve dönüşümü ile yakından ilişkilidir (Saito ve Matsuda, 2010).

Bitkilerde en yaygın primer metabolitler arasında karbonhidratlar, amino asitler, yağ asitleri, lipitler ve nükleotitler yer almaktadır. Karbonhidratlar, fotosentetik aktivite sonucunda sentezlenerek enerji kaynağı ve yapısal bileşen olarak işlev görürken; amino asitler protein sentezinin temel yapı taşlarını oluşturmaktadır. Lipitler ve yağ asitleri ise hücre zarının bütünlüğünün korunmasında ve enerji depolanmasında önemli rol oynamaktadır (Taiz vd., 2015).

Primer metabolitlerin bir diğer önemli özelliği, sekonder metabolitlerin biyosentezi için öncül (prekürsör) moleküller olarak görev yapmalarıdır. Örneğin, şikimat yolu ve asetat-malonat yolu gibi metabolik yollar, primer metabolitlerden türeyen ara ürünler aracılığıyla fenolik bileşikler ve diğer sekonder metabolitlerin sentezine olanak sağlamaktadır. Bu durum, primer metabolitlerin yalnızca temel metabolizma açısından değil, aynı zamanda bitkilerin çevresel adaptasyon ve savunma mekanizmalarının oluşumunda da dolaylı bir rol üstlendiğini göstermektedir (Hartmann, 2007).

2.3. Sekonder Metabolitler

Sekonder metabolitler, bitkilerde doğrudan büyüme ve gelişme için zorunlu olmamakla birlikte, çevresel koşullara uyum ve hayatta kalma açısından kritik işlevler üstlenen biyokimyasal bileşiklerdir. Bu metabolitler genellikle belirli türlere veya taksonomik gruplara özgü olup, bitkilere ekolojik avantaj sağlamaktadır. Sekonder metabolit sentezi, genetik faktörlerin yanı sıra ışık, sıcaklık, patojen baskısı ve besin durumu gibi çevresel etmenler tarafından düzenlenmektedir (Hartmann, 2007). Bitkisel sekonder metabolitler; fenolik bileşikler, terpenoidler ve alkaloidler olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılmaktadır. Fenolik bileşikler, özellikle oksidatif strese karşı koruyucu özellikleriyle öne çıkarken; terpenoidler bitkilerde savunma, çekicilik ve hücresel sinyal süreçlerinde rol almaktadır. Alkaloidler ise çoğunlukla biyolojik olarak yüksek aktivite gösteren ve herbivorlara karşı kimyasal savunma sağlayan bileşikler olarak tanımlanmaktadır (Pagare vd., 2015). Sekonder metabolitlerin biyosentezi, primer metabolizmanın ara ürünlerinden türeyen karmaşık metabolik yollar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu durum, primer ve sekonder metabolizma arasında sıkı bir metabolik bağlantı olduğunu göstermektedir. Özellikle şikimat, mevalonat ve metil-eritritol fosfat yolları, sekonder metabolitlerin sentezinde merkezi öneme sahiptir (Pichersky ve Lewinsohn, 2011). Son yıllarda yapılan çalışmalar, sekonder metabolitlerin yalnızca bitkisel savunma mekanizmalarında değil, aynı zamanda insan sağlığı açısından da önemli biyolojik etkiler sergilediğini ortaya koymuştur. Antioksidan, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal özellikler gösteren bu bileşikler, farmasötik ve gıda endüstrilerinde yoğun ilgi görmektedir. Bu bağlamda sekonder metabolitler, bitkisel kaynakların biyoteknolojik ve tıbbi açıdan değerlendirilmesinde temel bileşenler arasında yer almaktadır (Wink, 2010).

2.4. Sekonder Metabolitlerin Sınıflandırılması

Bitkisel sekonder metabolitler, kimyasal yapı ve biyolojik işlevlerine göre farklı gruplar altında sınıflandırılmakta olup, bu sınıflandırma metabolitlerin biyosentetik kökenleri ve fonksiyonel özellikleri açısından önemli bilgiler sunmaktadır. En yaygın kabul gören sınıflandırmaya göre sekonder metabolitler başlıca fenolik bileşikler, terpenoidler ve alkaloidler olmak üzere üç ana grupta ele alınmaktadır. Bu gruplar, bitkilerin çevresel streslere uyum sağlamasında ve ekolojik etkileşimlerinde farklı ancak tamamlayıcı roller üstlenmektedir (Dewick, 2009). Fenolik bileşikler, aromatik halkalar ve hidroksil grupları içeren yapılarıyla karakterize edilen geniş bir metabolit grubudur. Bu bileşikler, özellikle oksidatif strese karşı serbest radikal süpürücü özellikleri sayesinde bitkilerde hücrel koruma sağlamaktadır. Fenolik asitler, flavonoidler ve tanenler bu grubun başlıca üyeleri olup, hem bitkisel savunma mekanizmalarında hem de insan sağlığıyla ilişkili biyolojik etkilerde önemli rol oynamaktadır (Dai ve Mumper, 2010). Terpenoidler, izopren birimlerinden türeyen ve bitkilerde en geniş yapısal çeşitliliğe sahip sekonder metabolit gruplarından biridir. Monoterpenler, seskiterpenler ve diterpenler gibi alt sınıflara ayrılan bu bileşikler, bitkilerde savunma, çekicilik ve hücreler arası sinyal iletimi gibi işlevlere sahiptir. Özellikle uçucu terpenoidlerin, bitki-bitki ve bitki-böcek etkileşimlerinde kimyasal sinyaller olarak görev yaptığı bildirilmektedir (Gershenzon ve Dudareva, 2007). Alkaloidler ise genellikle azot içeren heterosiklik yapılarıyla tanımlanan ve yüksek biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Bu metabolitler çoğunlukla toksik özellikleri sayesinde herbivorlara ve patojenlere karşı kimyasal savunma sağlamaktadır. Alkaloidlerin biyosentezi, amino asit türevli yollarla ilişkilidir ve bu bileşikler farmakolojik açıdan önemli pek çok doğal ilacın temelini oluşturmaktadır (Ziegler ve Facchini, 2008).

3. Antioksidan Aktivite Gösteren Başlıca Bitkisel Metabolitler

3.1. Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler, bitkisel sekonder metabolitler arasında en yaygın bulunan ve biyolojik aktivite açısından en yoğun çalışılan bileşik gruplarından biridir. Yapılarında bir veya daha fazla aromatik halka ile bu halkalara bağlı hidroksil grupları bulunması, bu bileşiklerin redoks özelliklerini belirleyen temel unsurdur. Fenolik bileşikler bitkilerde büyüme ve gelişim süreçlerine doğrudan katılmamakla birlikte, oksidatif stres, patojen saldırıları ve ultraviyole ışınım gibi çevresel faktörlere karşı hücrel koruma sağlamaktadır (Cheynier, 2012). Bu bileşikler, bitkilerde çoğunlukla şikimat ve fenilpropanoid yolları aracılığıyla sentezlenmekte olup, yapısal çeşitlilikleri biyosentetik modifikasyonlarla daha da artmaktadır. Fenolik bileşiklerin biyolojik etkileri; serbest radikal süpürücü aktiviteleri, metal iyonlarını şelatlama kapasiteleri ve lipid peroksidasyonunu baskılayıcı özellikleriyle ilişkilidir. Bu özellikler, fenolik bileşiklerin antioksidan potansiyelini belirleyen temel mekanizmalar olarak kabul edilmektedir (Dai ve Mumper, 2010). Fenolik bileşikler yapısal özelliklerine göre çeşitli alt gruplara ayrılmaktadır. Fenolik asitler, flavonoidler ve tanenler bu sınıflandırmanın en önemli bileşenlerini oluşturmaktadır. Fenolik asitler genellikle basit yapılu bileşikler olup hidroksibenzoik ve hidroksisinnamik asit türevlerini içermektedir. Flavonoidler ise C₆-C₃-C₆ iskeletine sahip daha karmaşık yapılar sergilemekte ve bitkilerde pigmentasyon, UV koruması ve savunma mekanizmalarında görev almaktadır. Tanenler ise yüksek molekül ağırlıklı polimerik yapılarıyla proteinlerle etkileşime girerek biyolojik aktivite göstermektedir (Manach vd., 2004). Son yıllarda yapılan çalışmalar, fenolik bileşiklerin yalnızca antioksidan özellikleriyle sınırlı kalmadığını; aynı zamanda hücrel sinyal yollarını modüle edebildiğini ve inflamasyon, hücre proliferasyonu ve apoptoz gibi süreçler üzerinde düzenleyici etkiler gösterebildiğini ortaya koymuştur. Bu çok yönlü biyolojik etkiler, fenolik

bileşiklerin fonksiyonel gıda ve farmasötik uygulamalardaki potansiyelini artırmaktadır (Del Rio vd., 2013).

Tablo 1. *Fenolik Bileşiklerin Temel Grupları, Örnekleri ve Biyolojik Özellikleri*

Fenolik Bileşik Grubu	Alt Grup / Örnek Moleküller	Bitkisel Kaynak Örnekleri	Temel Biyolojik Özellik	Kaynak
Fenolik asitler	Kafeik asit, ferulik asit	Kahve, tam tahıllar, meyveler	Serbest radikal süpürücü, metal şelasyonu	Dai ve Mumper, 2010; Cheynier, 2012
Flavonoidler	Kuersetin, kaempferol	Soğan, elma, çay	Antioksidan, antiinflamatuvar	Manach vd., 2004; Del Rio vd., 2013
Antosiyaninler	Siyanidin, delphinidin	Kırmızı ve mor meyveler	Pigmentasyon, ROS baskılanması	Del Rio vd., 2013; Cheynier, 2012
Tanenler	Gallotanenler, ellagitannenler	Nar, üzüm, çay	Protein bağlama, antioksidan etki	Cheynier, 2012; Dai ve Mumper 2010

3.1.1. Fenolik Asitler

Fenolik asitler, bitkisel fenolik bileşikler arasında yapısal olarak en basit ancak biyolojik açıdan oldukça etkili gruplardan biri olarak tanımlanmaktadır. Bu bileşikler, aromatik halka yapısına bağlı bir veya daha fazla hidroksil grubu içermeleriyle karakterize edilir ve bitkilerde genellikle hücre duvarı bileşenlerine bağlı ya da serbest formda bulunurlar. Fenolik asitler, bitkilerin oksidatif stres koşullarına karşı geliştirdiği savunma mekanizmalarında önemli rol oynamakta ve çevresel stres faktörlerine karşı hücre bütünlüğünün korunmasına katkı sağlamaktadır (Robbins, 2003).

Yapısal özelliklerine göre fenolik asitler temel olarak hidroksibenzoik asitler ve hidroksisinnamik asitler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Hidroksibenzoik asit türevleri yedi karbonlu (C₆-C₁) bir iskelete sahipken, hidroksisinnamik asitler dokuz karbonlu (C₆-C₃) yapılarıyla ayırt edilmektedir. Bu yapısal farklılıklar, fenolik asitlerin antioksidan kapasiteleri ve biyolojik etki düzeyleri üzerinde belirleyici olmaktadır (Khoddami vd., 2013).

Fenolik asitlerin antioksidan etkileri, serbest radikalleri doğrudan nötralize edebilme, geçiş metalleriyle şelat oluşturabilme ve lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını baskılayabilme özellikleriyle ilişkilidir. Özellikle kafeik asit, ferulik asit ve p-kumarik asit gibi hidroksisinnamik asitlerin, güçlü antioksidan aktivite sergilediği ve hücre hasarı azaltıcı etki gösterdiği bildirilmektedir (Heleno vd., 2015). Bu bileşikler, bitkisel gıdalar yoluyla diyetle alındığında, endojen antioksidan savunma sistemlerini destekleyici bir rol üstlenmektedir.

Fenolik asitler aynı zamanda gıda endüstrisi ve farmasötik araştırmalar açısından da önem taşımaktadır. Doğal koruyucu ajanlar olarak oksidatif bozulmayı geciktirmeleri ve biyolojik sistemlerde oksidatif dengeyi desteklemeleri, bu bileşiklerin fonksiyonel gıda bileşenleri olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu yönüyle fenolik asitler, bitkisel kaynaklı antioksidanların temel yapı taşları arasında yer almaktadır (Pérez-Jiménez vd., 2013).

Tablo 2. *Fenolik Asitlerin Temel Alt Grupları ve Özellikleri*

Fenolik Asit Grubu	Örnek Bileşikler	Yaygın Bitkisel Kaynaklar	Temel Antioksidan Özellik	Kaynak
Hidroksibenzoik asitler	Gallik asit, vanilik asit	Çay, üzüm, yaban mersini	Serbest radikal süpürücü	Robbins (2003); Heleno vd. (2015)
Hidroksisinnamik asitler	Kafeik asit, ferulik asit, p-kumarik asit	Kahve, tam tahıllar, sebzeler	Metal şelasyonu, lipid peroksidasyonunun baskılanması	Khoddami vd. (2013); Pérez-Jiménez vd. (2013)

3.1.2. Flavonoidler

Flavonoidler, bitkisel fenolik bileşikler arasında yapısal çeşitliliği ve biyolojik aktivitesi en yüksek gruplardan biri olarak kabul edilmektedir. Bu bileşikler, temel olarak $C_6-C_3-C_6$ karbon iskeletine sahip olup, iki aromatik halka ile bunları birbirine bağlayan heterosiklik bir halkadan oluşmaktadır. Flavonoidlerin yapısal farklılıkları; hidroksilasyon, metilasyon ve glikozilasyon gibi kimyasal modifikasyonlarla şekillenmekte ve bu durum bileşiklerin biyoyararlanımı ile biyolojik etkilerini belirgin biçimde etkilemektedir (Panche vd., 2016).

Bitkilerde flavonoidler, ultraviyole ışınımına karşı koruma, pigmentasyonun düzenlenmesi ve patojenlere karşı savunma gibi önemli fizyolojik işlevler üstlenmektedir. Özellikle çiçek ve meyvelerde yoğun olarak bulunan flavonoidler, bitkilerin ekolojik etkileşimlerinde rol oynarken, insan beslenmesinde de önemli antioksidan bileşenler olarak değerlendirilmektedir. Bu bileşiklerin serbest radikal süpürücü etkileri, aromatik halkalara bağlı hidroksil gruplarının redoks özellikleriyle ilişkilidir (Pietta, 2000).

Flavonoidler yapısal özelliklerine göre flavonoller, flavonlar, flavanonlar, flavanoller (kateşinler), izoflavonlar ve antosiyaninler gibi alt sınıflara ayrılmaktadır. Flavonoller (ör. kuersetin, kaempferol) en yaygın flavonoid alt gruplarından biri olup, güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar etkileriyle öne çıkmaktadır. Flavanoller ve antosiyaninler ise özellikle çay, kakao ve kırmızı-mor renkli meyvelerde yoğun olarak bulunmakta ve diyetle alınan flavonoidlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (Hollman ve Katan, 1999).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, flavonoidlerin yalnızca antioksidan aktiviteyle sınırlı kalmadığını; hücresel sinyal yollarını etkileyerek inflamasyon, oksidatif stres yanıtı ve hücre proliferasyonu gibi süreçlerde düzenleyici roller üstlenebildiğini göstermektedir. Bu çok yönlü biyolojik etkiler, flavonoidlerin fonksiyonel gıdalar ve koruyucu sağlık yaklaşımları açısından önemini artırmaktadır (Kumar ve Pandey, 2013).

Tablo 3. *Flavonoid Alt Sınıfları, Örnek Moleküller ve Özellikleri*

Flavonoid Alt Sınıfı	Örnek Bileşikler	Yaygın Bitkisel Kaynaklar	Temel Biyolojik Özellik	Kaynak
Flavonoller	Kuersetin, kaempferol	Soğan, elma, brokoli	Antioksidan, antiinflamatuvar	Hollman ve Katan (1999); Kumar ve Pandey (2013)
Flavonlar	Luteolin, apigenin	Maydanoz, kereviz	Serbest radikal süpürücü	Panche vd. (2016)
Flavanonlar	Naringenin, hesperetin	Turunçgiller	Antioksidan, kardiyoprotektif	Kumar ve Pandey (2013)
Flavanoller	Kateşin, epikateşin	Yeşil çay, kakao	ROS baskılama	Pietta (2000); Panche vd. (2016)
İzoflavonlar	Genistein, daidzein	Soya ve baklagiller	Hormon benzeri etki, antioksidan	Kumar ve Pandey (2013)

3.1.3. Antosiyaninler

Antosiyaninler, flavonoidlerin önemli bir alt grubunu oluşturan ve bitkilere kırmızı, mor ve mavi tonlarını kazandıran suda çözünebilen pigmentlerdir. Bu bileşikler, özellikle meyve, çiçek ve yaprak dokularında yoğun olarak bulunmakta olup bitkilerin tozlaştırıcıları cezbetmesi ve çevresel stres koşullarına uyum sağlamasında önemli rol oynamaktadır. Antosiyaninlerin kimyasal yapısı, flavilyum katyonu temelinde şekillenmekte ve bu yapı, bileşiklerin pH'a duyarlı renk değişimlerini açıklamaktadır (Khoo vd., 2017).

Bitkilerde antosiyanin sentezi, fenilpropanoid ve flavonoid biyosentez yollarıyla ilişkilidir ve çevresel faktörler tarafından güçlü biçimde düzenlenmektedir. Işık yoğunluğu, sıcaklık değişimleri ve oksidatif stres gibi koşullar, antosiyanin birikimini artırarak bitkilerde koruyucu bir yanıt mekanizmasının devreye girmesini sağlamaktadır. Bu pigmentler, ultraviyole ışınımına karşı doğal bir filtre görevi görerek hücrel yapıların hasar görmesini sınırlandırmaktadır (Gould vd., 2002).

Antosiyaninlerin antioksidan özellikleri, serbest radikalleri doğrudan nötralize edebilme kapasiteleri ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu baskılayabilme yetenekleri ile ilişkilidir. Özellikle siyanidin, delphinidin ve malvidin gibi yaygın antosiyanidinlerin güçlü redoks özellikler sergilediği bildirilmektedir. Bu bileşiklerin antioksidan etkinliği, hidroksil gruplarının sayısı ve konumuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (He ve Giusti, 2010).

Diyetle alınan antosiyaninler, meyve ve sebze tüketimi yoluyla insan beslenmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalar, antosiyanin açısından zengin gıdaların oksidatif stresin azaltılmasına katkı sağlayabileceğini ve bu bileşiklerin kardiyovasküler sağlık ile ilişkili olumlu etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bu yönüyle antosiyaninler, bitkisel kaynaklı antioksidanların fonksiyonel gıda bileşenleri arasında önemli bir konuma sahiptir (Wallace ve Giusti, 2015).

3.1.4. Tanenler

Tanenler, bitkisel fenolik bileşikler arasında yüksek molekül ağırlıkları ve proteinlerle güçlü etkileşim kurabilme yetenekleriyle ayırt edilen bir alt grubu oluşturmaktadır. Bu bileşikler, bitkilerde özellikle yaprak, kabuk, meyve ve tohum dokularında yoğun olarak bulunmakta olup, herbivora ve mikroorganizmalara karşı kimyasal savunma mekanizmasının önemli bir

parçası olarak görev yapmaktadır. Tanenlerin temel biyolojik etkisi, proteinlerle kompleks oluşturarak sindirilebilirliği azaltmaları ve bu yolla bitkinin tüketilmesini engellemeleridir (Haslam, 1996).

Yapısal özelliklerine göre tanenler genel olarak hidrolizlenebilir tanenler ve kondense tanenler (proantosiyanidinler) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Hidrolizlenebilir tanenler, galik asit veya ellagik asit türevlerinin şekerlerle esterleşmesi sonucu oluşurken; kondense tanenler flavan-3-ol birimlerinin polimerizasyonu ile meydana gelmektedir. Bu yapısal farklılıklar, tanenlerin çözünürlükleri, biyolojik aktiviteleri ve antioksidan kapasiteleri üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (Smeriglio vd., 2017).

Tanenlerin antioksidan özellikleri, çok sayıda fenolik hidroksil grubu içermeleri sayesinde serbest radikalleri etkili biçimde süpürebilmeleriyle ilişkilidir. Ayrıca metal iyonlarıyla şelat oluşturabilme kapasiteleri, oksidatif zincir reaksiyonlarının baskılanmasına katkı sağlamaktadır. Özellikle kondense tanenlerin, güçlü redoks özellikleri sayesinde lipid peroksidasyonunu sınırlayabildiği ve oksidatif hasarı azaltıcı etki gösterebildiği bildirilmektedir (Fraga-Corral vd., 2020).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, tanenlerin yalnızca bitkisel savunma bileşenleri olarak değil, aynı zamanda insan sağlığı açısından da biyolojik öneme sahip bileşikler olduğunu ortaya koymuştur. Antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra, tanenlerin antimikrobiyal ve potansiyel kardiyoprotektif özellikler sergileyebildiği belirtilmektedir. Bu nedenle tanenler, bitkisel kaynaklı fenolik bileşiklerin fonksiyonel gıda ve doğal ürün araştırmalarında dikkat çeken gruplarından biri olarak değerlendirilmektedir (Serrano vd., 2009).

3.2. Terpenoidler ve Karotenoidler

Terpenoidler, bitkisel sekonder metabolitler arasında yapısal çeşitlilik ve biyosentetik zenginlik açısından en geniş gruplardan birini oluşurmaktadır. Bu bileşikler, izopren (C₅) birimlerinden türeyen karbon iskeletlerine sahip olup monoterpenler, seskiterpenler, diterpenler ve triterpenler gibi alt sınıflara ayrılmaktadır. Terpenoidlerin biyosentezi, mevalonat ve metil-eritritol fosfat (MEP) yolları üzerinden gerçekte ve bitkilerin savunma, çekicilik ve hücrel iletişim süreçlerinde önemli roller üstlenmektedir (Vranová vd., 2013).

Bitkilerde terpenoidler; uçucu bileşikler olarak herbivorları uzaklaştırma, tozlayıcıları çekme ve stres koşullarına yanıt verme gibi ekolojik işlevler göstermektedir. Bununla birlikte bazı terpenoidlerin güçlü antioksidan özellikler sergilediği ve reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hücrel hasarı sınırlandırabildiği bildirilmektedir. Özellikle diterpen ve triterpen türevlerinin, lipid peroksidasyonunu baskılayıcı etkiler gösterebildiği ve hücrel redoks dengesine katkı sağladığı vurgulanmaktadır (Tholl, 2015).

Karotenoidler ise terpenoid ailesinin özel bir alt grubunu oluşturan, genellikle C₄₀ iskeletine sahip lipofilik pigmentlerdir. β-karoten, likopen, lutein ve zeaksantin gibi karotenoidler, bitkilerde fotosentetik dokularda yoğun olarak bulunmakta ve ışık hasarına karşı fotoprotektif görev üstlenmektedir. Bu bileşikler, singlet oksijen ve serbest radikallerle etkileşime girerek oksidatif stresi azaltıcı etki göstermektedir (Fiedor ve Burda, 2014).

Diyetle alınan karotenoidlerin antioksidan etkileri, yalnızca doğrudan serbest radikal süpürme kapasitesiyle sınırlı olmayıp, hücrel savunma mekanizmalarını dolaylı olarak desteklemeleriyle de ilişkilidir. Epidemiyolojik ve deneysel çalışmaları, karotenoid açısından zengin beslenmenin oksidatif stresle ilişkili hastalıkların riskini azaltabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda terpenoidler ve karotenoidler, bitkisel kaynaklı antioksidan bileşiklerin önemli bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir (Britton vd., 2009).

3.3. Alkaloidler

Alkaloidler, bitkisel sekonder metabolitler arasında azot içeren heterosiklik yapıları ve yüksek biyolojik aktiviteleri ile öne çıkan bir bileşik grubunu oluşturmaktadır. Bu metabolitler çoğunlukla amino asitlerden türeyen biyosentetik yollar aracılığıyla sentezlenmekte ve bitkilere ekolojik açıdan önemli avantajlar sağlamaktadır. Alkaloidlerin bitkilerdeki temel işlevi, herbivorlara ve patojenlere karşı kimyasal savunma oluşturmak olup, bu bileşiklerin acı tatları ve toksik özellikleri bitkilerin tüketilmesini sınırlayıcı etki göstermektedir (Ziegler ve Facchini, 2008).

Yapısal çeşitlilik açısından alkaloidler oldukça geniş bir grubu temsil etmektedir. İndol, izokinolin, piridin ve tropan alkaloidleri gibi farklı alt sınıflar, alkaloidlerin kimyasal ve biyolojik özelliklerini belirleyen temel unsurlar arasında yer almaktadır. Bu yapısal farklılıklar, alkaloidlerin hücrel hedefleriyle etkileşim biçimlerini ve biyolojik etki spektrumlarını doğrudan etkilemektedir. Birçok alkaloidin sinir sistemi üzerinde etkili olması, bu bileşiklerin farmakolojik açıdan yoğun biçimde araştırılmasına neden olmuştur (Cordell vd., 2001).

Alkaloidlerin antioksidan özellikleri, fenolik bileşiklere kıyasla daha sınırlı olmakla birlikte, bazı alkaloidlerin oksidatif stres koşullarında hücrel koruyucu etkiler gösterebildiği bildirilmektedir. Bu etkiler genellikle dolaylı mekanizmalarla, örneğin reaktif oksijen türlerinin oluşumunun baskılanması veya hücrel savunma yanıtlarının modülasyonu yoluyla gerçekleşmektedir. Özellikle berberin, kafein ve bazı indol alkaloidlerinin oksidatif hasarı azaltıcı potansiyel sergileyebildiği belirtilmektedir (Macáková vd., 2019).

Alkaloidlerin insan sağlığı açısından önemi, yalnızca antioksidan potansiyelleriyle sınırlı değildir. Analjezik, antimikrobiyal, antimalaryal ve antikanser özellikler gösteren çok sayıda doğal alkaloid, modern tıpta kullanılan ilaçların temelini oluşturmaktadır. Bu yönüyle alkaloidler, bitkisel sekonder metabolitlerin farmasötik açıdan en değerli gruplarından biri olarak kabul edilmekte ve doğal ürün araştırmalarında önemli bir yere sahip olmaktadır (Heinrich vd., 2021).

4. Bitkisel Metabolitlerin Antioksidan Etki Mekanizmaları

4.1. Serbest Radikal Süpürücü Mekanizma

Bitkisel metabolitlerin antioksidan etkilerinin temelinde, serbest radikallerle doğrudan etkileşime girerek bu reaktif türlerin zararlı etkilerini baskılayabilme yetenekleri yer almaktadır. Serbest radikal süpürücü mekanizma, reaktif oksijen türlerinin zincir reaksiyonlarını sonlandırarak hücrel bileşenlerin oksidatif hasardan korunmasını sağlamaktadır. Bu mekanizma özellikle fenolik bileşikler, flavonoidler ve bazı terpenoidler gibi bitkisel metabolitler için belirgin bir antioksidan yolak olarak kabul edilmektedir (Pietta, 2000).

Hidrojen/Elektron Bağışı: Serbest radikal süpürücü etkinin temelinde, antioksidan moleküllerin radikallere hidrojen atomu veya elektron bağışlayabilme kapasiteleri bulunmaktadır. Bu bağışlama süreci sonucunda serbest radikal daha kararlı bir forma dönüşürken, antioksidan molekül rezonans yapıları sayesinde stabilitesini koruyabilmektedir. Özellikle fenolik bileşiklerde bulunan hidroksil grupları, bu hidrojen bağışlama mekanizmasında kritik rol oynamaktadır. Hidroksil grubunun konumu ve sayısı, bağışlanan hidrojenin kararlılığını ve dolayısıyla antioksidan etkinliği belirleyen temel faktörler arasında yer almaktadır (Rice-Evans vd., 1997). Elektron transferine dayalı mekanizmalar ise antioksidan moleküllerin serbest radikallere elektron vererek onların reaktivitesini azaltmasını içermektedir. Bu süreç, oksidatif zincir reaksiyonlarının ilerlemesini engelleyerek lipidler,

proteinler ve nükleik asitler üzerinde oluşabilecek hasarı sınırlandırmaktadır. Yapılan alışmalar, flavonoidlerin ve bazı fenolik asitlerin hem hidrojen atomu transferi hem de tek elektron transferi yoluyla etkili antioksidan aktivite gösterebildiğini ortaya koymuştur (Prior vd., 2005). Bu mekanizma, bitkisel metabolitlerin *in vitro* antioksidan testlerde yüksek aktivite göstermesinin temel nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Serbest radikal süpürücü etki, bitkisel antioksidanların hücresel redoks dengesinin korunmasına katkı sağlamasında merkezi bir rol üstlenmektedir.

4.2. Metal İyonlarının şelasyonu

Bitkisel metabolitlerin antioksidan etki mekanizmalarından biri, geçiş metallerinin katalitik aktivitesini baskılayarak oksidatif reaksiyonların ilerlemesini sınırlandırmalarıdır. Özellikle demir (Fe^{2+}) ve bakır (Cu^{2+}) iyonları, biyolojik sistemlerde Fenton ve Haber–Weiss reaksiyonları yoluyla son derece reaktif hidroksil radikallerinin oluşumunu tetikleyebilmektedir. Bu nedenle serbest metal iyonlarının kontrol altına alınması, oksidatif stresin önlenmesinde kritik bir basamak olarak değerlendirilmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 2015).

Bitkisel kökenli fenolik bileşikler başta olmak üzere birçok sekonder metabolit, metal iyonlarıyla kompleks oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Bu şelasyon süreci, metal iyonlarının redoks döngülerine katılımını engelleyerek reaktif oksijen türlerinin oluşumunu dolaylı yoldan azaltmaktadır. Fenolik yapıdaki hidroksil ve karbonil gruplarının konumu, şelatlama kapasitesini belirleyen temel faktörler arasında yer almaktadır. Özellikle orto-dihidroksil (katekol) yapısına sahip fenolik bileşiklerin Fe^{2+} ve Cu^{2+} iyonlarıyla güçlü kompleksler oluşturabildiği bildirilmektedir (Perron ve Brumaghim, 2009).

Metal iyonlarının şelasyonu, serbest radikal süpürücü mekanizmalardan farklı olarak doğrudan radikal nötralizasyonu yerine, radikal oluşumunun başlangıç aşamasını hedef almaktadır. Bu yönüyle şelasyon mekanizması, lipid peroksidasyonu gibi zincir reaksiyonlarının tetiklenmesini önleyici bir etki göstermektedir. Yapılan alışmalar, flavonoidler ve bazı fenolik asitlerin metal şelatlama özellikleri sayesinde biyolojik sistemlerde oksidatif hasarın yayılmasını sınırlandırabildiğini ortaya koymuştur (Heim vd., 2002).

Fe^{2+} ve Cu^{2+} iyonlarıyla etkileşim gösteren bitkisel metabolitlerin bu özelliği, antioksidan etkinin srekliiliği açısından önemli kabul edilmektedir. Metal iyonlarının bağlanarak inaktive edilmesi, hücresel antioksidan savunma sistemlerini destekleyen tamamlayıcı bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle metal şelasyonu, bitkisel metabolitlerin antioksidan etki spektrumunun temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 2015).

4.3. Lipid Peroksidasyonunun nlenmesi

Lipid peroksidasyonu, hücre zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin reaktif oksijen türleri tarafından oksidatif olarak parçalanmasıyla başlayan ve zincirleme reaksiyonlar şeklinde ilerleyen bir süreçtir. Bu süreç sonucunda hücre zarının akışkanlığı bozulmakta, membran proteinlerinin fonksiyonu zarar görmekte ve hücresel bütünlük ciddi şekilde etkilenmektedir. Lipid peroksidasyonu aynı zamanda malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi ikincil toksik ürünlerin oluşumuna yol açarak hücresel hasarı daha da artırmaktadır (Ayala vd., 2014).

Bitkisel metabolitlerin antioksidan etkilerinden biri, lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını başlatan veya sürdüren serbest radikallerin etkisini baskılamalarıdır. Özellikle fenolik bileşikler ve flavonoidler, peroksil radikalleriyle etkileşime girerek zincir reaksiyonlarının

ilerlemesini durdurabilmektedir. Bu etki, antioksidan moleküllerin lipid radikallerine hidrojen veya elektron bağışlayarak daha kararlı ürünlerin oluşmasını sağlamasıyla gerçekleşmektedir (Yanishlieva vd., 2006).

Lipid peroksidasyonunun önlenmesinde bir diğer önemli mekanizma, bitkisel antioksidanların membran yapılarıyla etkileşime girerek oksidatif hasara karşı fiziksel bir koruma sağlamasıdır. Lipofilik özellik gösteren karotenoidler ve bazı terpenoidler, hücre zarına yerleşerek reaktif oksijen türlerinin membran lipidleriyle etkileşimini sınırlandırabilmektedir. Bu durum, oksidatif stres koşullarında hücre zarının stabilitesinin korunmasına katkı sağlamaktadır (Niki, 2009).

Lipid peroksidasyonunun baskılanması, hücresel hasarın azaltılması ve hücre fonksiyonlarının devamlılığı açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu bağlamda bitkisel metabolitlerin zincir kırıcı ve önleyici antioksidan özellikleri, oksidatif stresle ilişkili biyolojik süreçlerin kontrol altına alınmasında tamamlayıcı bir savunma mekanizması olarak değerlendirilmektedir.

4.4. Hücresel Koruyucu Etkiler

Bitkisel metabolitlerin antioksidan etkileri, yalnızca serbest radikallerin doğrudan nötralizasyonu ile sınırlı olmayıp, hücresel bütünlüğün korunmasına yönelik daha geniş kapsamlı biyolojik yanıtları da içermektedir. Oksidatif stres koşullarında hücrelerde lipidler, proteinler ve nükleik asitler üzerinde meydana gelen hasar, metabolik işlevlerin bozulmasına ve hücresel homeostazinin kaybına yol açabilmektedir. Bitkisel kaynaklı antioksidan bileşikler, bu hasarın şiddetini azaltarak hücrelerin yapısal ve fonksiyonel devamlılığını desteklemektedir (Halliwell, 2007).

4.4.1 Hücresel Hasarın Azaltılması

Bitkisel metabolitlerin hücresel koruyucu etkilerinden biri, oksidatif stresin neden olduğu makromoleküler hasarın sınırlandırılmasıdır. Fenolik bileşikler, flavonoidler ve karotenoidler gibi antioksidan metabolitlerin, protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi süreçleri baskılayabildiği gösterilmiştir. Bu bileşikler, reaktif oksijen türlerinin hücre içi hedeflere ulaşmasını engelleyerek hücresel stres yanıtının aşırı derecede aktive olmasını önlemektedir. Bu durum, hücresel hasarın birikimini yavaşlatmakta ve oksidatif stresle ilişkili patolojik süreçlerin ilerlemesini sınırlandırmaktadır (Pham-Huy vd., 2008).

4.4.2 Enzimatik Savunma Sistemleriyle Dolaylı Etkileşim

Bitkisel metabolitlerin hücresel koruyucu etkileri, endojen antioksidan enzim sistemleriyle olan dolaylı etkileşimleriyle de ilişkilidir. Bazı bitkisel antioksidanların, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerin aktivitesini destekleyici veya düzenleyici etki gösterebildiği bildirilmektedir. Bu etkileşim, hücrenin oksidatif stres karşısındaki adaptasyon kapasitesini artırmakta ve redoks dengesinin korunmasına katkı sağlamaktadır (Forman vd., 2014).

Bu bağlamda bitkisel metabolitler, doğrudan antioksidan etki göstermelerinin yanı sıra, hücrenin kendi savunma mekanizmalarını destekleyen tamamlayıcı bileşenler olarak değerlendirilmektedir. Hücresel düzeyde sağlanan bu çok yönlü koruma, bitkisel antioksidanların biyolojik önemini ve potansiyel sağlık yararlarını güçlendiren temel unsurlardan biri olarak kabul edilmektedir.

5. Sonuç

Bitkisel metabolitler, sahip oldukları yapısal çeşitlilik ve biyolojik aktiviteler sayesinde oksidatif stresle ilişkili süreçlerde önemli koruyucu roller üstlenmektedir. Bu çalışmada,

bitkisel kaynaklı primer ve sekonder metabolitler ile özellikle fenolik bileşikler, terpenoidler ve alkaloidlerin antioksidan özellikleri ve etki mekanizmaları ele alınmıştır. Serbest radikal süpürücü etki, metal iyonlarının şelasyonu ve lipid peroksidasyonunun baskılanması gibi mekanizmalar, bitkisel metabolitlerin hücresel düzeyde oksidatif hasarı sınırlandırmasında temel yollar olarak öne çıkmaktadır.

Bitkisel metabolitlerin antioksidan etkileri, yalnızca reaktif oksijen türlerinin doğrudan nötralizasyonu ile sınırlı olmayıp, hücresel savunma sistemlerini destekleyen tamamlayıcı etkileri de kapsamaktadır. Bu çok yönlü etki profili, bitkisel kaynaklı antioksidanların fonksiyonel gıda, nutrasötik ve doğal ürün araştırmaları açısından artan önemini açıklamaktadır. Ancak mevcut literatürde, bu bileşiklerin biyoyararlanımı, etki dozları ve uzun dönem biyolojik etkileri konusunda hâlen sınırlılıklar bulunmaktadır.

Sonuç olarak, bitkisel metabolitlerin antioksidan potansiyelinin daha iyi anlaşılabilmesi için mekanizma temelli ve standartlaştırılmış çalışmaların artırılması gerekmektedir. Bu yaklaşım, bitkisel kaynaklı bileşiklerin sağlık alanındaki potansiyel uygulamalarının bilimsel temellere dayalı olarak geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Kaynakça

- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, 360438. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *The World Allergy Organization journal*, 5(1), 9–19. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
- Britton, G., Liaaen-Jensen, S. and Pfander, H. (2009) *Carotenoids: Natural Functions*. Vol. 4, Springer, Berlin. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7643-7501-0>
- Chaudhary, P., Janmeda, P., Docea, A. O., Yeskaliyeva, B., Abdull Razis, A. F., Modu, B., Calina, D., & Sharifi-Rad, J. (2023). Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Frontiers in chemistry*, 11, 1158198. <https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1158198>
- Cheyrier, V. (2012). Phenolic compounds: From plants to foods. *Phytochemical Reviews*, 11(2), 153–177. <https://doi.org/10.1007/s11101-012-9242-8>
- Cordell, G. A., Quinn-Beattie, M. L., & Farnsworth, N. R. (2001). The potential of alkaloids in drug discovery. *Phytotherapy research* : PTR, 15(3), 183–205. <https://doi.org/10.1002/ptr.890>
- Dai, J., & Mumper, R. J. (2010). Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties. *Molecules*, 15(10), 7313–7352. <https://doi.org/10.3390/molecules15107313>
- Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J. P., Tognolini, M., Borges, G., & Crozier, A. (2013). Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants & redox signaling*, 18(14), 1818–1892. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4581>
- Dewick, P. M. (2009). *Medicinal natural products: A biosynthetic approach* (3rd ed.). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9780470742761>
- Fiedor, J., & Burda, K. (2014). Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients*, 6(2), 466–488. <https://doi.org/10.3390/nu6020466>
- Forman, H. J., Davies, K. J., & Ursini, F. (2014). How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo. *Free radical biology & medicine*, 66, 24–35. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.045>
- Fraga-Corral, M., García-Oliveira, P., Pereira, A. G., Lourenço-Lopes, C., Jimenez-Lopez, C., Prieto, M. A., & Simal-Gandara, J. (2020). Technological Application of Tannin-Based Extracts. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(3), 614. <https://doi.org/10.3390/molecules25030614>
- Gershenzon, J., & Dudareva, N. (2007). The function of terpene natural products in the natural world. *Nature chemical biology*, 3(7), 408–414. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2007.5>
- Gould, K.S., McKelvie, J. and Markham, K.R. (2002), Do anthocyanins function as antioxidants in leaves? Imaging of H₂O₂ in red and green leaves after mechanical

- injury. *Plant, Cell & Environment*, 25: 1261-1269. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3040.2002.00905.x>
- Halliwell B. (2007). Oxidative stress and cancer: have we moved forward?. *The Biochemical journal*, 401(1), 1–11. <https://doi.org/10.1042/BJ20061131>
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (2015). *Free radicals in biology and medicine (5th ed.)*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001>
- Hartmann T. (2007). From waste products to ecochemicals: fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry*, 68(22-24), 2831–2846. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.09.017>
- Haslam E. (1996). Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. *Journal of natural products*, 59(2), 205–215. <https://doi.org/10.1021/np960040+>
- He, J., & Giusti, M. M. (2010). Anthocyanins: natural colorants with health-promoting properties. *Annual review of food science and technology*, 1, 163–187. <https://doi.org/10.1146/annurev.food.080708.100754>
- Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., & Bobilya, D. J. (2002). Flavonoid antioxidants: Chemistry, metabolism and structure–activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(10), 572–584. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00208-5](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00208-5)
- Heinrich, M., Mah, J., & Amirkia, V. (2021). Alkaloids Used as Medicines: Structural Phytochemistry Meets Biodiversity-An Update and Forward Look. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(7), 1836. <https://doi.org/10.3390/molecules26071836>
- Heleno, S. A., Martins, A., Queiroz, M. J., & Ferreira, I. C. (2015). Bioactivity of phenolic acids: metabolites versus parent compounds: a review. *Food chemistry*, 173, 501–513. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.10.057>
- Hollman, P. C., & Katan, M. B. (1999). Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 37(9-10), 937–942. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(99\)00079-4](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(99)00079-4)
- Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>
- Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Archives of toxicology*, 97(10), 2499–2574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>
- Khoddami, A., Wilkes, M. A., & Roberts, T. H. (2013). Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 18(2), 2328–2375. <https://doi.org/10.3390/molecules18022328>
- Khoo, H. E., Azlan, A., Tang, S. T., & Lim, S. M. (2017). Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food & nutrition research*, 61(1), 1361779. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1361779>

- Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 162750. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
- Liu R. H. (2013). Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 4(3), 384S–92S. <https://doi.org/10.3945/an.112.003517>
- Lushchak V. I. (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-biological interactions*, 224, 164–175. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.10.016>
- Macáková, K., Afonso, R., Saso, L., & Mladěnka, P. (2019). The influence of alkaloids on oxidative stress and related signaling pathways. *Free Radical Biology and Medicine*, 134, 429–444. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.026>
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, 79(5), 727–747. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727>
- Niki E. (2009). Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free radical biology & medicine*, 47(5), 469–484. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.032>
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2015.03.0545>
- Pagare, S., Bhatia, M., Tripathi, N., Pagare, S., & Bansal, Y.K. (2015). Secondary Metabolites of Plants and their Role: Overview. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, 9, 293-304.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Pérez-Jiménez, J., Díaz-Rubio, M. E., & Saura-Calixto, F. (2013). Non-extractable polyphenols, a major dietary antioxidant: occurrence, metabolic fate and health effects. *Nutrition Research Reviews*, 26(2), 118–129. doi:10.1017/S0954422413000097
- Perron, N. R., & Brumaghim, J. L. (2009). A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell biochemistry and biophysics*, 53(2), 75–100. <https://doi.org/10.1007/s12013-009-9043-x>
- Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science : IJBS*, 4(2), 89–96.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*, 30(1), 11–26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>
- Pichersky, E., & Lewinsohn, E. (2011). Convergent evolution in plant specialized metabolism. *Annual review of plant biology*, 62, 549–566. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-042110-103814>
- Pietta P. G. (2000). Flavonoids as antioxidants. *Journal of natural products*, 63(7), 1035–1042. <https://doi.org/10.1021/np9904509>

- Pinoşanu, E. A., Surugiu, R., Burada, E., Pîrşcoveanu, D., Stănciulescu, C. E., Sandu, R. E., Pisoschi, C., & Albu, C. V. (2023). Oxidative Stress and Antioxidant Defense Mechanisms in Acute Ischemic Stroke Patients with Concurrent COVID-19 Infection. *International journal of molecular sciences*, 24(23), 16790. <https://doi.org/10.3390/ijms242316790>
- Prior, R. L., Wu, X., & Schaich, K. (2005). Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(10), 4290–4302. <https://doi.org/10.1021/jf0502698>
- Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., & Paganga, G. (1997). Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in Plant Science*, 2(4), 152–159. [https://doi.org/10.1016/S1360-1385\(97\)01018-2](https://doi.org/10.1016/S1360-1385(97)01018-2)
- Robbins R. J. (2003). Phenolic acids in foods: an overview of analytical methodology. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(10), 2866–2887. <https://doi.org/10.1021/jf026182t>
- Saito, K., & Matsuda, F. (2010). Metabolomics for functional genomics, systems biology, and biotechnology. *Annual review of plant biology*, 61, 463–489. <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.043008.092035>
- Scalbert, A., Johnson, I. T., & Saltmarsh, M. (2005). Polyphenols: antioxidants and beyond. *The American journal of clinical nutrition*, 81(1 Suppl), 215S–217S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.215S>
- Serrano, J., Puupponen-Pimiä, R., Dauer, A., Aura, A. M., & Saura-Calixto, F. (2009). Tannins: current knowledge of food sources, intake, bioavailability and biological effects. *Molecular nutrition & food research*, 53 Suppl 2, S310–S329. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900039>
- Shahidi, F. and Ambigaipalan, P. (2015) Phenolics and Polyphenolics in Foods, Beverages and Spices: Antioxidant Activity and Health Effects—A Review. *Journal of Functional Foods*, 18, 820-897. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.018>
- Smeriglio, A., Barreca, D., Bellocchio, E., & Trombetta, D. (2017). Proanthocyanidins and hydrolysable tannins: occurrence, dietary intake and pharmacological effects. *British journal of pharmacology*, 174(11), 1244–1262. <https://doi.org/10.1111/bph.13630>
- Taiz, L., Zeiger, E., Møller, I. M., & Murphy, A. (2015). *Plant physiology and development (6th ed.)*. Sinauer Associates. ISBN 978-1605352558
- Tholl D. (2015). Biosynthesis and biological functions of terpenoids in plants. *Advances in biochemical engineering/biotechnology*, 148, 63–106. https://doi.org/10.1007/10_2014_295
- Tumilaar, S., Geiner, S., Hardianto, A., Ari, D., Hirofumi, K., Kurnia, D., & Dikdik, T. (2024). A comprehensive review of free radicals, oxidative stress, and antioxidants: Overview, clinical applications, global perspectives, future directions, and mechanisms of antioxidant activity of flavonoid compounds. *Journal of Chemistry*, 2024, 5594386. <https://doi.org/10.1155/2024/5594386>

- Vranová, E., Coman, D., & Gruissem, W. (2013). Network analysis of the MVA and MEP pathways for isoprenoid synthesis. *Annual review of plant biology*, 64, 665–700. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-050312-120116>
- Wallace, T. C., & Giusti, M. M. (2015). Anthocyanins. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 6(5), 620–622. <https://doi.org/10.3945/an.115.009233>
- Wink, M. (2010). *Biochemistry of plant secondary metabolism*. In M. Wink (Ed.), Annual plant reviews: Vol. 40. Biochemistry of plant secondary metabolism (pp. 1–19). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781444320503>
- Yanishlieva, N.V., Marinova, E. and Pokorný, J. (2006), Natural antioxidants from herbs and spices. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, 108: 776-793. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200600127>
- Zhang, Y. J., Gan, R. Y., Li, S., Zhou, Y., Li, A. N., Xu, D. P., & Li, H. B. (2015). Antioxidant Phytochemicals for the Prevention and Treatment of Chronic Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20(12), 21138–21156. <https://doi.org/10.3390/molecules201219753>
- Ziegler, J., & Facchini, P. J. (2008). Alkaloid biosynthesis: metabolism and trafficking. *Annual review of plant biology*, 59, 735–769. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant.59.032607.092730>

BÖLÜM 6

TERAPÖTİKTEN TOKSİSİTEYE: VARDENAFİL HİDROKLORÜRÜN KAN DOKUSU ÜZERİNDEKİ İN VİTRO ETKİLERİ¹

Nuray DOLAYKAYA ATİK², Dilek PANDIR³

¹ Bu kitap bölümü Nuray DOLAYKAYA ATİK tarafından, Prof. Dr. Dilek PANDIR danışmanlığında hazırlanan “Vardenafil Hidroklorid’in Kan Doku Üzerinde İn Vitro Toksik Etkilerinin Belirlenmesi” isimli yüksek lisans tez çalışmasından türetilmiştir.

² Yozgat Bozok Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü 0009-0009-2412-7413

³ Prof. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi 0000-0001-5954-0632

GİRİŞ

İlaç; fizyolojik süreçleri ya da patolojik durumları insan sağlığı yararına değiştirmek, düzenlemek veya incelemek amacıyla kullanılan madde ya da ürünler olarak tanımlanmaktadır (Kayaalp, 2000). Günümüzde ilaç kullanımı, sunulan sağlık hizmetlerinin temel ve vazgeçilmez unsurlarından biri hâline gelmiştir. Çevresel kirliliğin artması, alkol ve sigara tüketiminin yaygınlaşması, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve stres gibi pek çok olumsuz etken, yeni hastalıkların ortaya çıkmasına zemin hazırlamıştır. Bu gelişmelere paralel olarak, modern tıbbi tedavi yaklaşımlarındaki ilerlemeler, daha etkili ve güvenli ilaçların geliştirilmesini mümkün kılmıştır (Yılmaztürk, 2013).

Geliştirilen bir ilacın ideal özellikler taşıyabilmesi için yalnızca hedef hücre ve dokular üzerindeki biyolojik süreçleri etkilemesi, vücuttaki diğer fizyolojik sistemler üzerinde istenmeyen etkilere yol açmaması gerekmektedir (Kayaalp, 2000). Farklı uygulama yollarıyla vücuda alınan ilaçlar, dolaşım sistemine katılarak organizmanın tamamına yayılmaktadır. Kana geçen ilaçlar, çoğunlukla protein yapısındaki reseptör ve enzimlere bağlanarak farmakolojik etkilerini ortaya koyar. Bu etkileşimler sonucunda ilaçlar, ilgili reseptör veya enzimlerin aktivitelerini uyarıcı ya da baskılayıcı yönde düzenleyerek organizmada fizyolojik dengeyi sağlamaktadır (Küçükçalık, 2016). Kan dolaşımının 1628 yılında William Harvey tarafından tanımlanmasıyla birlikte, ilaçların etki gösterecekleri doku ve organlara kan yoluyla ulaştığı bilimsel olarak ortaya konmuştur (Karaağaç, 2020).

Bazı hastalıkların tedavisinde yaklaşık yirmi beş yıl öncesine kadar doğal tedavi yaklaşımları ve cerrahi yöntemler ön planda yer alırken, günümüzde farmakoterapi temel tedavi seçeneği hâline gelmiştir. Bu doğrultuda yapılan araştırmalar sonucunda, 1990'lı yılların sonlarına doğru oral yolla kullanılabilen yeni farmakolojik ajanlar geliştirilmiştir (Eardley vd., 2010; Carson & Lue, 2005). Bu ajanlar arasında fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri önemli bir yer tutmaktadır. Kullanıma sunuldukları tarihten itibaren, ihtiyaç halinde ağız yoluyla alınabilmeleri, görece iyi tolere edilen yan etki profilleri ve kullanım kolaylıkları nedeniyle PDE-5 inhibitörleri, Erektile Disfonksiyon (ED) tedavisinde ilk basamak tedavi seçeneği olarak tercih edilmektedir (Madeira vd., 2021).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) 1998 yılında sildenafilin ED tedavisinde kullanımını onaylamasıyla birlikte, PDE-5 inhibitörlerinin klinik kullanımı yaygınlaşmıştır (Özkara vd., 2012). ED; sağlıklı bir cinsel ilişki için gerekli olan ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanması şeklinde tanımlanmaktadır (Kessler vd., 2019). PDE-5 enzim inhibitörlerinin ED tedavisindeki etkinliği, altta yatan etiyolojik faktörlere bağlı olarak %50 ile %90 arasında değişkenlik göstermektedir (Munk vd., 2019).

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörlerinin kullanımı sonrasında bildirilen yan etkiler arasında en sık görülenler; baş ağrısı, görme bozuklukları, pasif hiperemi, dispeptik şikâyetler, kas ağrıları ve ciltte kızarıklardır. Bu yan etkilerin çoğu genellikle hafif düzeyde olup geçici nitelik taşımaktadır. Bununla birlikte, nadir de olsa ciddi advers etkilerin ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (Barroso vd., 2021).

GENEL BİLGİLER

Fosfodiesteraz enzimleri, kısaca PDE olarak adlandırılmakta olup, hücre içi ikincil haberci sistemlerde görev alan önemli enzimler arasında yer almaktadır. Bu enzimler, hücresel sinyal iletiminde kritik rol oynayan siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) moleküllerini hidrolize ederek parçalanmalarını sağlar. cAMP'yi parçalayan fosfodiesteraz aktivitesi ilk kez 1962 yılında Butcher ve Sutherland tarafından tanımlanmıştır.

Günümüzde yapılan çalışmalar sonucunda, PDE ailesinin 11 farklı alt gruptan oluştuğu ve bu aileler içerisinde en az 21 izoformun bulunduğu belirlenmiştir. Çeşitli deney hayvanları üzerinde elde edilen veriler, bu 11 PDE ailesinin pek çok fizyolojik süreçte ve farklı patolojik durumların gelişiminde önemli roller üstlendiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, PDE izoformlarının tanımlanması, hem seçici PDE inhibitörlerinin geliştirilmesi hem de hastalıkların moleküler mekanizmalarının anlaşılması açısından önemli katkılar sağlamaktadır (Tuğrak & Küçükoğlu, 2016).

PDE5A mRNA ekspresyonunun başta aortik düz kas hücreleri olmak üzere kalp, plasenta, iskelet kası ve pankreas dokularında belirgin düzeylerde bulunduğu; akciğer, karaciğer ve beyin dokularında ise oldukça düşük oranlarda ifade edildiği gösterilmiştir. Fosfodiesteraz (PDE) ailesi, organizmadaki hemen hemen tüm hücre ve dokularda bulunmakla birlikte, farklı hücre tiplerinde farklı PDE izoenzimleri şeklinde eksprese edilmektedir. Bu çeşitlilik sayesinde PDE'ler, hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde rol alan farklı fizyolojik süreçlere aracılık edebilmektedir (Garcia-Rubio vd., 2023).

PDE izoformlarının hücreye özgü dağılımı, hedefe yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bu alanda yürütülecek çalışmalar sonucunda elde edilecek bulgular, günümüzde kesin tedavisi bulunmayan birçok hastalığın tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkı sunabilir. Hücre içi ikinci haberci sistemlerin temel bileşenleri olan cAMP ve cGMP'nin PDE'ler aracılığıyla hidrolize edilmesi, kanser, inflamasyon, nörodejeneratif hastalıklar ve oksidatif stres gibi çok sayıda patolojik sürecin düzenlenmesinde etkili olabilmektedir (Calamera vd., 2022).

Günümüzde dünya genelinde lisans almış fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri arasında sildenafil, tadalafil ve vardenafil yer almakta olup, bazı ülkelerde ise mirodenafil ve udenafil de klinik kullanımda bulunmaktadır. Küresel ölçekte en yaygın kullanılan bu üç PDE-5 inhibitörü arasında klinik üstünlüğü açıkça ortaya koyan kesin ve kanıta dayalı bir bulgu bulunmamaktadır (Uppal vd., 2025).

Sildenafilin, deneysel çalışmalarda nöronal uyarımı artırmak ve sıçan modellerinde inme sonrası fonksiyonel iyileşmeyi desteklemek amacıyla kullanıldığı bildirilmiştir. Ayrıca, hipoksinin neden olduğu pulmoner hipertansiyon modellerinde etkili olduğu ve sigara kullanan bireylerde endotel bağımlı vazodilatasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (Behr vd., 2021).

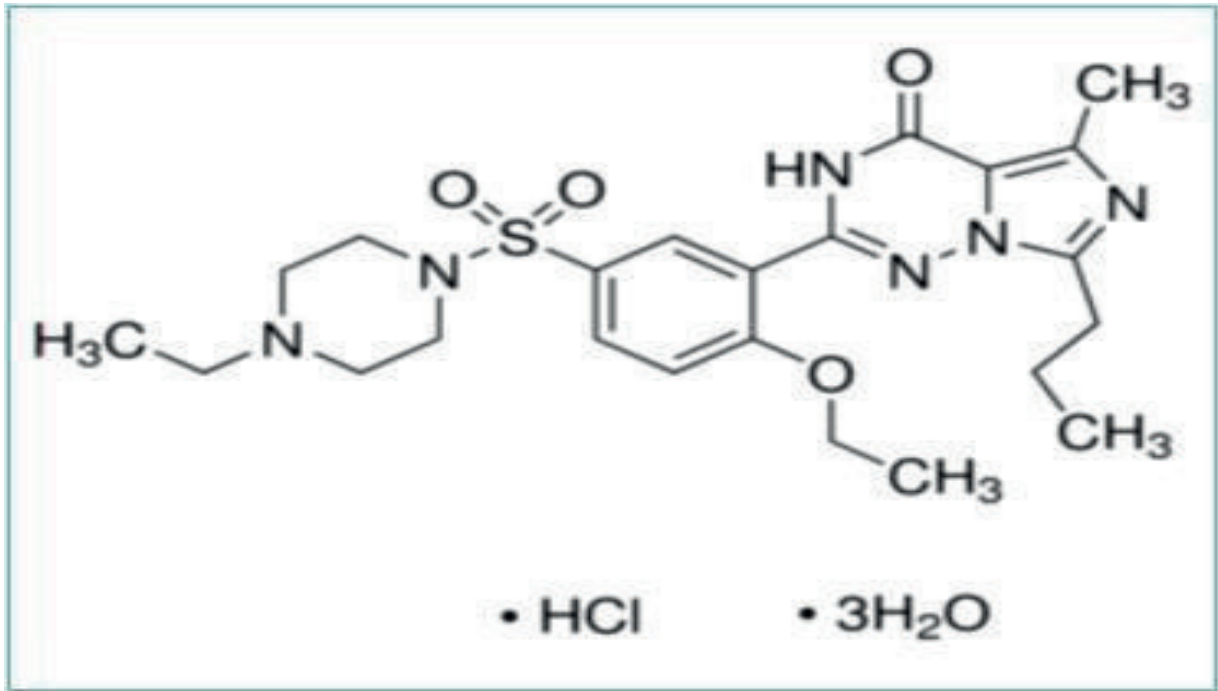
Vardenafil ve tadalafilin PDE5/6 inhibitörleri olarak, B-kronik lenfositik lösemi hücrelerinde kaspaz bağımlı apoptozu indükleyebildiği bildirilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalar, PDE-5 inhibitörlerinin yalnızca erektil disfonksiyon tedavisinde değil, aynı zamanda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi farklı klinik tabloların tedavisinde de potansiyel kullanım alanlarına sahip olabileceğini ortaya koymaktadır (Ouranidis vd., 2021).

Vardenafil Hidroklorid

Vardenafil hidroklorid, sağlık alanında yaygın kullanıma sahip olan ve fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) enzimini inhibe ederek hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerinin artmasını sağlayan, yüksek seçiciliğe sahip sentetik ve biyokimyasal açıdan güçlü bir PDE-5 inhibitörüdür. PDE-5 enziminin baskılanması sonucunda cGMP yıkımı azalmakta ve bu durum düz kas gevşemesi ile vazodilatasyonun artmasına yol açmaktadır (Shafiee vd., 2023).

Vardenafil hidroklorid, sildenafil ile karşılaştırıldığında daha düşük dozlarda dahi etkili olabilmekte ve PDE-5 enzimini daha güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, vardenafil hidrokloridin etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu ortaya konmuştur. Diyabetik hastalar ve postprostatektomi geçirmiş bireyler dâhil olmak üzere erkeklerde erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde klinik kullanım için onaylanmıştır (Varma & Sellaturay, 2021).

Farmakokinetik özellikleri incelendiğinde, vardenafil hidrokloridin oral uygulama sonrası hızlı bir şekilde emildiği, yaklaşık %15 mutlak biyoyararlanıma sahip olduğu ve yavaş metabolize edildiği bildirilmektedir. Metabolitleri ağırlıklı olarak feçes yoluyla, daha az oranda ise idrarla vücuttan atılmaktadır (Al-Gethmy vd., 2019).



Şekil 1. Vardenafil hidroklorid kimyasal yapısı

Klinik ve deneysel çalışmalar, çeşitli kanser hücre tiplerinde fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) aktivitesinin artmasıyla birlikte hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerinde değişiklikler meydana geldiğini göstermiştir. Çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein 5 (ATP-binding cassette sub-family C member 5; ABCC5), cGMP'yi yüksek afinite ile hücre dışına taşıyan önemli bir transmembran taşıyıcıdır. PDE5 inhibitörleri, hem PDE5 enzimini hem de ABCC5'i inhibe ederek, hücre metabolizma ile birlikte cGMP'nin hücre dışına taşınmasını engelleyebilmektedir.

Hücre içi cGMP düzeylerinin artmasının, tümör hücrelerinde apoptozu indüklediği ve hücreyel proliferasyonu baskıladığı; bunun yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar ve erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde de klinik kullanım potansiyeline sahip olduğu öne sürölmektedir. Vardenafil, hem PDE5'i hem de ABCC5 aracılı cGMP hücreyel dışı akımını güçlü bir şekilde inhibe eden ajanlar arasında yer almaktadır. Artmış hücre içi cGMP seviyelerinin, apoptotik süreçleri desteklediği ve hücre büyümesini yavaşlattığı bildirilmektedir (Kashgari vd., 2020).

Fajardo ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayımlanan bir çalışmada, PDE aktivitesinin birçok kanser türünde arttığı rapor edilmiştir (Fajardo vd., 2014). Benzer şekilde, İslam ve arkadaşları 2017 yılında Cancer Prevention Research dergisinde yayımladıkları çalışmada, AOM/DSS ile indüklenen fare modellerinde sildenafil uygulamasının inflamasyona bağlı kolit gelişme riskini azalttığını ortaya koymuş ve bu bulgular doğrultusunda sildenafilin kanser tedavisinde potansiyel terapötik değere sahip olabileceğini belirtmişlerdir (İslam vd., 2017).

Günümüzde fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri, idiyopatik pulmoner arter hipertansiyonunun tedavisinde güvenilir ve etkili bir farmakolojik seçenek olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi yaklaşımının temel mekanizması, endojen nitrik oksidin vazodilatör etkisi ile PDE-5 inhibitörlerinin akciğer damar sisteminde sıklık guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerini artırması sonucunda pulmoner vasküler direncin azalmasına dayanmaktadır (Benza vd., 2024).

Yapılan bir çalışmada, vardenafilin inhale nitrik oksit ile sinerjik etki gösterdiği, nitrik oksit dozunun azaltılmasına veya kesilmesine olanak sağladığı ve bu özellikleri sayesinde pulmoner hipertansiyon tedavisinde uzun dönemli ve tek başına etkili bir tedavi alternatifi olabileceği ortaya konmuştur (Giacomini vd., 2007).

Bununla birlikte, literatürde PDE-5 inhibitörlerinin gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem ve sinir sistemi üzerinde olumlu etkiler gösterebileceğine dair bulgular giderek artmaktadır. Ayrıca bu ilaçların Raynaud fenomeni, esansiyel hipertansiyon, kalp yetmezliği ve inme gibi farklı klinik tabloların tedavisinde de potansiyel etkinliğe sahip olabileceği bildirilmektedir (Vlachopoulos vd., 2009).

Sponziello ve arkadaşları, 2015 yılında *Endocrine* dergisinde yayımladıkları çalışmalarında, insan papiller tiroid kanseri dokularında PDE5 ekspresyonunun belirgin düzeyde arttığını ve PDE5 inhibitörlerinin bu kanser hücrelerinin proliferasyonunu baskılama potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Elde edilen bulgular doğrultusunda, PDE5 inhibitörlerinin papiller tiroid kanserinin tedavisinde alternatif veya tamamlayıcı bir tedavi seçeneği olarak değeriendirilebileceği önerilmiştir (Sponziello vd., 2015).

Benzer şekilde, Long-Mei ve arkadaşları 2015 yılında *American Journal of Cancer Research* dergisinde yayımlanan çalışmalarında, sildenafilin in vitro koşullarda kolorektal kanser hücrelerinde apoptozu indüklediğini ve hücreyel proliferasyonu anlamlı düzeyde baskıladığını bildirmişlerdir (Mei vd., 2015). Ayrıca Das ve arkadaşları, *Pharmacology and Therapeutics* dergisinde 2014 yılında yayımlanan çalışmalarında, PDE-5 inhibitörlerinin meme kanseri hücrelerinde seçici apoptotik yanıt oluşturduğunu ve tümör hücrelerine özğü bir etki mekanizması sergilediğini göstermişlerdir (Das vd., 2015).

DNA Hasarı ve Komet Testi

Kalıtsal bilginin nesilden nesile aktarımı DNA aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu nedenle genetik bilginin doğru ve güvenilir bir şekilde korunabilmesi için DNA'nın yapısal bütünlüğünün sürdürülebilir olması büyük önem taşımaktadır. DNA yapısında değişikliklere yol açan ya da DNA çift sarmalında kırılmalar oluşturarak bozulmalara neden olan etkenler genotoksik ajanlar veya genotoksik maddeler olarak tanımlanmaktadır (Panier, 2024).

Genotoksik ajanların, genetik materyalin moleküler yapısında meydana getirdiği bu tür değişiklikler ise "DNA hasarı" olarak adlandırılmaktadır. DNA hasarı; baz değişimleri, tek veya çift iplik kırıkları, çapraz bağlanmalar ve baz kayıpları gibi farklı biçimlerde ortaya çıkabilmekte ve hücresel fonksiyonlar üzerinde ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Endojen ve ekzojen kaynaklı birçok etken nedeniyle insan genomik DNA'sının yapısal bütünlüğü sürekli olarak tehdit altındadır. Endojen faktörler arasında DNA'da kendiliğinden meydana gelen hataların yanı sıra, hücresel metabolizma süreçlerinin yan ürünleri olarak oluşan reaktif oksijen ve nitrojen türleri, endojen alkilasyon ajanları, reaktif karbonil bileşikler, östrojen ve kolesterol metabolitleri ile lipid peroksidasyon ürünleri yer almaktadır (Andrés vd., 2023).

Bu faktörler sonucunda DNA'da yanlış baz eşleşmeleri (delesyonlar ve insersiyonlar), kimyasal modifikasyonlar (metilasyon ve deaminasyon), baz kayıpları (depürinasyon), oksidatif hasar ve replikasyon hataları gibi çeşitli yapısal bozulmalar meydana gelebilmektedir (Olave vd., 2022). Ekzojen faktörler arasında ultraviyole ışınları, iyonize radyasyon, ağır metaller, hava kirliliği, sigara dumanı ve kemoterapötik ajanlar yer almaktadır. Bu etkenler, hücrelerde DNA yapısının bozulmasına ve genetik bütünlüğün zarar görmesine yol açabilmektedir. Ayrıca hücre içine girdikten sonra oksidatif metabolik süreçler sonucunda karsinojenik özellik kazanan benzopiren de DNA çift sarmal yapısında bozulmalara neden olan önemli ekzojen genotoksik ajanlar arasında sayılmaktadır (Liu vd., 2025).

DNA molekülü, onarılabılır tek biyomolekül olması nedeniyle dinamik bir yapıya sahiptir. DNA'da meydana gelen hasarların onarılamaması durumunda, hücrede apoptoz mekanizmaları aktive edilerek hücrenin programlı ölüm sürecine girmesi sağlanır; onarılabılır nitelikteki hasarlar ise hücresel DNA onarım mekanizmalarının devreye girmesiyle ortadan kaldırılmaktadır (Hemmaphan & Bordeerat, 2022).

DNA'da oluşan her bir hasar tipi, hücrede farklı yanıtların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hücresel kontrol mekanizmaları, hasarlı DNA bölgelerini tanıyarak bu kısımların uzaklaştırılmasını ve DNA çift sarmal yapısının doğru şekilde yeniden sentezlenmesini sağlar. Bu süreçte hücre döngüsü geçici olarak durdurularak, hasarlı kromozomların kalıtsal olarak aktarılması engellenir. Ayrıca, transkripsiyonel düzeyde verilen yanıtlar ile hücrenin uygun adaptif değişiklikler gerçekleştirmesi mümkün olmaktadır. Bununla birlikte, DNA hasarının şiddetli olduğu durumlarda hücre, apoptoz yoluyla elimine edilmektedir (Heitzer vd., 2020).

Mikroskopik incelemelerde, DNA hasarına uğramış hücreler kuyruklu yıldız benzeri bir görünüm sergilediğinden, bu analiz yöntemi "Komet Metodu" olarak adlandırılmaktadır. Komet yöntemi, aynı zamanda tek hücre jel elektroforezi tekniği olarak da bilinmekte olup, hücresel düzeyde DNA hasarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan hassas bir yöntemdir (Jiang vd., 2023).

Komet testi, çeşitli kimyasal ve fiziksel etkenlerin insanlarda ve deneysel modellerde neden olduğu DNA hasarı ile bu hasarın onarım süreçlerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan, yüksek duyarlılığa sahip bir genotoksisite analiz yöntemidir. Bu test, hücresel düzeyde DNA bütünlüğünün incelenmesine olanak tanınması sayesinde biyogözlem çalışmalarında, çevresel ve mesleki maruziyetlerin değerlendirilmesinde ve genetik toksikoloji alanında önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle tek hücre bazında analiz yapılabilmesi, düşük düzeydeki DNA hasarlarının dahi saptanabilmesini mümkün kılmakta ve yöntemin güvenilirliğini artırmaktadır (Bankoglu vd., 2021).

Komet testi, hızlı uygulanabilir olması, az sayıda hücre gerektirmesi ve farklı hücre tiplerine kolaylıkla uyarlanabilmesi gibi avantajları nedeniyle genotoksisite çalışmalarında sıklıkla tercih edilmektedir. Ayrıca, DNA hasarının derecesinin kantitatif olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan kuyruk uzunluğu, kuyruk DNA yüzdesi ve kuyruk momenti gibi parametreler aracılığıyla ayrıntılı analizler yapılabilmektedir. Bu özellikleri sayesinde komet testi, DNA hasarının yanı sıra onarım mekanizmalarının etkinliğinin belirlenmesinde de etkin bir şekilde kullanılmaktadır (Collins vd., 2023).

Her ne kadar DNA hasarının değerlendirilmesine yönelik farklı biyokimyasal ve sitogenetik yöntemler geliştirilmiş olsa da, komet testi pratik uygulanabilirliği, yüksek hassasiyeti ve geniş kullanım alanı ile öne çıkmaktadır. Bu nedenle, genetik toksikoloji çalışmalarında ve in vitro toksisite analizlerinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir (Møller vd., 2020).

MATERYAL VE YÖNTEM

İnsan Kanı

Bu çalışmada, Yozgat Kızılay Kan Merkezi'nden temin edilen gönüllü bağış kanları kullanılmıştır. Araştırmada kullanılan kan örnekleri, ilgili etik kurul tarafından onaylanmış olup çalışma, 18 nolu onay ve 2017-KAEK-189_2019.09.25_08 sayılı etik kurul kararı kapsamında gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın temel amacı, vardenafil hidroklorid'in insan kan hücreleri üzerindeki olası toksik etkilerinin belirlenmesidir.

Bu doğrultuda, çalışma grubunu herhangi bir kimyasal maddeye mesleki veya çevresel olarak maruz kalmayan, sigara ve alkol kullanmayan, sistemik veya kronik bir hastalığı bulunmayan, 20–40 yaş aralığında toplam 6 sağlıklı erkek gönüllü birey oluşturmuştur. Gönüllülere ait bağış kanlarından her birey için 20 mL kan örneği alınmış ve örnekler pıhtılaşmayı önlemek amacıyla heparinli tüplere aktarılmıştır.

Elde edilen kan örnekleri kullanılarak, vardenafil hidroklorid maruziyetinin kan dokusunda oluşturabileceği genotoksik ve sitotoksik etkiler değerlendirilmiştir. Bu kapsamda yapılan analizlerde, biyokimyasal ölçümler için spektrofotometrik yöntemler, DNA hasarının belirlenmesi için ise floresan mikroskobu kullanılarak yapılan komet testi uygulanmıştır. Tüm deneysel işlemler, örneklerin biyolojik bütünlüğünü koruyacak şekilde uygun laboratuvar koşullarında gerçekleştirilmiştir.

Kimyasallar

Bu çalışmada kullanılan vardenafil hidroklorid yalnızca insan kanı örneklerine uygulanmıştır. Deneyisel uygulamalarda kullanılan vardenafil hidroklorid, Sigma-Aldrich (ABD) firmasından temin edilmiştir. Çalışma süresince kullanılan diğer tüm kimyasal maddeler ise Merck (Almanya) firmasından sağlanmıştır. Kullanılan kimyasallar, üretici firmalar tarafından belirtilen saflık derecelerine uygun olarak ve analizlerde herhangi bir kontaminasyona yol açmayacak şekilde kullanılmıştır.

Kanlara Uygulama Planı

Bu çalışmada kan örnekleri kontrol ve uygulama grubu olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Kontrol grubundaki kan örneklerine herhangi bir kimyasal madde uygulanmamış olup, örnekler yalnızca deney koşullarına maruz bırakılmıştır. Uygulama grubu ise dört ayrı alt gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

Uygulama gruplarındaki kan örnekleri, 37 °C’de ve 1 saatlik inkübasyon süresi boyunca farklı konsantrasyonlarda vardenafil hidroklorid ile muamele edilmiştir. Bu amaçla belirlenen dozlar sırasıyla 1 µM, 10 µM, 100 µM ve 250 µM olarak uygulanmıştır. Inkübasyon süresi sonunda tüm örnekler, genotoksik ve sitotoksik etkilerin değerlendirilmesine yönelik analizlerde kullanılmak üzere uygun koşullarda işleme alınmıştır.

Kontrol Grubu

Kontrol grubunda yer alan kan örneklerine herhangi bir kimyasal madde uygulanmamış olup, bu örnekler yalnızca uygulama grupları ile aynı inkübasyon koşullarında tutulmuştur. Böylece deneysel koşullardan kaynaklanabilecek olası etkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Uygulama Grubu

Uygulama grubundaki kan örnekleri, belirlenen konsantrasyonlara göre dört ayrı alt gruba ayrılmıştır. Bu gruplara sırasıyla 1 µM, 10 µM, 100 µM ve 250 µM dozlarında vardenafil hidroklorid uygulanmıştır. Tüm uygulama grupları, kontrol grubu ile aynı deneysel koşullarda inkübe edilerek, vardenafil hidroklorid’in kan hücreleri üzerindeki doz bağımlı genotoksik ve sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Komet Testi ile DNA Hasarının Belirlenmesi

DNA hasarının belirlenmesi amacıyla alkali komet testi yöntemi uygulanmıştır. Bu doğrultuda, erime noktası %1 olan agar mikrodalga fırında ısıtılarak sıvı hâle getirilmiş ve sıvı agar içerisine batırılan rodajlı lamalar, agarın lam yüzeyine tutunması sağlanacak şekilde oda sıcaklığında bir gece boyunca kurumaya bırakılmıştır. Steril, heparinli ve vakumlu tüplerde bulunan kan örneklerinden 15 µL alınarak, içerisinde 1000 µL RPMI-1640 besiyeri bulunan Eppendorf tüplerine eklenmiştir. Bu örnekler 2000 rpm’de 5 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Santrifüj işlemi sonrasında oluşan süpernatant uzaklaştırılmış ve elde edilen hücre pelletinin üzerine %0,65’lik agarozdan 80 µL ilave edilmiştir. Hücrelerin agaroz içerisinde homojen şekilde dağılması için mikropipet yardımıyla dikkatlice pipetleme yapılmıştır. Hazırlanan bu karışımdan 75 µL, önceden agar ile kaplanmış rodajlı lamaların üzerine damlatılarak yayma işlemi gerçekleştirilmiştir. Hücrelerin agaroz tabakası içerisinde sabitlenmesini sağlamak amacıyla preparatların üzeri lamel ile kapatılmış ve +4 °C’de 30

dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda preparatlar, hücre zarı ve protein yapıların parçalanarak DNA'nın açığa çıkarılması amacıyla 90 dakika süreyle lizis (çözündürme) solüsyonunda bekletilmiştir. Ardından preparatlar, alkali elektroforez tamponu içerisinde 40 dakika süreyle bekletilerek DNA'nın denatürasyonu sağlanmıştır. DNA'nın tek iplik hâline geçmesi ve hasarın görünür kılınması amacıyla elektroforez işlemi 200 Volt'ta 4 dakika süreyle gerçekleştirilmiştir. Elektroforez sonrasında preparatlar, üç kez distile su içerisinde 5'er dakika yıkanmış ve ardından oda sıcaklığında havada kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan preparatlar, floresan mikroskopik inceleme için 80 µL etidyum bromür ile boyanmış, tekrar havada kurutulmuş ve mikroskopik değerlendirme için hazır hâle getirilmiştir.

İstatiksel Analiz

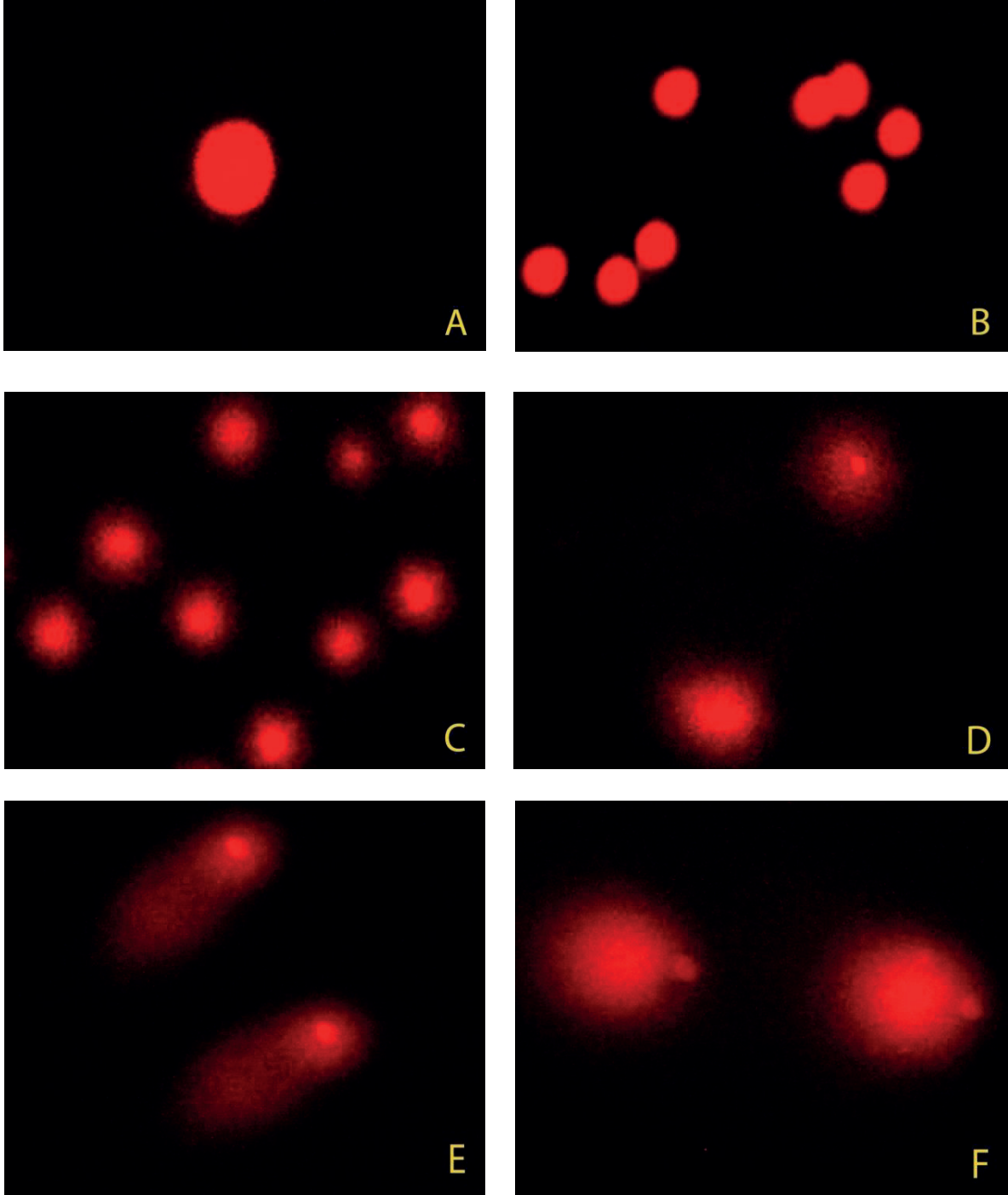
Bu tez kapsamında elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizleri, Windows SPSS 11.5 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmış, anlamlı farklılık saptanan durumlarda gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalar için Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Komet Analizi

Kan dokusunda bulunan lökositlerdeki DNA hasarının belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen komet analizi sonucunda elde edilen ortalama kuyruk DNA yüzdesi (%DNA), ortalama kuyruk uzunluğu ve ortalama kuyruk momenti değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. Kontrol grubu ile 1 µM ve 10 µM vardenafil hidroklorid uygulanan gruplara ait sonuçlar değerlendirildiğinde, lökositlerde anlamlı bir DNA hasarı oluşmadığı belirlenmiştir.

Buna karşılık, daha yüksek dozların uygulandığı 100 µM ve 250 µM vardenafil hidroklorid gruplarında, doz artışına bağlı olarak lökositlerde belirgin DNA hasarı meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bu gruplarda DNA hasarının göstergeleri olan kuyruk DNA yüzdesi, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptanmıştır. Elde edilen bulgular, vardenafil hidroklorid'in yüksek dozlarda kan lökositleri üzerinde doz bağımlı genotoksik etki oluşturabileceğini göstermektedir.



Şekil 2. Kontrol grubu ve Vardenafil hidroklorid uygulama gruplarının lökositlerde meydana gelen DNA hasarı. Kontrol grubu (A, B), 1 μ M Vardenafil hidroklorid uygulanan grup (C), 10 μ M Vardenafil hidroklorid uygulanan grup (D), 100 μ M Vardenafil hidroklorid uygulanan grup (E), 250 μ M Vardenafil hidroklorid uygulanan grup (F).

Tablo 1. Kontrol ve Vardenafil hidroklorid uygulama gruplarında lökositlerin DNA hasarının ($\pm$ SD) % DNA, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momentinin ortalama değerleri

Gruplar	Kuyruk DNA % $\pm$ SD	Kuyruk Uzunluğu $\pm$ SD	Kuyruk Momenti $\pm$ SD
Kontrol	55.12 $\pm$ 1.65 ^a	24.96 $\pm$ 1.17 ^a	13.75 $\pm$ 0.19 ^a
1 μ M Vardenafil hidroklorid	57.26 $\pm$ 0.32 ^a	25.85 $\pm$ 1.41 ^a	14.80 $\pm$ 0.04 ^a
10 μ M Vardenafil hidroklorid	58.74 $\pm$ 0.65 ^a	30.25 $\pm$ 3.25 ^a	17.76 $\pm$ 0.02 ^a
100 μ M Vardenafil hidroklorid	75.12 $\pm$ 3.02 ^b	37.23 $\pm$ 5.86 ^b	27.96 $\pm$ 0.17 ^b
250 μ M Vardenafil hidroklorid	109.65 $\pm$ 14.54 ^c	58.26 $\pm$ 9.42 ^c	63.88 $\pm$ 1.36 ^c

TARTIşMA VE SONUÇ

Canlı pop lasyonlarının genetik bütünlüğü; endüstriyel faaliyetlerin artışı, değişen yaşam biçimleri, iklim değişiklikleri ve çeşitli tıbbi uygulamalar sonucunda maruz kalınan kimyasal ve fiziksel genotoksik etkenler nedeniyle giderek daha fazla tehdit altına girmektedir. Hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve farklı kimyasal bileşenler içeren ilaçlar, modern tıbbın vazgeçilmez unsurları arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, birçok farmasötik ajan hedeflenen terapötik etkiyi sağlamanın yanı sıra, özellikle önerilen tedavi dozlarının üzerinde kullanıldıklarında, farklı sayıda ve değişen şiddetlerde toksik etkilere yol açabilmektedir (Finotti vd., 2024).

Bazı araştırmacılar, kimyasal maddelerin in vitro koşullarda oluşturduğu sitotoksik etkilerin, DNA  ift sarmal kırıklarının meydana gelmesiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Farmakoterapide yaygın olarak kullanılan vardenafil hidroklorid ise hücre içi ikinci haberci sistemlerde önemli bir rol oynayan siklik guanozin monofosfatın (cGMP) düzeylerini artıran, sentetik, seçici ve güçlü bir fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörüdür (Cruz-Burgos vd., 2021).

PDE-5 inhibitörlerinin erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde yüksek etkinlik göstermesi, bu ilaç grubunun günümüzde ED tedavisinde ilk basamak seçenekler arasında yer almasını sağlamıştır. Bununla birlikte PDE-5 enziminin, yalnızca vasküler fonksiyonlar üzerinde değil; apoptoz, nörojenez ve hüresel sinyal iletimi gibi çok sayıda fizyolojik süreçte de rol oynadığı bilinmektedir (Sanati vd., 2022).

Merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri açısından değerlendirildiğinde, Kim ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen in vivo bir çalışmada, vardenafil hidroklorid tedavisinin dentat girusta hücre proliferasyonunu artırdığı ve bu etkinin normal sıçanlarda serotonin ekspresyonundaki artış ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar, elde edilen bu bulgular doğrultusunda vardenafilin serotonerjik sinir sistemini güçlendirerek, hipokampal hafıza bozuklukları ile seyreden merkezi sinir sistemi hastalıklarında nöronal fonksiyonları aktive etmek ve hücre proliferasyonunu uyarmak amacıyla potansiyel bir tedavi ajanı olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (Kim vd., 2020).

Yapılan bir başka çalışmada, sağlıklı sporcularda vardenafil ve sildenafil uygulamasının sistolik pulmoner arter basıncını azalttığı ve egzersiz sırasında kalp debisini artırdığı gösterilmiştir (Di-Luigi vd., 2017). Benzer şekilde, kronik sistolik kalp yetmezliği bulunan hastalarda sildenafil tedavisinin kardiyak indeksi iyileştirdiği bildirilmiştir. Deneysel çalışmalardan elde edilen bu veriler doğrultusunda, son yıllarda fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin (PDE5i) penil rehabilitasyon amacıyla kronik kullanımına yönelik ilgi giderek artmıştır (Cvelich vd., 2011).

Tek hücreli jel elektroforezi olarak da adlandırılan Komet Testi, hücresel düzeyde DNA hasarının saptanması ve nicel olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan, non-invaziv, hızlı ve yüksek duyarlılığa sahip bir floresan mikroskopik analiz yöntemidir. Yaşlanma, moleküler epidemiyoloji, klinik ve genetik toksikoloji alanlarında yaygın olarak kullanılan bu yöntem, son yıllarda apoptoz, oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmalarının incelendiği çalışmalarda da giderek artan bir sıklıkla tercih edilmektedir. Komet analizlerinde, hasar görmemiş DNA molekülleri bütünlüklerini koruyarak baş (head) kısmında yoğunlaşırken, hasar görmüş DNA fragmanları elektrik alanı altında daha hızlı hareket ederek kuyruk (tail) şeklinde bir görüntü oluşturmaktadır. Bu farklılaşma, DNA parçalarının moleküler ağırlıklarındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır (Dinçer & Kankaya, 2010).

Bu çalışmada, vardenafil hidroklorid'in insan kan dokusu üzerindeki genotoksik etkilerinin belirlenmesinde komet testi kullanılmıştır. Elde edilen bulgular, artan dozlarla birlikte DNA zincir kırıklarında belirgin bir artış meydana geldiğini ortaya koymuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, vardenafil hidroklorid uygulanan gruplarda kuyruk DNA yüzdesi, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptanmıştır. Bu sonuçlar, vardenafil hidroklorid'in özellikle yüksek dozlarda kan dokusunda doz bağımlı genotoksik etki oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın amacı, yaygın klinik kullanıma sahip olan fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörü vardenafil hidroklorid'in, farklı konsantrasyonlarda insan kan dokusu üzerindeki genotoksik ve sitotoksik etkilerinin in vitro koşullarda değerlendirilmesidir. Bu doğrultuda, vardenafil hidroklorid maruziyetinin kan lökositlerinde oluşturabileceği DNA hasarının belirlenmesi amacıyla Komet testi uygulanmış; elde edilen bulgular doz bağımlılığı açısından analiz edilmiştir.

Ayrıca, bu çalışma ile vardenafil hidroklorid'in terapötik kullanımının ötesinde, özellikle yüksek dozlarda kan hücreleri üzerindeki olası toksik etkilerinin ortaya konulması, literatürde sınırlı sayıda bulunan in vitro toksisite verilerine katkı sağlanması ve ileride yapılacak kan, doku ve moleküler düzeydeki toksikolojik araştırmalar için bilimsel bir temel oluşturulması hedeflenmiştir.

TEŐEKKÖR

Bu alışma, Yozgat Bozok Öniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 6601-FBE/19-315 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı Yozgat Bozok Öniversitesi BAP Koordinasyon Birimi'ne teőekkör ederiz.

KAYNAKÇA

- Al-Gethmy, H. A., Fahmy, U. A., Alhakamy, N. A., Ahmed, O. A., & El-Say, K. M. (2019). Optimization of the factors affecting the absorption of vardenafil from oral disintegrating tablets: A clinical pharmacokinetic investigation. *Pharmaceutics*, 11(1), 11. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11010011>
- Andrés, C. M. C., Lastra, J. M. P. D. L., Juan, C. A., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2023). Chemical insights into oxidative and nitrative modifications of DNA. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(20), 15240. <https://doi.org/10.3390/ijms242015240>
- Bankoglu, E. E., Schuele, C., & Stopper, H. (2021). Cell survival after DNA damage in the comet assay. *Archives of Toxicology*, 95(12), 3803-3813. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03164-3>
- Barroso, F., Ribeiro, J. C., & Miranda, E. P. (2021). Phosphodiesterase type 5 inhibitors and visual side effects: a narrative review. *Journal of ophthalmic & vision research*, 16(2), 248. <https://doi.org/10.18502/jovr.v16i2.9088>
- Behr, J., Nathan, S. D., Wuyts, W. A., Bishop, N. M., Bouros, D. E., Antoniou, K., ... & Wells, A. U. (2021). Efficacy and safety of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(1), 85-95. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30356-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30356-8)
- Benza, R. L., Grünig, E., Sandner, P., Stasch, J. P., & Simonneau, G. (2024). The nitric oxide-soluble guanylate cyclase-cGMP pathway in pulmonary hypertension: from PDE5 to soluble guanylate cyclase. *European Respiratory Review*, 33(171). <https://doi.org/10.1183/16000617.0183-2023>
- Calamera, G., Moltzau, L. R., Levy, F. O., & Andressen, K. W. (2022). Phosphodiesterases and compartmentation of cAMP and cGMP signaling in regulation of cardiac contractility in normal and failing hearts. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4), 2145. <https://doi.org/10.3390/ijms23042145>
- Carson, C. C., & Lue, T. F. (2005). Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *BJU international*, 96(3), 257-280. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05614.x>
- Collins, A., Møller, P., Gajski, G., Vodenková, S., Abdulwahed, A., Anderson, D., ... & Azqueta, A. (2023). Measuring DNA modifications with the comet assay: a compendium of protocols. *Nature protocols*, 18(3), 929-989. <https://doi.org/10.1038/s41596-022-00754-y>
- Cruz-Burgos, M., Losada-Garcia, A., Cruz-Hernandez, C. D., Cortes-Ramirez, S. A., Camacho-Arroyo, I., Gonzalez-Covarrubias, V., ... & Rodriguez-Dorantes, M. (2021). New approaches in oncology for repositioning drugs: the case of PDE5 inhibitor

- sildenafil. *Frontiers in Oncology*, 11, 627229. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.627229>
- Cvelich, R. G., Roberts, S. C., & Brown, J. N. (2011). Phosphodiesterase type 5 inhibitors as adjunctive therapy in the management of systolic heart failure. *Annals of Pharmacotherapy*, 45(12), 1551-1558. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q421>
- Das, A., Durrant, D., Salloum, F. N., Xi, L., & Kukreja, R. C. (2015). PDE5 inhibitors as therapeutics for heart disease, diabetes and cancer. *Pharmacology & therapeutics*, 147, 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.10.003>
- Di Luigi, L., Sansone, M., Sansone, A., Ceci, R., Duranti, G., Borriore, P., ... & Sabatini, S. (2017). Phosphodiesterase type 5 inhibitors, sport and doping. *Current sports medicine reports*, 16(6), 443-447. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000422>
- Dinçer, Y., & Kankaya, S. (2010). DNA hasarının belirlenmesinde Comet assay. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 30(4), 1365-1373. <https://doi.org/10.5336/medsci.2009-15258>
- Eardley, I., Donatucci, C., Corbin, J., El-Meliegy, A., Hatzimouratidis, K., McVary, K., ... & Lee, S. W. (2010). Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*, 7(1_Part_2), 524-540. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01627.x>
- Fajardo, A. M., Piazza, G. A., & Tinsley, H. N. (2014). The role of cyclic nucleotide signaling pathways in cancer: targets for prevention and treatment. *Cancers*, 6(1), 436-458. <https://doi.org/10.3390/cancers6010436>
- Finotti Cordeiro, C., Lopardi Franco, L., Teixeira Carvalho, D., & Bonfilio, R. (2024). Impurities in active pharmaceutical ingredients and drug products: A critical review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 1-21. <https://doi.org/10.1080/10408347.2024.2384046>
- Garcia-Rubio, V. G., Cabrera-Becerra, S. E., Ocampo-Ortega, S. A., Blancas-Napoles, C. M., Sierra-Sánchez, V. M., Romero-Nava, R., ... & Villafañá, S. (2023). siRNA Targeting PDE5A Partially Restores Vascular Damage Due to Type 1 Diabetes in a Streptozotocin-Induced Rat Model. *Scientia Pharmaceutica*, 91(4), 52. <https://doi.org/10.3390/scipharm91040052>
- Giacomini, M., Borotto, E., Bosottl, L., Denkewitz, T., Reali-Forster, C., Carlucci, P., ... & Iapichino, G. (2007). Vardenafil and weaning from inhaled nitric oxide: effect on pulmonary hypertension in ARDS. *Anaesthesia and Intensive Care*, 35(1), 91-93. <https://doi.org/10.1177/0310057X0703500113>
- Heitzer, E., Auinger, L., & Speicher, M. R. (2020). Cell-free DNA and apoptosis: how dead cells inform about the living. *Trends in molecular medicine*, 26(5), 519-528. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.01.012>
- Hemmaphan, S., & Bordeerat, N. K. (2022). Genotoxic effects of lead and their impact on the expression of DNA repair genes. *International journal of environmental research and public health*, 19(7), 4307. <https://doi.org/10.3390/ijerph19074307>

- Islam, B. N., Sharman, S. K., Hou, Y., Bridges, A. E., Singh, N., Kim, S., ... & Browning, D. D. (2017). Sildenafil suppresses inflammation-driven colorectal cancer in mice. *Cancer Prevention Research*, 10(7), 377-388. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0015>
- Jiang, N., Naz, S., Ma, Y., Ullah, Q., Khan, M. Z., Wang, J., ... & Basang, W. D. (2023). An overview of comet assay application for detecting DNA damage in aquatic animals. *Agriculture*, 13(3), 623. <https://doi.org/10.3390/agriculture13030623>
- Karaağaç, A. Glacın Tanımı ve Tarihçesi-slayt, 2020.
- Kashgari, F. K., Ravna, A., Sager, G., Lyså, R., Enyedy, I., & Dietrichs, E. S. (2020). Identification and experimental confirmation of novel cGMP efflux inhibitors by virtual ligand screening of vardenafil-analogues. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 126, 110109. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110109>
- Kayaalp, S. O. (2000). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 1. cilt. Hacettepe-Taş Kitapçılık Limited Şti.
- Kessler, A., Sollie, S., Challacombe, B., Briggs, K., & Van Hemelrijck, M. (2019). The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU international*, 124(4), 587-599. <https://doi.org/10.1111/bju.14813>
- Kim, S. M., Taneja, C., Perez-Pena, H., Ryu, V., Gumerova, A., Li, W., ... & Zaidi, M. (2020). Repurposing erectile dysfunction drugs tadalafil and vardenafil to increase bone mass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(25), 14386-14394. <https://doi.org/10.1073/pnas.2000950117>
- Küçükçalık, A. (2016). İlaçlar Vücudumuzu Nasıl Etkiler. *İnovatif Kimya Dergisi*, 4(41), 19-20.
- Liu, N., Du, J., Ge, J., & Liu, S. B. (2025). DNA damage-inducing endogenous and exogenous factors and research progress. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 44(12), 969-1001. <https://doi.org/10.1080/15257770.2024.2428436>
- Madeira, C. R., Tonin, F. S., Fachi, M. M., Borba, H. H., Ferreira, V. L., Leonart, L. P., ... & Pontarolo, R. (2021). Efficacy and safety of oral phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction: a network meta-analysis and multicriteria decision analysis. *World journal of urology*, 39(3), 953-962. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03233-9>
- McMahon, C. N., Smith, C. J., & Shabsigh, R. (2006). Treating erectile dysfunction when PDE5 inhibitors fail. *bmj*, 332(7541), 589-592. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7541.589>
- Mei, X. L., Yang, Y., Zhang, Y. J., Li, Y., Zhao, J. M., Qiu, J. G., ... & Shi, Z. (2015). Sildenafil inhibits the growth of human colorectal cancer in vitro and in vivo. *American journal of cancer research*, 5(11), 3311.

- Møller, P., Azqueta, A., Boutet-Robinet, E., Koppen, G., Bonassi, S., Milić, M., ... & Langie, S. A. (2020). Minimum Information for Reporting on the Comet Assay (MIRCA): recommendations for describing comet assay procedures and results. *Nature protocols*, 15(12), 3817-3826. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0398-1>
- Munk, N. E., Knudsen, J. S., Comerma-Steffensen, S., & Simonsen, U. (2019). Systematic review of oral combination therapy for erectile dysfunction when phosphodiesterase type 5 inhibitor monotherapy fails. *Sexual medicine reviews*, 7(3), 430-441. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.11.007>
- Olave, M. C., & Graham, R. P. (2022). Mismatch repair deficiency: The what, how and why it is important. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 61(6), 314-321. <https://doi.org/10.1002/gcc.23015>
- Ouranidis, A., Tsiixerli, A., Vardaka, E., Markopoulou, C. K., Zacharis, C. K., Nicolaou, I., ... & Kachrimanis, K. (2021). Sildenafil 4.0-Integrated synthetic chemistry, formulation and analytical strategies effecting immense therapeutic and societal impact in the fourth industrial era. *Pharmaceuticals*, 14(4), 365. <https://doi.org/10.3390/ph14040365>
- Özkara, H., Kulaksızoğlu, H., Akand, M., Peğkircioğlu, L. (2012). Fosfodiesteraz-5 Ğnhi bitörleri. *Ürolojik Cerrahi Derneği Güncelleme Serileri*, 1(2).
- Panier S, Wang S, Schumacher B. Genome Instability and DNA Repair in Somatic and Reproductive Aging. *Annual Review of Pathology* (2024). <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-051122-093128>
- Sanati, M., Aminyavari, S., Mollazadeh, H., Bibak, B., Mohtashami, E., & Afshari, A. R. (2022). How do phosphodiesterase-5 inhibitors affect cancer? A focus on glioblastoma multiforme. *Pharmacological Reports*, 74(2), 323-339. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00349-6>
- Shafiee, A., Bahri, R. A., Teymouri Athar, M. M., Afsharrezaei, F., & Gholami, M. (2023). Phosphodiesterase 5 (PDE-5) inhibitors (sildenafil, tadalafil, and vardenafil) effects on esophageal motility: a systematic review. *BMC gastroenterology*, 23(1), 170. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02787-3>
- Sponziello, M., Verrienti, A., Rosignolo, F., De Rose, R. F., Pecce, V., Maggisano, V., ... & Celano, M. (2015). PDE5 expression in human thyroid tumors and effects of PDE5 inhibitors on growth and migration of cancer cells. *Endocrine*, 50(2), 434-441. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0586-x>
- Tuęrak, M., & Kųçųkoęlu, K. (2016). Fosfodiesteraz Enzimleri ve Ğnhibitörleri. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 5(1), 17-35. <https://doi.org/10.5336/pharmsci.2015-47872>
- Uppal, G., Shenoy, A., Sayan, S., Babu, B. M., & Dhandapani, A. D. (2025). Comparative Efficacy and Safety of Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, Mirodenafil, Coenzyme Q, and Testosterone in the Treatment of Male Sexual Dysfunction: A Systematic Review

and Meta-Analysis. BJPsych Open, 11(S1), S325-S325.
<https://doi.org/10.1192/bjo.2025.10790>

Varma, R., & Sellaturay, S. (2021). Management of erectile dysfunction in primary care. InnovAiT, 14(11), 682-691. <https://doi.org/10.1177/17557380211037365>

Vlachopoulos, C., Terentes-Printzios, D., Ioakeimidis, N., Rokkas, K., & Stefanadis, C. (2009). PDE5 inhibitors in non-urolological conditions. Current pharmaceutical design, 15(30), 3521-3539. <https://doi.org/10.2174/138161209789206980>

Yılmaztürk, A. (2013). Türkiye'de ve dünyada akılcı ilaç kullanımı. Kastamonu Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 2(2), 42-49.

BÖLÜM 7

BİYOETANOL ÜRETİMİ: KAYNAKLAR, SÜREÇLER VE SÜRDÜRÜLEBİLİRLİK YAKLAŞIMLARI

Mert Can AYKAÇ¹, Ali DEMİRBAĞ²

¹ Arş. Gör., Yozgat Bozok Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü e-posta: m.can.aykac @yobu.edu.tr ORCID: 0009-0005-1617-3920

² Arş. Gör. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü e-posta: ali.demirbag@yobu.edu.tr ORCID: 0000-0002-9181-5648

1.GİRİŞ

Dünya genelinde artan nüfus, sanayileşme ve teknolojik gelişmeler, enerjiye olan talebin sürekli yükselmesine neden olmaktadır. Günümüzde bu talebin büyük bir bölümü hâlen petrol, kömür ve doğal gaz gibi fosil yakıtlar aracılığıyla karşılanmaktadır. Ancak fosil yakıt rezervlerinin sınırlı olması, enerji arz güvenliği açısından önemli riskler doğurmakta; aynı zamanda bu kaynakların kullanımı sonucunda atmosfere salınan sera gazları küresel iklim değişikliği, hava kirliliği ve ekosistem bozulmaları gibi ciddi çevresel sorunlara yol açmaktadır. Özellikle karbondioksit (CO₂) emisyonlarının artışı, küresel sıcaklık ortalamalarının yükselmesiyle doğrudan ilişkilendirilmekte ve sürdürülebilir enerji kaynaklarına geçişi zorunlu hâle getirmektedir (MCC, 2021; IEA, 2022).

Bu çerçevede biyoyakıtlar, yenilenebilir ve çevre dostu enerji kaynakları arasında önemli bir yer edinmiştir. Biyoyakıtlar içerisinde biyoetanol, sıvı yakıt formunda olması, mevcut yakıt altyapısıyla uyumlu biçimde kullanılabilmesi ve benzinle belirli oranlarda harmanlanarak motor performansını artırabilmesi nedeniyle öne çıkan bir alternatiftir. Biyoetanol, bitkisel veya mikrobiyal kökenli biyokütleden elde edilen karbonhidratların fermantasyonu sonucu üretilen bir alkoldür ve biyolojik karbon döngüsü içerisinde yer alması sayesinde fosil yakıtlara kıyasla daha düşük net sera gazı salımına sahiptir (Balat ve Balat, 2009; Naik vd., 2010).

Biyoetanolün enerji kaynağı olarak kullanımı yeni bir kavram değildir. Tarihsel olarak etanol fermantasyonu, binlerce yıl öncesine kadar uzanan geleneksel üretim süreçlerine dayanmaktadır. Bununla birlikte etanolün yakıt amaçlı kullanımı, özellikle 19. yüzyılın sonları ve 20. yüzyılın başlarında içten yanmalı motorların geliştirilmesiyle birlikte gündeme gelmiştir. Buna rağmen petrol bazlı yakıtların uzun yıllar boyunca düşük maliyetli ve kolay erişilebilir olması, biyoetanolün enerji sektöründeki rolünü sınırlamıştır. Bu durum, 1970’li yıllarda yaşanan petrol krizleriyle birlikte değişmiş; fosil yakıtlara bağımlılığın ekonomik ve politik kırılganlıkları ortaya çıkmıştır. Söz konusu krizler, birçok ülkeyi alternatif enerji kaynaklarına yönlendirmiş ve biyoetanol üretimine yönelik araştırmaların hız kazanmasına neden olmuştur.

Özellikle Brezilya ve Amerika Birleşik Devletleri, biyoetanolün yakıt olarak kullanımını teşvik eden politikalar geliştirerek bu alanda öncü ülkeler hâline gelmiştir. Brezilya’da şeker kamışına dayalı etanol programları, ulusal enerji politikalarının önemli bir parçası hâline gelirken; ABD’de mısır temelli etanol üretimi, enerji arzının çeşitlendirilmesi ve kırsal kalkınmanın desteklenmesi amacıyla yaygınlaştırılmıştır. Avrupa Birliği ise yenilenebilir enerji direktifleri kapsamında biyoyakıt kullanımını teşvik etmiş, çevresel sürdürülebilirlik kriterlerini ön plana çıkaran düzenlemeler geliştirmiştir. Bu politik yaklaşımlar, biyoetanolün küresel ölçekte stratejik bir enerji kaynağı olarak konumlanmasını sağlamıştır (Sims vd., 2010; Solomon vd., 2007; Goldemberg, 2007).

2020–2024 yılları arasındaki küresel etanol üretim verileri, dünya genelinde istikrarlı bir artış eğilimi olduğunu göstermektedir. Toplam etanol üretimi 2020 yılında 26,48 birim seviyesindeyken, 2024 yılı itibarıyla 31,21 birime ulaşmıştır. Bu artışta en büyük pay, %52’lik oranla Amerika Birleşik Devletleri’ne aittir. ABD, 2020 yılında 13,94 birim olan üretimini 2024 yılında 16,22 birime yükselterek küresel etanol pazarındaki lider konumunu sürdürmüştür. Brezilya ise %28’lik payla ikinci sırada yer almakta olup, özellikle 2022 sonrası dönemde üretiminde belirgin bir toparlanma göstermiştir.

Hindistan ve Avrupa Birliği, küresel üretimde %5’erlik paylarla orta ölçekli üreticiler arasında yer alırken, Çin %4’lük payla önemli bir üretici konumundadır. Kanada, Tayland ve Arjantin gibi ülkeler ise daha sınırlı üretim hacimlerine sahip olmakla birlikte, küresel etanol arzına istikrarlı katkı sağlamaktadır. Dünyanın geri kalan ülkelerinin toplam üretimdeki payı %3

düzeyindedir. Bu veriler, küresel etanol üretiminin belirli ülkelerde yoğunlaştığını, ancak farklı coğrafyalarda da üretimin giderek yaygınlaştığını ortaya koymaktadır (Tablo 1.).

Tablo 1.1. Farklı bölgelerde üretilen yıllık etanol miktarı (milyon galon) (Renewable Fuels Association (RFA), 2024.)

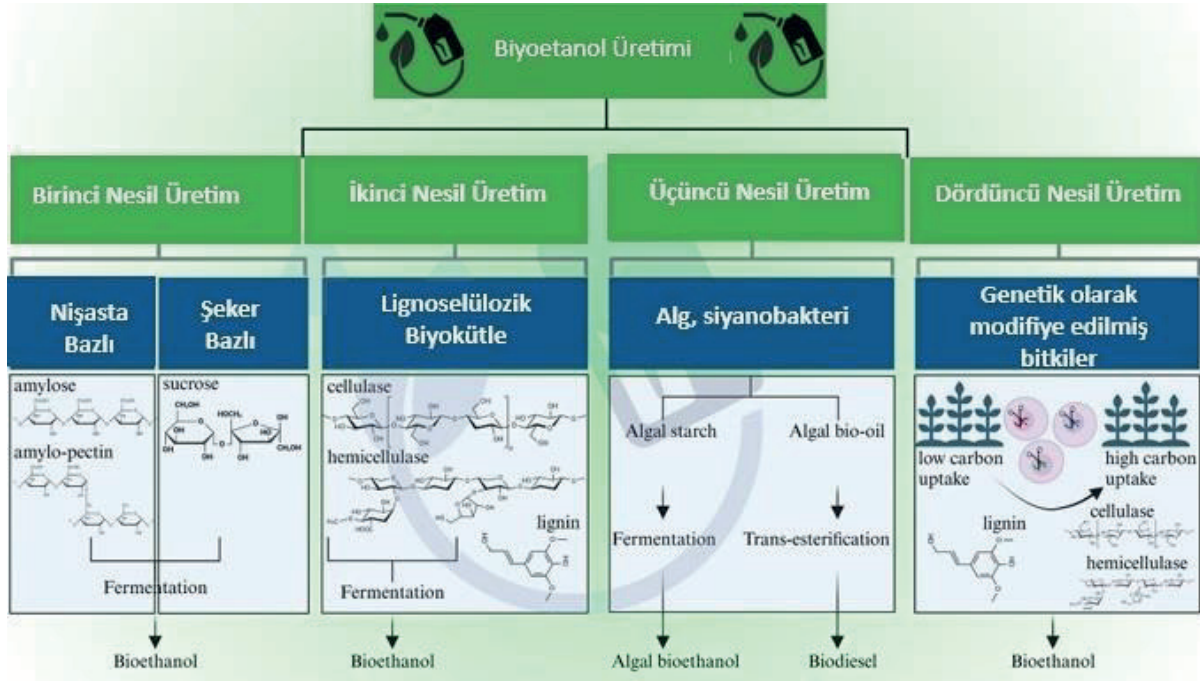
Bölge	2020	2021	2022	2023	2024	%
ABD	13,941	15,016	15,361	15,58	16,219	52%
Brezilya	8,1	7,32	7,4	8,47	8,78	28%
Hindistan	530	950	1,22	1,51	1,63	5%
Avrupa Birliği	1,31	1,38	1,42	1,39	1,44	5%
Çin	940	900	960	1,07	1,2	4%
Kanada	429	434	447	454	464	1%
Tayland	390	350	380	340	360	1%
Arjantin	210	270	310	310	310	1%
Dünyanın Geri Kalanı	630	690	722	806	807	3%
Toplam	26,48	27,31	28,22	29,93	31,21	

Günümüzde biyoetanol üretimi yalnızca enerji ihtiyacının karşılanması bağlamında değil, aynı zamanda çevresel sürdürülebilirlik, karbon emisyonlarının azaltılması ve atık biyokütlelerin değerlendirilmesi açısından da büyük önem taşımaktadır. Tarımsal ve endüstriyel atıkların enerjiye dönüştürülmesi, döngüsel ekonomi yaklaşımının somut bir uygulaması olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte üretim süreçlerinin verimliliği, ekonomik sürdürülebilirlik ve çevresel etkilerin minimize edilmesi gibi konular, biyoetanol araştırmalarının temel odak noktaları arasında yer almaktadır.

Bu nedenlerle biyoetanol, mikrobiyoloji, biyoteknoloji, kimya ve mühendislik bilimlerinin kesişiminde yer alan, sürekli gelişen ve güncelliğini koruyan bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. Üretim teknolojilerindeki ilerlemeler, yeni hammadde kaynaklarının değerlendirilmesi ve çevre dostu süreçlerin geliştirilmesi, biyoetanolün gelecekteki enerji sistemleri içerisindeki rolünü daha da güçlendirmektedir.

2.Biyoetanol Üretiminde Kullanılan Kaynaklar ve Sınıflandırılması

Biyoetanol üretiminde kullanılan hammaddeler ve uygulanan üretim yaklaşımı; prosesin teknik verimliliğini, üretim maliyetlerini, çevresel ayak izini ve sürdürülebilirlik düzeyini doğrudan belirler. Bu nedenle biyoetanol literatürde yaygın olarak, hammadde türü ve süreç entegrasyonu dikkate alınarak “nesil” temelli bir sınıflandırma ile ele alınmaktadır. Nesil kavramı, yalnızca teknolojik bir ayrımı değil; aynı zamanda arazi kullanımı, gıda güvenliği, su ve enerji girdileri, sera gazı emisyonları ve atık yönetimi gibi çok boyutlu ölçütleri de kapsayan bütüncül bir çerçeve sunar (Zabed vd., 2017; Limayem & Ricke, 2012).



Şekil 2.1. Biyoetanol üretiminde kullanılan farklı nesil hammadde kaynakları (Joyia vd., 2024).

2.1. Birinci Nesil Biyoetanol: Şeker ve Nişasta Bazlı Kaynaklar

Birinci nesil biyoetanol üretimi, doğrudan fermente edilebilir şekerleri içeren veya nişasta bakımından zengin tarımsal ürünlere dayanır. Şeker kamışı ve şeker pancarı gibi kaynaklar sakkaroz açısından zengindir ve nispeten basit bir hazırlık/fermantasyon hattı ile etanole dönüştürülebilir. Mısır, buğday ve patates gibi nişasta ağırlıklı hammaddelerde ise fermentasyon öncesinde nişastanın enzimatik hidrolizle glukozaya dönüştürülmesi gerekir (Zabed vd., 2017; Balat, 2011).

Birinci nesil üretimin en önemli avantajı; teknolojik olgunluk, yüksek ölçeklenebilirlik ve oturmuş endüstriyel altyapıdır. Bununla birlikte bu yaklaşım, gıda amaçlı ürünlerin yakıt üretiminde kullanılması nedeniyle “gıda–yakıt rekabeti”, arazi kullanım baskısı ve bazı bölgelerde dolaylı arazi kullanım değişikliği tartışmalarıyla ilişkilendirilmektedir (Farrell vd., 2006; Gnansounou ve Dauriat, 2010). Dolayısıyla birinci nesil biyoetanol, enerji güvenliğine katkı sunarken sürdürülebilirlik tartışmalarını da beraberinde getiren bir üretim modeli olarak değerlendirilmektedir.

2.2. İkinci Nesil Biyoetanol: Lignoselülozik Biyokütle Kaynakları

İkinci nesil biyoetanol üretimi, gıda zinciri ile doğrudan rekabet etmeyen lignoselülozik biyokütlelerin değerlendirilmesini hedefler. Tarımsal atıklar (sap, saman, mısır koçanı), orman endüstrisi artıkları, odunsu biyokütle ve enerji bitkileri bu kapsamda en çok çalışılan hammadde gruplarıdır (Lynd vd., 2002; Limayem ve Ricke, 2012).

Lignoselülozik biyokütle; selüloz, hemiselüloz ve ligninden oluşan kompleks bir matrisedir. Selüloz ve hemiselüloz fraksiyonları fermente edilebilir şekerlerin kaynağı iken, lignin fraksiyonu yapı dayanıklılığını artırarak biyokütleyi parçalanmaya dirençli hâle getirir. Bu nedenle ikinci nesil üretimde ön işlem ve hidroliz basamakları kritik öneme sahiptir: uygun ön işlem ile lignin bariyeri zayıflatılır, polisakkaritler daha erişilebilir hâle gelir ve enzimatik

hidroliz verimi artar (Mosier vd., 2005; Himmel vd., 2007). Buna karşın ön işlemin maliyeti, inhibitör oluşumu (furfural, HMF, fenolikler vb.) ve enzim giderleri; ikinci nesil biyoetanolün yaygınlaşmasındaki temel sınırlılıklar arasında yer almaktadır (Mosier vd., 2005; Limayem & Ricke, 2012).

2.3. Üçüncü Nesil Biyoetanol: Mikroalg ve Makroalg Tabanlı Kaynaklar

Üçüncü nesil biyoetanol yaklaşımı, mikroalg/makroalg biyokütlesini hammadde olarak kullanır. Alglerin yüksek fotosentetik verimlilik göstermesi, hızlı büyümesi ve tarım arazisine bağımlılığı azaltma potansiyeli bu yaklaşımı cazip kılar. Ayrıca uygun koşullarda alg üretiminin atık su arıtımı ve endüstriyel CO₂'nin biyolojik tutulumu ile entegre edilebilmesi, çevresel fayda beklentisini artırmaktadır (Brennan ve Owende, 2010; Chisti, 2007).

Alg biyokütlesinin karbonhidrat fraksiyonlarının etanole dönüştürülmesi teorik olarak mümkün olmakla birlikte, pratikte hasat–kurutma–hücre duvarı parçalama gibi basamakların enerji/maliyet yükü, süreç optimizasyonu ihtiyacı ve ölçekleme problemleri nedeniyle üçüncü nesil üretim hâlen çoğunlukla Ar-Ge ve pilot ölçek düzeyinde ilerlemektedir (Brennan ve Owende, 2010; John vd., 2011).

2.4. Dördüncü Nesil Biyoetanol: Gelişmiş Biyoteknoloji ve Karbon Yönetimi Entegrasyonu

Son yıllarda “dördüncü nesil” kavramı, yalnızca yeni bir hammaddeyi değil; biyoteknolojik müdahale (genetik/metabolik mühendislik, sentetik biyoloji) ve karbon yönetimi (karbon yakalama-kullanma/depolama yaklaşımlarıyla entegrasyon) gibi iki temel eksenine öne çıkaran daha kapsamlı bir yaklaşımı temsil etmektedir. Bu çerçevede amaç; daha yüksek verim, daha geniş substrat yelpazesi (ör. C5 şekerlerin etkin fermantasyonu), inhibitör toleransı ve mümkünse daha düşük net karbon ayak izine sahip üretim sistemleri geliştirmektir (Dutta vd., 2014; Bajpai, 2022).

Dördüncü nesil yaklaşımlar; genetiği geliştirilmiş mikroorganizmalarla fermantasyonun iyileştirilmesini, lignoselülozik hattın daha etkin kullanılmasını ve bazı senaryolarda CO₂ yakalama/entegrasyon stratejileriyle “karbon-nötr/karbon-negatif” hedeflere yaklaşılmasını gündeme getirmektedir. Bu nedenle dördüncü nesil, kitap bölümünde genellikle “gelişen teknolojiler ve gelecek perspektifi” başlığı altında ele alınsa da, nesil şemasını tamamlamak için burada özetlenmesi bilimsel bütünlüğü artırır (Dutta vd., 2014; Bajpai, 2022).

Tablo 2.1. Çeşitli nesil hammadde kaynaklarından elde edilen etanol verimleri (Litre/ton) (Tse vd., 2021).

Nesil	Biyokütle Kaynağı	Etanol Verimi (L/t)
Birinci Nesil	Buğday	340
Birinci Nesil	Pirinç	430
Birinci Nesil	Mısır	400
İkinci Nesil	Mısır Sapı	362–456
İkinci Nesil	Buğday Samanı	406
İkinci Nesil	Şeker Kamışı Posası	318–500
Üçüncü Nesil	Mikroalgler	167–501
Üçüncü Nesil	Kahverengi Deniz Yosunları	12–1128
Üçüncü Nesil	Yeşil Deniz Yosunları	72–608

Tablo 2’ye bakıldığı zaman farklı nesil üretimlerde kullanılan farklı çeşit hammaddelerin etanol verim aralığı değişmektedir. Birinci nesil biyoetanol üretiminde verim yüksek olmasına rağmen gıda sektörüne rekabet oluşturmaktadır. İkinci nesil biyoetanol üretiminde kullanılan hammaddeler bol miktarda bulunmakta olup işleme maliyeti yüksektir fakat etanol verimi açısından birinci nesil ile rekabet göstermektedir. Üçüncü nesil biyoetanol üretiminde kullanılan hammaddelerin etanol verimi geniş bir yelpaze aralığına sahiptir. Verilen etanol verimleri; kullanılan ön işlem, hidroliz ve fermantasyon koşullarına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir.

3. Biyoetanol Üretim Süreci

3.1 Hammadde Hazırlığı

Biyoetanol üretiminde hammadde hazırlığı, biyokütlenin hidroliz ve fermantasyon basamaklarına uygun hâle getirilmesini amaçlayan ilk fiziksel işlemleri kapsamaktadır. Bu aşama, biyokütlenin yapısal özelliklerini değiştirerek şeker salınımını kolaylaştırdığı için üretim zincirinin verimliliğini doğrudan etkileyen kritik bir basamak olarak kabul edilmektedir (Rocha-Meneses vd., 2017). Öğütme işlemi, biyokütlenin parçacık boyutunu küçülterek özgül yüzey alanını artırmakta ve enzimlerin veya kimyasal reaktiflerin substrata erişimini kolaylaştırmaktadır. Özellikle lignoselülozik biyokütlelerde öğütme derecesi, ön işlem ve hidroliz verimi üzerinde belirleyici bir role sahiptir. Bununla birlikte, aşırı ince öğütme yüksek enerji tüketimine yol açarak süreç ekonomisini olumsuz etkileyebilmektedir (Baruah vd.,

2018). Katı-sıvı oranı, özellikle hidroliz ve fermentasyon aşamalarında reaksiyon kinetiğini, karıştırma özelliklerini ve kütle transferini etkileyen temel bir parametredir. Yüksek katı içerikleri daha konsantre şeker ve etanol üretimine olanak tanırken, viskozitenin artması ve karıştırma zorlukları gibi teknik sınırlılıkları da beraberinde getirmektedir (Gomes vd., 2021). Hammadde hazırlığı nesillere göre farklılık göstermektedir. Birinci nesil hammaddeler genellikle basit öğütme ve sıvılaştırma işlemleri gerektirirken, ikinci ve üçüncü nesil biyokütleler daha yoğun mekanik hazırlık ve karmaşık ön işlem basamaklarına ihtiyaç duymaktadır (Ziolkowska, 2020).

3.2 Ön İşlem (Pretreatment)

Ön işlem basamağı, özellikle lignoselülozik ve algal biyokütleler için biyoetanol üretiminin en kritik aşamalarından biri olarak değerlendirilmektedir. Bu adımın temel amacı, biyokütlenin yapısal direncini azaltarak fermentabl şekerlerin erişilebilirliğini artırmaktır (Sun & Cheng, 2002; Baruah vd., 2018). Fiziksel ön işlem yöntemleri; mekanik öğütme, buhar patlatma, ultrason ve mikrodalga uygulamalarını kapsamaktadır. Bu yaklaşımlar kimyasal madde kullanımını azaltma avantajına sahip olmakla birlikte, yüksek enerji gereksinimleri nedeniyle maliyet açısından sınırlayıcı olabilmektedir (Baruah vd., 2018). Kimyasal ön işlemler; asidik, alkali ve organosolv yöntemlerini içermektedir. Asidik ön işlemler hemiselülozun parçalanmasında etkili iken, alkali yöntemler ligninin uzaklaştırılmasında daha başarılıdır. Bununla birlikte bu yöntemler, furfural, hidroksimetilfurfural (HMF) ve fenolik bileşikler gibi fermentasyonu baskılayan inhibitörlerin oluşumuna neden olabilmektedir (Dahadha vd., 2017; Rocha-Meneses vd., 2017). Biyolojik ön işlemler, lignin parçalayıcı mikroorganizmalar veya enzimlerin kullanıldığı çevre dostu yaklaşımlar olarak öne çıkmaktadır. Düşük enerji ihtiyacı ve daha az inhibitör oluşumu avantajlarına sahip olmalarına rağmen, uzun işlem süreleri ve düşük dönüşüm hızları nedeniyle endüstriyel ölçekte sınırlı uygulamaya sahiptir (Farinas, 2015).

Tablo 3.1. Hammadde ön işlem ve hidrolizinde kullanılan yöntemler (Niphadkar vd., 2018).

Ön İşlem Türü	Yöntem	Koşullar / Açıklama	Avantaj / Etki
Fiziksel	Mekanik / Öğütme	Parçacık boyutu küçültme	%60–65 şeker dönüşümü
Fiziksel	Piroliz	Yüksek sıcaklıkta parçalama	%80–85 şeker dönüşümü
Fiziksel	Mikrodalga	Kısa sürede ısıtma	>%60 dönüşüm
Fiziksel-Kimyasal	Buhar Patlatma	160–270 °C, 20–50 bar	Lignin yapısı bozulur
Fiziksel-Kimyasal	Sıcak Sıvı Su Yöntemi	Yüksek basınç, ~15 dk	Hemiselüloz ayrımı
Fiziksel-Kimyasal	AFEX	1–2 kg NH ₃ /kg biyokütle	Enzim erişimi artar
Fiziksel-Kimyasal	CO ₂ Patlatma	Düşük sıcaklık	Yapı gevşemesi
Fiziksel-Kimyasal	Islak Oksidasyon	120 °C, su + O ₂	Lignin parçalanması
Kimyasal	Asidik Ön İşlem	0.1–2% H ₂ SO ₄	Hemicellulose hidrolizi
Kimyasal	Alkali Ön İşlem	NaOH, Ca(OH) ₂	Lignin uzaklaştırma
Kimyasal	Organosolv	Organik çözücüler	Selüloz/lignin ayrımı
Biyolojik	Fungal Ön İşlem	4–8 pH, orta sıcaklık	Lignin parçalama
Biyolojik	Enzimatik Hidroliz	Selülaz enzimleri	%80–90 şeker dönüşümü

3.3 Hidroliz

Hidroliz aşaması, polimerik karbonhidratların fermente edilebilir basit şekerlere dönüştürüldüğü temel basamaktır. Kullanılan hammadde türüne bağlı olarak hidroliz stratejileri farklılık göstermektedir (Sun & Cheng, 2002). Nişasta bazlı hammaddelerde hidroliz genellikle α -amilaz ve glukoamilaz enzimleri aracılığıyla gerçekleştirilir. Bu süreçte nişasta önce dekstrinlere, ardından glukoza parçalanarak fermentasyon için uygun hâle getirilmektedir (Bai

vd., 2008). Selülozik biyokütlelerde ise selüloz enzim kompleksi (endoglukanaz, ekzo-glukanaz ve β -glukosidaz) birlikte görev yapmaktadır. Bu enzimler selülozu glukozu dönüştürürken, hemiselüloz fraksiyonundan C5 ve C6 şekerlerin açığa çıkmasını sağlamaktadır (Himmel vd., 2007). Enzimatik hidroliz yüksek özgülük ve daha az yan ürün oluşumu avantajı sunarken, enzim maliyetleri sürecin ekonomik sürdürülebilirliğini sınırlayan önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Asidik hidroliz ise daha hızlı olmakla birlikte şeker bozunması ve inhibitör oluşumu riskini artırabilmektedir. Bu nedenle modern üretim süreçlerinde enzimatik hidroliz daha yaygın olarak tercih edilmektedir (Gomes vd., 2021).

3.4 Fermantasyon

Fermantasyon basamağı, fermente edilebilen şekerlerin mikroorganizmalar tarafından etanole dönüştürüldüğü biyokimyasal süreçtir. Endüstriyel ölçekte en yaygın kullanılan mikroorganizma *Saccharomyces cerevisiae* olup, yüksek etanol toleransı ve proses stabilitesi nedeniyle tercih edilmektedir (Puligundla vd., 2011). Alternatif mikroorganizmalar arasında *Zymomonas mobilis* ve ksilos fermente edebilen rekombinant maya ve bakteri suşları yer almaktadır. Bu mikroorganizmalar özellikle lignoselülozik biyokütlelerden elde edilen C5 şekerlerin değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır (Ha vd., 2011). Fermantasyon yaklaşımları; ayrı hidroliz ve fermantasyon (SHF), eşzamanlı sakarifikasyon ve fermantasyon (SSF) ve tek aşamalı konsolide biyoproses (CBP) olarak sınıflandırılmaktadır. SSF, ürün inhibisyonunu azaltması ve ekipman gereksinimini düşürmesi nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir (Olofsson vd., 2010). pH, sıcaklık, şeker konsantrasyonu ve inhibitör bileşiklerin varlığı fermantasyon verimini doğrudan etkileyen temel parametrelerdir. Bu parametrelerin optimize edilmesi, hem etanol verimi hem de süreç kararlılığı açısından kritik öneme sahiptir (Puligundla vd., 2011).

3.5 Ürün Geri Kazanımı ve Saflaştırma

Fermantasyon sonunda elde edilen etanol genellikle düşük konsantrasyonlarda bulunduğundan, saflaştırma ve geri kazanım işlemleri gerektirmektedir. Endüstride en yaygın kullanılan yöntem çok kademeli distilasyondur. Distilasyon sonucunda elde edilen etanol-su azeotropu, yakıt standardına ulaşabilmek için dehidrasyon işlemine tabi tutulur. Moleküler elekler ve azeotropik distilasyon, bu amaçla yaygın olarak kullanılan teknikler arasında yer almaktadır (Kiss & Suszwalak, 2012). Ürün geri kazanımı, biyoetanol üretiminde toplam enerji tüketiminin büyük bir bölümünü oluşturduğundan, enerji verimliliğinin artırılması kritik öneme sahiptir. Isı entegrasyonu, alternatif ayırma teknolojileri ve proses optimizasyonu, endüstriyel üretimin ekonomik ve çevresel sürdürülebilirliğini artırmaya yönelik başlıca araştırma alanları arasında yer almaktadır (Scown vd., 2021).

4. Biyoetanol Üretiminde Kullanılan Mikroorganizmalar

Biyoetanol üretiminde mikroorganizmalar, fermente edilebilir şekerlerin etanole dönüştürülmesinden sorumlu temel biyokatalizörlerdir. Kullanılan mikroorganizmanın türü; etanol verimi, süreç kararlılığı, inhibitör toleransı ve farklı karbon kaynaklarını kullanabilme yeteneğı gibi parametreleri doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle biyoetanol üretiminde tercih

edilen mikroorganizmalar, üretim nesline ve kullanılan hammaddeye bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir.

Tablo 4.1. Biyoetanol üretiminde kullanılan yaygın mikroorganizmalar (Zabed vd., 2014).

Mikroorganizma (Suş/Tür)	Karbon Kaynağı (g/L)	Azot Kaynağı (g/L)	Sıcaklık (°C)	pH	Çalkalama Hızı (rpm)	Süre (saat)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CICC 1308	Glikoz veya sakkaroz (50.0)	Pepton (5.0)	30	5.0	150	48
<i>Saccharomyces diastaticus</i> Y2416	Maltoz (3.0) + glikoz (20.0)	Maya özü (5.0), pepton (5.0)	30	6.0	–	–
<i>Kluyveromyces marxianus</i> DMKU 3-1042	Şeker (50.0–80.0)	Amonyum sülfat (0.5)	35	4.0	170	72
<i>Pichia kudriavzevii</i> DMKU 3-ET15	Glikoz (20.0)	Pepton (20.0)	40	4.5	150	48
<i>Zymomonas mobilis</i>	Glikoz (10.0) + sakkaroz (30.0)	Maya özü (5.0)	30	4.5	Statik	18
<i>Zymomonas mobilis</i> ATCC 10988	Glikoz (20.0)	Amonyum sülfat (1.0)	30	6.0	100	24–48
<i>Escherichia coli</i> KO11 / <i>Klebsiella oxytoca</i> P2	Sakkaroz (20.0)	Amonyum sülfat (2.0)	30	–	100	24

Endüstriyel ölçekte biyoetanol üretiminde en yaygın kullanılan mikroorganizma *Saccharomyces cerevisiae*'dir. Bu maya türü, yüksek etanol toleransı, hızlı fermantasyon kapasitesi ve asidik pH koşullarına uyumu sayesinde uzun yıllardır ticari tesislerde tercih edilmektedir. Ayrıca *S. cerevisiae*, heksoz şekerleri (özellikle glukoz) yüksek verimle etanole dönüştürebilmekte ve proses stabilitesi açısından güvenilir bir performans sergilemektedir (Jacobus vd., 2021; Walker ve Stewart, 2016). Bununla birlikte, doğal *S. cerevisiae* suşlarının ksilos gibi pentoz şekerleri fermente edememesi, özellikle lignoselülozik biyokütle temelli üretim süreçlerinde önemli bir sınırlılık olarak değerlendirilmektedir.

Bu sınırlılığı aşmak amacıyla alternatif mikroorganizmalar ve genetik olarak geliştirilmiş suşlar üzerinde yoğun araştırmalar yurütölmektedir. *Zymomonas mobilis*, yüksek etanol üretim hızı ve düşük biyokütle oluşumu gibi avantajlarıyla dikkat çeken bakteriyel bir etanol üreticisidir. Bu mikroorganizma, Entner–Doudoroff metabolik yolunu kullanarak teorik maksimuma yakın etanol verimleri sağlayabilmektedir. Ancak düşük osmotik stres toleransı ve sınırlı substrat yelpazesi, *Z. mobilis*’in endüstriyel uygulamalarını kısıtlayan faktörler arasında yer almaktadır (Rogers vd., 2007).

Lignoselülozik biyokütlelerden elde edilen C5 şekerlerin değerlendirilmesi amacıyla rekombinant maya ve bakteri suşları geliştirilmiştir. Ksilos ve arabinoz gibi pentozları fermente edebilen genetiği değiştirilmiş *Saccharomyces cerevisiae*, *Escherichia coli* ve *Zymomonas mobilis* suşları, ikinci nesil biyoetanol üretimi açısından büyük potansiyel taşımaktadır. Metabolik mühendislik ve sentetik biyoloji yaklaşımları sayesinde bu mikroorganizmaların etanol toleransı, inhibitör dayanımı ve substrat kullanım etkinliği önemli ölçüde artırılmıştır (Hahn-Hägerdal vd., 2007; Kim vd., 2013).

Biyoetanol fermantasyonunda mikroorganizma performansını belirleyen bir diğer önemli faktör, ön işlem kaynaklı inhibitör bileşiklere tolerans düzeyidir. Furfural, hidroksimetilfurfural (HMF) ve fenolik bileşikler gibi ön işlem yan ürünleri, hücresel metabolizmayı baskılayarak fermantasyon verimini düşürebilmektedir. Bu nedenle inhibitör toleransı yüksek suşların seçilmesi veya adaptif evrim yoluyla geliştirilmesi, endüstriyel süreçlerin başarısı açısından kritik öneme sahiptir (Palmqvist & Hahn-Hägerdal, 2000; Jönsson vd., 2013).

Son yıllarda dördüncü nesil biyoetanol yaklaşımları kapsamında, yüksek sıcaklıkta çalışan termofilik mikroorganizmalar, karbon akışını optimize eden metabolik ağlar ve karbon yakalama süreçleriyle entegre biyokatalitik sistemler ön plana çıkmaktadır. Bu gelişmeler, yalnızca etanol verimini artırmayı değil, aynı zamanda üretim sürecinin karbon ayak izini azaltmayı hedefleyen bütüncül biyoteknolojik stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Bajpai, 2016; Dutta vd., 2014).

5. Biyokütlenin Etanole Dönüşümünü Etkileyen Faktörler

Biyoetanol üretiminde hidroliz ve fermantasyon basamaklarının verimliliği; hammadde özellikleri, kullanılan enzim ve mikroorganizma türleri ile proses koşullarının birlikte optimize edilmesine bağlıdır. Bu süreçleri etkileyen parametreler genellikle fiziksel, kimyasal ve biyolojik faktörler olarak sınıflandırılmakta; sıcaklık, pH, inkübasyon süresi, başlangıç substrat konsantrasyonu ve mikrobiyal yük gibi değişkenler dönüşüm verimi üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (Lin ve Tanaka, 2006; Zbed vd., 2017).

5.1 Sıcaklık

Sıcaklık, hem enzimatik hidroliz hem de fermantasyon basamaklarında reaksiyon hızını ve ürün verimini doğrudan etkileyen temel bir parametredir. Enzimlerin katalitik aktivitesi belirli bir sıcaklık aralığında maksimum düzeye ulaşırken, bu aralığın dışına çıkılması durumunda enzim denatürasyonu veya aktivite kaybı gözlenebilmektedir (Zhu vd., 2010). Nişasta bazlı hammaddelerin hidrolizinde sıvılaştırma aşaması genellikle yüksek sıcaklıklarda yurütölürken, sakkarifikasyon aşaması daha düşük sıcaklıklarda gerçekteştirilmektedir. Lignoselülozik

biyokütlelerde ise selüloz enzimlerinin optimum aktivitesi çoğunlukla orta sıcaklık aralıklarında sağlanmaktadır (Taherzadeh & Karimi, 2007). Fermantasyon aşamasında sıcaklık, mikroorganizmanın büyüme hızı ve etanol toleransı üzerinde kritik bir etkiye sahiptir. *Saccharomyces cerevisiae* için fermantasyon genellikle 25–35 °C aralığında yürütülürken, daha yüksek sıcaklıklar hücresel stres yanıtlarını tetikleyerek etanol veriminde düşüşe neden olabilmektedir (Stanley vd., 2010). Benzer şekilde, bakteriyel etanol üreticilerinde de optimum sıcaklığın aşılması hücre canlılığını olumsuz etkilemektedir.

5.2 pH

pH, enzim stabilitesi ve mikroorganizma metabolizması üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Enzimatik hidroliz sırasında her bir enzim tipi, maksimum aktivite gösterdiği dar bir pH aralığına sahiptir. Bu nedenle pH kontrolü, özellikle lignoselülozik biyokütlelerin hidrolizinde yüksek şeker verimi elde edilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Singhania vd., 2013). Fermantasyon sürecinde pH, hücre zarının geçirgenliğini ve besin maddelerinin hücre içine taşınmasını etkileyerek etanol üretim kinetiğini şekillendirmektedir. *Saccharomyces cerevisiae* genellikle hafif asidik koşullarda daha yüksek etanol verimi sağlarken, farklı mikroorganizmalar için optimum pH aralığı değişiklik gösterebilmektedir (Walker ve Stewart, 2016). Aşırı asidik veya bazik ortamlar, hücresel metabolizmayı baskılayarak fermantasyon süresini uzatabilmektedir.

5.3 İnkübasyon Süresi

İnkübasyon süresi, hem hidroliz hem de fermantasyon basamaklarında dönüşümün tamamlanma derecesini belirleyen önemli bir faktördür. Hidroliz süresinin yetersiz olması, polisakkaritlerin tam olarak parçalanamamasına yol açarken; aşırı uzun süreler enzim inhibisyonu ve ekonomik verimsizlik gibi sorunlara neden olabilmektedir (Kumar vd., 2009). Fermantasyon açısından değerlendirildiğinde, kısa inkübasyon süreleri mikroorganizmanın yeterli biyokütle oluşturmamasına ve düşük etanol üretimine yol açabilmektedir. Buna karşın, uzun fermantasyon süreleri etanol birikimine bağlı toksisite ve yan ürün oluşumu riskini artırmaktadır. Bu nedenle ticari uygulamalarda inkübasyon süresi, maksimum etanol üretiminin sağlandığı optimum noktada sınırlandırılmaktadır (Bai vd., 2008).

5.4 Başlangıç Substrat Konsantrasyonu

Başlangıç substrat konsantrasyonu, şeker salınımı, fermantasyon hızı ve son ürün konsantrasyonu üzerinde doğrudan etkilidir. Düşük substrat konsantrasyonları, etanol üretimini sınırlandırırken; aşırı yüksek konsantrasyonlar enzim inhibisyonu ve yüksek viskozite gibi proses sorunlarına neden olabilmektedir. Fermantasyon aşamasında yüksek şeker konsantrasyonları, mikroorganizmalarda ozmotik stres oluşturarak hücre büyümesini ve etanol üretimini baskılayabilmektedir (Zhang vd., 2015).

5.5 Mikrobiyal Yük ve Yan Ürün Birikimi

Başlangıç mikrobiyal yoğunluğu, fermantasyon hızını ve süreç stabilitesini etkileyen önemli bir parametredir. Yeterli inokulum miktarı, fermantasyonun hızlı başlamasını ve kontaminasyon riskinin azalmasını sağlarken, aşırı hücre yoğunluğu besin rekabeti ve metabolik stres

oluşturabilmektedir (Olsson ve Hahn-Hägerdal, 1996). Fermantasyon süresince oluşan yan ürünler (örneğin organik asitler ve gliserol), etanol verimini dolaylı olarak etkileyebilmektedir. Özellikle kontaminant mikroorganizmalar tarafından üretilen metabolitler, etanol üretici mikroorganizmaların aktivitesini baskılayarak verim kaybına yol açmaktadır. Bu nedenle endüstriyel tesislerde hijyen, proses kontrolü ve uygun işletme stratejileri büyük önem taşımaktadır (Beckner vd., 2011).

6. Sonuç

Biyoetanol, artan enerji ihtiyacı ve fosil yakıtlara bağlı çevresel sorunlar karşısında yenilenebilir ve sürdürülebilir bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. şeker ve nişasta bazlı birinci nesil hammaddelerden, lignoselülozik biyokütleler ve algler gibi ileri nesil kaynaklara uzanan üretim yaklaşımları, biyoetanol teknolojilerinin zaman içinde önemli bir dönüşüm geçirdiğini göstermektedir. Bu süreçte özellikle ön işlem, hidroliz ve fermantasyon basamaklarının optimizasyonu, üretim verimi ve ekonomik sürdürülebilirlik açısından belirleyici rol oynamaktadır.

Mikroorganizma seçimi, proses koşulları ve biyokütle özellikleri gibi faktörler, biyokütlenin etanole dönüşüm etkinliğini doğrudan etkilemekte; bu durum disiplinler arası araştırmaların önemini artırmaktadır. Güncel biyoteknolojik yaklaşımlar ve ileri proses entegrasyonları, biyoetanol üretiminin karbon ayak izinin azaltılmasına ve endüstriyel ölçekte daha verimli sistemlerin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Tüm bu gelişmeler ışığında biyoetanol, geleceğin enerji sistemleri içerisinde hem çevresel hem de ekonomik açıdan stratejik bir konumda yer almaya devam edecektir.

Kaynakça

- Bai, F. W., Anderson, W. A., & Moo-Young, M. (2008). Ethanol fermentation technologies from sugar and starch feedstocks. *Biotechnology advances*, 26(1), 89-105.
- Bajpai, P. (2022). *Fourth generation biofuels*. Springer.
- Balat, M. (2011). Production of bioethanol from lignocellulosic materials via the biochemical pathway: a review. *Energy conversion and management*, 52(2), 858-875.
- Balat, M., & Balat, H. (2009). Recent trends in global production and utilization of bio-ethanol fuel. *Applied energy*, 86(11), 2273-2282.
- Baruah, J., Nath, B. K., Sharma, R., Kumar, S., Deka, R. C., Baruah, D. C., & Kalita, E. (2018). Recent trends in the pretreatment of lignocellulosic biomass for value-added products. *Frontiers in Energy Research*, 6, 141.
- Beckner, M., Ivey, M. L., & Phister, T. G. (2011). Microbial contamination of fuel ethanol fermentations. *Letters in applied microbiology*, 53(4), 387-394.
- Brennan, L., & Owende, P. (2010). Biofuels from microalgae—a review of technologies for production, processing, and extractions of biofuels and co-products. *Renewable and sustainable energy reviews*, 14(2), 557-577.
- Change, C. (2022). Mitigating Climate Change. *Working Group III contribution to the sixth assessment report of the intergovernmental panel on climate change*.
- Chisti, Y. (2007). Biodiesel from microalgae. *Biotechnology advances*, 25(3), 294-306.
- Dutta, K., Daverey, A., & Lin, J. G. (2014). Evolution retrospective for alternative fuels: First to fourth generation. *Renewable energy*, 69, 114-122.
- Farinas, C. S. (2015). Developments in solid-state fermentation for the production of biomass-degrading enzymes for the bioenergy sector. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 52, 179-188.
- Farrell, A. E., Plevin, R. J., Turner, B. T., Jones, A. D., O'hare, M., & Kammen, D. M. (2006). Ethanol can contribute to energy and environmental goals. *Science*, 311(5760), 506-508.
- Gnansounou, E., & Dauriat, A. (2010). Techno-economic analysis of lignocellulosic ethanol: a review. *Bioresource technology*, 101(13), 4980-4991.
- Goldemberg, J. (2007). Ethanol for a sustainable energy future. *science*, 315(5813), 808-810.
- Gomes, D., Cruz, M., de Resende, M., Ribeiro, E., Teixeira, J., & Domingues, L. (2021). Very high gravity bioethanol revisited: main challenges and advances. *Fermentation*, 7(1), 38.
- Ha, S. J., Galazka, J. M., Rin Kim, S., Choi, J. H., Yang, X., Seo, J. H., ... & Jin, Y. S. (2011). Engineered *Saccharomyces cerevisiae* capable of simultaneous cellobiose and xylose fermentation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(2), 504-509.
- Hahn-Hägerdal, B., Karhumaa, K., Fonseca, C., Spencer-Martins, I., & Gorwa-Grauslund, M. F. (2007). Towards industrial pentose-fermenting yeast strains. *Applied microbiology and biotechnology*, 74(5), 937-953.

- Himmel, M. E., Ding, S. Y., Johnson, D. K., Adney, W. S., Nimlos, M. R., Brady, J. W., & Foust, T. D. (2007). Biomass recalcitrance: engineering plants and enzymes for biofuels production. *science*, 315(5813), 804-807.
- Himmel, M. E., Ding, S. Y., Johnson, D. K., Adney, W. S., Nimlos, M. R., Brady, J. W., & Foust, T. D. (2007). Biomass recalcitrance: engineering plants and enzymes for biofuels production. *science*, 315(5813), 804-807.
- IEA, P. (2022). World energy outlook 2022. *Paris, France: International Energy Agency (IEA)*.
- Jacobus, A. P., Gross, J., Evans, J. H., Ceccato-Antonini, S. R., & Gombert, A. K. (2021). *Saccharomyces cerevisiae* strains used industrially for bioethanol production. *Essays in Biochemistry*, 65(2), 147-161.
- John, R. P., Anisha, G. S., Nampoothiri, K. M., & Pandey, A. (2011). Micro and macroalgal biomass: a renewable source for bioethanol. *Bioresource technology*, 102(1), 186-193.
- Joyia, M. A. K., Ahmad, M., Chen, Y. F., Mustaqeem, M., Ali, A., Abbas, A., & Gondal, M. A. (2024). Trends and advances in sustainable bioethanol production technologies from first to fourth generation: A critical review. *Energy Conversion and Management*, 321, 119037.
- Jönsson, L. J., Alriksson, B., & Nilvebrant, N. O. (2013). Bioconversion of lignocellulose: inhibitors and detoxification. *Biotechnology for biofuels*, 6(1), 16.
- Kim, S. R., Park, Y. C., Jin, Y. S., & Seo, J. H. (2013). Strain engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for enhanced xylose metabolism. *Biotechnology advances*, 31(6), 851-861.
- Kiss, A. A., David, J., & Suszwalak, P. C. (2012). Enhanced bioethanol dehydration by extractive and azeotropic distillation in dividing-wall columns. *Separation and Purification technology*, 86, 70-78.
- Kumar, R., Singh, S., & Singh, O. V. (2008). Bioconversion of lignocellulosic biomass: biochemical and molecular perspectives. *Journal of industrial microbiology and biotechnology*, 35(5), 377-391.
- Limayem, A., & Ricke, S. C. (2012). Lignocellulosic biomass for bioethanol production: current perspectives, potential issues and future prospects. *Progress in energy and combustion science*, 38(4), 449-467.
- Lin, Y., & Tanaka, S. (2006). Ethanol fermentation from biomass resources: current state and prospects. *Applied microbiology and biotechnology*, 69(6), 627-642.
- Lynd, L. R., Weimer, P. J., Van Zyl, W. H., & Pretorius, I. S. (2002). Microbial cellulose utilization: fundamentals and biotechnology. *Microbiology and molecular biology reviews*, 66(3), 506-577.
- Mosier, N., Wyman, C., Dale, B., Elander, R., Lee, Y. Y., Holtzapple, M., & Ladisch, M. (2005). Features of promising technologies for pretreatment of lignocellulosic biomass. *Bioresource technology*, 96(6), 673-686.
- Naik, S. N., Goud, V. V., Rout, P. K., & Dalai, A. K. (2010). Production of first and second generation biofuels: a comprehensive review. *Renewable and sustainable energy reviews*, 14(2), 578-597.
- Niphadkar, S., Bagade, P., & Ahmed, S. (2018). Bioethanol production: insight into past, present and future perspectives. *Biofuels*, 9(2), 229-238.

- Olofsson, K., Wiman, M., & Lidén, G. (2010). Controlled feeding of cellulases improves conversion of xylose in simultaneous saccharification and co-fermentation for bioethanol production. *Journal of biotechnology*, 145(2), 168-175.
- Olsson, L., & Hahn-Hägerdal, B. (1996). Fermentation of lignocellulosic hydrolysates for ethanol production. *Enzyme and Microbial technology*, 18(5), 312-331.
- Palmqvist, E., & Hahn-Hägerdal, B. (2000). Fermentation of lignocellulosic hydrolysates. I: inhibition and detoxification. *Bioresource technology*, 74(1), 17-24.
- Puligundla, P., Smogrovicova, D., Obulam, V. S. R., & Ko, S. (2011). Very high gravity (VHG) ethanolic brewing and fermentation: a research update. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 38(9), 1133-1144.
- Renewable Fuels Association. (2024). *Annual ethanol production*.
- Rocha-Meneses, L., Raud, M., Orupöld, K., & Kikas, T. (2017). Second-generation bioethanol production: A review of strategies for waste valorisation. *Agronomy Research*, 15(3), 830-847.
- Rogers, P. L., Jeon, Y. J., Lee, K. J., & Lawford, H. G. (2007). *Zymomonas mobilis* for fuel ethanol and higher value products. *Biofuels*, 263-288.
- Scown, C. D., Baral, N. R., Yang, M., Vora, N., & Huntington, T. (2021). Technoeconomic analysis for biofuels and bioproducts. *Current Opinion in Biotechnology*, 67, 58-64.
- Sims, R. E., Mabee, W., Saddler, J. N., & Taylor, M. (2010). An overview of second generation biofuel technologies. *Bioresource technology*, 101(6), 1570-1580.
- Singhania, R. R., Patel, A. K., Sukumaran, R. K., Larroche, C., & Pandey, A. (2013). RETRACTED: Role and significance of beta-glucosidases in the hydrolysis of cellulose for bioethanol production. *Bioresource technology*, 127, 500-507.
- Solomon, B. D., Barnes, J. R., & Halvorsen, K. E. (2007). Grain and cellulosic ethanol: History, economics, and energy policy. *Biomass and bioenergy*, 31(6), 416-425.
- Walker, G. M., & Stewart, G. G. (2016). *Saccharomyces cerevisiae* in the production of fermented beverages. *Beverages*, 2(4), 30.
- Zabed, H., Sahu, J. N., Suely, A., Boyce, A. N., & Faruq, G. (2017). Bioethanol production from renewable sources: Current perspectives and technological progress. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 71, 475-501.
- Zhang, Q., Wu, D., Lin, Y., Wang, X., Kong, H., & Tanaka, S. (2015). Substrate and product inhibition on yeast performance in ethanol fermentation. *Energy & Fuels*, 29(2), 1019-1027.
- Ziolkowska, J. R. (2020). Biofuels technologies: An overview of feedstocks, processes, and technologies. *Biofuels for a more sustainable future*, 1-19.

BÖLÜM 8

ŞEFAATLİ İLÇESİNİN (YOZGAT) LİKENLERİ

Burcu SAĞLAMER¹, Mustafa KOCAKAYA²

¹ Yozgat Bozok Üniversitesi, Boğazlıyan Meslek Yüksekokulu, Ormancılık Bölümü 0009-0008-6068-1721

² Doç. Dr. Yozgat Bozok Üniversitesi, Boğazlıyan Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü 0000-0003-2306-8094

GİRİŞ

Likenler, farklı filogenetik kökene sahip iki organizmanın oluşturduğu karmaşık simbiyotik birliklerdir. Bu birlik, temel olarak bir mantar komponenti (mikobiyont) ile fotosentetik bir ortak (fotobiyont) arasında gerçekleşen, yapısal ve fizyolojik açıdan bütünleşmiş bir ilişkidir. Mikobiyont genellikle Ascomycota filumuna ait türlerden oluşmakla birlikte nadiren Basidiomycota üyeleri de likenleşme sürecine katılabilmektedir (Pichler vd., 2023).

Fotobiyont bileşeni çoğunlukla Chlorophyta üyesi yeşil alglerden oluşurken; bazı türlerde Cyanobacteria fotobiyont olarak görev alır ya da her iki fotobiyont tipinin birlikte bulunduğu dual simbiyoz örnekleri görülebilir (Spribille vd., 2022)

Bu simbiyotik sistem, klasik anlamda mutualizm modeli ile açıklanmış olsa da, güncel çalışmalar bu ilişkinin daha karmaşık bir ekolojik stratejiyi temsil ettiğini ortaya koymaktadır. Özellikle fotobiyontların serbest yaşam formlarında daha hızlı büyüme ve yüksek fotosentetik aktivite göstermeleri, likenleşme sırasında ise mikobiyont tarafından metabolik olarak sınırlandırılmaları, simbiyotik ilişkinin kısmen kontrollü parazitizm özellikleri gösterebildiğine işaret etmektedir (Ahmadjian, 1993; Sanders, 2023). Bu nedenle likenleşme; mutualist, kommensalist ve parazitik etkileşim özelliklerinin birlikte değerlendirildiği, ekolojik bağlamı geniş bir simbiyoz örneğidir.

Ekolojik açıdan likenler, primer süksesyon süreçlerinde öncü organizmalar olarak tanımlanır ve mineral yüzeylerin biyokimyasal çözünmesi yoluyla toprak oluşumuna önemli katkı sağlarlar (Llambi vd., 2021). Bunun yanında ağır metal birikimi, kükürt dioksit ve nitrojen oksit konsantrasyonlarına duyarlılıkları nedeniyle hava kirliliği biyoindikatörü olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Dhaouadi vd., 2022).

Likenler, çevresel stres faktörlerine karşı geliştirdikleri çok yönlü adaptasyon mekanizmaları sayesinde dünya üzerindeki en ekstrem yaşam alanlarında bile hayatta kalabilen organizmalardır. Fotosentetik bileşenlerin düşük ışııkta dahi metabolik aktivite gösterebilmesi ve mantar bileşeninin su tutma kapasitesi, bu organizmaların uzun süreli kuraklık, donma, yüksek UV radyasyonu, düşük besin varlığı ve sıcaklık dalgalanmaları gibi zorlu çevresel koşullara uyum sağlamasını mümkün kılmaktadır (Li vd., 2024). Bu dayanıklılık, likenlerin nemli tropik yağmur ormanlarından kurak çöller, kutup tundralarından alpin ekosistemlere ve yüksek dağ zirvelerine kadar oldukça geniş bir ekolojik dağılım göstermesine olanak tanır. Bu çeşitlilik, aynı zamanda likenlerin ekosistemlerde önemli rol oynayan öncü kolonizatörler ve biyolojik stres göstergeleri olarak değerlendirilmesine zemin hazırlamaktadır (Kosecka & Oset, 2024).

Ekonomik ve biyoteknolojik açıdan ele alındığında, likenler tarihsel süreç boyunca oldukça geniş bir kullanım alanına sahip olmuştur. Geleneksel olarak özellikle kırmızı, kahverengi ve mor tonlarında doğal boyarmaddelerin elde edilmesinde kullanılmış; bu boyalar tekstil ve deri işleme endüstrilerinde uzun süre dayanıklılık ve renk stabilitesi sağlamaları nedeniyle tercih edilmiştir. Günümüzde bu kimyasal bileşiklerin bir kısmı, modern parfümeri ve kozmetik endüstrilerinde önemli bileşenler olarak değerlendirilmektedir (Alom vd., 2024).

Özellikle usnik asit, atranorin, evernik asit ve fumarprotosetrarik asit gibi ikincil metabolitler; sabitleyici (fixatif) özellikleri sayesinde uçucu bileşenlerin buharlaşmasını sınırlayarak ürünün deri veya tekstil yüzeylerinde kalıcılığını artırmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle liken türevleri, parfümlerin temel notalarının stabilizasyonunda, deodorantlarda ve kozmetik formülasyonlarda ürün performansını artırıcı yardımcı bileşenler olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca toksisite düzeylerinin düşük, biyolojik uyumluluklarının yüksek olması, onları sentetik

stabilizatörlere karşı ekolojik açıdan daha sürdürülebilir alternatifler haline getirmektedir. Bu bağlamda, liken bileşikleri hem geleneksel sanayide hem de modern biyoteknolojik uygulamalarda ekonomik değeri yüksek doğal kaynaklar olarak değerlendirilmektedir (Baczewska vd., 2024).

Ayrıca, liken sekonder metabolitlerinin biyoteknolojik kullanımı yalnızca kozmetik ya da farmasötik ürünlerle sınırlı kalmamış; son dönemde yeşil kimya ve nanoteknoloji alanlarında da önemli potansiyel göstermiştir. Örneğin bir derleme çalışması, liken metabolitlerinin biyoreduktan ve stabilizatör olarak kullanılarak metalik ve oksit nanoyapılar (örneğin gümüş, altın, ZnO, TiO₂) sentezinde kullanılabildiğini raporlamıştır; bu da liken kaynaklarının endüstriyel inovasyonda sürdürülebilir doğal kaynaklar olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır (Deoli vd., 2025).

Günümüzde likenlerin farmasötik, tıbbi ve endüstriyel alanlardaki kullanım potansiyeline yönelik araştırmalarda belirgin bir artış gözlenmektedir. Bu organizmaların sahip olduğu biyoaktif sekonder metabolitler nedeniyle, taksonomik açıdan doğru şekilde tanımlanmaları ve sistematik çalışmalarla kayıt altına alınmaları büyük önem taşımaktadır. Türkiye'nin geniş ekolojik zonları, farklı iklim tipleri ve heterojen jeolojik yapısı dikkate alındığında, ülkede liken çeşitliliğinin yüksek olması beklenmektedir. Nitekim likenler, ulusal biyolojik çeşitliliğin önemli bir bileşenini oluşturmaktadır.

Türkiye'de liken araştırmaları ilk olarak 19. yüzyılda yabancı bilim insanları tarafından başlatılmış olup, 2000'li yıllardan itibaren ise yerli araştırmacılar tarafından yürütölen çalışmaların sayısında belirgin bir artış yaşanmış özellikle son on yıllık süreçte sistematiklik ve yoğunluk açısından önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (Barak vd, 2016; Kocakaya vd., 2018a; Kocakaya vd., 2018b; Kocakaya vd., 2020; Barak vd., 2022; Kocakaya vd., 2023). Bu araştırmalar sonucunda Türkiye'de belirlenen liken ve likenikol mantar taksonu sayısı 2000'i aşmıştır. Bununla birlikte, ülkemizin sahip olduğu geniş biyocoğrafik çeşitlilik göz önüne alındığında mevcut kayıt sayısının hâlâ yetersiz olduğu düşünölmektedir. Bu nedenle, farklı habitatları kapsayan yeni sistematik çalışmaların yapılmasıyla tespit edilen takson sayısının daha da artacağı öngörülmektedir.

GENEL BİLGİLER

Likenler, bir mantar (mikobiyont) ile alg veya siyanobakteri (fotobiyont) arasında oluşan simbiyotik birlikteliklerdir. Mikobiyont, tallusun yapısal bütönlüğünü sağlayarak su tutma ve dış etkilere karşı koruma görevi üstlenirken; fotobiyont fotosentezle organik karbon bileşikleri üreterek simbiyotik yaşamın metabolik temelini oluşturun. Bu işbirliği sayesinde likenler mineralce fakir, düşük besin seviyeli ve çevresel stresin yüksek olduğu habitatlarda dahi yaşamlarını sürdürebilirler (Canali, 2025).

Likenler; kaya, toprak, ağaç kabuğu, odun, yosun ve yapay yüzeyler üzerinde kolonize olabilmeleri nedeniyle geniş bir ekolojik dağılım sergilerler. Çevresel toleransları yüksek olduğundan yüksek UV radyasyonu, kuraklık ve sıcaklık dalgalanmalarının baskın olduğu ekstrem ortamlarda bile varlık gösterebilirler (De Carolis vd., 2022).

Üreme açısından likenler hem eşeysiz hem de eşeyli çoğalma stratejileri kullanır. Eşeysiz çoğalma; tallustan ayrılan ve mikobiyont-fotobiyont birlikteliğini koruyan soredia ve isidia gibi propagüller ile gerçekteşir. Bu propagüller çevreye yayılarak yeni bireylerin oluşmasını sağlar. Eşeyli çoğalma ise mantar eşey organlarında üretilen sporlarla gerçekteşir; sporlar yayılıp çimlendiğinde, uygun alg veya siyanobakteriyi bulduklarında simbiyoz yeniden kurulur. Bu

ikili üreme stratejisi, likenlerin çoğalmasını hem çevresel zorluklara uyumlu hem de ekolojik açıdan sürdürülebilir hale getirir (Warren vd., 2019).

Ekolojik olarak likenler; kaya yüzeylerinin biyokimyasal çözünmesine katkı sağlayarak toprak oluşum süreçlerinde öncü rol üstlenir. Siyanobakteri içeren türlerde azot fiksasyonu görülmesi, özellikle azot sınırlı ekosistemlerde besin döngüsüne önemli katkı sağlar. Atmosferdeki ağır metal ve SO₂ gibi kirleticilere karşı duyarlılıkları nedeniyle biyoindikatör organizmalar olarak yaygın biçimde kullanılmaktadırlar (Skubala vd., 2025; España-Puccini vd., 2025).

Talluslarındaki sekonder metabolitler (örneğin liken asitleri) UV radyasyonuna karşı koruma sağlamanın yanında antimikrobiyal ve antioksidan özellik gösterir. Bu nedenle likenler farmakoloji, biyoteknoloji ve endüstriyel uygulamalar için günümüzde de önemli bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir (Furmanek vd., 2022).

Araştırma Alanı

Şefaatli ilçesi, Yozgat il merkezinin yaklaşık 41 km güneyinde yer almakta olup Nevşehir ve Kırşehir illeri ile sınır komşusudur. İlçenin ortalama yükseltisi 910 m olup, toplam yüzölçümü yaklaşık 833 km²'dir. Bölge genel olarak karasal iklim özellikleri göstermekte, buna bağlı olarak hâkim bitki örtüsü bozkır formundadır. İlçe sınırları içerisinde tarım ve hayvancılık faaliyetleri yaygındır.

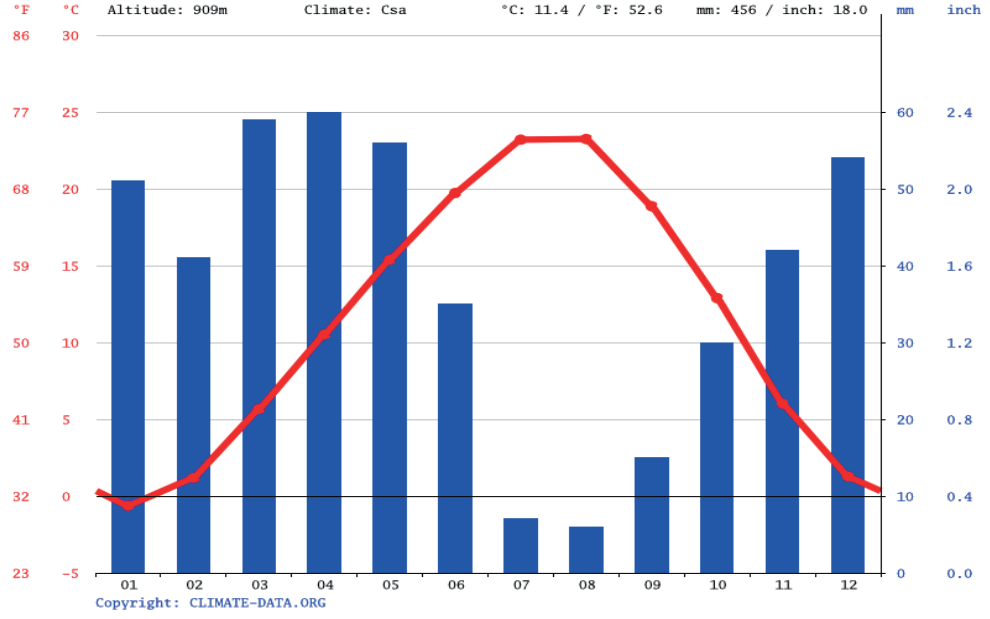
Alanın İklimi

Şefaatli ilçesi; sıcak ve ılıman nitelikte bir iklime sahiptir. İlçede kış mevsimi, yaz mevsimine göre daha yağışlı geçmektedir. Köppen-Geiger iklim sınıflandırmasına göre bölge "Csa" yani yazları sıcak ve kurak, kışları nispeten yağışlı Akdeniz iklimi tipine karşılık gelmektedir. İstatistiksel verilere göre Şefaatli'de yıllık ortalama sıcaklık yaklaşık 11,4 °C, yıllık ortalama yağış miktarı ise yaklaşık 456 mm'dir (Şekil 1).

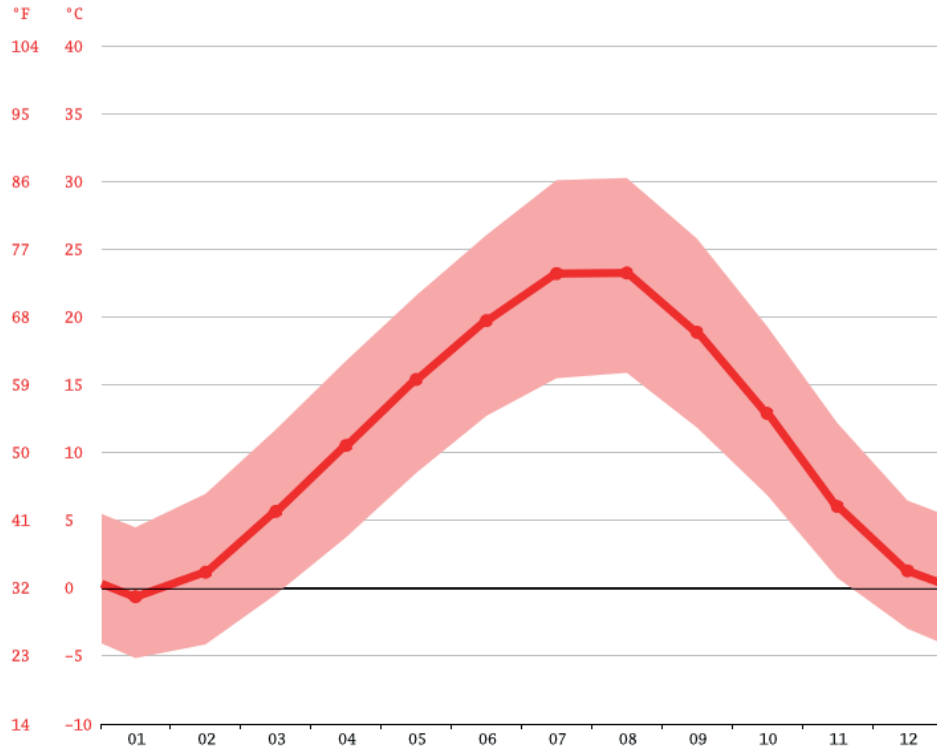
Şefaatli, kuzey yarımkürede yer almakta olup yaz mevsimi genellikle Haziran ayının sonlarında başlayarak Eylül ayı sonunda sona ermektedir. Dolayısıyla Haziran, Temmuz, Ağustos ve Eylül ayları yılın sıcak dönemini oluşturmaktadır. Bölgeyi ziyaret etmek için en uygun dönem ise sıcaklıkların en yüksek olduğu Temmuz ve Ağustos aylarıdır.

En kuru ve en yağışlı aylar arasındaki yağıştaki değişim 54 mm.' Yıl boyunca sıcaklıklardaki değişim 23.9 °C şeklindedir (Şekil 2).

En yüksek bağıl nemin olduğu ay Ocak (72.44). En düşük bağıl nemin olduğu ay Temmuz (39.67). En fazla yağışlı olan ay 11.13 gün ile Mayıs'tır. En az yağışlı olan ay ise 1.60 gün ile Ağustos'tur (Tablo 1).



Şekil 1. Yozgat Şefaati ilçesine ait iklim grafiği (<https://en.climate-data.org>)



Şekil 2. Yozgat Şefaati ilçesine ait sıcaklık grafiği (<https://en.climate-data.org>)

Tablo 1. Yozgat Şefaati ilçesine ait iklim tablosu (<https://en.climate-data.org>)

	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık
Ortalama Sıcaklık °C	-0.6	1.2	5.7	10.5	15.4	19.7	23.2	23.2	18.9	12.9	6	1.3
Minimum Sıcaklık °C	-5.2	-4.1	-0.5	3.7	8.5	12.7	15.5	15.9	11.8	6.9	0.8	-3
Maksimum Sıcaklık °C	4.5	7	11.7	16.8	21.6	26	30.1	30.2	25.8	19.3	12.2	6.5
Yağış / Yağış mm	51	41	59	60	56	35	7	6	15	30	42	54
Nem (%)	72%	68%	61%	56%	52%	46%	40%	40%	42%	54%	64%	70%
Yağmurlu Günler (gün)	7	7	8	8	8	5	1	1	2	4	5	7
Ortalama Güneşli Saatler (saat)	6.0	7.0	8.4	10.0	11.5	12.3	12.4	11.7	10.5	8.4	7.3	6.2

YÖNTEM

Örneklerin Toplanması

Bu çalışma kapsamında, Şefaati ilçesinde 13.03.2024 – 06.04.2024 tarihleri arasında beş farklı lokaliteden liken örnekleri toplanmıştır. Çalışma alanındaki kaya yüzeyleri ve ağaç türleri üzerinde gelişen likenler dikkatli şekilde toplanmıştır. Kayaları substrat olarak kullanan türler, tallus bütünlüğünün korunmasına özen gösterilerek substratlarıyla birlikte; ağaç kabuklarında bulunan türler ise ağaç dokusuna zarar vermeden kabuktan küçük parçalar alınmak suretiyle toplanmıştır. Özellikle kabuksu talluslu türlerin morfolojik özelliklerinin bozulmaması amacıyla tallusun hem merkez hem de kenar kısımlarının bütünlüğü korunmuştur. Örnekler toplanmadan önce doğal habitatlarında fotoğraflanmış, daha sonra çekiç, keski ve bıçak yardımıyla dikkatli şekilde alınmıştır.

Saha çalışması sırasında el lupu kullanılarak makroskobik düzeyde küçük talluslu liken türlerinin belirlenmesine ve likenikol mantar varlığına dikkat edilmiştir. Alınan örnekler, sahada temizlenmiş ve nemlenme ile küflenmenin önlenmesi amacıyla yumuşak havlu kâğıtlar ile sarılmıştır. Örnekler daha sonra pelür kâğıt torbalara yerleştirilmiş; torbalar üzerine lokalite bilgileri, substrat türü, istasyon yüksekliği ve çevresel özellikler yazılmıştır.

Laboratuvara getirilen örnekler, oda sıcaklığında kurutulmuş ve tanımlama çalışmalarına hazır hale getirilmiştir. Morfolojik incelemeler ve gerekli ölçümler tamamlandıktan sonra örnekler özel liken zarflarına yerleştirilmiş, uygun şekilde etiketlenmiştir. Nihai olarak, tüm liken

örnekleri Yozgat Bozok Üniversitesi Boğazlıyan Meslek Yüksekokulu Liken Herbaryumu'nda kalıcı olarak muhafaza edilmektedir.

Örneklerin İncelenmesi ve Teşhisi

Toplanan liken örneklerinin teşhisinde; *Flechtenflora* (Wirth, 1980), *The Lichen Flora of Great Britain and Ireland* (Purvis et al., 1992) ve *Lichen Flora of the Greater Sonoran Desert Region* (Nash, 2002) gibi temel flora kaynaklarının yanı sıra çeşitli makalelerde yer alan teşhis anahtarlarından yararlanılmıştır.

Morfo-anatomik incelemeler kapsamında örneklerin makroskobik özellikleri stereomikroskoplar kullanılarak belirlenmiş; daha sonra anatomik incelemeler için talluslardan stereomikroskop altında kesit alınarak ışık mikroskobu altında analiz edilmiştir. Tür ve tür altı takson düzeyinde önem taşıyan askus ve spor morfolojisi, spor ölçüleri, himenyum yüksekliği ve parafiz genişliği gibi karakterler oküler mikrometre yardımıyla ölçülmüştür.

Bazı taksonların ayırt edilmesinde kimyasal reaksiyonlar da kullanılmıştır. Tanımlamada yararlanılan başlıca kimyasal reaktifler ve sembolleri aşağıda verilmiştir:

- **K** : Potasyum hidroksit çözeltisi
- **C** : Kalsiyum hipoklorit çözeltisi
- **KC** : Önce K, ardından kısa bir bekleme süresi sonrasında C uygulanması
- **CK** : KC'nin ters uygulama sırasını ifade eder
- **Pd** : Parafenilendiamin
- **I** : İyot çözeltisi

Reaktifler ilgili tallus bölümlerine uygulanarak renk değişimi olup olmadığı gözlenmiş; reaksiyon veren reaktiflerin yanına “(+)” işareti konulmuş ve meydana gelen renk belirtilmiştir. Herhangi bir reaksiyon gözlenmeyen durumlar ise “(-)” işareti ile kaydedilmiştir. Bu yöntemler, tür ayrımı ve sistematik değerlendirmelerde güvenilir tanı kriterlerinin belirlenmesini sağlamıştır.

BULGULAR

Çalışma Şefaati ilçesinde 5 lokalitede gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda alandan 32 epifitik liken türü tespit edilmiştir. Yozgat Şefaati liken örneklerin toplandığı lokalite bilgisi Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Örneklerin toplandığı lokalite bilgisi

No	Koordinatlar	Yükseklik (m)	Toplama tarihi
1	39° 30' 50" K 34° 45' 22" D	1010	13.03.2024
2	39° 30' 12" K 34° 44' 23" D	940	26.03.2024
3	39° 32' 05" K 34° 45' 57" D	1025	26.03.2024
4	39° 30' 45" K 34° 48' 26" D	940	06.04.2024
5	39° 29' 20" K 34° 47' 36" D	990	06.04.2024
6	39° 28' 10" K 34° 43' 32" D	960	06.04.2024

Çalışma alanı Yozgat Şefaati ilçesinden toplam 38 liken taksonu tespit edilmiştir. Bu türlerin listesi ile birlikte üzerinde bulundukları substratları ve lokalite numaraları Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Tespit edilen türlerin isimleri, lokalite numaraları ve substratları

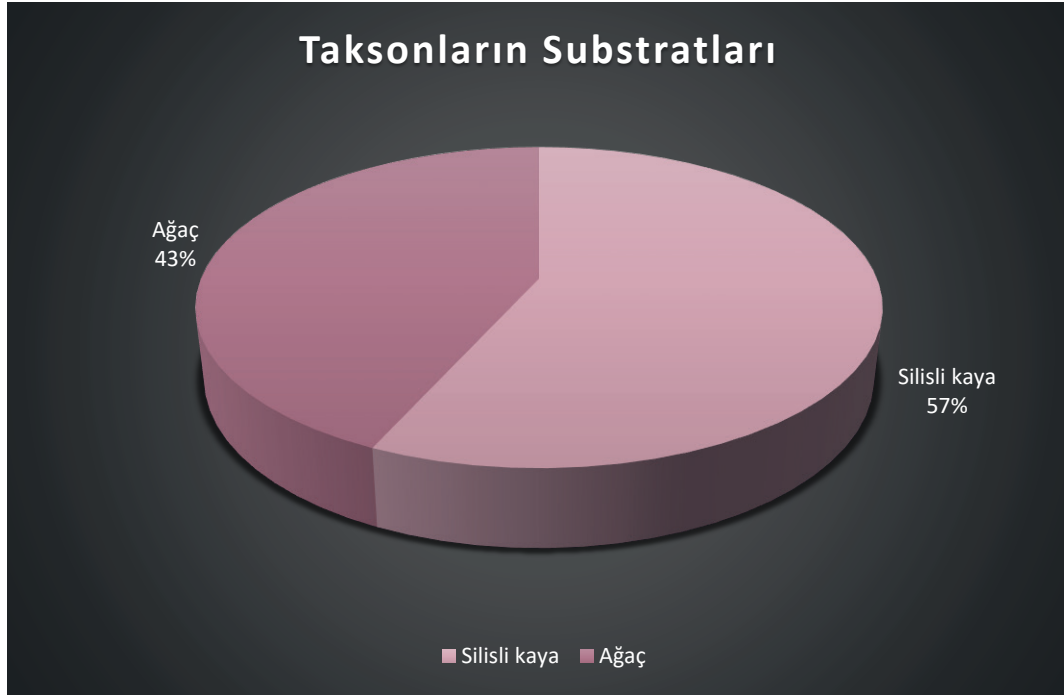
Türler	Lokalite numarası	Substrat
<i>Acarospora glaucocarpa</i> (Ach.) Arnold	5	Silisli kaya
<i>Anaptychia ciliaris</i> (L.) Flot.	2	<i>Quercus</i> sp.
<i>Aspiciliella intermutans</i> (Nyl.) M. Choisy	6	Silisli kaya
<i>Athallia holocarpa</i> (Hoffm.) Arup, Frödén & Söchting	6	Silisli kaya
<i>Buellia badia</i> (Fr.) A. Massal	6	Silisli kaya
<i>Calogaya saxicola</i> (Hoffm.) Vondrák	1	Silisli kaya
<i>Candelariella vitellina</i> (Hoffm.) Müll. Arg.	2	<i>Quercus</i> sp.
<i>Circinaria caesiocinerea</i> (Nyl. ex Malbr.) A. Nordin, Savić & Tibell	6	Silisli kaya
<i>Dimelaena oreina</i> (Ach.) Norman	1	Silisli kaya
<i>Enchylium tenax</i> (Sw.) Gray	3	Silisli kaya
<i>Hypogymnia farinacea</i> Zopf	2	<i>Pinus nigra</i>
<i>Lecanora argentata</i> (Ach.) Malme	2	<i>Pinus nigra</i>
<i>Lecanora chlarotera</i> Nyl.	2	<i>Pinus nigra</i>
<i>Lecanora horiza</i> (Ach.) Nyl.	2	<i>Pinus nigra</i>
<i>Lecidea fuscoatra</i> (L.) Ach.	6	Silisli kaya
<i>Lecidella elaeochroma</i> (Ach.) M. Choisy	2, 5	<i>Pinus nigra</i> , <i>Quercus</i> sp.
<i>Lepraria incana</i> (L.) Ach.	4	Silisli kaya
<i>Lobothallia radiosa</i> (Hoffm.) Hafellner	1	Silisli kaya

<i>Melanohalea exasperatula</i> (Nyl.) O. Blanco, A. Crespo, Divakar, Essl., D. Hawksw. & Lumbsch	2	<i>Quercus</i> sp.
<i>Phaeophyscia orbicularis</i> (Neck.) Moberg	2	<i>Quercus</i> sp.
<i>Physcia stellaris</i> (L.) Nyl.	2	<i>Pinus nigra</i>
<i>Polyozosia dispersa</i> (Pers.) S.Y. Kondr., Lőkös & Farkas	4	Silisli kaya
<i>Protoparmeliopsis muralis</i> (Schreb.) M. Choisy	2, 6	Silisli kaya
<i>Pseudevernia furfuracea</i> (L.) Zopf	2	<i>Pinus nigra</i>
<i>Ramalina fraxinea</i> (L.) Ach.	2	<i>Pinus nigra</i>
<i>Ramalina polymorpha</i> (Lilj.) Ach.	4	Silisli kaya
<i>Rhizocarpon geographicum</i> (L.) DC.	2, 3, 5, 6	Silisli kaya
<i>Rhizoplaca melanophthalma</i> (DC.) Leuckert & Poelt	3	Silisli kaya
<i>Verrucaria nigrescens</i> Pers.	1	Silisli kaya
<i>Xanthoparmelia pulla</i> (Ach.) O. Blanco, A. Crespo, Elix, D. Hawksw. & Lumbsch	4	Silisli kaya
<i>Xanthoria elegans</i> (Link) Th. Fr.	4, 6	Silisli kaya
<i>Xanthoria parietina</i> (L.) Th. Fr.	2	<i>Quercus</i> sp.

TARTIşMA VE SONUÇ

Bu alışma kapsamında Yozgat ili şefaatlilesinden toplanan liken örnekleri üzerine yapılan incelemeler sonucunda toplam 32 liken taksonu tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular, bölgenin liken biyoçeşitliliğini ortaya koymakla birlikte, ülkemizin liken florasına katkı sağlamaktadır.

Tespit edilen 32 taksonun 18'i silisli kaya substratları üzerinde, 14' ise ağaç kabukları üzerinde gelişim gösteren türlerden oluşmaktadır. Bu dağılım, çalışma alanında hem kortikol (ağaç kabuğu) hem de saksikol (kaya) habitatların liken çeşitliliği açısından önemli olduğunu göstermektedir.



şekil 3. Taksonların tercih ettiği substrat tipleri ve yüzde dağılımları.

Ülkemizin biyolojik çeşitliliğinin tam olarak ortaya konulabilmesi açısından flora araştırmaları ve revizyon çalışmaları büyük önem taşımaktadır. Bu nitelikteki çalışmalara devam edilmesi, ulusal liken biyoçeşitliliğinin daha kapsamlı biçimde belirlenmesine ve gelecekte yapılacak taksonomik, ekolojik ve biyocoğrafik çalışmalara temel oluşturması bakımından son derece değerlidir.

TEşEKKüRLER

Çalışmamıza 2209/A niversite ğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında (Proje No: 1919B012221345) maddi destek sağlayan TBTAK'a teşekkr ederiz.

KAYNAKLAR

- Ahmadjian, V. (1993). The lichen symbiosis. Wiley.
- Alom, S., Ali, F., Kakoti, B. B., Choudhury, S., & Ahmed, A. B. (2024). Lichen as a Raw Material in Perfumery and Cosmetic Industries. *Chemistry, Biology and Pharmacology of Lichen*, 275-287. <https://doi.org/10.1002/9781394190706.ch17>
- Baczewska, I., Strzemiński, M., Feldo, M., Hanaka, A., & Dresler, S. (2024). Green extraction of depsidones and depsides from *Hypogymnia physodes* (L.) Nyl. using natural deep eutectic solvents. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5500. <https://doi.org/10.3390/ijms25105500>
- Llambí, L. D., Melfo, A., Gámez, L. E., Pelayo, R. C., Cárdenas, M., Rojas, C., ... & Hernández, J. (2021). Vegetation assembly, adaptive strategies and positive interactions during primary succession in the forefield of the last Venezuelan glacier. *Frontiers in Ecology and Evolution*, 9, 657755. <https://doi.org/10.3389/fevo.2021.657755>
- Deoli, S., Prakash, O., Kumar, R., Mishra, G. K., & Kumar, V. (2025). A Comprehensive Review on Lichen-Derived Bioactive Compounds: Integrating Synthesis, Applications, and Nanotechnology. *ChemistrySelect*, 10(37), e04515. <https://doi.org/10.1002/slct.202504515>
- Kosecka, M., & Oset, M. (2024). A shift in substrate requirement might cause speciation of the lichenized fungi, *Varicellaria hemisphaerica* and *V. lactea* (Pertusariales, Ascomycota). *Scientific Reports*, 14(1), 23514. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74937-w>
- Li, B., Mamuti, R., Xiao, L., Qian, B., Wang, Y., & Wei, X. (2024). The adaptation of lichen symbiosis to desert saline-alkali stress depends more on their symbiotic algae. *Physiologia Plantarum*, 176(5), e14510. <https://doi.org/10.1111/ppl.14510>
- Barak, M. Ü., Halıcı, M. G., & Güllü, M. (2016). Identification of some lichenized fungi species of Erciyes Mountain Kayseri/Turkey by using ITS rDNA marker. *Biological Diversity and Conservation*, 9(2), 84-95.
- Barak, M. Ü., Kocakaya, M., & Kocakaya, Z. (2022). *Ramalina digitellata*, A New Lichen Record for Türkiye. *Türler ve Habitatlar*, 3(1), 17-22. <https://doi.org/10.53803/turvehab.1103702>
- Canali, G. (2025). Relationships between lichen functional traits, microclimate, and ecosystem functions: tools for studying global change. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040766>
- De Carolis, R., Cometto, A., Moya, P., Barreno, E., Grube, M., Tretiach, M., ... & Muggia, L. (2022). Photobiont diversity in lichen symbioses from extreme environments. *Frontiers in microbiology*, 13, 809804. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.809804>
- Dhaouadi, S., Khalloufi, N., Ayati, K., Ayeb, N., & Béjaoui, M. (2022). Use of lichen species for air pollution biomonitoring: Case of Dar-Chichou forest (Cap-Bon, North-East Tunisia). *Environmental and Sustainability Indicators*, 16, 100211. <https://doi.org/10.1016/j.indic.2022.100211>
- España-Puccini, P., Muñoz-Acevedo, A., Llanos-López, N. A., Stadler, M., Ganoza-Yupanqui, M. L., & Martínez-Habibe, M. C. (2025). Chemical diversity of three lichens of genus *Graphis* (Graphidaceae) of the tropical dry forest from the northern region of Colombia. *Mycological Progress*, 24(1), 1-14. <https://doi.org/10.1007/s11557-025-02080-5>

- Furmanek, Ł., Czarnota, P., & Seaward, M. R. (2022). The effect of lichen secondary metabolites on *Aspergillus* fungi. *Archives of microbiology*, 204(1), 100. <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02649-0>
- Kocakaya, M., Barak, M. Ü., & Kocakaya, Z. (2023). New records of lichenicolous and lichenized fungi from Üzümdere Nature Park, Türkiye. *Mycotaxon*, 137(4), 943-951. <https://doi.org/10.5248/137.943>
- Kocakaya, M., Kocakaya, Z., Kaya, D., & Barak, M. Ü. (2018a). A new lichen record for the Asia: *Parmelia barrenoae* Divakar, MC Molina & A. Crespo, supported by molecular data from Turkey. *Biological Diversity and Conservation*, 11(3), 197-201.
- Kocakaya, M., Kocakaya, Z., Kaya, D., & Barak, M. Ü. (2018b). A New Lichenicolous Fungus Record from the Turkey, *Tremella macrobasidiata* (Basidiomycota, Tremellales). *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 22(1), 95-97. <https://doi.org/10.19113/sdufbed.36932>
- Kocakaya, Z., Kocakaya, M., & Barak, M. Ü. (2020). A New Lichenicolous Fungus Record from The Çamlık National Park (Yozgat, Turkey), *Tremella candelariellae* (Basidiomycota, Tremellales). *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 23(2), 388-390. <https://doi.org/10.18016/ksutarimdog.vi.565751>
- Nash, T. H. 2002. Lichen flora of the greater Sonoran desert region. *Lichens Unlimited*, Arizona State University, 532 pp.
- Pichler, G., Muggia, L., Carniel, F. C., Grube, M., & Kranner, I. (2023). How to build a lichen: from metabolite release to symbiotic interplay. *New Phytologist*, 238(4), 1362-1378. <https://doi.org/10.1111/nph.18780>
- Purvis, O.W., Coppins, B. J., Hawksworth, D. L., James, P. W., Moore, D. M. 1992. The lichen flora of Great Britain and Ireland. London: Natural History Museum, 710 pp.
- Sanders, W. B. (2023). Is lichen symbiont mutualism a myth?. *BioScience*, 73(9), 623-634. <https://doi.org/10.1093/biosci/biad073>
- Skubała, K., Chowaniec, K., Kowaliński, M., Mrozek, T., Bakała, J., Latkowska, E., & Myśliwa-Kurdiel, B. (2025). Ionizing radiation resilience: how metabolically active lichens endure exposure to the simulated Mars atmosphere. *IMA fungus*, 16, e145477. <https://doi.org/10.3897/ima fungus.16.145477>
- Spridille, T., Resl, P., Stanton, D. E., & Tagirdzhanova, G. (2022). Evolutionary biology of lichen symbioses. *New Phytologist*, 234(5), 1566-1582. <https://doi.org/10.1111/nph.18048>
- Warren, S. D., Stark, L. R., Lewis, L. A., Pombubpa, N., Kurbessoian, T., Stajich, J. E., & Aanderud, Z. T. (2019). Reproduction and dispersal of biological soil crust organisms. *Frontiers in Ecology and Evolution*, 7, 344. <https://doi.org/10.3389/fevo.2019.00344>
- Wirth, V. 1980. Flechtenflora, Ökologische Kennzeichnung und Bestimmung der Flechten Südwestdeutschlands und angrenzender Gebiete. Uni-Taschenbücher Bd. 1062. E. Ulmer, Stuttgart, 552 pp.

BÖLÜM 9

AMANOS DAĞLARI, BELEN/ATİK YAYLASI BÖLGESİNDE ORNİTOLOJİK GÖZLEMLER

İsmail Bayram GÜLLÜ¹

GİRİŞ

Batı Palearktık zoocoğrafik bölge sınırları içerisinde yer alan Türkiye, Avrupa, Asya ve Afrika kıtaları arasında uzanan başlıca kuş göç güzergâhları üzerinde bulunması nedeniyle biyolojik çeşitlilik açısından stratejik bir konuma sahiptir. Bununla birlikte, sahip olduğu özgün coğrafi konumun etkisiyle farklı iklim tipleri ve çeşitli habitatları bünyesinde barındırması, ülkeyi kuş faunası açısından önemli bir alan hâline getirmektedir. Türkiye, barınma, beslenme, üreme ve göç süreçlerinde çok sayıda kuş türü için kritik yaşam alanları sunmaktadır (Kaya, 2015).

Avrupa ve Afrika kıtaları arasında göç eden kuşlar; Türkiye göç yollarının üzerinde bulunan Kuzeybatı (İstanbul), kuzeydoğu (Artvin) ve güneyinde (Hatay) önemli darboğaz bölgelerini kullanmaktadır (*Grimmet and Jones, 1989*).

Süzülerek uçan kuşlar (Kartal, Pelikan, Turna, Leylek, Şahin vb.) yeryüzünü ısıtan güneşin oluşturduğu termalleri kullanarak göç etmektedirler. Termaller deniz üzerinde ve yüksek dağlar üzerinde çok zayıf oluşmaktadır. Bu nedenle süzülerek uçan kuşlar göç sırasında dar kara köprüleri ve yüksekliğin az olduğu geçitlerde yoğunlaşırlar. İstanbul Boğazı, Doğu Avrupa'dan gelen göçmen kuşların göç sırasında yoğunlaştığı en önemli bölgedir. İstanbul Boğazını geçen kuşlar güneye yönelir ve İskenderun Körfezi'nde yoğunlaşırlar (Kaya, 2023).

Göçmen kuşlar bu aşamadan sonra yüksekliğin az olduğu geçitleri kullanarak Amanos Dağları'nı aşarlar. Belen Geçidi göçmen kuşlar açısından Amanos Dağları'ndaki en önemli göç yoludur. Her yıl yüzbinlerce kuş Belen Geçidi'ni kullanarak göç yolculuğuna devam ederler. Belen Geçidi ve çevresi sahip olduğu konum itibarıyla rüzgar potansiyelinin en fazla olduğu bölgelerden biridir. Atik Yaylası; Hatay ili Belen ilçesine bağlı bir mahalle olup, kuşların göç ederken yoğunlaştığı dar boğazda yer almaktadır. Rüzgârın çok olduğu bu dar boğaz enerji yatırımları açısından da cazibe merkezi haline gelmiştir. Dolayısıyla bu alan üzerinde bir çok rüzgar elektrik santrali inşa edilmiştir. Nüfusu hızla artan ve enerji alanında dışa bağımlı olan ülkemizin yenilenebilir temiz enerji kaynaklarına (rüzgar, güneş vb.) yönelmesi kaçınılmazdır. Burada önemli olan doğa koruma-kullanım dengesinin sağlanabilmesidir.

2023 Sonbahar (Ağustos-Kasım) döneminde yapılan bu çalışma ile; Atik Yaylası'nın ornitofaunası ve göç hareketliliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu bağlamda; bu araştırma ile bu bölgede görülen yerli-göçmen kuş türlerin belirlenmesi, statülerinin (IUCN, CITES, BERN, MAK) değerlendirilmesi (*Iucn, 2022; Cites, 2014; Bern, 2016; Mak, 2022*), kuş faunasının güncel durumunun ortaya çıkarılması ve aynı zamanda Türkiye kuş dağılım ve üreme atlasının oluşturulmasına katkı sağlanması hedeflenmektedir.

GENEL BİLGİLER

Araştırma Alanının Özellikleri

Çalışma alanı olan Atik Yaylası Hatay ili, Belen İlçesine bağlı Amanos dağları üzerinde yer alan bir mahalledir. Atik suyunun bulunduğu ve yakınlığından dolayı İskenderun ve Kırıkhan halkının rağbet ettiği bir yerdir. Çam, çınar ve çeşitli meyve ağaçlarıyla çevrili yayla alanında kır kahveleri ve bakkallar gibi temel hizmet birimleri bulunmaktadır. Yerleşim alanlarına ve kıyı kesimine yakın konumda olması, bölgenin kullanım yoğunluğunu artıran başlıca etkenler arasında yer almaktadır. Yaylada konaklama amaçlı tesislerin yanı sıra günübirlik yeme-içme alanları da mevcuttur. Bu özellikleri nedeniyle alanda insan faaliyetleri oldukça yoğundur. Özellikle hafta sonlarında bölge, dinlenme ve piknik amacıyla yoğun şekilde tercih edilen bir mesire alanı olarak kullanılmaktadır. Atik yaylasının ortalama yüksekliği 800 ile 1000 m metreler arasında değişiklik göstermektedir (<http://www.hatay.gov.tr/yayla-turizmi>).

Alanın Vejetasyonu

Atik Yaylası'nın doğal bitki örtüsü, ağırlıklı olarak maki formasyonları ile orman ekosistemlerinden oluşmaktadır. Amanos Dağları'nın Amik Ovası'na ve Akdeniz'e bakan yamaçlarında, yaklaşık 700–1200 m yükselti aralığında kızılçam (*Pinus brutia*), sedir (*Cedrus libani*), çınar (*Platanus orientalis*), karaçam (*Pinus nigra*) ve ardıç (*Juniperus* spp.) türlerinin hâkim olduğu orman toplulukları yayılış göstermektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Atik yaylasının deniz (soldaki) ve Amik ovasına (sağdaki) bakan kısımlarının genel görünümü.

İklim

Hatay ilinin 1940 ile 2022 yılları arasındaki ortalama sıcaklığı en yüksek 27,9 °C ağustos ayında ve en düşük 8,1 °C ile ocak ayında görülmüştür. Ortalama en yüksek sıcaklığın en çok görüldüğü ay 32,0 °C ile ağustos ayında ve en az 12,0 °C ile ocak ayındadır. Ortalama en düşük sıcaklık ise en çok ağustos ayında (24,6 °C) ve en az ocak ayındadır (4,7 °C). Bu ilin ortalama güneşlenme süresi en çok en yüksek 11,1 saat ile temmuz ve en az 3,3 saat ile aralık ayındadır. Aylık toplam yağış miktarı ise en az 0,60 mm ile temmuz ayında ve en düşük 15,18 mm'dir. Hatay iline ait meteorolojik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hatay iline ait meteorolojik veriler (MGM, 2023)

HATAY	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Yıllık
Ölçüm Periyodu (1940 - 2022)													
Ortalama Sıcaklık (°C)	8.1	9.8	13.0	17.2	21.3	24.8	27.2	27.9	25.8	20.8	14.4	9.5	18.3
Ortalama En Yüksek Sıcaklık (°C)	12.0	14.5	18.1	22.6	26.6	29.2	31.2	32.0	31.0	27.4	20.2	13.7	23.2
Ortalama En Düşük Sıcaklık (°C)	4.7	5.8	8.4	12.2	16.3	20.8	23.9	24.6	21.1	15.2	9.5	6.0	14.0
Ortalama Güneşlenme Süresi (saat)	3.4	4.6	6.0	7.4	9.2	10.7	11.1	10.3	9.2	7.0	5.0	3.3	7.3
Ortalama Yağışlı Gün Sayısı	15.18	13.33	13.33	9.08	5.60	2.17	0.60	0.63	3.37	7.23	8.90	13.52	92.9
Aylık Toplam Yağış Miktarı Ortalaması (mm)	199.8	167.0	142.9	101.9	80.9	31.4	16.0	17.6	42.1	76.0	99.0	183.2	1157.8
Ölçüm Periyodu (1940 - 2022)													
En Yüksek Sıcaklık (°C)	20.5	26.6	30.5	37.5	42.5	43.2	44.6	43.9	43.5	39.2	32.5	25.1	44.6
En Düşük Sıcaklık (°C)	-11.8	-6.8	-4.2	1.5	7.7	11.6	15.9	15.4	7.9	2.3	-3.0	-6.6	-11.8

Araştırma alanını oluşturan Atik Yaylası, Hatay ili Belen ilçesi sınırları içerisinde yer almaktadır. Belen yöresinde iklim özellikleri genel olarak yaz aylarında uzun süreli, ılık ile sıcak arasında değişen, bunaltıcı ve kurak; kış aylarında ise serin-soğuk, yağışlı ve parçalı

bulutlu bir karakter sergilemektedir. Yıllık sıcaklık değerleri çoğunlukla 3 °C ile 29 °C aralığında seyretmekte olup, sıcaklıkların nadiren -1 °C'nin altına veya 32 °C'nin üzerine çıktığı gözlenmektedir (<https://tr.weatherspark.com/>).

MATERYAL VE METHOD

Çalışma Alanı

Çalışma alanı olan Atik yaylası, Belen ilçesine 2 km, Kırıkhan'a 15 km ve İskenderun merkeze 11 km uzaklıktadır. Atik yaylasının ortalama yüksekliği 800 ile 1000 m arasında değişmektedir (Şekil 2). Araştırma alanının ornitofaunası ve göç hareketliliğini araştırmak amacıyla nokta gözlem ve hat boyu gözlem yöntemi kullanılmış, gözlem için 3 farklı nokta belirlenmiştir. Gözlem yapılan noktaların koordinatları ve yükseklikleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 2, Şekil 2).

Tablo 2. Araştırma alanı'ndaki gözlem notlarının koordinat ve yükseklikleri.

Gözlem Noktası	Koordinatları	Yükseklikleri
1	36°30'44.90"K 36°13'44.91"D	953m
2	36°30'5.22"K 36°13'20.69"D	890m
3	36°29'52.21"K 36°12'44.90"D	806m



Şekil 2. Araştırma sahasının konumu ve gözlem noktalarının uydu görünümü.

Çalışma Takvimi ve Yöntemi

Atik yaylası arazi çalışması 2023 yılı sonbahar döneminde (Ağustos-Kasım) toplamda 30 gün olacak şekilde Dr. İsmail Bayram GÜLLÜ tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırma alanının ornitofaunası ve göç hareketliliğini belirlemek amacıyla Şekil 2'de görülen alan boyunca ve belirlenen gözlem noktalarından gözlem yapılmıştır. Çalışma Ağustos ayında 7 gün, Eylül ayında 8 gün, Ekim ayında 9 gün ve Kasım ayında 6 gün olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

Kuş Gözlem Metodolojisi

Arazi çalışmaları, araştırma sahasında belirlenen üç gözlem noktası ile çalışma alanı içerisinde oluşturulan üç gözlem hattı boyunca yürütülmüştür (Şekil 2). Gözlemler, gözlem hatlarında günün erken saatlerinde başlatılmış ve gün batımına kadar sürdürülmüştür. Kuşların aktivite düzeylerinin en yüksek olduğu gün doğumu ve gün batımı zaman dilimlerinde gözlem yoğunluğu artırılmıştır. Göç hareketlerinin izlenmesi ise, araştırma alanında belirlenen üç sabit gözlem noktasında gün boyunca kesintisiz olarak gerçekleştirilmiştir (Bibby, 2004).

2023 sonbahar dönemi (Ağustos, Eylül, Ekim, Kasım) boyunca yapılan arazi çalışmaları sırasında Barska Escape 20*50 Porro Mc Green Lens dürbün ve Nikon D 5200 fotoğraf makinası kullanılmıştır (Şekil 3). Kuş türlerinin teşhislerinde referans kitap olarak ise Kuş Gözlemcisinin Cep Kitabı (Avrupa'nın Kuşları) ve TRAKUŞ (Türkiye'nin Kuşları) kitapları ve çeşitli kaynaklarda yararlanılmıştır (Bruun ve ark. 1990; Gooders, 1995; Heinzel ve ark. 2002; Simenov ve ark. 1990).

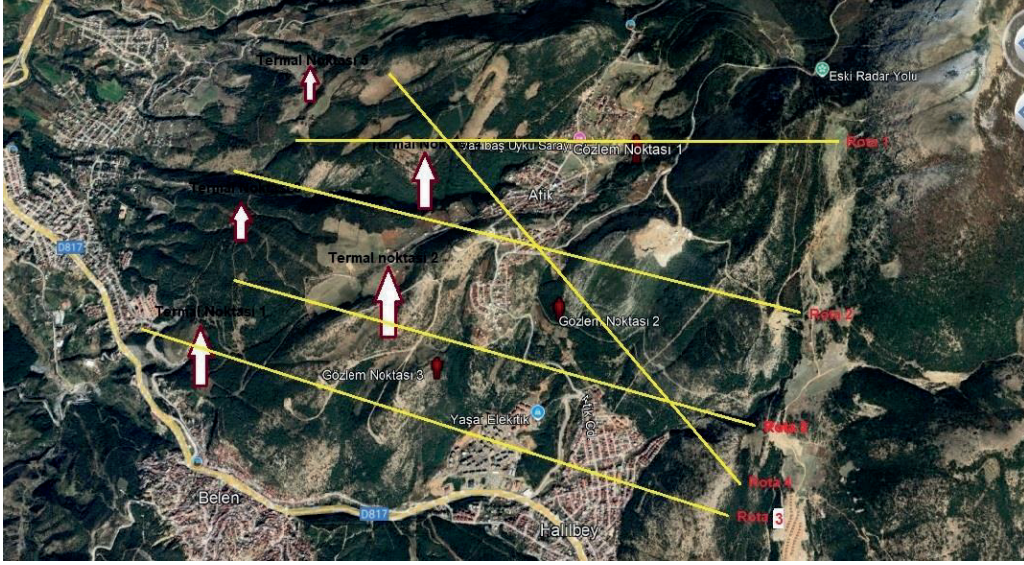


Şekil 3. Arazi çalışmaları sırasında kullanılan dürbün ve fotoğraf makinası. Gözlem çalışmaları saat 09:00 ile 17:00 arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma süresince göçmen kuşların geleceği tahmin edilen alanlar yatay ve dikey bir düzlemde gözle ve dürbünle taranmış, görülen kuşların türü, geliş ve gidiş yönü ve termal noktaları gibi veriler alınmıştır. Göçmen kuşların Atik yaylası üzerinden göç ederken kullandığı 4 rota tespit edilmiştir.

BULGULAR VE TARTIŞMA

2023 sonbahar göç sezonunda Atik yaylası çalışma alanında 9 takım ve 22 aileden 50 kuş türünün varlığı tespit edilmiştir. Tespit edilen bu türlerin alanda bulunma durumları ile IUCN, CITES, BERN, MAK ve Türkiye Kuşları Kırmızı Listesine (T-RDB)'e göre koruma durumları verilmiştir (Tablo 4). Ayrıca araştırma sahasını kullanan kuşların tür statülerine göre sayıları belirlenmiştir (Tablo 5).

Alanda süzülen göçmen kuşların ve alanı kullanan yırtıcı kuşların çalışma alanını terk etmeden önce kullandıkları 7 termal noktası ve 4 rota güzergâhı tespit edilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Göçmen kuşların araştırma sahasında gerçekleştirdiği termal bölgeleri ve göç güzergâhları

Göç Eden Süzülen Göçmen ve yırtıcı kuşların çalışma boyunca alandan geçiş sayıları ve kuşların göç güzergâhları olan 4 rota çalışma anında kaydedilmiştir (Şekil 3; Tablo 3).

Süzülen göçmen kuşlar arasından en yüksek geçiş sayısına sahip olan tür 64 geçiş sayısı ile küçük orman kartalıdır (*Clanga pomarina*). Bunun ardından en çok görülen geçiş sayıları 60 geçiş ile yılan kartalı (*Circaetus gallicus*) ve 35 geçiş sayısı ile kara leylek (*Ciconia nigra*) tir. Tablo 3’de 2023 sonbahar göç sezonunda Atık yaylası çalışma alanından göç eden süzülen göçmen kuşların geçiş sayıları verilmiştir.

2023 yılı sonbahar döneminde yoğun olarak süzülerek alanı kullanan göçmen kuşlardan Turna (*Grus grus*), Leylek (*Ciconia ciconia*), Karaleylek (*Ciconia nigra*) ve Ak pelikan (*Pelecanus onocrotalus*) en fazla 3 en az 1 numaralı rotayı kullandığı kaydedilmiştir. Yırtıcı göçmen kuşlar (Arı şahini -*Pernis apivorus*, Küçük orman kartalı -*Clanga pomarina*, Büyük orman kartalı- *Clanga clanga*, Küçük kartal- *Hieraaetus pennatus*, Kara çaylak-*Milvus migrans*, Şahin-*Buteo buteo*) ise en fazla 4 numaralı rotayı kullanmışlardır (Şekil 4).

Araştırma alanında her daim yerleşik ve bazı dönemlerde alanı kullanan hem ötücü hem de yırtıcı türleri barındırmaktadır. Alanı sahiplenene ve sürekli aktivite gösterene bazı yırtıcı türlerin (Şahin, Kerkenez Ve Atmaca vb.) alanda sürekli avlandığı ve kur davranışı yaptığı kaydedilmiştir. Bazı yılan kartalı bireylerinin de alanda uzun dönem beslenme davranışı yaptığı tespit edilmiştir.

Tablo 3. 2023 sonbahar g sezonunda Atık yaylasında göç eden szlen gmen kuşların geçiş sayıları

Sıra No	TR (Trke adı)	Tr (Latince adı)	Geçiş Sayısı
1	Turna	<i>Grus grus</i>	4
2	Leylek	<i>Ciconia ciconia</i>	23
3	Karaleylek	<i>Ciconia nigra</i>	35
4	Ak pelikan	<i>Pelecanus onocrotalus</i>	7
5	Arı şahini	<i>Pernis apivorus</i>	5
8	Yılan kartalı	<i>Circus aeruginosus</i>	60
9	Kk orman kartalı	<i>Clanga pomarina</i>	64
0	Byk orman kartalı	<i>Clanga clanga</i>	8
11	Bozkır kartalı	<i>Aquila nipalensis</i>	1
12	Kk kartal	<i>Hieraaetus pennatus</i>	8
13	Saz delicesi	<i>Circus aeruginosus</i>	3
14	Gke delice	<i>Circus cyaneus</i>	2
15	Yaz atmacası	<i>Accipiter brevipes</i>	12
16	Atmaca	<i>Accipiter nisus</i>	10
17	Kara aylak	<i>Milvus migrans</i>	15
18	şahin	<i>Buteo buteo</i>	25
19	Kerkenez	<i>Falco tinnunculus</i>	3
20	Aladoğan	<i>Falco vespertinus</i>	2

Szlen gmen kuşların en çok kullandığı rota 3 numaralı rotadır (şekil 4). Szlen gmen ve yırtıcı kuşların g esnasında uçuş ykseklikleri 2-500 m arasında değişmektedir.

Sonbahar ayında gerçekleştirilen gzlem ve habitat kontrollerinde herhangi bir kuş veya yaras a karkasına rastlanmamıştır.

Tablo 4. Araştırma Sahası ve Yakın Çevresinde Yayılış Gösteren Kuş Türlerine Ait Envanter Bilgileri, Korunma Statüleri ve Bölgesel Statüleri

Sıra No	Tür		G.D	IUCN	CITES	BERN	MAK	T-RDB
	Türkçe Adı	Latince adı						
1	Tahtalı	<i>Columba palumbus</i>	T	LC	-	EK III	EK II	A.4
2	Küçük kumru	<i>Streptopelia senegalensis</i>	Y	LC	-	-	EK I	A.2
3	Ak karınlı ebabil	<i>Tachymarptis melba</i>	T	LC	-	EK II	-	A.4
4	Ebabil	<i>Apus apus</i>	T	LC	-	EK III	-	A.4
5	Turna	<i>Grus grus</i>	T	LC	EK II	EK II	-	A.1.2
6	Leylek	<i>Ciconia ciconia</i>	T	LC	-	EK II	-	A.3
7	Karaleylek	<i>Ciconia nigra</i>	T	LC	EK II	EK II	-	A.2
8	Ak pelikan	<i>Pelecanus onocrotalus</i>	T	LC	-	EK II	-	A.2
9	Arı şahini	<i>Pernis apivorus</i>	T	LC	EK II	EK III	-	A.3
10	Yılan kartalı	<i>Circaetus gallicus</i>	T, YG	LC	EK II	EK III	-	A.1.2
11	Küçük orman kartalı	<i>Clanga pomarina</i>	T	LC	-	EK III	-	A.2
12	Büyük orman kartalı	<i>Clanga clanga</i>	T	VU	-	EK III	-	B.2
13	Bozkır kartalı	<i>Aquila nipalensis</i>	T	EN	EK II	EK III	-	A.1.2
14	Küçük kartal	<i>Hieraaetus pennatus</i>	T	LC	EK II	EK III	-	A.2
15	Saz delicesi	<i>Circus aeruginosus</i>	T	LC	EK II	EK III	-	A.3
16	Gökçe delice	<i>Circus cyaneus</i>	T	LC	EK II	EK III	-	A.3
17	Yaz atmacası	<i>Accipiter brevipes</i>	T	LC	EK II	EK III	-	A.3
18	Atmaca	<i>Accipiter nisus</i>	T, Y	LC	EK II	EK III	-	A.4
19	Çakır	<i>Accipiter gentilis</i>	Y	LC	EK II	EK III	-	A.3
20	Kara çaylak	<i>Milvus migrans</i>	T	LC	EK II	EK III	-	A.4
21	Şahin	<i>Buteo buteo</i>	T, Y	LC	EK II	EK III	-	A.3
22	Kızıl şahin	<i>Buteo rufinus</i>	Y	LC	EK II	EK III	-	A.2
23	İbibik	<i>Upupa epops</i>	T	LC	-	EK II	-	A.2
24	Arıkuşu	<i>Merops apiaster</i>	T	LC	-	EK II	-	A.4
25	Kerkenez	<i>Falco tinnunculus</i>	T, Y	LC	EK II	EK II	-	A.4
26	Aladoğan	<i>Falco vespertinus</i>	T	VU	EK II	EK II	-	A.2
27	Kızıl sırtlı örümcekkuşu	<i>Lanius collurio</i>	YG	LC	-	EK II	EK I	-
28	Kara alınlı örümcekkuşu	<i>Lanius minor</i>	YG	LC	-	EK II	-	-
29	Alakarga	<i>Garrulus glandarius</i>	Y	LC	-	EK III	EK II	-
30	Leş kargası	<i>Corvus cornix</i>	Y	LC	-	EK III	EK II	-
31	Kuzgun	<i>Corvus corax</i>	Y	LC	-	EK III	EK I	-
32	Çam baştankarası	<i>Periparus ater</i>	Y	LC	-	EK II	-	-
33	Uzun kuyruklu baştankara	<i>Aegithalos caudatus</i>	Y	LC	-	EK III	-	A.2
34	Orman toygarı	<i>Lullula arborea</i>	Y	LC	-	-	EK I	-
35	Tepeli toygar	<i>Galerida cristata</i>	Y	LC	-	EK III	EK I	-
36	Kır kırlangıcı	<i>Hirundo rustica</i>	T, YG	LC	-	EK II	-	-
37	Ev kırlangıcı	<i>Delichon urbicum</i>	T	LC	-	EK II	-	A.4
38	Arapbülbülü	<i>Pycnonotus xanthopygos</i>	Y	LC	-	-	-	A.4
39	Maskeli ötleğen	<i>Curruca melanocephala</i>	Y	LC	-	EK II	-	-
40	Karatavuk	<i>Turdus merula</i>	Y	LC	-	EK III	EK II	-

41	Küçük sinekkapan	<i>Ficedula parva</i>	T	LC	-	EK II	-	-
42	Kızılgerdan	<i>Erithacus rubecula</i>	Y	LC	-	EK II	-	-
43	Kara kızkuyruk	<i>Phoenicurus ochruros</i>	KG	LC	-	EK II	-	-
44	Çayır taşkuşu	<i>Saxicola rubetra</i>	T	LC	-	EK II	-	-
45	Kuyrukkakan	<i>Oenanthe oenanthe</i>	T	LC	-	EK II	EK II	A.3
46	Serçe	<i>Passer domesticus</i>	Y	LC	-	EK III	EK II	-
47	Ak kuyruksallayan	<i>Motacilla alba</i>	KG	LC	-	EK II	-	A.4
48	İspinoz	<i>Fringilla coelebs</i>	Y	LC	-	EK III	EK I	-
49	Florya	<i>Chloris chloris</i>	Y	LC	-	-	-	A.4
50	Ketenkuşu	<i>Linnaria cannabina</i>	KG	LC	-	EK II	-	A.4

GD: Göç Durumu (Y: Yerli, KG: Kış Göçmen, YG: Yaz Göçmeni, T: Transit) , IUCN (Uluslararası Doğal Hayatı ve Doğal Kaynakları Koruma Birliği), BERN (Avrupa'nın Yaban Hayatı ve Yaşama Ortamlarını Koruma Sözleşmesi), CITES (Nesli Tehlike Altında Olan Yabani Hayvan ve Bitki Türlerinin Uluslararası Ticaretine İlişkin Sözleşme), MAK (Merkez Av Komisyonu Kararı, T-RDB (Türkiye kırmızı veri kitabı

Tablo 5. Türlerin Statüleri

IUCN (Uluslararası Doğal Hayatı ve Doğal Kaynakları Koruma Birliği)			
Kategori	Sayı	Tür	
VU (Vulnerable) (Hassas, zarar görebilir)	2	1. <i>Falco vespertinus</i> -Aladoğan 2. <i>Clanga clanga</i> - Büyük orman kartalı	
EN (Endangered) Tehlikede	1	1. <i>Aquila nipalensis</i> (bozkır kartalı)	
LC (Least Concern) (En düşük derecede tehdit altında	47		
BERN (Avrupa’nın Yaban Hayatı ve Yaşama Ortamlarını Koruma Sözleşmesi)			
EK II: Mutlak koruma altına alınan türler	22 Kuş Türü		
EK III: Koruma altında olan türlerdir.	24 Kuş Türü		
Liste Dışı Türler	4 Kuş Türü		
CITES (Nesli Tehlike Altında Olan Yabani Hayvan ve Bitki Türlerinin Uluslararası Ticaretine İlişkin Sözleşme)			
EK-I (Ticaretten etkilenen veya etkilenebilen ve nesli tükenme tehlikesiyle karşı karşıya bulunan bütün türleri kapsar.	0 Kuş Türü		
Ek II (Halen nesilleri mutlak olarak tükenme tehlikesiyle karşı karşıya olmamakla birlikte, nesillerinin devamıyla bağdaşmayan kullanımları önlemek amacıyla, örneklerinin ticareti sıkı mevzuata tabi tutulmadığı takdirde soyu tükenebilecek olan türleri kapsar.)	16 Kuş Türü		
Liste Dışı Türler	34 Kuş Türü		
MAK (Merkez Av Komisyonu Kararı (2022 2023 Av Dönemi)			
Ek liste I: Merkez Av Komisyonunca koruma altına alınan av hayvanları:	6 Kuş Türü		
Ek liste II: Merkez Av Komisyonu’nca avına belirli dönemlerde izin verilen türler	6 Kuş Türü		
MAK Komisyonunca kapsam dışındaki türler	38 Kuş Türü		
Alanda Bulunma Durumuna Göre Türler			
Y (Yerli türler): Yıl boyu görülen türler.	17 Kuş Türü		
YG (Yaz Göçmeni): Mart – Eylül arası görülen türler.	2 Kuş Türü		
KG (Kış Göçmeni): Ekim – Şubat ayları arası görülen türler.	3 Kuş Türü		
T (Transit geçen türler)	23 Kuş Türü		
T,Y (Hem yerli hem Göç eden)	3 Kuş Türü		
T, YG (Hem göç eden hem yaz göçmeni)	2 Kuş Türü		
Türkiye Kuşları (Kırmızı Listede Olanlar ve Bulundukları Bölgeler, RDB) Kitabına Göre Türler			
RDB (Red Data Book)	A.1.1:	Soyu tükenmiş	0 Kuş Türü
	A.1.2:	Yok olma tehlikesi altında	3 Kuş Türü
	A.2:	Ciddi bir şekilde tehlike altında	9 Kuş Türü
	A.3:	Tehlike altında	8 Kuş Türü
	A.4:	Potansiyel olarak tehlike altında	12 Kuş Türü
	B.2	Tehlike altındaki göçmenler, kış ziyaretçileri, üremeyen türler	1 Kuş Türü
	Liste dışı		17 Kuş Türü

Çalışma alanı olan Atik yaylasında 2023 yılı sonbahar döneminde gerçekleştirilen arazi çalışmaları sonucunda tespit edilen türlerin; koruma statüleri (IUCN, BERN, CİTES ve MAK), alanda bulunma durumları ve Türkiye kuşları red data book (T-RDB) kategorileri belirlenmiştir.

IUCN'e göre; tespit edilen türlerin 47'si Düşük Tehlike Altında (LC) 2'si Hassas (VU) ve 1'i ise Nesli Tükenmekte Olan (EN) kategoride yer almaktadır. VU kategorisinde olan türler *Falco vespertinus* (Aladoğan) ile büyük orman kartalı *Clanga clanga* (Büyük orman kartalı)(Şekil 5) iken, EN kategorisinde olan tür ise *Aquila nipalensis* (bozkır kartalı) dir.



Şekil 5. *Clanga clanga* – Büyük Orman Kartalı (VU (Vulnerable)). Fotoğraf: Dr. İsmail Bayram Güllü

BERN'e göre; türlerin 4'ü liste dışıyken, 22'si EK II listesinde ve 24'ü ise EK III listesinde.

CITES'e göre; türlerden 34'ü liste dışı iken, bu türlerden 16'sı EK II listesinde yer almaktadır.

MAK (Merkez Av komitesi)'e göre; türlerin 38'i liste dışıyken, 6'sı EK I ve 6'sı EK II listelerinde yer almaktadır.

T-RDB (Türkiye kuşları kırmızı veri listesi)'e göre; türlerin 17'si liste dışı, 3'ü A.1.2 listesinde, 8'i A.2 listesinde, 8'i A.3 listesinde, 13'ü A.4 listesinde ve 1'i B.2 listesinde bulunmaktadır.

Alanda bulunma durumlarına göre ise; sonbahar göç döneminde tespit edilen kuş türlerinin 23'ü alanı yalnızca göç etmek için kullanmış (T) olan türler, 18'i sadece yerleşik olan (Y) türler, 3'ü kış göçmeni (KG) ve 2'si yaz göçmeni (YG) olan türlerdir. Bunların yanı sıra 3 türün alanda hem yerleşik hem de göç eden bireyleri (T, Y), 2 türün ise hem göç eden hem de yaz göçmeni olan (T, YG) olan bireyleri görülmüştür (Tablo 4 ve Tablo 5).

SONUÇ

Araştırma alanı, ornitolojik açıdan yüksek ekolojik değere sahip bir ekosistem olmasına karşın, farklı çevresel baskı unsurlarının etkisi altında bulunmaktadır. Alanın çevresinin ekonomik değeri yüksek ormanlarla kaplı olması, gençleştirme çalışmaları kapsamında ve yerel halkın yakacak ihtiyacını karşılamak amacıyla sürekli ağaç kesimlerinin yapılmasına neden olmaktadır. Bu faaliyetlerin, kuşların üreme dönemlerini de kapsayacak şekilde sürdürülmesi, alanda üreyen yerli ve göçmen kuş popülasyonlarının yanı sıra çok sayıda canlı türü üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır. Orman kesim faaliyetlerinin, başta kuş türleri olmak üzere pek çok canlının üreme sürecini kapsayan Mart, Nisan ve Mayıs ayları dışında planlanması, ekosistem üzerinde oluşabilecek biyolojik etkilerin en aza indirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Türkiye, her yıl sayıları bir buçuk milyonu aşan göçmen kuşun kullandığı Avrasya–Doğu Afrika Göç Koridoru üzerinde stratejik bir konumda bulunmaktadır (Zalles ve Bildstein, 2000; Newton, 2010). Göç sürecinde kuşlar, türlerine bağlı olarak farklı uçuş stratejileri sergilemektedir (Hedenström, 1993; Can, 2001). Bu stratejilerden biri olan süzülerek uçuş, kanat çırparak uçmaya kıyasla daha düşük enerji harcamasını mümkün kılmaktadır. Ancak bu uçuş biçimi, termal akımlar ve yükselen hava kütlelerine bağımlıdır (Can, 2001). Bu nedenle süzülerek uçan türler, uzun mesafeli su geçişlerinden kaçınmakta, göçlerini ağırlıklı olarak karalar üzerinden ve gündüz saatlerinde gerçekleştirmektedir (Berthold, 1993; Can, 2001; Forsman, 2016). Belen Geçidi ve çevresi sahip olduğu konum itibarıyla rüzgar potansiyelinin en fazla olduğu bölgelerden biridir. Rüzgârın çok olduğu bu dar boğaz enerji yatırımları açısından da cazibe merkezi haline gelmiştir. Dolayısıyla bu alan üzerinde birçok rüzgar elektrik santrali inşa edilmiştir. Nüfusu hızla artan ve enerji alanında dışa bağımlı olan ülkemizin yenilenebilir temiz enerji kaynaklarına (rüzgar, güneş vb.) yönelmesi kaçınılmazdır (Erciyas, 2014). Kuş göçlerinin yoğunlaştığı bu dar geçit alanında, özellikle rüzgâr enerji santralleri başta olmak üzere taş ocakları ve maden arama faaliyetlerinin tesis edilmeye çalışılması, önemli ölçüde habitat kaybına yol açmakta; bu durum hem göçmen kuş türleri hem de söz konusu dar boğazda üreyen yerli kuş popülasyonları açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Bu açıdan Amanos dağları üzerinde yer alan Atik yaylasının ornitolojik açıdan değerlendirilmiştir. Bu çalışma; Türkiye’yi terk etmeden önce göçmen kuşların yoğun olarak kullandıkları bu dar boğazda bundan sonra yapılacak işletmelerin ornitolojik çalışmalarına ışık tutacaktır. Burada önemli olan doğa koruma-kullanım dengesinin sağlanabilmesidir.

Kaynaklar

- Bern, (2016). Avrupa'nın Yaban Hayatı ve Yaşama Ortamlarını Koruma Sözleşmesi. http://www.uhdigm.adalet.gov.tr/sozlesmeler/coktarafilsoz/ak/turkce/104_tur.pdf
- Berthold, P. (1993). Bird Migration: A general survey. Oxford University Press. Oxford.
- Bibby, C. J. (2004). Bird diversity survey methods. Bird Ecology and Conservation: A handbook of techniques, 11. Bruun, B., Delin, H., & Svenson, L. (1990). Der KosmosVogelführer. Die Vögel Deutschlands und Europas. Franckh'sche Verlagshandlung, W.Keller Co., Stuttgart, 1- 319s.
- Can O. (2001). Studies on soaring bird migration at the Belen Pass and Hatay Province, Doktora Tezi, Graduate School of Natural and Applied Science, Middle East Technical University, Ankara.
- Cites, (2014). The Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora Appendices I, II and III. (<http://www.cites.org/eng/app/index.php>).
- Erciyas, K. (2014). Türkiye'deki Kuş Hareketliliği Haritaları Kitabı. Orman ve Su İşleri Bakanlığı. Gökçe Ofset Matbaacılık, 218s.
- Forsman, D., (2016) Flight İdentification of Raptors of Europe, North Africa and the Middle East, Helm Identification Guides, London.
- Gooders, J. (1995). Larousse Field Guide to the Birds of Britain and Europe (Larousse Field Guides).
- Heinzel, H., Fitter, R., & Parslow, J. (1995). Türkiye ve Avrupa'nın Kuşları. Kuzey Afrika ve Ortadoğu Dâhil. Doğal Hayatı Koruma Derneği. Pocket Guide to Birds of Britain&Europe with North Africa & the Middle East.
- Grimmet, R.F.A., Jones, T.A., (1989). Important Bird Areas in Europe. ICBP Tech. Publ. 9. Cambridge: International Council for Bird Preservation. UK.
- Hedenström, A. (1993). Migration by soaring or flapping flight in birds: the relative importance of flight cost and speed. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B 342, 353–361.
- Iucn, (2023). The IUCN Red List of Threatened Species. (<http://www.iucnredlist.org>)
- Kaya, M. (2023). Ornithological Observations in Strandzha Mountains, Kırklareli-Dereköy. Journal of the Institute of Science and Technology, 13(4), 2423-2436.
- Kaya, M. (2015). İğneada longoz Ormanları ve Çevresinin Kuşları. Trakya University Journal of Natural Sciences. 16(1), 31-43
- Makk, (2022). 2022-2023 Av Dönemi "Merkez Av Komisyonu" Kararı. Orman ve Su İşleri Bakanlığının 17.05.2022 tarih ve 21 no'lu kararı.
- Newton I., (2010). The migration ecology of birds. Elsevier.
- Simenov, S. D., Micev, T. M., & Nankiniv, D. N. (1990). Fauna Bulgarica. 20. Aves. Part 1. In Aedibus Academiae Scientiarum Bulgarica. Sofia 350 pp.
- Trakuş, (2022). Türkiye'nin Kuşları. Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları. İstanbul. 413 sayfa. 3.Basım. ISBN: 978-625-405-476-1.
- Zalles J. I., Bildstein K. L., (2000). Raptor watch. A global directory of raptor migration sites. Cambridge, U.K., Birdlife International & Hawk Mountain Sanctuary

BÖLÜM 10

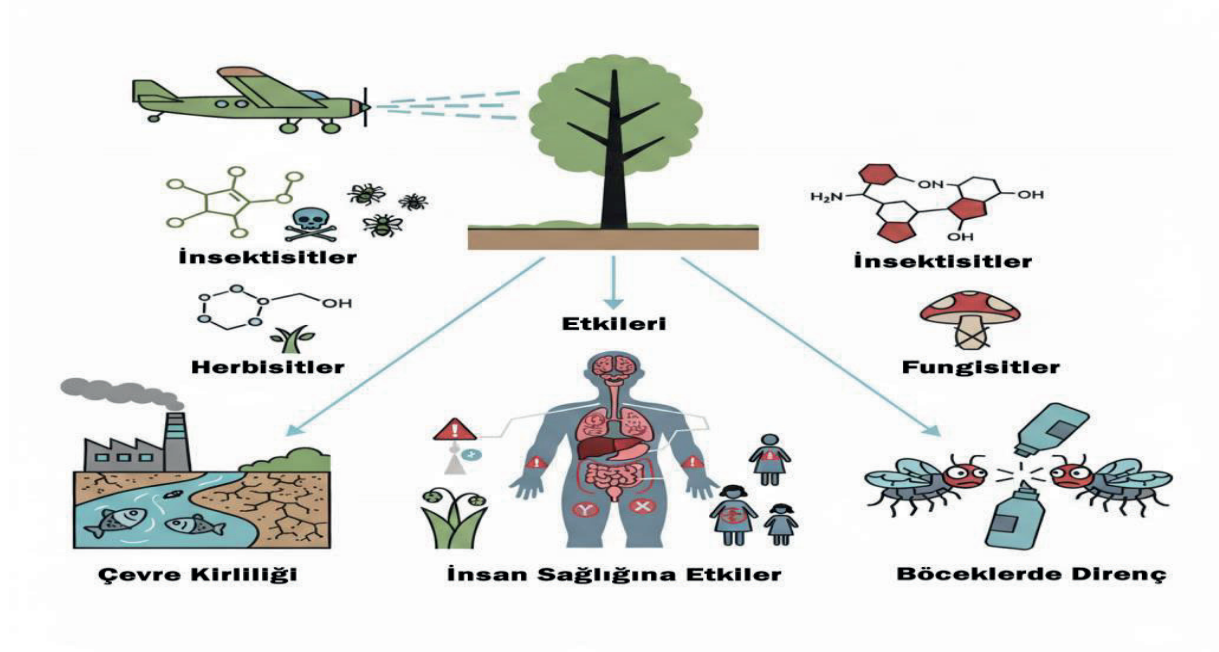
PESTİSİTLERİN ÇEVRESEL AKİBETİ VE İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ÇOK BOYUTLU ETKİLERİ: MEVCUT KANITLAR VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Hüseyin BULUT¹

¹ Doç. Dr. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu huseyinbulut@erzincan.edu.tr ORCID: 0000-0003-3424-7012

Giriş

Tarım faaliyetleri sırasında böcekleri ve diğer zararlıları uzak tutmak için pestisitler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında bitki büyüme düzenleyicileri, insektisitler, yumuşakça öldürücüler, nematit öldürücüler, kemirgen öldürücüler, mantar öldürücüler ve herbisitler yer almaktadır (Bhatt vd., 2021a; Zhang vd., 2024). Modern tarımın vazgeçilmez araçlarından olan pestisitler, küresel gıda güvenliğinin sağlanmasında kritik bir rol oynarken, kontrolsüz ve aşırı kullanımları ciddi çevresel ve toksikolojik sorunlara yol açmaktadır. Pestisitler, dünya üzerindeki başlıca çevresel kirleticilerden biridir. Toprak, su ve hava gibi çeşitli çevresel ortamlarda tespit edilmişlerdir (Knuth vd., 2024; Mayer vd., 2024). Bu bölüm, pestisit kirliliğinin çevresel dinamiklerini, ekosistemler ve insan sağlığı üzerindeki kümülatif etkilerini ve sürdürülebilir yönetim stratejilerini sistematik bir şekilde sentezlemektedir. Pestisitlerin toprak, su ve atmosferdeki davranışları, kalıcılık, biyobirikim ve biyomagnifikasyon gibi süreçlerle açıklanmakta, bu süreçlerin besin zincirine ve nihayetinde insan popülasyonlarına ulaşan yolları haritalanmaktadır. Organoklorinler gibi kalıcı pestisitlerin uzun vadeli varlığı, nörogelişimsel bozukluklar, çeşitli kanser türleri, endokrin sistem disfonksiyonu ve üreme sağlığı sorunlarıyla güçlü şekilde ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, hedef dışı organizmalar, özellikle tozlayıcılar, sucul yaşam ve toprak biyoçeşitliliği üzerindeki yıkıcı etkiler, ekosistem servislerinde geri dönüşü zor kayıplara neden olmaktadır. Pestisitlerin etkileri Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. Pestisitlerin kaynakları ve etki alanları

Bölüm, sorunun çözümüne yönelik olarak Entegre Zararlı Yönetimi (IPM), biyopestisitler, ileri izleme teknolojileri ve güçlendirilmiş politika çerçevelerini içeren çok disiplinli bir yaklaşımı savunmaktadır. Mevcut araştırma boşluklarını (kokteyl etkileri, yeni nesil pestisitlerin riskleri, epigenetik etkiler) ve gelecekteki yönelimleri vurgulayarak, gıda üretimi ile ekosistem ve insan sağlığının korunması arasında sürdürülebilir bir denge kurulması için bir yol haritası sunmaktadır.

Pestisit Paradoksu – Verimlilik ve Kirlilik Arasında

20. yüzyıl ortalarında yaygınlaşan sentetik pestisitler, tarımsal verimliliği ve dolayısıyla küresel gıda arzını artırmada devrim niteliğinde bir rol oynamıştır. Ancak, Rachel Carson'ın "Sessiz Bahar" (1962) adlı eseriyle başlayan farkındalık, bu kimyasalların hedef dışı etkilerinin ve çevresel kalıcılıklarının tahmin edilenden çok daha büyük olduğunu ortaya koymuştur. Günümüzde pestisitler, başta su ve toprak olmak üzere tüm çevresel kompartımanlarda yaygın olarak tespit edilmekte ve insan biyolojik örneklerinde (kan, yağ dokusu, anne sütü) düzenli olarak bulunmaktadır (Srivastava ve Kesavachandran, 2019). Pestisitlerin sadece %0.1'inin hedef organizmaya ulaştığı, geri kalan %99.9'unun çevreye dağıldığı göz önüne alındığında, bu kimyasalların akıbeti ve etkileri küresel bir halk sağlığı ve ekoloji sorunu haline gelmiştir (Pimentel, 1995). Pestisitlerin çevredeki davranışı, onların kimyasal yapısı ve çevresel koşullar arasındaki kompleks etkileşimlerle belirlenir (Gavrilescu, 2005).

Bu bölüm, pestisitlerin çevredeki davranışını, insan sağlığı ve biyolojik çeşitlilik üzerindeki toksikolojik sonuçlarını mevcut literatür ışığında detaylandırmayı ve sürdürülebilir çözüm önerileri sunmayı amaçlamaktadır.

Kimyasal Sınıflandırma ve Temel Özellikler:

Organoklorinler (OK'ler - DDT, HCH, Endosulfan): Yüksek lipofilisite, çevrede uzun yarı ömür (yıllar-onyıllar), biyobirikim ve uzun mesafe taşınım özellikleri nedeniyle "Kalıcı Organik Kirleticisi" (KOK) statüsündedir. Stockholm Sözleşmesi kapsamında kısıtlanmışlardır (Sivaramanan, 2015).

Organofosfatlar (OF'ler - Klorpirifos, Malathion) ve Karbamatlar: Daha az kalıcı (günler-haftalar) ancak akut nörotoksiteleri yüksektir. Asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek sinir iletimini bloke ederler.

Sentetik Piretroidler (Siflotrin, Deltametrin): Fotolabile (ışıkla bozunur) olmalarına rağmen, sucul ekosistemlerde sedimentlere bağlanarak uzun süre kalabilir ve balıklar ve sucul omurgasızlar için oldukça toksiktir (Werner ve Moran, 2008).

Neonikotinoidler (Imidacloprid, Tiametoksam): Sistematik etkili, suda yüksek çözünürlüklü, tozlayıcılar için özellikle zararlı yeni nesil insektisitlerdir (Goulson, 2013).

Çevresel Taşınım ve Dönüşüm Yolları

Pestisitler uygulandıktan sonra karmaşık bir yol izler. İlk uygulamada atmosfere karışır, uzun mesafelere taşınabilir ve yağışla yeryüzüne döner (Cessna ve ark., 2005). Yağmur veya sulama, pestisitleri toprak yüzeyinden su kaynaklarına taşır (runoff) veya toprak profilinden aşağıya, yeraltı sularına doğru sızdırır (leaching). Sızma potansiyeli, pestisit suda çözünürlüğü ve topraktaki adsorpsiyon katsayısı (Koc) ile ters orantılıdır (Arias-Estévez ve ark., 2008). Pestisitler toprak organik maddesine ve kil minerallerine bağlanır (adsorpsiyon). Mikrobiyal, kimyasal ve fotokimyasal süreçlerle (biyodegradasyon, hidroliz, fotoliz) daha az toksik veya toksik olmayan metabolitlere dönüşürler. OK'lerin yavaş bozunma hızı, kalıcılıklarının temel nedenidir.

İnsan Sağlığı Üzerine Etkiler: Akuttan Kroniğe

İnsan maruziyeti başlıca diyet (%70-80), solunum ve dermal yollarla gerçekleşir. Etkiler, doza, süreye, pestisit türüne ve bireysel duyarlılığa bağlıdır (Rani vd., 2021).

Yüksek doz maruziyet, özellikle OF ve karbamatlarla, dakikalar veya saatler içinde bulantı, kusma, abdominal kramp, kas seğirmeleri, konvülsiyonlar, solunum felci ve ölümle sonuçlanabilen kolinerjik krize neden olur (WHO, 2020). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tahminlerine göre, her yıl dünya çapında 3 milyon akut pestisit zehirlenmesi vakası yaşanmakta ve bunların yaklaşık 200.000'i ölümle sonuçlanmaktadır (özellikle gelişmekte olan ülkelerde).

Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı (IARC), birçok pestisiti "muhtemel" veya "olası" karsinojen olarak sınıflandırmıştır. Meta-analizler, pestisit maruziyeti ile Non-Hodgkin Lenfoma, prostat kanseri, lösemi, meme kanseri ve akciğer kanseri riskindeki artış arasında tutarlı ilişkiler göstermiştir (Weichenthal vd., 2010; Xie vd., 2024). OK'lerin östrojenik aktivitesi hormon-duyarlı kanserlerle bağlantılıdır.

OF'ler ve OK'ler, nöronal hasar, oksidatif stres ve nöroinflamasyon yoluyla merkezi ve periferik sinir sistemini etkiler. Epidemiyolojik çalışmalar, prenatal ve çocukluk dönemi pestisit maruziyeti ile Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), otizm spektrum

bozuklukları, bilişsel fonksiyonlarda azalma ve Parkinson hastalığı riskinde artış arasında bağlantı kurmuştur (Bjørling-Poulsen vd., 2008; Rodrigues vd., 2022).

Pestisitler hormon reseptörlerini taklit ederek, bloke ederek veya sentez/transport/metabolizmalarını değiştirerek endokrin sistemi bozabilir. DDT'nin metaboliti p,p'-DDE'nin güçlü bir anti-androjen olduğu kanıtlanmıştır. Bu etkiler, infertilite, erken ergenlik, düşük doğum ağırlığı, tiroid disfonksiyonu ve metabolik sendromla ilişkilendirilmiştir (Mnif vd., 2011). Pestisitler sperm kalitesini, menstrual döngüyü ve fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir. Prenatal maruziyet, konjenital malformasyonlar ve çocukluk çağı kanseri riskini artırabilir (Jain vd., 2023). Bazı pestisitler immün hücre fonksiyonlarını baskılayarak enfeksiyonlara yatkınlığı artırabilir veya otoimmün reaksiyonları tetikleyebilir (Fenga vd., 2021).

Birçok epidemiyolojik çalışma, pestisitlere maruz kalmanın nörodejeneratif hastalıkların gelişimi de dahil olmak üzere çeşitli sağlık sorunlarıyla bağlantılı olabileceğini göstermiştir (Ruiz-González vd., 2024). Gelişmekte olan ülkelerdeki önemli sayıda tarım işçisi, her yıl pestisit maruziyetine bağlı ciddi sağlık sorunları yaşamaktadır (Min vd., 2017). Buna ek olarak, ticari ve endüstriyel işçiler gibi tarım dışı çalışanlar da pestisit maruziyeti riski altındadır ve pestisit bulaşmış su, toprak, hava ve gıdalardan etkilenmektedir (Wani vd., 2015). Yüksek miktarda pestisit maruziyeti kardiyotoksositeye, tümör oluşumuna, diyabete, üreme bozukluklarına, doğum kusurlarına ve diğerlerine yol açabilir (Shekhar vd., 2024). Pestisitler vücuda girer ve kanda, kalpte, yağ dokusunda ve diğer dokularda birikerek ciddi sağlık tehlikeleri oluşturabilir (Pastor Belda vd., 2021).

Ekotoksikolojik Etkiler ve Biyoçeşitlilik Kaybı

Pestisitler, hedeflenen zararlı türlerin çok ötesinde bir etki yaratır: Neonikotinoidler ve diğer insektisitler, bal arılarında (*Apis mellifera*) koloni çöküş bozukluğuna (CCD), yabani arılar ve kelebeklerde ise popülasyon çöküşlerine katkıda bulunur. Subletal etkiler (yön bulma, öğrenme, besin toplama yetisinde bozulma) uzun vadede daha yıkıcı olabilir (Goulson vd., 2015). Pestisit akışı, nehir ve göllerdeki balık, amfibi ve makroomurgasız popülasyonlarını yok eder. OK'lerin biyomagnifikasyonu, balıkçıl kuşlar ve su samuru gibi yırtıcılarda üreme başarısızlığına (örneğin yumurta kabuğu incilmesi) yol açmıştır (Gibbs vd., 2009). Pestisitler toprak mikrobiyal çeşitliliğini ve fonksiyonunu bozar, faydalı solucan ve nematod popülasyonlarını azaltır, bu da toprak verimliliğini ve yapısını uzun vadede zayıflatır (Bünemann vd., 2006). Faydalı böcekler, kuşlar ve diğer doğal avcılar, zararlı popülasyonlarını kontrol etmede kritikken, geniş spektrumlu pestisitler tarafından hedef alınır. Bu, "pestisit trendi" olarak

bilinen, zararlıların daha güçlü geri dönmesine ve daha fazla pestisit kullanımına yol açan kısır döngüyü besler (Geiger vd., 2010). Çevre ve Şehircilik Bakanlığı verilerine göre ülkemizde 2006- 2024 yılları arasında kullanılan pestisitlerin çeşitleri ve miktarları Tablo 1’de verilmiştir (ÇŞB, 2025).

Tablo 1. Türkiye’de 2006-2024 yılları arasında kullanılan pestisit çeşitleri ve miktarları

Yıllar Years	Bitki Koruma Ürünü Türleri						
	Toplam	İnsektisit	Fungisit	Herbisit	Akarisit	Rodentisit + Mollussisit	Diğerleri
	Ton	Ton	Ton	Ton	Ton	Ton	Ton
2006	45.376	7.628	19.900	6.956	902	3	9.987
2007	48.716	21.046	16.707	6.669	966	51	3.277
2008	38.836	9.251	16.707	6.177	737	351	5.613
2009	37.651	9.914	17.863	5.961	1.533	78	2.302
2010	38.555	7.176	17.396	7.452	1.040	147	5.344
2011	39.534	6.120	17.546	7.407	1.062	421	6.978
2012	42.611	7.264	18.124	7.351	859	247	8.766
2013	39.440	7.741	16.248	7.336	858	129	7.128
2014	39.723	7.586	16.674	7.794	1.513	149	6.007
2015	39.026	8.117	15.984	7.825	1.576	197	5.327
2016	50.054	10.425	20.485	10.025	2.025	259	6.835
2017	54.098	11.436	22.006	11.759	2.452	236	6.209
2018	60.020	13.583	23.047	14.794	2.486	309	5.801
2019	51.297	11.609	19.698	12.644	2.124	264	4.958
2020	53.672	12.347	20.600	13.250	2.200	280	4.995
2021	52.965	11.071	19.098	13.320	2.342	283	6.851
2022	55.374	12.205	19.446	14.553	2.462	298	6.410
2023	57.766	12.326	19.614	15.509	3.104	297	6.916
2024	53.515	13.420	18.145	12.727	2.223	221	6.779

Yukarı tabloda da anlaşıldığı üzere 2006-2024 yılları arasında pestisit kullanımında önemli oranda bir artış olmuştur. Ancak aynı dönemde ekilen arazi oranında ise azalma söz konusudur. Tablo 2’ de Türkiye İstatistik Kurumu verilerinden elde edilen 2006-2024 yılları arasında yapılan ekim alanı miktarları verilmiştir (TÜİK, 2025) .

Tablo 2. 2006-2024 Yılları arasında Türkiye’de ekim yapılan alanların detayları

Yıl	Bin Hektar						
	Toplam tarım alanı	Tahıllar ve diğer bitkisel ürünlerin alanı		Sebze bahçeleri alanı	Süs bitkileri alanı	Meyveler, içecek ve baharat bitkileri alanı	Çayır ve mera arazisi
		Ekilen alan	Nadas				
2006	40 493	17 440	4 691	850	-	2 895	14 617
2007	39 504	16 945	4 219	815	-	2 909	14 617
2008	39 122	16 460	4 259	836	-	2 950	14 617
2009	38 912	16 217	4 323	811	-	2 943	14 617
2010	39 011	16 333	4 249	802	-	3 011	14 617
2011	38 231	15 692	4 017	810	4	3 091	14 617
2012	38 399	15 463	4 286	827	5	3 201	14 617
2013	38 423	15 613	4 148	808	5	3 232	14 617
2014	38 558	15 782	4 108	804	5	3 243	14 617
2015	38 551	15 723	4 114	808	5	3 284	14 617
2016	38 328	15 575	3 998	804	5	3 329	14 617
2017	37 964	15 498	3 697	798	5	3 348	14 617
2018	37 797	15 421	3 513	784	5	3 457	14 617
2019	37 716	15 398	3 387	790	5	3 519	14 617
2020	37 762	15 628	3 173	779	5	3 559	14 617
2021	38 089	16 062	3 059	755	5	3 591	14 617
2022	38 501	16 529	2 960	718	6	3 671	14 617
2023	38 588	16 745	2 814	712	6	3 694	14 617
2024	38 640	16 822	2 655	741	6	3 799	14 617

Tablolardaki veriler, Türkiye tarımında alan verimliliği ile kimyasal girdi kullanımı arasında çarpıcı ve düşündürücü bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle ekilen alandaki daralmaya rağmen pestisit kullanımındaki belirgin artış, tarımda "yoğunlaşma" ve "girdi bağımlılığı" eğilimini net bir şekilde yansıtmaktadır.

Ekilen Alan: 2006-2024 arasında toplam ekilen alan yaklaşık 1.853 bin hektar (%4.6) azalmıştır. Daha da çarpıcı olan, geleneksel geniş alan ürünleri olan tahıl ve sebze alanlarındaki düşüştür. Pestisit Kullanımı: Aynı dönemde toplam pestisit kullanımı 45.376 tondan 53.515 tona çıkarak %18'lik bir artış göstermiştir. 2023'teki zirve noktası (57.766 ton) dikkate alındığında artış oranı %27'ye ulaşmaktadır.

Bu kombinasyon (alan azalırken pestisit artışı) iki önemli senaryoya işaret eder: Azalan alandan daha fazla ürün almak için pestisit gibi modern girdilere daha fazla başvuruluyor olabilir. Özellikle meyve ve baharat bitkileri gibi yüksek değerli, ancak hastalık ve zararlılara daha hassas ürünlere yönelim, bu tür ilaç kullanımını zorunlu kılıyor olabilir.

Monokültür ve yoğun tarım uygulamaları, toprak sağlığını ve biyolojik çeşitliliği olumsuz etkileyerek, ekosistemin doğal dengesini bozabilir. Bu da, zararlı ve hastalık popülasyonlarının patlamasına ve daha fazla kimyasal müdahaleye ihtiyaç duyulmasına yol açan bir kısır döngü yaratabilir.

Pestisit artışı homojen değildir. En büyük artış herbisit (yabancı ot ilacı) ve insektisit (böcek ilacı) kategorilerinde olmuştur.

Herbisit Artışı (%83): Bu artış, işgücü maliyetlerinin yükselmesi ve mekanizasyona yönelimle ilişkili olabilir. Yabancı ota mücadelede insan emeği yerine kimyasal çözümlere bağımlılığın arttığını gösterir.

İnsektisit Artışı (%62): Meyve ve bağ gibi yeni yayılan ürün gruplarının, geleneksel tahıllara göre daha fazla böcek ilacı gerektirmesi doğaldır. Ancak bu, aynı zamanda iklim değişikliğinin getirdiği yeni zararlı türleri ve daha sıcak geçen mevsimlerin zararlı yaşam döngülerini hızlandırması gibi ek bir baskıyla da açıklanabilir.

Pestisit kullanımındaki bu eğilim, birkaç ciddi riski beraberinde getirir: Toprak ve su kirliliği, arılar başta olmak üzere faydalı böcek popülasyonlarının yok olması ve biyolojik çeşitlilik kaybı. Girdi maliyetlerinin sürekli artması çiftçinin gelirini eritir. Ayrıca, ihracatta artan düzeyde talep edilen "kalıntı limitleri" sorunuyla karşılaşılabilir. Gıda güvenliği ve halk sağlığı açısından potansiyel tehditler.

Türkiye tarımı, verim ve kârlılık adına "kimyasal-yoğun" bir üretim modeline doğru kaymakta gibi görünüyor. Alan azalmasına rağmen pestisit kullanımının artması, tarımın doğayla uyumlu bir denge yerine, ona karşı mücadeleye dayalı bir sisteme evrildiğinin göstergesi olabilir. Bu rota, uzun vadede hem çevresel hem de ekonomik anlamda sürdürülebilir değildir. Entegre Zararlı Yönetimi (IPM), organik tarım ve biyolojik mücadele gibi alternatif yöntemlere yatırım yapılmazsa, bu kısır döngü derinleşebilir ve tarımımızın gelecekteki rekabet gücünü ve direncini tehdit edebilir. Daha az alanda daha çok üretmek hedefi, ancak daha akıllı ve doğa-dostu teknolojilerle desteklendiğinde sağlıklı bir şekilde gerçekleştirilebilir.

Sürdürülebilir Yönetim ve Politika Çerçevesi

Sorunun ölçeği, parçalı değil bütünleşik çözümler gerektirir:

Entegre Zararlı Yönetimi (IPM): IPM, pestisit kullanımını en aza indirmeyi hedefleyen, ekolojik temelli bir stratejidir. Dört temel prensibi içerir:

- (1) Zararlı popölasyonlarının düzenli izlenmesi,
- (2) Zararlıyı ekonomik zarar eşiğinin altında tutacak önleyici kültürel uygulamalar (ürün rotasyonu, dayanıklı çeşitler),
- (3) Biyolojik kontrol (faydalı böcekler, biyopestisitler) ve mekanik kontrol,
- (4) Kimyasal kontrolün sadece son çare olarak ve hedefe özgü, düşük riskli ürünlerle yapılması (Barzman vd., 2015).

Alternatifler ve Teknolojiler:

Biyopestisitler: Mikroorganizmalar (*Bacillus thuringiensis*), botanik ekstraktlar (Neem) ve feromonlardan elde edilir. Daha düşük toksisite, hedef spesifitesi ve biyobozunurluk avantajlarına sahiptir (Chandler vd., 2011).

Organik Tarım: Sentezik pestisit ve gübrenin yasaklandığı, biyolojik çeşitliliği ve toprak sağlığını merkeze alan bir sistemdir.

Hassas Tarım: GPS, sensörler ve drone'lar ile pestisit uygulamasının sadece ihtiyaç duyulan yere ve zamanda yapılmasını sağlar, drift ve aşırı kullanımı azaltır.

İzleme, Regölasyon ve Politikalar:

Çoklu kalıntı analizlerine (GC-MS/MS, LC-MS/MS) dayalı ulusal izleme ağları ve biyosensörler geliştirilmelidir.

Risk Temelli Regölasyon:

Avrupa Birliği'nin "Tehlike Temelli" yaklaşımı (1107/2009 EC) ile Amerika Birleşik Devletleri'nin "Risk Temelli" yaklaşımı (FIFRA) farklı modeller sunar. Etkili bir sistem, şeffaf kayıt süreçlerini, periyodik yeniden değerlendirmeleri ve yasaklı pestisitlerin kaçak kullanımını engelleyecek etkin denetimi içermelidir (Handford vd., 2015).

Küresel İşbirliği:

Rotterdam (Ön Bildirimli Onam) ve Stockholm (KOK'ler) Sözleşmeleri gibi uluslararası anlaşmaların uygulanması ve güçlendirilmesi kritiktir.

Gelecek Araştırma Yönelimleri ve Sonuç

Pestisit kirliliği dinamik ve gelişen bir alandır. Öncelikli araştırma ihtiyaçları şunlardır:

Çoklu Kimyasal Maruziyet ve Kokteyl Etkileri: Gerçek dünya koşullarında karşılaşılan pestisit karışımlarının sinerjistik/antagonistik etkilerinin araştırılması.

Yeni Nesil ve Dönüşüm Ürünleri: Neonikotinoidler, sistemik fungusitler ve metabolitlerinin uzun vadeli ekotoksikolojik ve sağlık etkilerinin değerlendirilmesi.

Epigenetik Mekanizmalar: Pestisit maruziyetinin transgenerasyonel etkilerine yol açan epigenetik değişikliklerin (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları) incelenmesi.

Mikroplastik-Pestisit Etkileşimi: Mikroplastiklerin pestisitler için vektör (taşıyıcı) görevi görüp görmediğinin ve bu komplekslerin biyoyararlanımını nasıl değiştirdiğinin anlaşılması.

Sosyo-Ekonomik ve Davranışsal Çalışmalar: Çiftçilerin alternatif yöntemlere geçişini motive eden veya engelleyen faktörlerin belirlenmesi.

Sonuç: Pestisitler, modern tarımın ikilemini somutlaştırmaktadır: kısa vadeli verim artışı ile uzun vadeli çevresel ve sağlık maliyetleri arasındaki denge. Mevcut kanıtlar, "her zamanki gibi iş" yaklaşımının sürdürülemez olduğunu açıkça göstermektedir. Gelecek, pestisitlere olan bağımlılığı radikal şekilde azaltan, agroekolojik prensipleri benimseyen, bilimsel izlemeyi ve katı regülasyonu güçlendiren, aynı zamanda adil geçişi destekleyen politikaları gerektirmektedir. Teknik çözümler kadar, bilgiye erişim, çiftçi eğitimi ve tüketici bilinci de hayati öneme sahiptir. Sürdürülebilir bir gıda sistemi, sadece verim değil, aynı zamanda ekosistem direnci ve halk sağlığı üzerine de kurulmalıdır.

Referanslar

- Arias-Estévez, M., López-Periago, E., Martínez-Carballo, E., Simal-Gándara, J., Mejuto, J. C., & García-Río, L. (2008). The mobility and degradation of pesticides in soils and the pollution of groundwater resources. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, *123*(4), 247-260.
- Barzman, M., Bàrberi, P., Birch, A. N. E., ... & Sattin, M. (2015). Eight principles of integrated pest management. *Agronomy for Sustainable Development*, *35*(4), 1199-1215.
- Bhatt, K. et al. (2021) Biotechnological basis of microbial consortia for the removal of pesticides from the environment, *Crit. Rev. Biotechnol.*, 41 (3) , pp. 317-338
- Bjørling-Poulsen, M., Andersen, H. R., & Grandjean, P. (2008). Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. *Environmental Health*, *7*(1), 1-22.
- Bünemann, E. K., Schwenke, G. D., & Van Zwieten, L. (2006). Impact of agricultural inputs on soil organisms—a review. *Soil Research*, *44*(4), 379-406.
- Carson, R. (1962). *Silent Spring*. Houghton Mifflin.
- Cessna, A. J., Wolf, T. M., Stephenson, G. R., & Brown, R. B. (2005). Pesticide movement to field margins: Routes, impacts and mitigation. In *Field boundary habitats: Implications for weed, insect and disease management* (pp. 69-112).
- Chandler, D., Bailey, A. S., Tatchell, G. M., Davidson, G., Greaves, J., & Grant, W. P. (2011). The development, regulation and use of biopesticides for integrated pest management. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *366*(1573), 1987-1998.
- Çevre ve Şehircilik Bakanlığı (ÇŞB) (2025) <https://cevresehgostergeler.csb.gov.tr/tarim-ilaci-pestisit-kullanimi-i-85834>
- Fenga, C., Gangemi, S., & Costa, C. (2021). Immunotoxicity of pesticides: Current knowledge and perspectives. In *Toxicology and Risk Assessment: Multi-System Health Impacts from Exposure* (pp. 557-568).
- Gavrilescu, M. (2005). Fate of pesticides in the environment and its bioremediation. *Engineering in Life Sciences*, *5*(6), 497-526.

- Geiger, F., Bengtsson, J., Berendse, F., ... & Bommarco, R. (2010). Persistent negative effects of pesticides on biodiversity and biological control potential on European farmland. *Basic and Applied Ecology*, *11*(2), 97-105.
- Gibbs, K. E., Mackey, R. L., & Currie, D. J. (2009). Human land use, agriculture, pesticides and losses of imperiled species. *Diversity and Distributions*, *15*(2), 242-253.
- Goulson, D. (2013). An overview of the environmental risks posed by neonicotinoid insecticides. *Journal of Applied Ecology*, *50*(4), 977-987.
- Goulson, D., Nicholls, E., Botías, C., & Rotheray, E. L. (2015). Bee declines driven by combined stress from parasites, pesticides, and lack of flowers. *Science*, *347*(6229), 1255957.
- Handford, C. E., Elliott, C. T., & Campbell, K. (2015). A review of the global pesticide legislation and the scale of challenge in reaching the global harmonization of food safety standards. *Integrated Environmental Assessment and Management*, *11*(4), 525-536.
- Jain, D., Verma, R. K., Sharma, V., ... & Parihar, K. (2023). Associations between high levels pesticide and adverse reproductive outcomes in females: A comprehensive review. *Materials Today: Proceedings*.
- Kashyap, U., Garg, S., & Arora, P. (2024). Pesticide pollution in India: Environmental and health risks, and policy challenges. *Toxicology Reports*, *13*, 101801.
- Knuth, D. et al. (2024) Pesticide residues in organic and conventional agricultural soils across europe: measured and predicted concentrations, *Environ. Sci. Technol.*, 58 (15) , pp. 6744-6752, [10.1021/acs.est.3c09059](https://doi.org/10.1021/acs.est.3c09059)
- Mayer, L. Et al. (2024) Widespread pesticide distribution in the european atmosphere questions their degradability in air, *Environ. Sci. Technol.*, 58 (7) , pp. 3342-3352, [10.1021/acs.est.3c08488](https://doi.org/10.1021/acs.est.3c08488)
- Min, J. et al. (2017) Human cholestatic hepatitis owing to polyoxyethylene nonylphenol ingestion: A case report, *Medicine*, 96 (32) , Article e7737, [10.1097/MD.00000000000007737](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007737)
- Mnif, W., Hassine, A. I. H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O., & Roig, B. (2011). Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *8*(6), 2265-2303.

- Pastor Belda, M. et al. (2021) Occurrence of organochlorine pesticides in human tissues assessed using a microextraction procedure and gas chromatography-mass spectrometry, *J. Anal. Toxicol.*, 45 (1) pp. 84-92, [10.1093/jat/bkaa036](https://doi.org/10.1093/jat/bkaa036)
- Pimentel, D. (1995). Amounts of pesticides reaching target pests: Environmental impacts and ethics. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*, *8*(1), 17-29.
- Rani, L., Thapa, K., Kanojia, N., Sharma, N., Singh, S., Grewal, A. S., & Kaushal, J. (2021). An extensive review on the consequences of chemical pesticides on human health and environment. *Journal of Cleaner Production*, *283*, 124657.
- Rodrigues, J. A., Narasimhamurthy, R. K., Joshi, M. B., Dsouza, H. S., & Mumbrekar, K. D. (2022). Pesticides exposure-induced changes in brain metabolome: implications in the pathogenesis of neurodegenerative disorders. *Neurotoxicity Research*, *40*(5), 1539-1552.
- Ruiz-González, C. et al. (2024) Environmental pesticide exposure and Alzheimer's disease in southern Spain: A cross-sectional study, *Psychiatry Res.*, 337 , Article 115932, [10.1016/j.psychres.2024.115932](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115932)
- Shekhar, C. et al. (2024) A systematic review of pesticide exposure, associated risks, and long-term human health impacts, *Toxicol. Rep.*, 13 , Article 101840, [10.1016/j.toxrep.2024.101840](https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2024.101840)
- Sivaramanan, S. (2015). Persistent organic pollutants (POPs) and its harmful effects. *Ceylon Journal of Science*, *44*(1), 1-10.
- Srivastava, A. K., & Kesavachandran, C. (2019). *Health Effects of Pesticides*. CRC Press.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) (2025)
<https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=Tarim-111>
- Wani, A.L. et al. (2015) Lead toxicity: a review, *Interdiscip. Toxicol.*, 8 (2) , pp. 55-64, [10.1515/intox-2015-0009](https://doi.org/10.1515/intox-2015-0009)
- Weichenthal, S., Moase, C., & Chan, P. (2010). A review of pesticide exposure and cancer incidence in the Agricultural Health Study cohort. *Environmental Health Perspectives*, *118*(1), 1117-1125.

- Werner, I., & Moran, K. (2008). Effects of pyrethroid insecticides on aquatic organisms. In *Synthetic Pyrethroids* (pp. 310-334). American Chemical Society.
- World Health Organization (WHO). (2020). *The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2019*.
- Xie, P. P., Zong, Z. Q., Qiao, J. C., Li, Z. Y., & Hu, C. Y. (2024). Exposure to pesticides and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*, 123539.
- Zhang, B. et al. (2024) Pesticides toxicity, removal and detoxification in plants: a review, *Agronomy*, 14 (6) , p. 1260

BÖLÜM 11

YOZGAT KADIPINARI TABİAT PARKI LİKENLERİ

Meryem ÖZBULAT¹, Mehmet Ünsal BARAK²

¹ Yozgat Bozok Üniversitesi, Boğazlıyan Meslek Yüksekokulu, Ormancılık Bölümü 0009-0006-6450-594X

² Dr. Öğr. Üyesi Yozgat Bozok Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü 0000-0002-2050-149X

GİRİŞ

Likenler, filogenetik açıdan farklı iki organizma grubunun mantar (fungus) ve alg ya da siyanobakteri arasındaki mutualistik bir simbiyotik birliktelikten oluşan kompleks ve özgün canlılardır. Bu birliktelik, ortak yaşamın sonucunda her iki ortakta da tek başına bulunmayan fizyolojik ve ekolojik özelliklerin ortaya çıkmasına olanak tanır. Özellikle mantar partneri, likenin yapısal bütünlüğünü ve su tutma kapasitesini sağlarken, alg veya siyanobakteri ise fotosentetik aktivite ile organizmanın karbon ve enerji gereksinimini karşılar (Armaleo vd., 2019; Smith vd., 2020).

Likenler, hem eşeyli hem de eşeysiz üreme stratejilerine sahip kompleks organizmalardır. Eşeyli üreme genellikle fungal partner üzerinden gerçekleşir ve mantarın spor oluşturmaları ile sonuçlanır; ancak bu sporlar likeni oluşturabilmek için uygun alg veya siyanobakteri partnerine yeniden bağlanmak zorundadır. Eşeysiz üreme ise çoğunlukla vejetatif parçalanma, soredya ve isidyum gibi özel yapıların oluşumu yoluyla gerçekleştirilir. Soredyalar, alg hücrelerinin mantar hifleri ile birlikte oluşturduğu mikro birimler olup rüzgâr ve su gibi çevresel etmenlerle yeni substratlara taşınarak yeni liken bireylerinin gelişmesini sağlar. İsidyumlar ise liken yüzeyinden dışa doğru uzanan korunaklı yapılar olup, koparak çevreye yayılabilir ve yeni bireyleri oluşturabilir. Bu çeşitli üreme stratejileri, likenlerin zorlu çevresel koşullara uyum sağlamasına ve geniş coğrafi alanlara yayılmasına olanak tanımaktadır (Koch vd., 2019; Boccato vd., 2025).

Bu karşılıklı fayda üzerine kurulu birliktelik, likenleri çevresel streslere karşı son derece dirençli ve adaptasyon yeteneği yüksek organizmalar hâline getirmiştir. Nitekim likenler, kutup bölgelerinden tropik kuşaklara, yüksek dağ ekosistemlerinden çöllere kadar son derece geniş bir coğrafi dağılım sergilemekte olup, bu yönleriyle karasal ekosistemlerin büyük bir kısmında önemli bir bileşen olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu geniş ekolojik tolerans, likenlerin biyolojik indikatör olarak kullanılabilmesine de zemin hazırlamaktadır (Nelsen vd., 2020; Morillas vd., 2022).

Likenler, bulundukları ekosistemlerde çok yönlü ve kritik ekolojik işlevler üstlenmektedir. Özellikle hem nemli hem de kurak ortamlarda su tutma kapasiteleri sayesinde mikrohabitat koşullarının düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Bunun yanı sıra bazı liken türleri, simbiyotik ortaklarındaki siyanobakteriler aracılığıyla atmosferik azotu bağlayarak ekosistemlerde azot döngüsünün devamlılığını sağlarlar. Fotosentetik komponentleri sayesinde karbon bağlama süreçlerine katkıda bulunmaları da ekosistem karbon döngüsü açısından önemli bir rol oynamaktadır (Çobanoğlu, 2021).

Likenler, mineral yüzeylere tutunarak kaya parçalanması (biyoweathering) süreçlerini hızlandırmakta ve zamanla ince partiküller oluşturarak toprak oluşumuna öncülük etmektedir. Özellikle bitki örtüsünün zayıf olduğu kıraç bölgelerde, toprak gelişim sürecinin ilk basamaklarını oluşturmaları bakımından ayrı bir ekolojik değer taşırlar (Kallison vd., 2021).

Ayrıca likenler, çevresel toksinlere karşı yüksek duyarlılıkları nedeniyle hava kirliliği seviyesinin belirlenmesinde biyolojik indikatör olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Hava kirlleticilerini dokularında biriktirebilmeleri ve bu birikime bağlı fizyolojik değişiklikler göstermeleri, ekosistemdeki antropojenik etkilerin izlenmesi açısından onları son derece değerli biyomonitor organizmalar hâline getirmektedir (Kousehlar & Widom, 2020).

Ekonomik ve biyoteknolojik açıdan değerlendirildiğinde likenler, tarihsel süreçten günümüze kadar geniş bir kullanım alanı sunmaları nedeniyle önemli bir doğal kaynak olarak kabul edilmektedir. Geleneksel olarak çeşitli renklerde doğal boyarmadde üretiminde kullanılan liken türleri, tekstil ve deri sanayinde yüksek renk stabilitesi ve dayanıklılık sağlamaları nedeniyle uzun süre tercih edilmiştir (Sharma & Mohammad, 2020). Günümüzde ise likenlerden izole edilen ikincil metabolitlerin, kendine özgü aromatik özellikleri ve antimikrobiyal etkileri sayesinde kozmetik ve parfümeri endüstrisinde değerli bileşenler olarak kullanıldığı bildirilmektedir. Bunun yanı sıra usnik asit ve depsidonlar gibi biyolojik olarak aktif bileşenlerin antibakteriyel, antifungal, antioksidan ve antikanser özellikler göstermesi, likenleri biyoteknolojik ve farmasötik araştırmalar için dikkat çekici bir model organizma hâline getirmiştir. Dolayısıyla likenler, hem ekonomik ürün üretiminde hem de yeni terapötik ajanların geliştirilmesi potansiyeli bakımından önemli bir biyokimyasal kaynak oluşturmaktadır (Tufan-Cetin & Cetin, 2021; Ali vd., 2024).

Liken sekonder metabolitleri, farmasötik ve biyomedikal araştırmalar açısından önemli terapötik potansiyel taşıyan biyolojik bileşikler olarak değerlendirilmektedir. Özellikle usnik asit, depsid ve depsidon türevleri gibi fenolik bileşiklerin antikanser, antimikrobiyal, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri birçok çalışmada rapor edilmiştir. Bu moleküllerin kanser hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı, apoptozu indüklediği ve metastaz kapasitesini azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra oksidatif stresin azaltılmasına katkıda bulunmaları, hücrel hasarı sınırlayarak çeşitli dejeneratif hastalıklarda koruyucu nitelik kazanmalarını sağlamaktadır. Liken metabolitlerinin toksisite düzeylerinin nispeten düşük olması ve farklı biyolojik hedeflere özgün etki mekanizmalarına sahip olmaları, onları antikanser ilaç adaylarının geliştirilmesi için umut vadeden doğal bileşikler hâline getirmektedir. Bu durum, likenleri yalnızca ekolojik açıdan değil, biyoteknolojik ve klinik araştırmalar açısından da değerli bir doğal kaynak konumuna taşımaktadır (Stanojković, 2019).

GENEL BİLGİLER

Likenler, morfolojik ve fizyolojik açıdan özgün özelliklere sahip olan, mantar (fungus) ile fotosentetik bir organizma (alg veya siyanobakteri) arasındaki simbiyotik birliktelikten oluşan kompleks organizmalardır. Bu mutualistik ilişki, iki farklı organizma grubunun metabolik yeteneklerini bir araya getirerek likenlere tek başlarına gerçekleştiremeyecekleri adaptasyon stratejileri kazandırır. Mantar partner su tutma, koruyucu yapı oluşturma ve mineral yüzeylere tutunma işlevlerini üstlenirken; fotosentetik bileşen organik karbon sentezi ile besin ihtiyacını karşılar. Bu tamamlayıcı yaşam stratejisi sayesinde likenler, Dünya üzerindeki en geniş ekolojik toleransa sahip canlılardan biridir (Lin vd., 2025; Belosokhov & Spribille, 2025).

Kutupların buzullarından tropikal bölgelere, yüksek dağlık alanlardan kurak çöllere kadar oldukça farklı habitatlarda yayılış göstermeleri, onların çevresel stres faktörlerine karşı dirençli olduklarının bir göstergesidir. Özellikle su yetersizliği, yoğun güneş radyasyonu ve düşük besin düzeylerinin hâkim olduğu ortamlarda hayatta kalabilmeleri, likenlerin gelişmiş fizyolojik adaptasyonlara sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ekosistem işlevleri açısından incelendiğinde likenler; nem düzenleme, atmosferik azotun biyojeokimyasal döngüye kazandırılması, karbon bağlama, kayaların biyolojik ayrıştırılması ve kıraç bölgelerde toprak oluşumunun başlatılması gibi kritik görevler üstlenirler (Keller vd., 2025).

Ayrıca atmosferik kirleticilere karşı duyarlılıkları, likenlerin hava kalitesi izlemelerinde biyolojik indikatör olarak kullanılmalarını sağlamıştır. Kükürt dioksit, ağır metaller ve diğer toksik gazların varlığı liken biyokütlesinde birikebilir ve bu durum çevresel kirlenmenin

derecesini yansıtır. Kimyasal açıdan ele alındığında likenler; usnik asit, depsid ve depsidonlar gibi pek çok sekonder metaboliti sentezlerler. Bu bileşikler antimikrobiyal, antioksidan ve antikanser özellikleri nedeniyle farmasötik ve biyoteknolojik araştırmalarda büyük bir önem taşır. Tüm bu özellikler bir araya geldiğinde likenler, hem ekosistem dinamiklerinin sürdürülmesinde hem de doğal ürün bazlı endüstriyel ve biyomedikal uygulamalarda önemli bir potansiyel sunan biyolojik kaynakların başında gelmektedir (Maslać Mikulec vd., 2025).

Likenlerin endüstriyel potansiyeli, sahip oldukları biyokimyasal bileşik çeşitliliği ve çevresel dayanıklılıkları sayesinde oldukça geniş bir uygulama alanı sunmaktadır. Özellikle sekonder metabolitlerin antimikrobiyal, antioksidan ve aromatik özellikleri, kozmetik ve parfümeri sektöründe doğal sabitleyici ve koku bileşeni olarak kullanılmalarını mümkün kılmaktadır. Tekstil ve deri işleme sanayinde liken kökenli boyarmaddelerin renk stabilitesi, toksik olmayan yapısı ve uzun süre dayanıklılık göstermesi, sentetik boyalara çevre dostu bir alternatif oluşturmaktadır. Son yıllarda biyoteknoloji alanında yapılan çalışmalar, liken metabolitlerinin gıda sanayinde antimikrobiyal kaplama materyali olarak kullanılabileceğini, böylece gıdaların raf ömrünün artırılabilirliğini göstermiştir. Ayrıca biyolojik olarak bozunabilir pestisit ve doğal koruyucu maddelerin geliştirilmesinde liken bileşiklerinin potansiyeli araştırılmaktadır. Bu geniş uygulama yelpazesi, likenlerin endüstriyel açıdan yalnızca geleneksel kullanım alanları ile sınırlı kalmayıp, modern biyoteknolojik tasarımlara da uygun hammadde kaynağı oluşturduğunu göstermektedir (Elkhateeb & Daba, 2019; Elkhateeb vd., 2021; Prado vd., 2025).

Araştırma Alanı

Kadınpınarı Tabiat Parkı, Yozgat'ın Akdağmadeni ilçesinde, 11 Temmuz 2011 tarihinde tabiat parkı olarak ilan edilmiştir. Park, Yozgat'a 102 km mesafede, deniz seviyesinden 1352 metre yükseklikte yer almaktadır. 9 hektarlık bir alanı kapsayan park, meşe ve sarıçam ormanlarıyla çevrilidir. İç Anadolu'nun tipik karasal iklimine sahip olan bölge, bozayı, vaşak ve kızıl geyik gibi nadir görülen orman türlerine ev sahipliği yapmaktadır. Akdağmadeni Ormanları, İç Anadolu'daki tek blok ormanlar olması nedeniyle faunistik çeşitlilik açısından önem taşır. Kadınpınarı Tabiat Parkı, doğal güzellikleri ve koruma altındaki ekosistemleriyle hem rekreasyonel hem de biyolojik öneme sahip bir bölgedir (Tarım Orman, 2024).

Araştırma İklimi

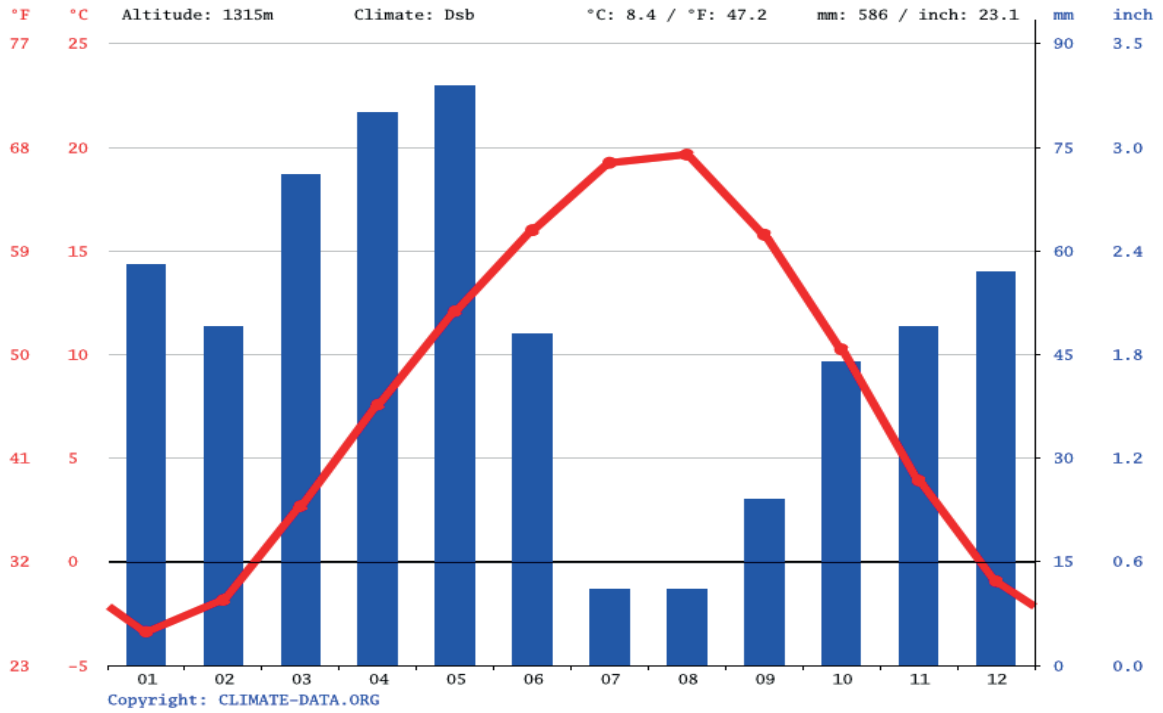
Akdağmadeni ilçesinin iklimi genel olarak soğuk ve ılıman özellikler göstermektedir. Bölgede kış mevsimindeki yağış miktarı, yaz mevsimine kıyasla daha yüksektir. Köppen-Geiger iklim sınıflandırmasına göre Akdağmadeni Dsb tipinde iklime sahiptir. İlçede yıllık ortalama sıcaklık 8,4 °C olup, yıllık ortalama yağış miktarı yaklaşık 586 mm'dir (Şekil 1).

Coğrafi konumu itibarıyla Kuzey Yarımküre'de yer alan Akdağmadeni'nde yaz mevsimi Haziran ayının sonuna doğru başlamakta ve Eylül ayında en yüksek sıcaklıklara ulaşmaktadır. Yaz dönemini Haziran, Temmuz, Ağustos ve Eylül ayları belirlemektedir.

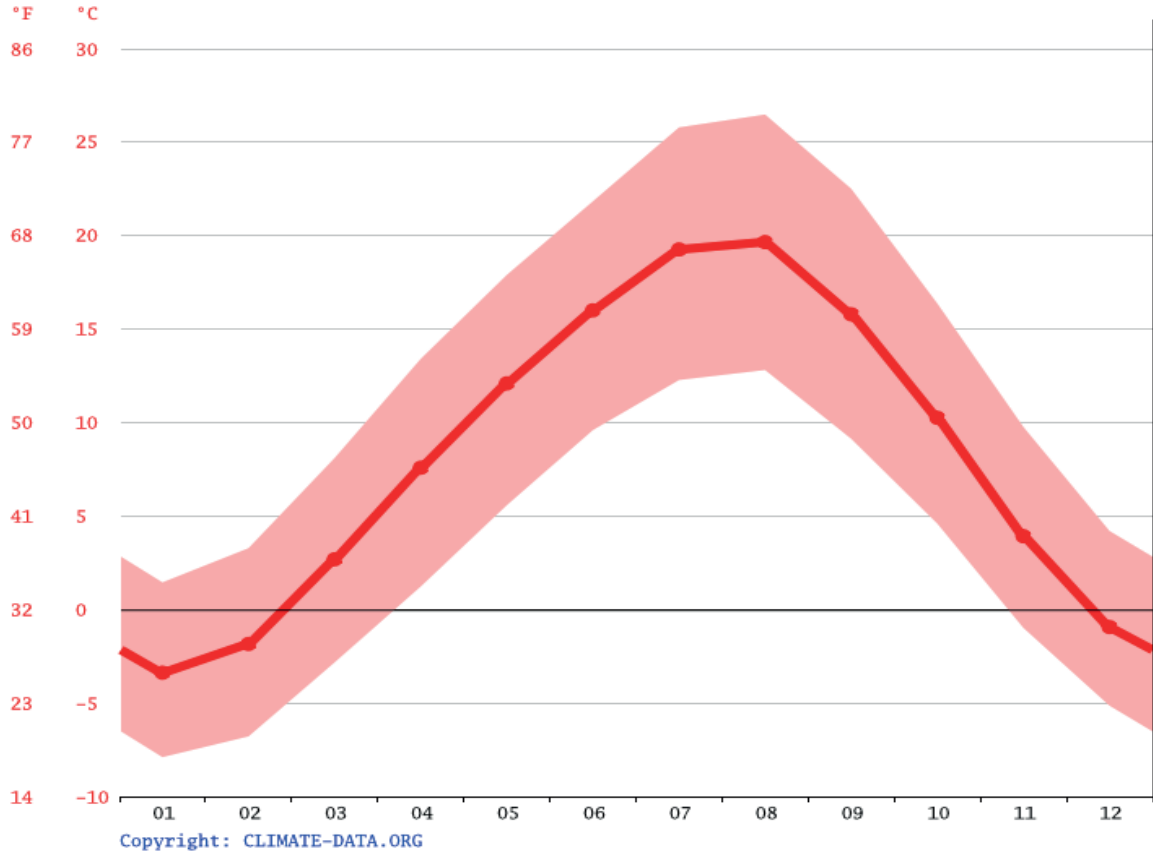
Akdağmadeni'nde yağış rejimi belirgin bir mevsimsellik göstermektedir. Yılın en kuru ayı Temmuz olup, bu dönemde ortalama yağış miktarı yaklaşık 11 mm'ye düşmektedir. Buna karşılık en yüksek yağış miktarı Mayıs ayında gözlenmekte ve bu ayda ortalama yağış 84 mm seviyelerine ulaşmaktadır. Bu durum, Akdağmadeni'nin yarı karasal iklim özellikleri taşıdığını ve yağışların özellikle ilkbahar aylarında yoğunlaştığını ortaya koymaktadır.

En kuru ay olan Temmuz ile en yağışlı ay olan Mayıs arasındaki yağış farkı 73 mm düzeyindedir. Sıcaklık açısından değerlendirildiğinde ise yıl içerisinde ortalama sıcaklıklarda yaklaşık 23,0 °C’lık belirgin bir dalgalanma görülmektedir (Şekil 2).

Bağıl nem değerleri incelendiğinde en yüksek nem oranı Ocak ayında %76,14 olarak kaydedilirken, en düşük bağıl nem değeri Eylül ayında %51,09 olarak gözlemlenmektedir. Yağışlı gün sayısı bakımından da aylar arasında önemli farklılıklar bulunmakta; Mayıs ayında yağışlı gün sayısı ortalama 14,37 ile en yüksek seviyeye ulaşırken, Ağustos ayında bu değer 2,47 gün ile yılın en düşük seviyesini oluşturmaktadır (Tablo 1).



Şekil 1. Yozgat Akdağmadeni ilçesine ait iklim grafiği (<https://en.climate-data.org>)



Şekil 2. Yozgat Şefaati ilçesine ait sıcaklık grafiği (<https://en.climate-data.org>)

Tablo 1. Yozgat Akdağmadeni ilçesine ait iklim tablosu (<https://en.climate-data.org>)

	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık
Ortalama Sıcaklık °C	3.4	-1.8	2.7	7.6	12.1	16	19.3	19.7	15.8	10.3	3.9	-0.9
Minimum Sıcaklık °C	-7.9	-6.8	-2.8	1.2	5.6	9.6	12.3	12.8	9.1	4.6	-1	-5.1
Maksimum Sıcaklık °C	1.4	3.3	8.1	13.4	17.9	21.8	25.8	26.5	22.5	16.4	9.8	4.2
Yağış / Yağış mm	58	49	71	80	84	48	11	11	24	44	49	57
Nem (%)	76%	73%	67%	64%	62%	59%	52%	51%	51%	61%	67%	73%
Yağmurlu Günler (gün)	7	7	10	10	11	7	2	2	3	5	6	7
Ortalama Güneşli Saatler (saat)	5.8	6.5	7.5	9.1	10.2	10.7	10.7	10.2	9.5	7.6	6.8	6.0

YÖNTEM

Örneklerin Toplanması

Bu çalışma kapsamında, Akdağmadeni ilçesi Kadıpınarı Tabiat Parkı'nda 28.07.2024–14.09.2024 tarihleri arasında altı farklı lokaliteden liken örnekleri toplanmıştır. Çalışma alanında kaya yüzeyleri ve çeşitli ağaç türleri üzerinde gelişim gösteren likenler, morfolojik özelliklerin zarar görmemesine özen gösterilerek dikkatli şekilde alınmıştır. Kayalık substrat üzerinde bulunan türler, tallusun bütünlüğünü koruyabilmek amacıyla substratıyla birlikte toplanmış; ağaç kabuklarında bulunan türler ise ağaca zarar vermeden kabuktan küçük parçalar alınarak örneklenmiştir. Özellikle kabuksu talluslu türlerde, karakteristik yapının bozulmaması için tallusun hem merkezi hem de kenar bölgelerinin bütünlüğünün korunmasına özen gösterilmiştir. Örnek alınmadan önce doğal habitatlarında fotoğraflanan türler, sonrasında çekiç, keski ve bıçak kullanılarak dikkatli şekilde toplanmıştır.

Saha çalışmaları sırasında el lupundan yararlanılarak küçük talluslu türlerin makroskobik düzeyde ilk değerlendirmeleri yapılmış ve likenikol mantar varlığına ilişkin gözlemler gerçekleştirilmiştir. Toplanan örnekler sahada kaba kirlerinden temizlenmiş, nemlenme ve küflenmenin önüne geçmek amacıyla yumuşak havlu kâğıt ile sarılmıştır. Daha sonra pelür kâğıt torbalara yerleştirilen örneklerle, lokalite bilgileri, substrat tipi, istasyon yüksekliği ve çevresel özellikler titizlikle not edilmiştir.

Laboratuvara getirilen örnekler oda sıcaklığında kurutulmuş ve tanımlama çalışmalarına hazır hale getirilmiştir. Morfolojik incelemeler ile gerekli mikroskobik ölçümler tamamlandıktan sonra örnekler özel liken zarflarına yerleştirilmiş ve uygun şekilde etiketlenmiştir. Son aşamada tüm liken örnekleri, araştırmanın kurumsal arşivinin bir parçası olarak Yozgat Bozok Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Liken Herbaryumu'nda kalıcı şekilde muhafaza altına alınmıştır.

Örneklerin İncelenmesi ve Teşhisi

Toplanan liken örneklerinin teşhisinde; *Flechtenflora* (Wirth, 1980), *The Lichen Flora of Great Britain and Ireland* (Purvis et al., 1992) ve *Lichen Flora of the Greater Sonoran Desert Region* (Nash, 2002) gibi temel flora kaynaklarının yanı sıra çeşitli makalelerde yer alan taksonomik teşhis anahtarlarından yararlanılmıştır.

Morfo-anatomik incelemeler kapsamında, örneklerin makroskobik özellikleri stereomikroskop kullanılarak değerlendirilmiş; ardından anatomik incelemeler için talluslardan stereomikroskop altında kesit alınarak ışık mikroskobu aracılığıyla detaylı analizler gerçekleştirilmiştir. Tür ve tür altı takson seviyelerinde önem taşıyan askus ve spor morfolojisi, spor boyutları, himenyum yüksekliği ve parafiz genişliği gibi karakterler oküler mikrometre yardımıyla ölçülmüştür.

Bazı taksonların ayırt edilmesinde morfolojik özelliklerin yanı sıra kimyasal testlerden de yararlanılmıştır. Bu kapsamda kullanılan başlıca kimyasal reaktifler ve sembolleri aşağıda sunulmuştur:

- **K** : Potasyum hidroksit
- **C** : Kalsiyum hipoklorit
- **KC** : Önce K, ardından kısa bir süre sonra C uygulaması
- **CK** : KC testinin ters uygulama sırası
- **Pd** : Parafenilendiamin
- **I** : İyot çözeltisi

Reaktifler ilgili tallus bölgelerine uygulanarak renk değişimleri gözlenmiş; reaksiyon pozitif olduğunda “(+)” işareti ve meydana gelen renk belirtilmiş, reaksiyon gelişmeyen durumlar “(-)” işareti ile kaydedilmiştir. Bu kimyasal testler, morfolojik ve anatomik karakterlerle birlikte değerlendirilerek güvenilir tür tanımlamasının yapılmasına olanak sağlamış ve sistematik çözümlemelerde ayırt edici özelliklerin belirlenmesine önemli katkı sunmuştur.

BULGULAR

Bu alışma, Akdağmadeni ilçesinde yer alan Kadıpınarı Tabiat Parkı'nda belirlenen altı farklı lokalitede yürütölmüştür. Arazi çalışmalarının tamamlanmasının ardından yapılan teşhisler sonucunda toplam 46 liken türü tespit edilmiştir. Yozgat ili şefaati ilçesinden toplanan örneklere ilişkin lokalite bilgileri ise Tablo 2'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 2. Örneklerin toplandığı lokalite bilgisi

<i>No</i>	Koordinatlar	Yükseklik (m)
1	39° 38' 25" K 35° 53' 01" D	1515
2	39° 38' 13" K 35° 52' 47" D	1570
3	39° 38' 27" K 35° 52' 33" D	1505
4	39° 38' 19" K 35° 52' 15" D	1575
5	39° 38' 33" K 35° 51' 49" D	1470
6	39° 37' 56" K 35° 52' 04" D	1570

Çalışma alanı olan Akdağmadeni ilçesi Kadıpınarı Tabiat Parkı'nda toplam 46 liken taksonu tespit edilmiştir. Bu türlerin listesi ile birlikte üzerinde bulundukları substratları ve lokalite numaraları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Tespit edilen türlerin isimleri, lokalite numaraları ve substratları

	Türler	Lokalite numarası	Substrat
1	<i>Acarospora cervina</i> A. Massal.	5	<i>Pinus sylvestris</i>
2	<i>Acarospora fuscata</i> (Schröd.) Arnold	3, 5	Silisli kaya
3	<i>Alectoria sarmentosa</i> (Ach.) Ach.	2	<i>Pinus sylvestris</i>
4	<i>Anaptychia ciliaris</i> (L.) Flot.	1, 3, 4	<i>Pinus sylvestris</i>
5	<i>Aspicilia cinerea</i> (L.) Körb.	6	Silisli kaya
6	<i>Bryoria capillaris</i> (Ach.) Brodo & D. Hawksw.	4	<i>Pinus sylvestris</i>
7	<i>Buellia aethalea</i> (Ach.) Th. Fr.	3	Silisli kaya
8	<i>Buellia badia</i> (Fr.) A. Massal.	5	Silisli kaya
9	<i>Caloplaca cerina</i> (Hedw.) Th. Fr.	1, 4	<i>Pinus sylvestris</i>
10	<i>Candelariella aurella</i> (Hoffm.) Zahlbr.	2	<i>Pinus sylvestris</i>
11	<i>Candelariella vitellina</i> (Hoffm.) Müll. Arg.	6	<i>Pinus sylvestris</i>
12	<i>Circinaria caesiocinerea</i> (Nyl. ex Malbr.) A. Nordin, Savić & Tibell	5	Silisli kaya
13	<i>Cladonia fimbriata</i> (L.) Fr.	2, 3	Yosun
14	<i>Cladonia pyxidata</i> (L.) Hoffm.	4	Yosun
15	<i>Diploschistes scruposus</i>	5	Silisli kaya
16	<i>Evernia divaricata</i> (L.) Ach.	1	<i>Pinus sylvestris</i>
17	<i>Evernia prunastri</i> (L.) Ach.	3	<i>Pinus sylvestris</i>
18	<i>Hypogymnia physodes</i> (L.) Nyl.	5	<i>Pinus sylvestris</i>
19	<i>Hypogymnia tubulosa</i> (Schaer.) Hav.	6	<i>Pinus sylvestris</i>
20	<i>Lecanora albella</i> (Pers.) Ach.	3	Silisli kaya
21	<i>Lecanora argentata</i> (Ach.) Malme	1, 6	<i>Pinus sylvestris</i>
22	<i>Lecanora chlarotera</i> Nyl.	3, 4	<i>Pinus sylvestris</i>
23	<i>Lecanora horiza</i> (Ach.) Nyl.	2	Silisli kaya

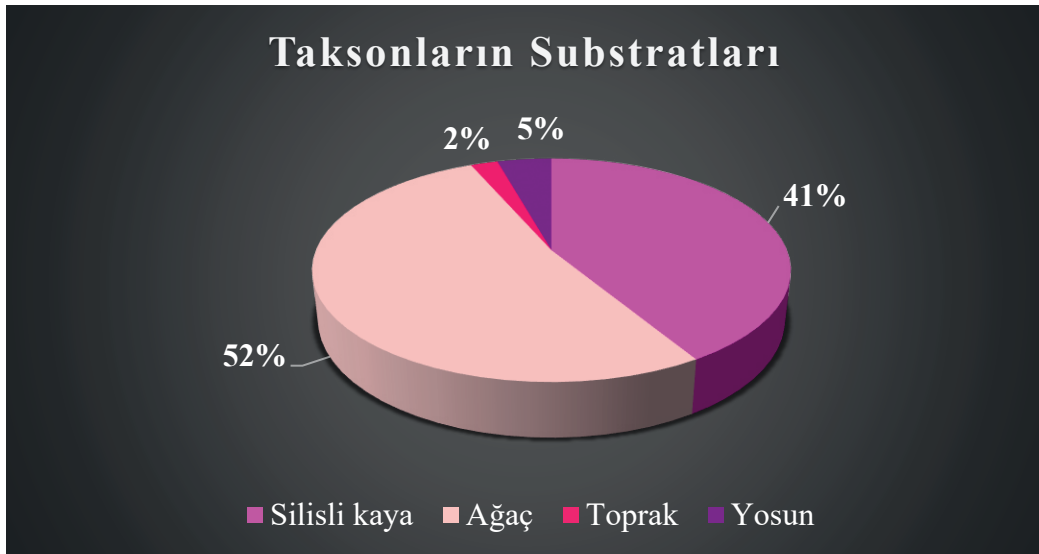
24	<i>Lecanora polytropa</i> (Hoffm.) Rabenh.	2	<i>Pinus sylvestris</i>
25	<i>Lecidea fuscoatra</i> (L.) Ach.	4	Silisli kaya
26	<i>Lecidella elaeochroma</i> (Ach.) M. Choisy	1, 3, 5, 6	<i>Pinus sylvestris</i>
27	<i>Melanohalea exasperata</i> (De Not.) O. Blanco, A. Crespo, Divakar, Essl., D. Hawksw. & Lumbsch	3	<i>Pinus sylvestris</i>
28	<i>Peltigera rufescens</i> (Weiss) Humb.	4	Toprak
29	<i>Physcia adscendens</i> H. Olivier	2, 5	<i>Pinus sylvestris</i>
30	<i>Physcia aipolia</i> (Ehrh. ex Humb.) F��rnr.	6	Silisli kaya
31	<i>Placocarpus schaereri</i> (Fr.) Breuss	5	Silisli kaya
32	<i>Protoparmeliopsis muralis</i> (Schreb.) M. Choisy	3, 5	Silisli kaya
33	<i>Ramalina farinacea</i> (L.) Ach.	6	<i>Pinus sylvestris</i>
34	<i>Ramalina fastigiata</i> (Pers.) Ach.	3	<i>Quercus</i> sp.
35	<i>Ramalina fraxinea</i> (L.) Ach.	3, 6	<i>Pinus sylvestris</i>
36	<i>Rinodina confragosa</i> (Ach.) K��rb.	4	Silisli kaya
37	<i>Umbilicaria crustulosa</i> (Ach.) Lamy	6	Silisli kaya
38	<i>Usnea filipendula</i> Stirt.	3	<i>Quercus</i> sp.
39	<i>Usnea hirta</i> (L.) F.H. Wigg.	1	<i>Pinus sylvestris</i>
40	<i>Dolichousnea longissima</i> (Ach.) Articus	3	<i>Pinus sylvestris</i>
41	<i>Verrucaria muralis</i> Ach.	5, 6	Silisli kaya
42	<i>Verrucaria nigrescens</i> Pers.	2	Silisli kaya
43	<i>Xanthoparmelia conspersa</i> (Ehrh. ex Ach.) Hale	3	Silisli kaya
44	<i>Xanthoparmelia delisei</i> (Duby) O. Blanco, A. Crespo, Elix, D. Hawksw. & Lumbsch	3, 5	Silisli kaya
45	<i>Xanthoria elegans</i> (Link) Th. Fr.	4	Silisli kaya
46	<i>Xanthoria parietina</i> (L.) Th. Fr.	1, 4, 6	<i>Pinus sylvestris</i>

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma kapsamında Yozgat ili Akdağmadeni ilçesinde bulunan Kadıpınarı Tabiat Parkı'ndan toplanan liken örnekleri değerlendirilmiş ve toplam 46 liken taksonu belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, çalışma alanının liken çeşitliliği açısından zengin bir habitat olduğunu ortaya koymakta ve bu açıdan ülkemizin, özellikle de Yozgat ilinin liken biyoçeşitliliğine önemli katkı sağlamaktadır.

Belirlenen 46 taksonun habitat tercihleri incelendiğinde; 19 taksonun kaya substratı üzerinde, 24 taksonun ağaç kabukları üzerinde, 1 taksonun toprak üzerinde ve 2 taksonun yosun üzerinde gelişim gösterdiği tespit edilmiştir. Yüzdesel dağılımlar değerlendirildiğinde taksonların %41'inin silisli kaya yüzeylerinde bulunduğu görülmekte ve bu grup en yüksek oranı oluşturmaktadır. Ağaç kabuklarında gelişen taksonlar %52 ile ikinci büyük grubu oluşturmaktadır. Buna karşın taksonların %2'si toprak üzerinde, %5'i ise yosun üzerinde gelişim göstermekte olup bu gruplar daha düşük oranlarda temsil edilmektedir (Şekil 3).

Bu sonuçlar, çalışma alanının heterojen substrat yapısına sahip olduğunu ve farklı mikrohabitat özellikleri nedeniyle çok çeşitli liken topluluklarına ev sahipliği yaptığını göstermektedir. Ayrıca substrat tercihindeki bu çeşitlilik, bölgedeki mikroklimatik koşulların liken dağılımı üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Elde edilen bulgular, gelecekte yapılacak floristik, ekolojik ve sistematik çalışmalara temel oluşturabilecek niteliktedir.



Şekil 3. Taksonların tercih ettiği substrat tipleri ve yüzde dağılımları

Ülkemizin biyolojik çeşitliliğinin tam anlamıyla ortaya konulabilmesi açısından flora çalışmaları ile revizyon nitelikli araştırmalar büyük önem taşımaktadır. Bu çalışma kapsamında 46 takson raporlanmış olması, hem bölgesel hem de ulusal liken biyotasına önemli bir katkı sağlamaktadır. Elde edilen bulgular, liken florasının hâlen tam olarak ortaya çıkarılmadığını ve yeni taksonların kayıt altına alınabilmesi için benzer floristik çalışmaların artırılması gerektiğini göstermektedir. Bu tür bilimsel çalışmaların devamlılığı, ülkemizin liken biyotasına ilişkin bilgilerin genişletilmesi ve ekolojik verilerin doğruluğunun güçlendirilmesi açısından son derece önemlidir.

Teşekkür

Bu alışmaya 2209/A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında (Proje No: 1919B012308688) maddi destek sağlayan TÜBİTAK’a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Ali, F., Alom, S., Gohain, A., Ali, S. R., Guha, N., & Kumari, S. (2024). Commercial and Traditional Uses of Lichen. *Chemistry, Biology and Pharmacology of Lichen*, 125-136. <https://doi.org/10.1002/9781394190706.ch10>
- Armaleo, D., Müller, O., Lutzoni, F., Andrésson, Ó. S., Blanc, G., Bode, H. B., ... & Xavier, B. B. (2019). The lichen symbiosis re-viewed through the genomes of *Cladonia grayi* and its algal partner *Asterochloris glomerata*. *BMC genomics*, 20(1), 605. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5629-x>
- Belosokhov, A., & Spribille, T. (2025). Making Fungal-Photobiont symbioses in the lab: Past, Present, and future of the elusive in vitro lichen. *Annual Review of Microbiology*, 79, 713-730. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-051524-031834>
- Bocato, E., Porrelli, D., Ametrano, C. G., Carniel, F. C., & Tretiach, M. (2025). Zoospore diversity and sexual reproduction in the lichen-forming genus *Trebouxia*: From neglected evidence to new facts. *Plant Biology*. <https://doi.org/10.1111/plb.70042>
- Çobanoğlu, G. (2021). Geçmişten bugüne İstanbul liken çalışmaları üzerine bir derleme. *Bağbahçe Bilim Dergisi*, 8(1), 259-266.
- Elkhateeb, W. A., & Daba, G. M. (2019). Lichens, an alternative drugs for modern diseases. *Int. J. Res. Pharm. Biosci*, 6(10), 5-9.
- Elkhateeb, W. A., Daba, G. M., Sheir, D., Nguyen, T. D., Hapuarachchi, K. K., & Thomas, P. W. (2021). Mysterious world of lichens: Highlights on their history, applications, and pharmaceutical potentials. *The Natural Products Journal*, 11(3), 275-287. <https://doi.org/10.2174/2210315510666200128123237>
- Kallison, E. R. (2021). A review of the contributions by lichen to building soil. *IdeaFest: Interdisciplinary Journal of Creative Works and Research from Cal Poly Humboldt*, 5(1), 1.
- Keller, V., Calchera, A., Otte, J., & Schmitt, I. (2025). Genomic features of lichen-associated black fungi. *IUBMB life*, 77(1), e2934. <https://doi.org/10.1002/iub.2934>
- Koch, N. M., Matos, P., Branquinho, C., Pinho, P., Lucheta, F., de Azevedo Martins, S. M., & Vargas, V. M. F. (2019). Selecting lichen functional traits as ecological indicators of the effects of urban environment. *Science of the Total Environment*, 654, 705-713. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.107>
- Kousehlar, M., & Widom, E. (2020). Identifying the sources of air pollution in an urban-industrial setting by lichen biomonitoring-A multi-tracer approach. *Applied Geochemistry*, 121, 104695. <https://doi.org/10.1016/j.apgeochem.2020.104695>
- Lin, Y. Y., Ho, H. C., & Chou, J. Y. (2025). Effects of lichen symbiotic bacteria-derived indole-3-acetic acid on the stress responses of an algal-fungal symbiont. *Brazilian Journal of Microbiology*, 56, 1567-1584. <https://doi.org/10.1007/s42770-025-01693-y>
- Maslać Mikulec, M., Likić, S., AntoniĆ, O., & Tkalec, M. (2025). Any Way the Wind Blows Does Really Matter in Lichen Response to Air Pollution from an Oil Refinery. *Toxics*, 13(3), 160. <https://doi.org/10.3390/toxics13030160>

- Morillas, L., Roales, J., Cruz, C., & Munzi, S. (2022). Lichen as multipartner symbiotic relationships. *Encyclopedia*, 2(3), 1421-1431. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia2030096>
- Nash, T. H. 2002. Lichen flora of the greater Sonoran desert region. Lichens Unlimited, Arizona State University, 532 pp.
- Nelsen, M. P., Lücking, R., Boyce, C. K., Lumbsch, H. T., & Ree, R. H. (2020). The macroevolutionary dynamics of symbiotic and phenotypic diversification in lichens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(35), 21495-21503. <https://doi.org/10.1073/pnas.2001913117>
- Prado, T., Degraeve, W. M. S., & Duarte, G. F. (2025). Lichens and Health-Trends and Perspectives for the Study of Biodiversity in the Antarctic Ecosystem. *Journal of Fungi*, 11(3), 198. <https://doi.org/10.3390/jof11030198>
- Purvis, O.W., Coppins, B. J., Hawksworth, D. L., James, P. W., Moore, D. M. 1992. The lichen flora of Great Britain and Ireland. London: Natural History Museum, 710 pp.
- Sharma, M., & Mohammad, A. (2020). Lichens and lichenology: Historical and economic prospects. *Lichen-Derived Products: Extraction and Applications*, 101-118. <https://doi.org/10.1002/9781119593249.ch4>
- Smith, H. B., Dal Grande, F., Muggia, L., Keuler, R., Divakar, P. K., Grewe, F., ... & Leavitt, S. D. (2020). Metagenomic data reveal diverse fungal and algal communities associated with the lichen symbiosis. *Symbiosis*, 82(1), 133-147. <https://doi.org/10.1007/s13199-020-00699-4>
- Stanojković, T. (2019). Investigations of lichen secondary metabolites with potential anticancer activity. In *Lichen secondary metabolites: bioactive properties and pharmaceutical potential* (pp. 155-174). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16814-8_5
- T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı. (t.y.). Yozgat Kadınpınarı Tabiat Parkı. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı 9. Bölge Müdürlüğü.
- Tufan-Cetin, O., & Cetin, H. (2021). LİKEN EKSTRAKTLARI VE SEKONDER METABOLİTLERİNİN BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 14(1), 47-56.
- Wirth, V. 1980. Flechtenflora, Ökologische Kennzeichnung und Bestimmung der Flechten Südwestdeutschlands und angrenzender Gebiete. Uni-Taschenbücher Bd. 1062. E. Ulmer, Stuttgart, 552 pp.

BÖLÜM 12

ORTASEKİ ORMANLARI (KAYSERİ) EPIFİTİK LİKENLERİ

Sıla SAZ¹, Mehmet Ünsal BARAK²

¹ Yozgat Bozok Üniversitesi, Boğazlıyan Meslek Yüksekokulu, Ormancılık Bölümü 0009-0006-6450-594X

² Dr. Öğr. Üyesi Yozgat Bozok Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü 0000-0002-2050-149X

GİRİŞ

Likenler, filogenetik açıdan farklı iki organizma grubunun mantar (fungus) ve alg ya da siyanobakteri arasındaki mutualistik bir simbiyotik birliktelikten oluşan kompleks ve özgün canlılardır. Bu birliktelik, ortak yaşamın sonucunda her iki ortakta da tek başına bulunmayan fizyolojik ve ekolojik özelliklerin ortaya çıkmasına olanak tanır. Özellikle mantar partneri, likenin yapısal bütünlüğünü ve su tutma kapasitesini sağlarken, alg veya siyanobakteri ise fotosentetik aktivite ile organizmanın karbon ve enerji gereksinimini karşılar (Armaleo vd., 2019; Smith vd., 2020).

Likenler, hem eşeyli hem de eşeysiz üreme stratejilerine sahip kompleks organizmalardır. Eşeyli üreme genellikle fungal partner üzerinden gerçekleşir ve mantarın spor oluşturmaları ile sonuçlanır; ancak bu sporlar likeni oluşturabilmek için uygun alg veya siyanobakteri partnerine yeniden bağlanmak zorundadır. Eşeysiz üreme ise çoğunlukla vejetatif parçalanma, soredya ve isidyum gibi özel yapıların oluşumu yoluyla gerçekleştirilir. Soredyalar, alg hücrelerinin mantar hifleri ile birlikte oluşturduğu mikro birimler olup rüzgâr ve su gibi çevresel etmenlerle yeni substratlara taşınarak yeni liken bireylerinin gelişmesini sağlar. İsidyumlar ise liken yüzeyinden dışa doğru uzanan korunaklı yapılar olup, koparak çevreye yayılabilir ve yeni bireyleri oluşturabilir. Bu çeşitli üreme stratejileri, likenlerin zorlu çevresel koşullara uyum sağlamasına ve geniş coğrafi alanlara yayılmasına olanak tanımaktadır (Koch vd., 2019; Boccato vd., 2025).

Bu karşılıklı fayda üzerine kurulu birliktelik, likenleri çevresel streslere karşı son derece dirençli ve adaptasyon yeteneği yüksek organizmalar hâline getirmiştir. Nitekim likenler, kutup bölgelerinden tropik kuşaklara, yüksek dağ ekosistemlerinden çöllere kadar son derece geniş bir coğrafi dağılım sergilemekte olup, bu yönleriyle karasal ekosistemlerin büyük bir kısmında önemli bir bileşen olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu geniş ekolojik tolerans, likenlerin biyolojik indikatör olarak kullanılabilmesine de zemin hazırlamaktadır (Nelsen vd., 2020; Morillas vd., 2022).

Likenler, bulundukları ekosistemlerde çok yönlü ve kritik ekolojik işlevler üstlenmektedir. Özellikle hem nemli hem de kurak ortamlarda su tutma kapasiteleri sayesinde mikrohabitat koşullarının düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Bunun yanı sıra bazı liken türleri, simbiyotik ortaklarındaki siyanobakteriler aracılığıyla atmosferik azotu bağlayarak ekosistemlerde azot döngüsünün devamlılığını sağlarlar. Fotosentetik komponentleri sayesinde karbon bağlama süreçlerine katkıda bulunmaları da ekosistem karbon döngüsü açısından önemli bir rol oynamaktadır (Çobanoğlu, 2021).

Likenler, mineral yüzeylere tutunarak kaya parçalanması (biyoweathering) süreçlerini hızlandırmakta ve zamanla ince partiküller oluşturarak toprak oluşumuna öncülük etmektedir. Özellikle bitki örtüsünün zayıf olduğu kıraç bölgelerde, toprak gelişim sürecinin ilk basamaklarını oluşturmaları bakımından ayrı bir ekolojik değer taşırlar (Kallison vd., 2021).

Ayrıca likenler, çevresel toksinlere karşı yüksek duyarlılıkları nedeniyle hava kirliliği seviyesinin belirlenmesinde biyolojik indikatör olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Hava kirlleticilerini dokularında biriktirebilmeleri ve bu birikime bağlı fizyolojik değişiklikler göstermeleri, ekosistemdeki antropojenik etkilerin izlenmesi açısından onları son derece değerli biyomonitor organizmalar hâline getirmektedir (Kousehlar & Widom, 2020).

Ekonomik ve biyoteknolojik açıdan değerlendirildiğinde likenler, tarihsel süreçten günümüze kadar geniş bir kullanım alanı sunmaları nedeniyle önemli bir doğal kaynak olarak kabul edilmektedir. Geleneksel olarak çeşitli renklerde doğal boyarmadde üretiminde kullanılan liken türleri, tekstil ve deri sanayinde yüksek renk stabilitesi ve dayanıklılık sağlamaları nedeniyle uzun süre tercih edilmiştir (Sharma & Mohammad, 2020). Günümüzde ise likenlerden izole edilen ikincil metabolitlerin, kendine özgü aromatik özellikleri ve antimikrobiyal etkileri sayesinde kozmetik ve parmeri endüstrisinde değerli bileşenler olarak kullanıldığı bildirilmektedir. Bunun yanı sıra usnik asit ve depsidonlar gibi biyolojik olarak aktif bileşenlerin antibakteriyel, antifungal, antioksidan ve antikanser özellikler göstermesi, likenleri biyoteknolojik ve farmasötik araştırmalar için dikkat çekici bir model organizma hâline getirmiştir. Dolayısıyla likenler, hem ekonomik ürün üretiminde hem de yeni terapötik ajanların geliştirilmesi potansiyeli bakımından önemli bir biyokimyasal kaynak oluştırmaktadır (Tufan-Cetin & Cetin, 2021; Ali vd., 2024).

Liken sekonder metabolitleri, farmasötik ve biyomedikal araştırmalar açısından önemli terapötik potansiyel taşıyan biyolojik bileşikler olarak değerlendirilmektedir. Özellikle usnik asit, depsid ve depsidon türevleri gibi fenolik bileşiklerin antikanser, antimikrobiyal, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri birçok çalışmada rapor edilmiştir. Bu moleküllerin kanser hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı, apoptozu indüklediği ve metastaz kapasitesini azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra oksidatif stresin azaltılmasına katkıda bulunmaları, hücresel hasarı sınırlayarak çeşitli dejeneratif hastalıklarda koruyucu nitelik kazanmalarını sağlamaktadır. Liken metabolitlerinin toksisite düzeylerinin nispeten düşük olması ve farklı biyolojik hedeflere özgün etki mekanizmalarına sahip olmaları, onları antikanser ilaç adaylarının geliştirilmesi için umut vadeden doğal bileşikler hâline getirmektedir. Bu durum, likenleri yalnızca ekolojik açıdan değil, biyoteknolojik ve klinik araştırmalar açısından da değerli bir doğal kaynak konumuna taşımaktadır (Stanojković, 2019).

GENEL BİLGİLER

Likenler, morfolojik ve fizyolojik açıdan özgün özelliklere sahip olan, mantar (fungus) ile fotosentetik bir organizma (alg veya siyanobakteri) arasındaki simbiyotik birliktelikten oluşan kompleks organizmalardır. Bu mutualistik ilişki, iki farklı organizma grubunun metabolik yeteneklerini bir araya getirerek likenlere tek başlarına gerekleştirmeyecekleri adaptasyon stratejileri kazandırır. Mantar partner su tutma, koruyucu yapı oluştırma ve mineral yüzeylere tutunma işlevlerini üstlenirken; fotosentetik bileşen organik karbon sentezi ile besin ihtiyacını karşılar. Bu tamamlayıcı yaşam stratejisi sayesinde likenler, Dünya zerindeki en geniş ekolojik toleransa sahip canlılardan biridir (Lin vd.,2025; Belosokhov & Spribille, 2025).

Kutupların buzullarından tropikal bölgelere, yüksek dağlık alanlardan kurak çöllere kadar oldukça farklı habitatlarda yayılış göstermeleri, onların çevresel stres faktörlerine karşı dirençli olduklarının bir göstergesidir. Özellikle su yetersizliği, yoğun güneş radyasyonu ve düşük besin düzeylerinin hâkim olduğu ortamlarda hayatta kalabilmeleri, likenlerin gelişmiş fizyolojik adaptasyonlara sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ekosistem işlevleri açısından incelendiğinde likenler; nem düzenleme, atmosferik azotun biyojeokimyasal döngüye kazandırılması, karbon bağlama, kayaların biyolojik ayrıştırılması ve kıraç bölgelerde toprak oluşumunun başlatılması gibi kritik görevler üstlenirler (Keller vd., 2025).

Ayrıca atmosferik kirleticilere karşı duyarlılıkları, likenlerin hava kalitesi izlemelerinde biyolojik indikatör olarak kullanılmalarını sağlamıştır. Kükürt dioksit, ağır metaller ve diğer toksik gazların varlığı liken biyokütlesinde birikebilir ve bu durum çevresel kirlenmenin

derecesini yansıtır. Kimyasal açıdan ele alındığında likenler; usnik asit, depsid ve depsidonlar gibi pek çok sekonder metaboliti sentezlerler. Bu bileşikler antimikrobiyal, antioksidan ve antikanser özellikleri nedeniyle farmasötik ve biyoteknolojik araştırmalarda büyük bir önem taşır. Tüm bu özellikler bir araya geldiğinde likenler, hem ekosistem dinamiklerinin sürdürülmesinde hem de doğal ürün bazlı endüstriyel ve biyomedikal uygulamalarda önemli bir potansiyel sunan biyolojik kaynakların başında gelmektedir (Maslać Mikulec vd., 2025).

Likenlerin endüstriyel potansiyeli, sahip oldukları biyokimyasal bileşik çeşitliliği ve çevresel dayanıklılıkları sayesinde oldukça geniş bir uygulama alanı sunmaktadır. Özellikle sekonder metabolitlerin antimikrobiyal, antioksidan ve aromatik özellikleri, kozmetik ve parfümeri sektöründe doğal sabitleyici ve koku bileşeni olarak kullanılmalarını mümkün kılmaktadır. Tekstil ve deri işleme sanayinde liken kökenli boyarmaddelerin renk stabilitesi, toksik olmayan yapısı ve uzun süre dayanıklılık göstermesi, sentetik boyalara çevre dostu bir alternatif oluşturmaktadır. Son yıllarda biyoteknoloji alanında yapılan çalışmalar, liken metabolitlerinin gıda sanayinde antimikrobiyal kaplama materyali olarak kullanılabileceğini, böylece gıdaların raf ömrünün artırılabilirliğini göstermiştir. Ayrıca biyolojik olarak bozunabilir pestisit ve doğal koruyucu maddelerin geliştirilmesinde liken bileşiklerinin potansiyeli araştırılmaktadır. Bu geniş uygulama yelpazesi, likenlerin endüstriyel açıdan yalnızca geleneksel kullanım alanları ile sınırlı kalmayıp, modern biyoteknolojik tasarımlara da uygun hammadde kaynağı oluşturduğunu göstermektedir (Elkhateeb & Daba, 2019; Elkhateeb vd., 2021; Prado vd., 2025).

Araştırma Alanı

Kadınpınarı Tabiat Parkı, Yozgat'ın Akdağmadeni ilçesinde, 11 Temmuz 2011 tarihinde tabiat parkı olarak ilan edilmiştir. Park, Yozgat'a 102 km mesafede, deniz seviyesinden 1352 metre yükseklikte yer almaktadır. 9 hektarlık bir alanı kapsayan park, meşe ve sarıçam ormanlarıyla çevrilidir. İç Anadolu'nun tipik karasal iklimine sahip olan bölge, bozayı, vaşak ve kızıl geyik gibi nadir görülen orman türlerine ev sahipliği yapmaktadır. Akdağmadeni Ormanları, İç Anadolu'daki tek blok ormanlar olması nedeniyle faunistik çeşitlilik açısından önem taşır. Kadınpınarı Tabiat Parkı, doğal güzellikleri ve koruma altındaki ekosistemleriyle hem rekreasyonel hem de biyolojik öneme sahip bir bölgedir (Tarım Orman, 2024).

Araştırma İklimi

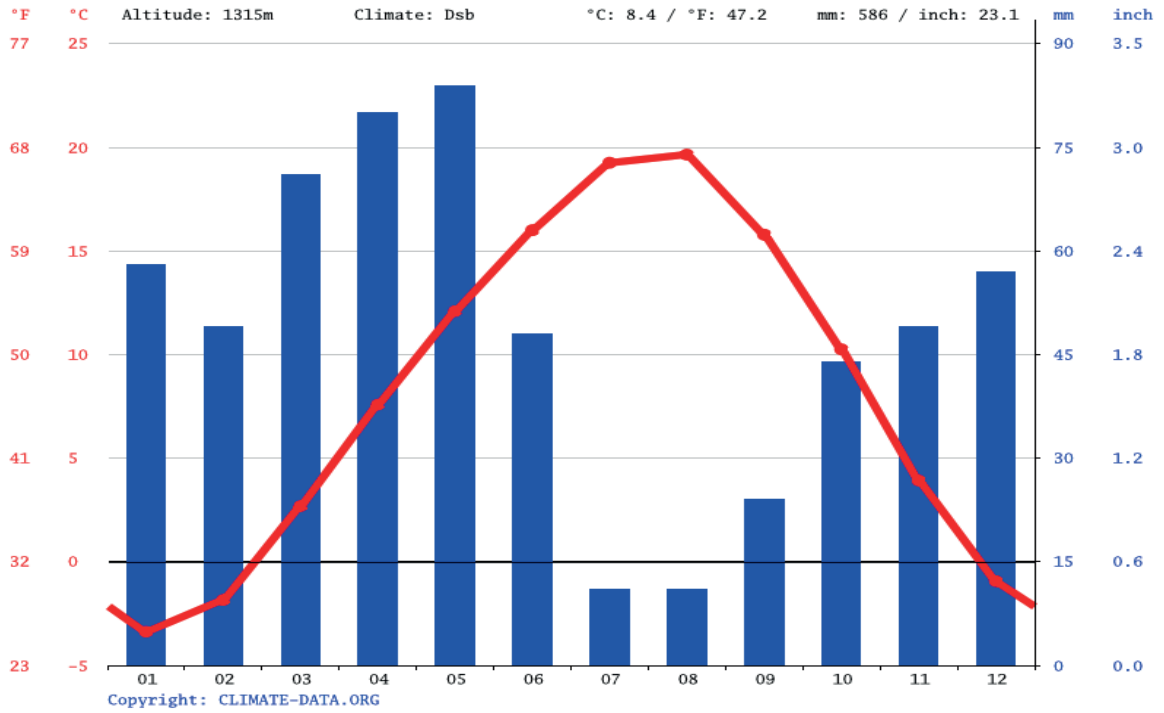
Akdağmadeni ilçesinin iklimi genel olarak soğuk ve ılıman özellikler göstermektedir. Bölgede kış mevsimindeki yağış miktarı, yaz mevsimine kıyasla daha yüksektir. Köppen-Geiger iklim sınıflandırmasına göre Akdağmadeni Dsb tipinde iklime sahiptir. İlçede yıllık ortalama sıcaklık 8,4 °C olup, yıllık ortalama yağış miktarı yaklaşık 586 mm'dir (Şekil 1).

Coğrafi konumu itibarıyla Kuzey Yarımküre'de yer alan Akdağmadeni'nde yaz mevsimi Haziran ayının sonuna doğru başlamakta ve Eylül ayında en yüksek sıcaklıklara ulaşmaktadır. Yaz dönemini Haziran, Temmuz, Ağustos ve Eylül ayları belirlemektedir.

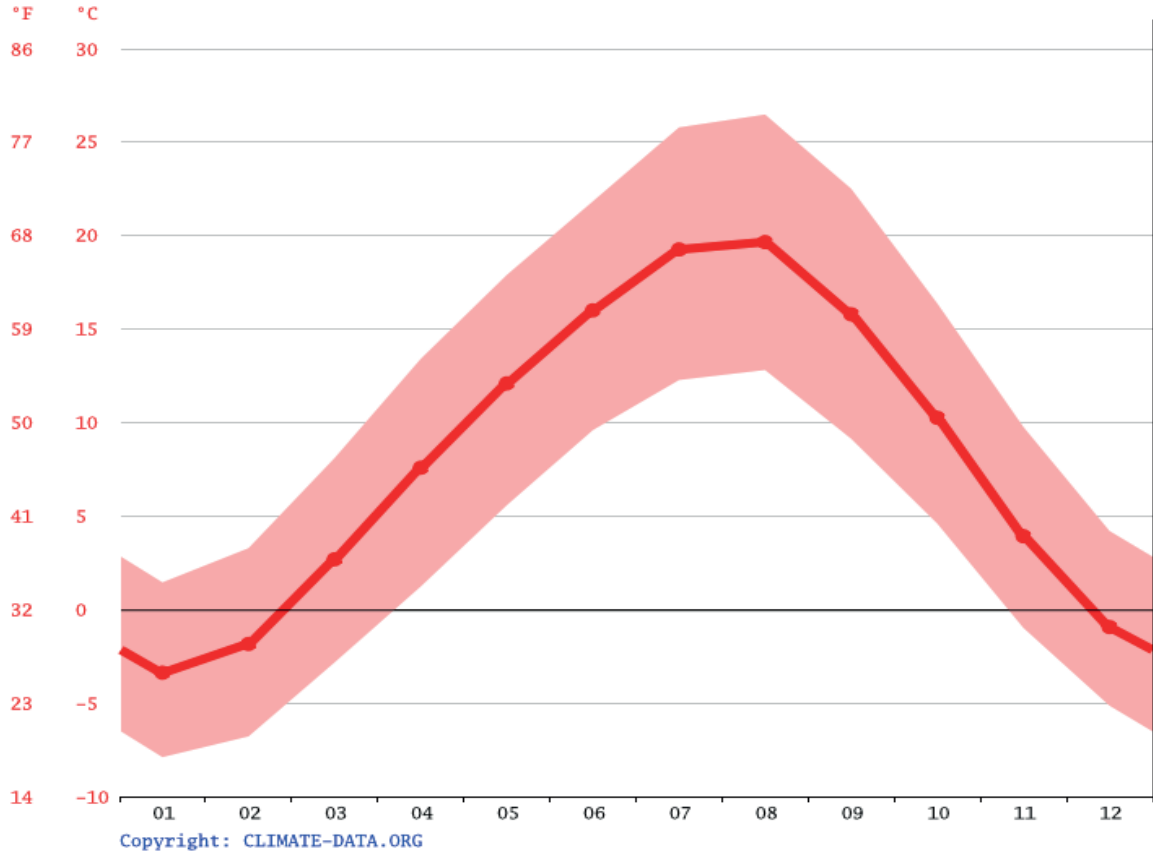
Akdağmadeni'nde yağış rejimi belirgin bir mevsimsellik göstermektedir. Yılın en kuru ayı Temmuz olup, bu dönemde ortalama yağış miktarı yaklaşık 11 mm'ye düşmektedir. Buna karşılık en yüksek yağış miktarı Mayıs ayında gözlenmekte ve bu ayda ortalama yağış 84 mm seviyelerine ulaşmaktadır. Bu durum, Akdağmadeni'nin yarı karasal iklim özellikleri taşıdığını ve yağışların özellikle ilkbahar aylarında yoğunlaştığını ortaya koymaktadır.

En kuru ay olan Temmuz ile en yağışlı ay olan Mayıs arasındaki yağış farkı 73 mm düzeyindedir. Sıcaklık açısından değerlendirildiğinde ise yıl içerisinde ortalama sıcaklıklarda yaklaşık 23,0 °C’lık belirgin bir dalgalanma görülmektedir (Şekil 2).

Bağıl nem değerleri incelendiğinde en yüksek nem oranı Ocak ayında %76,14 olarak kaydedilirken, en düşük bağıl nem değeri Eylül ayında %51,09 olarak gözlemlenmektedir. Yağışlı gün sayısı bakımından da aylar arasında önemli farklılıklar bulunmakta; Mayıs ayında yağışlı gün sayısı ortalama 14,37 ile en yüksek seviyeye ulaşırken, Ağustos ayında bu değer 2,47 gün ile yılın en düşük seviyesini oluşturmaktadır (Tablo 1).



Şekil 1. Yozgat Akdağmadeni ilçesine ait iklim grafiği (<https://en.climate-data.org>)



Şekil 2. Yozgat Şefaati ilçesine ait sıcaklık grafiği (<https://en.climate-data.org>)

Tablo 1. Yozgat Akdağmadeni ilçesine ait iklim tablosu (<https://en.climate-data.org>)

	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık
Ortalama Sıcaklık °C	3.4	-1.8	2.7	7.6	12.1	16	19.3	19.7	15.8	10.3	3.9	-0.9
Minimum Sıcaklık °C	-7.9	-6.8	-2.8	1.2	5.6	9.6	12.3	12.8	9.1	4.6	-1	-5.1
Maksimum Sıcaklık °C	1.4	3.3	8.1	13.4	17.9	21.8	25.8	26.5	22.5	16.4	9.8	4.2
Yağış / Yağış mm	58	49	71	80	84	48	11	11	24	44	49	57
Nem (%)	76%	73%	67%	64%	62%	59%	52%	51%	51%	61%	67%	73%
Yağmurlu Günler (gün)	7	7	10	10	11	7	2	2	3	5	6	7
Ortalama Güneşli Saatler (saat)	5.8	6.5	7.5	9.1	10.2	10.7	10.7	10.2	9.5	7.6	6.8	6.0

YÖNTEM

Örneklerin Toplanması

Bu çalışma kapsamında, Akdağmadeni ilçesi Kadıpınarı Tabiat Parkı'nda 28.07.2024–14.09.2024 tarihleri arasında altı farklı lokaliteden liken örnekleri toplanmıştır. Çalışma alanında kaya yüzeyleri ve çeşitli ağaç türleri üzerinde gelişim gösteren likenler, morfolojik özelliklerin zarar görmemesine özen gösterilerek dikkatli şekilde alınmıştır. Kayalık substrat üzerinde bulunan türler, tallusun bütünlüğünü koruyabilmek amacıyla substratıyla birlikte toplanmış; ağaç kabuklarında bulunan türler ise ağaca zarar vermeden kabuktan küçük parçalar alınarak örneklenmiştir. Özellikle kabuksu talluslu türlerde, karakteristik yapının bozulmaması için tallusun hem merkezi hem de kenar bölgelerinin bütünlüğünün korunmasına özen gösterilmiştir. Örnek alınmadan önce doğal habitatlarında fotoğraflanan türler, sonrasında çekiç, keski ve bıçak kullanılarak dikkatli şekilde toplanmıştır.

Saha çalışmaları sırasında el lupundan yararlanılarak küçük talluslu türlerin makroskobik düzeyde ilk değerlendirmeleri yapılmış ve likenikol mantar varlığına ilişkin gözlemler gerçekleştirilmiştir. Toplanan örnekler sahada kaba kirlerinden temizlenmiş, nemlenme ve küflenmenin önüne geçmek amacıyla yumuşak havlu kâğıt ile sarılmıştır. Daha sonra pelür kâğıt torbalara yerleştirilen örneklerle, lokalite bilgileri, substrat tipi, istasyon yüksekliği ve çevresel özellikler titizlikle not edilmiştir.

Laboratuvara getirilen örnekler oda sıcaklığında kurutulmuş ve tanımlama çalışmalarına hazır hale getirilmiştir. Morfolojik incelemeler ile gerekli mikroskobik ölçümler tamamlandıktan sonra örnekler özel liken zarflarına yerleştirilmiş ve uygun şekilde etiketlenmiştir. Son aşamada tüm liken örnekleri, araştırmanın kurumsal arşivinin bir parçası olarak Yozgat Bozok Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Liken Herbaryumu'nda kalıcı şekilde muhafaza altına alınmıştır.

Örneklerin İncelenmesi ve Teşhisi

Toplanan liken örneklerinin teşhisinde; *Flechtenflora* (Wirth, 1980), *The Lichen Flora of Great Britain and Ireland* (Purvis et al., 1992) ve *Lichen Flora of the Greater Sonoran Desert Region* (Nash, 2002) gibi temel flora kaynaklarının yanı sıra çeşitli makalelerde yer alan taksonomik teşhis anahtarlarından yararlanılmıştır.

Morfo-anatomik incelemeler kapsamında, örneklerin makroskobik özellikleri stereomikroskop kullanılarak değerlendirilmiş; ardından anatomik incelemeler için talluslardan stereomikroskop altında kesit alınarak ışık mikroskobu aracılığıyla detaylı analizler gerçekleştirilmiştir. Tür ve tür altı takson seviyelerinde önem taşıyan askus ve spor morfolojisi, spor boyutları, himenyum yüksekliği ve parafiz genişliği gibi karakterler oküler mikrometre yardımıyla ölçülmüştür.

Bazı taksonların ayırt edilmesinde morfolojik özelliklerin yanı sıra kimyasal testlerden de yararlanılmıştır. Bu kapsamda kullanılan başlıca kimyasal reaktifler ve sembolleri aşağıda sunulmuştur:

- **K** : Potasyum hidroksit
- **C** : Kalsiyum hipoklorit
- **KC** : Önce K, ardından kısa bir süre sonra C uygulaması
- **CK** : KC testinin ters uygulama sırası
- **Pd** : Parafenilendiamin
- **I** : İyot çözeltisi

Reaktifler ilgili tallus bölgelerine uygulanarak renk değişimleri gözlenmiş; reaksiyon pozitif olduğunda “(+)” işareti ve meydana gelen renk belirtilmiş, reaksiyon gelişmeyen durumlar “(-)” işareti ile kaydedilmiştir. Bu kimyasal testler, morfolojik ve anatomik karakterlerle birlikte değerlendirilerek güvenilir tür tanımlamasının yapılmasına olanak sağlamış ve sistematik çözümlemelerde ayırt edici özelliklerin belirlenmesine önemli katkı sunmuştur.

BULGULAR

Bu alışma, Akdağmadeni ilçesinde yer alan Kadıpınarı Tabiat Parkı'nda belirlenen altı farklı lokalitede yürütölmüştür. Arazi çalışmalarının tamamlanmasının ardından yapılan teşhisler sonucunda toplam 46 liken türü tespit edilmiştir. Yozgat ili şefaati ilçesinden toplanan örneklere ilişkin lokalite bilgileri ise Tablo 2'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 2. Örneklerin toplandığı lokalite bilgisi

<i>No</i>	Koordinatlar	Yükseklik (m)
1	39° 38' 25" K 35° 53' 01" D	1515
2	39° 38' 13" K 35° 52' 47" D	1570
3	39° 38' 27" K 35° 52' 33" D	1505
4	39° 38' 19" K 35° 52' 15" D	1575
5	39° 38' 33" K 35° 51' 49" D	1470
6	39° 37' 56" K 35° 52' 04" D	1570

Çalışma alanı olan Akdağmadeni ilçesi Kadıpınarı Tabiat Parkı'nda toplam 46 liken taksonu tespit edilmiştir. Bu türlerin listesi ile birlikte üzerinde bulundukları substratları ve lokalite numaraları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Tespit edilen türlerin isimleri, lokalite numaraları ve substratları

	Türler	Lokalite numarası	Substrat
1	<i>Acarospora cervina</i> A. Massal.	5	<i>Pinus sylvestris</i>
2	<i>Acarospora fuscata</i> (Schröd.) Arnold	3, 5	Silisli kaya
3	<i>Alectoria sarmentosa</i> (Ach.) Ach.	2	<i>Pinus sylvestris</i>
4	<i>Anaptychia ciliaris</i> (L.) Flot.	1, 3, 4	<i>Pinus sylvestris</i>
5	<i>Aspicilia cinerea</i> (L.) Körb.	6	Silisli kaya
6	<i>Bryoria capillaris</i> (Ach.) Brodo & D. Hawksw.	4	<i>Pinus sylvestris</i>
7	<i>Buellia aethalea</i> (Ach.) Th. Fr.	3	Silisli kaya
8	<i>Buellia badia</i> (Fr.) A. Massal.	5	Silisli kaya
9	<i>Caloplaca cerina</i> (Hedw.) Th. Fr.	1, 4	<i>Pinus sylvestris</i>
10	<i>Candelariella aurella</i> (Hoffm.) Zahlbr.	2	<i>Pinus sylvestris</i>
11	<i>Candelariella vitellina</i> (Hoffm.) Müll. Arg.	6	<i>Pinus sylvestris</i>
12	<i>Circinaria caesiocinerea</i> (Nyl. ex Malbr.) A. Nordin, Savić & Tibell	5	Silisli kaya
13	<i>Cladonia fimbriata</i> (L.) Fr.	2, 3	Yosun
14	<i>Cladonia pyxidata</i> (L.) Hoffm.	4	Yosun
15	<i>Diploschistes scruposus</i>	5	Silisli kaya
16	<i>Evernia divaricata</i> (L.) Ach.	1	<i>Pinus sylvestris</i>
17	<i>Evernia prunastri</i> (L.) Ach.	3	<i>Pinus sylvestris</i>
18	<i>Hypogymnia physodes</i> (L.) Nyl.	5	<i>Pinus sylvestris</i>
19	<i>Hypogymnia tubulosa</i> (Schaer.) Hav.	6	<i>Pinus sylvestris</i>
20	<i>Lecanora albella</i> (Pers.) Ach.	3	Silisli kaya
21	<i>Lecanora argentata</i> (Ach.) Malme	1, 6	<i>Pinus sylvestris</i>
22	<i>Lecanora chlarotera</i> Nyl.	3, 4	<i>Pinus sylvestris</i>
23	<i>Lecanora horiza</i> (Ach.) Nyl.	2	Silisli kaya

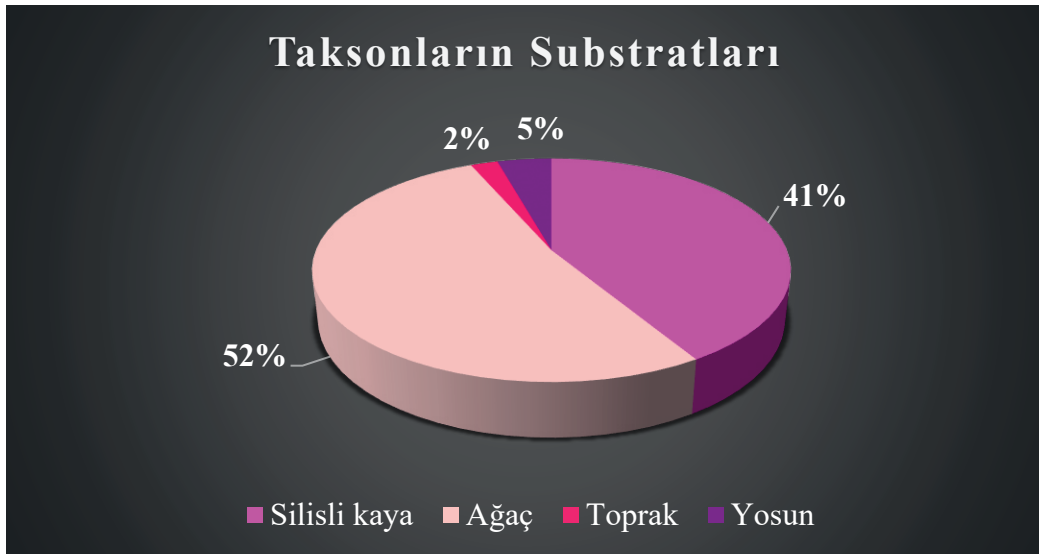
24	<i>Lecanora polytropa</i> (Hoffm.) Rabenh.	2	<i>Pinus sylvestris</i>
25	<i>Lecidea fuscoatra</i> (L.) Ach.	4	Silisli kaya
26	<i>Lecidella elaeochroma</i> (Ach.) M. Choisy	1, 3, 5, 6	<i>Pinus sylvestris</i>
27	<i>Melanohalea exasperata</i> (De Not.) O. Blanco, A. Crespo, Divakar, Essl., D. Hawksw. & Lumbsch	3	<i>Pinus sylvestris</i>
28	<i>Peltigera rufescens</i> (Weiss) Humb.	4	Toprak
29	<i>Physcia adscendens</i> H. Olivier	2, 5	<i>Pinus sylvestris</i>
30	<i>Physcia aipolia</i> (Ehrh. ex Humb.) F��rnr.	6	Silisli kaya
31	<i>Placocarpus schaereri</i> (Fr.) Breuss	5	Silisli kaya
32	<i>Protoparmeliopsis muralis</i> (Schreb.) M. Choisy	3, 5	Silisli kaya
33	<i>Ramalina farinacea</i> (L.) Ach.	6	<i>Pinus sylvestris</i>
34	<i>Ramalina fastigiata</i> (Pers.) Ach.	3	<i>Quercus</i> sp.
35	<i>Ramalina fraxinea</i> (L.) Ach.	3, 6	<i>Pinus sylvestris</i>
36	<i>Rinodina confragosa</i> (Ach.) K��rb.	4	Silisli kaya
37	<i>Umbilicaria crustulosa</i> (Ach.) Lamy	6	Silisli kaya
38	<i>Usnea filipendula</i> Stirt.	3	<i>Quercus</i> sp.
39	<i>Usnea hirta</i> (L.) F.H. Wigg.	1	<i>Pinus sylvestris</i>
40	<i>Dolichousnea longissima</i> (Ach.) Articus	3	<i>Pinus sylvestris</i>
41	<i>Verrucaria muralis</i> Ach.	5, 6	Silisli kaya
42	<i>Verrucaria nigrescens</i> Pers.	2	Silisli kaya
43	<i>Xanthoparmelia conspersa</i> (Ehrh. ex Ach.) Hale	3	Silisli kaya
44	<i>Xanthoparmelia delisei</i> (Duby) O. Blanco, A. Crespo, Elix, D. Hawksw. & Lumbsch	3, 5	Silisli kaya
45	<i>Xanthoria elegans</i> (Link) Th. Fr.	4	Silisli kaya
46	<i>Xanthoria parietina</i> (L.) Th. Fr.	1, 4, 6	<i>Pinus sylvestris</i>

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma kapsamında Yozgat ili Akdağmadeni ilçesinde bulunan Kadıpınarı Tabiat Parkı'ndan toplanan liken örnekleri değerlendirilmiş ve toplam 46 liken taksonu belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, çalışma alanının liken çeşitliliği açısından zengin bir habitat olduğunu ortaya koymakta ve bu açıdan ülkemizin, özellikle de Yozgat ilinin liken biyoçeşitliliğine önemli katkı sağlamaktadır.

Belirlenen 46 taksonun habitat tercihleri incelendiğinde; 19 taksonun kaya substratı üzerinde, 24 taksonun ağaç kabukları üzerinde, 1 taksonun toprak üzerinde ve 2 taksonun yosun üzerinde gelişim gösterdiği tespit edilmiştir. Yüzdesel dağılımlar değerlendirildiğinde taksonların %41'inin silisli kaya yüzeylerinde bulunduğu görülmekte ve bu grup en yüksek oranı oluşturmaktadır. Ağaç kabuklarında gelişen taksonlar %52 ile ikinci büyük grubu oluşturmaktadır. Buna karşın taksonların %2'si toprak üzerinde, %5'i ise yosun üzerinde gelişim göstermekte olup bu gruplar daha düşük oranlarda temsil edilmektedir (Şekil 3).

Bu sonuçlar, çalışma alanının heterojen substrat yapısına sahip olduğunu ve farklı mikrohabitat özellikleri nedeniyle çok çeşitli liken topluluklarına ev sahipliği yaptığını göstermektedir. Ayrıca substrat tercihindeki bu çeşitlilik, bölgedeki mikroklimatik koşulların liken dağılımı üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Elde edilen bulgular, gelecekte yapılacak floristik, ekolojik ve sistematik çalışmalara temel oluşturabilecek niteliktedir.



Şekil 3. Taksonların tercih ettiği substrat tipleri ve yüzde dağılımları

Ülkemizin biyolojik çeşitliliğinin tam anlamıyla ortaya konulabilmesi açısından flora çalışmaları ile revizyon nitelikli araştırmalar büyük önem taşımaktadır. Bu çalışma kapsamında 46 takson raporlanmış olması, hem bölgesel hem de ulusal liken biyotasına önemli bir katkı sağlamaktadır. Elde edilen bulgular, liken florasının hâlen tam olarak ortaya çıkarılmadığını ve yeni taksonların kayıt altına alınabilmesi için benzer floristik çalışmaların artırılması gerektiğini göstermektedir. Bu tür bilimsel çalışmaların devamlılığı, ülkemizin liken biyotasına ilişkin bilgilerin genişletilmesi ve ekolojik verilerin doğruluğunun güçlendirilmesi açısından son derece önemlidir.

Teşekkür

Bu alışmaya 2209/A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında (Proje No: 1919B012308688) maddi destek sağlayan TÜBİTAK’a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Ali, F., Alom, S., Gohain, A., Ali, S. R., Guha, N., & Kumari, S. (2024). Commercial and Traditional Uses of Lichen. *Chemistry, Biology and Pharmacology of Lichen*, 125-136. <https://doi.org/10.1002/9781394190706.ch10>
- Armaleo, D., Müller, O., Lutzoni, F., Andrésson, Ó. S., Blanc, G., Bode, H. B., ... & Xavier, B. B. (2019). The lichen symbiosis re-viewed through the genomes of *Cladonia grayi* and its algal partner *Asterochloris glomerata*. *BMC genomics*, 20(1), 605. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5629-x>
- Belosokhov, A., & Spribille, T. (2025). Making Fungal-Photobiont symbioses in the lab: Past, Present, and future of the elusive in vitro lichen. *Annual Review of Microbiology*, 79, 713-730. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-051524-031834>
- Bocato, E., Porrelli, D., Ametrano, C. G., Carniel, F. C., & Tretiach, M. (2025). Zoospore diversity and sexual reproduction in the lichen-forming genus *Trebouxia*: From neglected evidence to new facts. *Plant Biology*. <https://doi.org/10.1111/plb.70042>
- Çobanoğlu, G. (2021). Geçmişten bugüne İstanbul liken çalışmaları üzerine bir derleme. *Bağbahçe Bilim Dergisi*, 8(1), 259-266.
- Elkhateeb, W. A., & Daba, G. M. (2019). Lichens, an alternative drugs for modern diseases. *Int. J. Res. Pharm. Biosci*, 6(10), 5-9.
- Elkhateeb, W. A., Daba, G. M., Sheir, D., Nguyen, T. D., Hapuarachchi, K. K., & Thomas, P. W. (2021). Mysterious world of lichens: Highlights on their history, applications, and pharmaceutical potentials. *The Natural Products Journal*, 11(3), 275-287. <https://doi.org/10.2174/2210315510666200128123237>
- Kallison, E. R. (2021). A review of the contributions by lichen to building soil. *IdeaFest: Interdisciplinary Journal of Creative Works and Research from Cal Poly Humboldt*, 5(1), 1.
- Keller, V., Calchera, A., Otte, J., & Schmitt, I. (2025). Genomic features of lichen-associated black fungi. *IUBMB life*, 77(1), e2934. <https://doi.org/10.1002/iub.2934>
- Koch, N. M., Matos, P., Branquinho, C., Pinho, P., Lucheta, F., de Azevedo Martins, S. M., & Vargas, V. M. F. (2019). Selecting lichen functional traits as ecological indicators of the effects of urban environment. *Science of the Total Environment*, 654, 705-713. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.107>
- Kousehlar, M., & Widom, E. (2020). Identifying the sources of air pollution in an urban-industrial setting by lichen biomonitoring-A multi-tracer approach. *Applied Geochemistry*, 121, 104695. <https://doi.org/10.1016/j.apgeochem.2020.104695>
- Lin, Y. Y., Ho, H. C., & Chou, J. Y. (2025). Effects of lichen symbiotic bacteria-derived indole-3-acetic acid on the stress responses of an algal-fungal symbiont. *Brazilian Journal of Microbiology*, 56, 1567-1584. <https://doi.org/10.1007/s42770-025-01693-y>
- Maslać Mikulec, M., Likić, S., AntoniĆ, O., & Tkalec, M. (2025). Any Way the Wind Blows Does Really Matter in Lichen Response to Air Pollution from an Oil Refinery. *Toxics*, 13(3), 160. <https://doi.org/10.3390/toxics13030160>

- Morillas, L., Roales, J., Cruz, C., & Munzi, S. (2022). Lichen as multipartner symbiotic relationships. *Encyclopedia*, 2(3), 1421-1431. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia2030096>
- Nash, T. H. 2002. Lichen flora of the greater Sonoran desert region. Lichens Unlimited, Arizona State University, 532 pp.
- Nelsen, M. P., Lücking, R., Boyce, C. K., Lumbsch, H. T., & Ree, R. H. (2020). The macroevolutionary dynamics of symbiotic and phenotypic diversification in lichens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(35), 21495-21503. <https://doi.org/10.1073/pnas.2001913117>
- Prado, T., Degraeve, W. M. S., & Duarte, G. F. (2025). Lichens and Health-Trends and Perspectives for the Study of Biodiversity in the Antarctic Ecosystem. *Journal of Fungi*, 11(3), 198. <https://doi.org/10.3390/jof11030198>
- Purvis, O.W., Coppins, B. J., Hawksworth, D. L., James, P. W., Moore, D. M. 1992. The lichen flora of Great Britain and Ireland. London: Natural History Museum, 710 pp.
- Sharma, M., & Mohammad, A. (2020). Lichens and lichenology: Historical and economic prospects. *Lichen-Derived Products: Extraction and Applications*, 101-118. <https://doi.org/10.1002/9781119593249.ch4>
- Smith, H. B., Dal Grande, F., Muggia, L., Keuler, R., Divakar, P. K., Grewe, F., ... & Leavitt, S. D. (2020). Metagenomic data reveal diverse fungal and algal communities associated with the lichen symbiosis. *Symbiosis*, 82(1), 133-147. <https://doi.org/10.1007/s13199-020-00699-4>
- Stanojković, T. (2019). Investigations of lichen secondary metabolites with potential anticancer activity. In *Lichen secondary metabolites: bioactive properties and pharmaceutical potential* (pp. 155-174). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16814-8_5
- T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı. (t.y.). Yozgat Kadişınarı Tabiat Parkı. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı 9. Bölge Müdürlüğü.
- Tufan-Cetin, O., & Cetin, H. (2021). LİKEN EKSTRAKTLARI VE SEKONDER METABOLİTLERİNİN BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 14(1), 47-56.
- Wirth, V. 1980. Flechtenflora, Ökologische Kennzeichnung und Bestimmung der Flechten Südwestdeutschlands und angrenzender Gebiete. Uni-Taschenbücher Bd. 1062. E. Ulmer, Stuttgart, 552 pp.