

BİYOLOJİ



ALANINDA ARAŞTIRMALAR
VE DEĞERLENDİRMELER

EKİM 2026

EDİTÖR

Prof. Dr. Dilek PANDIR

Doç. Dr. Aslı GİRAY

gece
kitaplığı

İmtiyaz Sahibi / Yaşar Hız
Yayına Hazırlayan / Gece Kitaplığı

Birinci Basım / Ekim 2026 - Ankara
ISBN / 978-625-321-292-6

© copyright

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

Gece Kitaplığı

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

Baskı & Cilt

Bizim Büro
Sertifika No: 42488

BİYOLOJİ
ALANINDA ARAŞTIRMALAR VE
DEĞERLENDİRMELER

EKİM 2026

EDİTÖR

Prof. Dr. Dilek PANDIR

Doç. Dr. Aslı GİRAY

gece
kitaplığı

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

KADMIYUM KİRLİLİĞİNİN EKOSİSTEM, GIDA ZİNCİRİ VE SAĞLIK ÜZERİNDEKİ YIKICI ETKİLERİ

Hüseyin BULUT 7

BÖLÜM 2

ASTAKSANTİNİN FARKLI KANSER TÜRLERİNDEKİ POTANSİYEL ANTİKANSER ETKİLERİ VE MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Seda BEYAZ YILDIRIM, Emine ÖZPOLAT 22

BÖLÜM 3

PESTİSİT KALINTILARI VE HALK SAĞLIĞI: ENDOKRİN BOZUCULAR, KANSEROJENİTE VE TARIMSAL ÜRETİMDEN İNSAN MARUZİYETİNE UZANAN KORUYUCULAR

Hüseyin BULUT 38

BÖLÜM 4

ALLIUM CEPA'DA BENZOİK ASİT TOKSİSİTESİNE KARŞI *ROSMARINUS OFFICINALIS* L. UÇUCU YAĞININ KORUYUCU ROLÜNÜN BELİRLENMESİ

Beyza TAŞPINAR, Dilek PANDIR 56

BÖLÜM 5

ÇEVRESEL TOKSİKOLOJİDE BÖCEK MODEL SİSTEMLERİNİN KULLANIMI

Gökçe ÜSTÜNDAĞ 67

BÖLÜM 5

TIBBİ VE AROMATİK BİTKİLERDE YEŞİL EKSTRAKSİYON TEKNOLOJİSİ

Mansur Seymen SEĞMENÖĞLU 83

BÖLÜM 1

KADMIYUM KİRLİLİĞİNİN EKOSİSTEM, GIDA ZİNCİRİ VE SAĞLIK ÜZERİNDEKİ YIKICI ETKİLERİ

Hüseyin BULUT¹

¹ Doç. Dr. ORCID ID: 0000-0003-3424-7012 Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

1. Giriş: Sessiz ve Görünmez Tehdit

Sanayi devriminden bu yana, teknolojik ilerlemelerin gölgesinde, doğaya salınan ağır metaller, ekosistemlerin hassas dengesini giderek bozmaktadır. Bu metaller arasında kadmiyum (Cd), özellikle sinsiliği ile öne çıkar. Yerkabuğunda nadir bulunmasına rağmen, antropojenik faaliyetler—başta fosfatlı gübrelerin yoğun kullanımı, madencilik, metalürji işlemleri ve kömür yakımı—bu toksik elementin çevredeki konsantrasyonunu tehlikeli boyutlara taşımıştır (Ahmad vd., 2026; Arif vd., 2025). Kadmiyum, biyolojik sistemlerde herhangi bir bilinen fonksiyona sahip olmayıp, vücutta biriktiğinde geri dönüşü olmayan hasarlara yol açmasıyla tanımlanır. Dünya genelinde, özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve yoğun sanayileşen bölgelerde, kadmiyumun toprak ve su kaynaklarındaki varlığı, hem tarımsal üretkenliği hem de gıda güvenliğini tehdit eden kritik bir çevre sorunu haline gelmiştir (Adnan vd., 2024; Mondol vd., 2026). Bu bölümde, kadmiyumun çevresel kaynakları, besin zincirindeki biyomagnifikasyonu, insan sağlığı üzerindeki çok yönlü patolojik etkileri ve bu tehdide karşı geliştirilen biyoteknolojik ve agronomik stratejiler, güncel bilimsel veriler ışığında derinlemesine analiz edilecektir. Amaç, bu "sessiz salgın" konusunda farkındalığı artırmak ve sürdürülebilir çözüm önerilerini bilimsel bir zemine oturtmaktır.

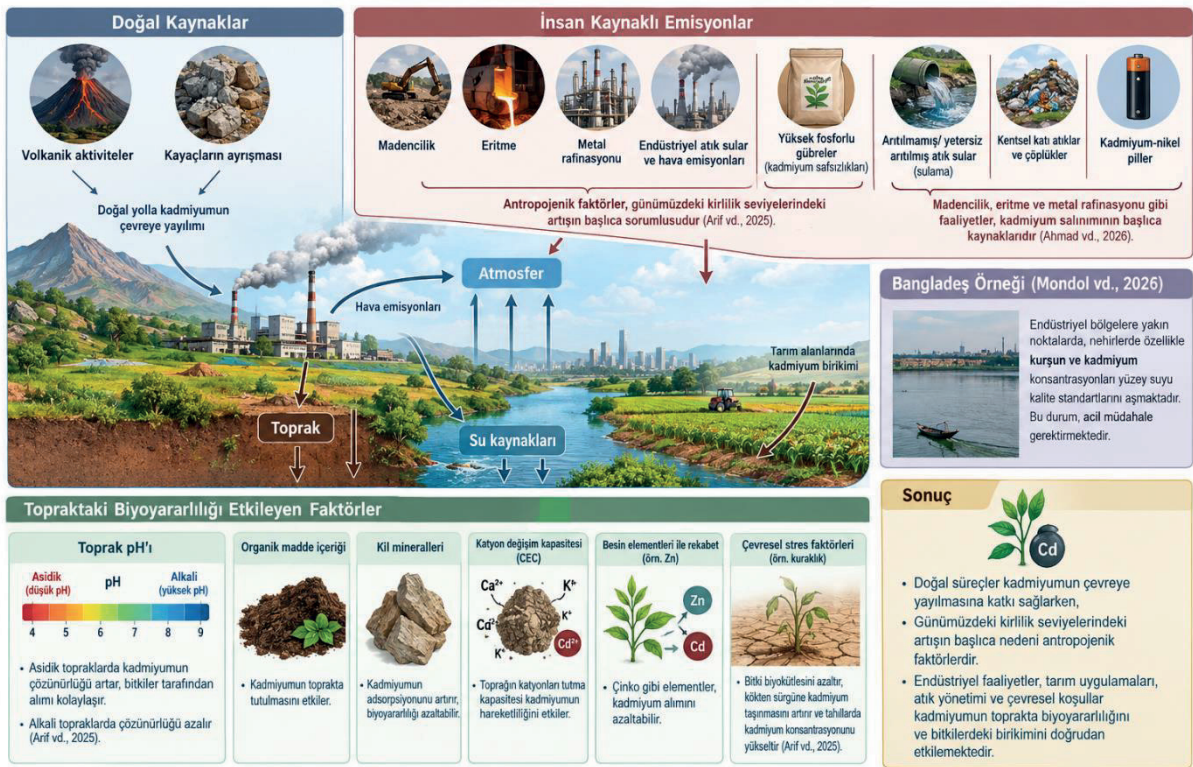
2. Kadmiyumun Çevresel Kaynakları ve Biyoyararlılığı

Kadmiyumun çevreye yayılımı, doğal süreçler (volkanik aktiviteler ve kayaçların ayrışması) ile insan kaynaklı emisyonların bir kombinasyonudur. Ancak, günümüzdeki kirlilik seviyelerindeki artışın başlıca sorumlusu antropojenik faktörlerdir (Arif vd., 2025). Endüstriyel tesislerden çıkan atık sular ve hava emisyonları, kadmiyumun atmosfere, su kaynaklarına ve toprağa karışmasına neden olur. Ahmad ve arkadaşlarının (2026) belirttiği gibi, madencilik, eritme ve metal rafinasyonu gibi endüstriyel faaliyetler, çevreye kadmiyum salınımının başlıca kaynakları arasındadır. Özellikle çinko, kurşun ve bakır cevherlerinin işlenmesi sırasında bir yan ürün olarak ortaya çıkan kadmiyum, bu tesislerin çevresindeki tarım alanlarında tehlikeli boyutlara ulaşabilmektedir.

Tarım alanlarında kullanılan yüksek fosfor içerikli gübrelerin içerdiği kadmiyum safsızlıkları, toprağın uzun vadeli kirlenmesinde kritik bir rol oynar (Ahmad vd., 2026). Fosfat kayalarının doğal olarak kadmiyum içermesi, bu gübrelerin tekrarlayan uygulamalarıyla toprakta kademeli bir kadmiyum birikimine yol açar. Bunun yanı sıra, özellikle su kıtlığı çekilen bölgelerde, arıtılmamış veya yetersiz arıtılmış atık sularla yapılan sulama, kadmiyumu doğrudan tarım topraklarına taşır (Hafez vd., 2026). Kentsel katı atıklar, çöplükler ve kadmiyum-nikel piller de

önemli kadmiyum kaynakları arasındadır. Mondol ve arkadaşlarının (2026) Bangladeş'in güneybatısındaki nehirlerde yaptığı çalışma, endüstriyel bölgelere yakın noktalarda özellikle kurşun ve kadmiyum konsantrasyonlarının yüzey suyu kalite standartlarını aştığını, bu durumun da acil müdahale gerektirdiğini göstermektedir.

Kadmiyumun topraktaki biyoyararlılığı, yani bitkiler tarafından alınabilirliği, bir dizi faktöre bağlıdır. Toprak pH'ı bu faktörlerin başında gelir. Asidik topraklarda (düşük pH) kadmiyumun çözünürlüğü artar ve bitkiler tarafından alımı kolaylaşırken, alkali topraklarda çözünürlüğü azalır (Arif vd., 2025). Organik madde içeriği, kil mineralleri ve katyon değişim kapasitesi (CEC) de kadmiyumun biyoyararlılığını etkileyen diğer önemli faktörlerdir. Çinko (Zn) gibi bitki besin elementleri ile rekabet, kadmiyum alımını azaltabilirken, kuraklık gibi çevresel stres faktörleri, bitkide biyokütlenin azalması ve kadmiyumun kökten sürgüne taşınmasının artması nedeniyle tahıllardaki kadmiyum konsantrasyonunu artırabilir (Arif vd., 2025). Çevreye yayılan Cd kaynakları Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Cd kaynakları

3. Kadmiyumun Besin Zincirindeki Yolculuğu: Alım, Taşınım ve Birikim

Kadmiyum kirliliğinin en önemli ve endişe verici yönlerinden biri, besin zinciri boyunca gösterdiği biyobirikim ve biyomagnifikasyon eğilimidir. Bitkiler, kadmiyumu kökleri aracılığıyla topraktan emer. Bu alım, çinko ve demir gibi temel besin elementlerinin taşınmasından sorumlu olan Zinc-regulated transporter / Iron-regulated transporter-like Protein (ZIP) ailesi gibi katyon taşıyıcıları aracılığıyla gerçekleşir (Arif vd., 2025; Ahmad vd., 2026). Kadmiyumun kimyasal benzerliği nedeniyle, bu taşıyıcılar tarafından hatalı bir şekilde alınması, buğday gibi ürünlerde kadmiyum birikiminin ana nedenlerinden biridir.

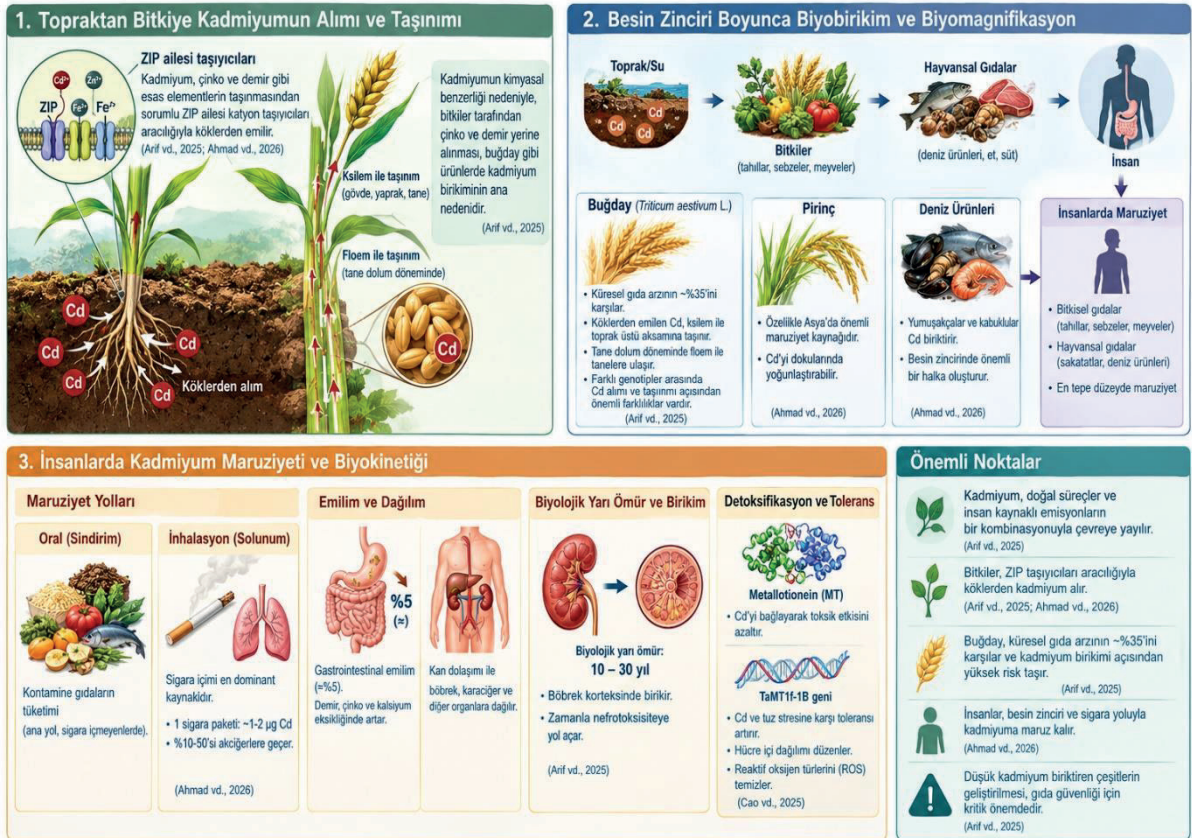
Buğday (*Triticum aestivum* L.), küresel gıda arzının yaklaşık %35'ini karşılayan temel bir üründür ve kadmiyum birikimi açısından yüksek risk taşır. Arif ve arkadaşlarının (2025) vurguladığı gibi, buğday kökleri tarafından emilen kadmiyum, ksilem yoluyla bitkinin toprak üstü aksamına, yani gövde, yaprak ve nihayetinde tanelere taşınır. Bu taşınım sırasında kadmiyum, organik asitler veya diğer şelatörlerle bağlanarak hareket edebilir. Özellikle tane dolum döneminde, kadmiyum floem yoluyla tanelere taşınarak gıda güvenliği açısından kritik bir sorun oluşturur. Farklı buğday genotipleri, kadmiyum alımı ve taşınımı açısından önemli farklılıklar gösterir. Bu genetik varyasyon, düşük kadmiyum biriktiren çeşitlerin geliştirilmesi için ıslah programlarında kullanılabilecek değerli bir kaynaktır (Arif vd., 2025). Pirinç, özellikle Asya kıtasında, kadmiyumu dokularında yoğunlaştırabilme özelliği nedeniyle en önemli maruziyet kaynaklarından biridir. Ahmad ve diğerlerinin (2026) belirttiği gibi, deniz ürünleri, özellikle yumuşakçalar ve kabuklular, sucul ortamlardaki kadmiyumu biriktirerek besin zincirinde önemli bir halka oluşturur. İnsanlar, bu zincirin en tepesinde yer alarak hem bitkisel (tahıllar, sebzeler, meyveler) hem de hayvansal gıdalar (özellikle böbrek ve karaciğer gibi sakatatlar, deniz ürünleri) yoluyla önemli miktarda kadmiyuma maruz kalırlar.

4. İnsanlarda Kadmiyum Maruziyeti ve Biyokinetiği

İnsan popülasyonunda kadmiyum maruziyeti, başlıca iki ana yol üzerinden gerçekleşir: oral (sindirim) ve inhalasyon (solunum). Sigara içimi, inhalasyon yoluyla maruziyetin en dominant kaynağıdır; bir sigara paketinin yaklaşık olarak 1-2 mikrogram kadmiyum içerdiği ve bunun %10-50'sinin akciğerler yoluyla doğrudan kan dolaşımına karıştığı bilinmektedir. Sigara içmeyen bireyler için ana maruziyet yolu ise kontamine gıdaların tüketimidir (Ahmad vd., 2026).

Vücuda alınan kadmiyumun gastrointestinal sistemden emilimi oldukça sınırlıdır (yaklaşık %5) ancak bu oran, diyetle alınan demir, çinko ve kalsiyum gibi eser elementlerin eksikliğinde

belirgin şekilde artar. Vücuda giren kadmiyum, kan dolaşımı yoluyla başta böbrek ve karaciğer olmak üzere tüm organlara dağılır. Kadmiyumun vücuttaki biyolojik yarı ömrü son derece uzundur (10 ila 30 yıl arasında değişir). Bu uzun yarı ömür, elementin böbrek korteksinde birikmesine ve zamanla nefrotoksisiteye yol açmasına neden olur (Arif vd., 2025). Vücut, kadmiyumu detoksifiye etmek için metallothionein (MT) adlı bir proteinle kompleks oluşturur. Bu protein, kadmiyumu bağlayarak serbest iyonlarının toksik etkisini azaltır. Ancak bu kapasite aşıldığında, serbest kadmiyum iyonları hücresel hasarı başlatır. Cao ve arkadaşlarının (2025) buğdayda yaptığı çalışma, metallothionein genlerinin (TaMT1f-1B) kadmiyum ve tuz stresine karşı toleransta oynadığı kritik rolü ortaya koymuştur. Bu genin aşırı ifadesi, kadmiyumun hücre içi dağılımını düzenleyerek ve reaktif oksijen türlerini (ROS) temizleyerek toleransı artırmıştır. Cd maruziyeti yolları Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2. Cd alımına neden olan yollar

5. Kadmiyum Toksisitesinin Mekanizmaları

Kadmiyumun toksik etkileri, hücresel düzeyde çok çeşitli mekanizmalar yoluyla ortaya çıkar. Bu mekanizmalar, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, enzim inhibisyonu, DNA hasarı ve epigenetik değişiklikleri içerir (Ahmad vd., 2026; Arif vd., 2025).

5.1. Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Üretimi

Kadmiyumun en önemli toksisite mekanizmalarından biri, hücrelerde aşırı miktarda reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini tetiklemesidir. Kadmiyum, redoks-döngüsüne doğrudan katılamasa da, hücresel antioksidan savunma sistemini tüketerek ve mitokondriyal solunum zincirini bozarak ROS üretimine neden olur (Ahmad vd., 2026). Artan ROS, lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif hasarına yol açarak hücresel işlev bozukluğuna ve apoptoza (programlanmış hücre ölümü) neden olur. Bitkilerde ve hayvanlarda, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve peroksidaz (POD) gibi antioksidan enzimler, ROS'u temizleyerek bu hasarı sınırlamaya çalışır. Ancak, uzun süreli veya yüksek doz kadmiyum maruziyeti bu savunma mekanizmalarını aşabilir (Cao vd., 2025; Hafez vd., 2026).

5.2. Mitokondriyal Disfonksiyon

Kadmiyum, hücrenin enerji santralleri olan mitokondriler üzerinde doğrudan hasara yol açar. Mitokondriyal membran potansiyelini bozarak, elektron taşıma zincirini inhibe ederek ve mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneklerini (MPTP) açarak ATP üretimini azaltır ve ROS üretimini artırır (Ahmad vd., 2026). Bu durum, özellikle yüksek enerji ihtiyacı olan böbrek, beyin ve karaciğer gibi organlarda ciddi işlev bozukluklarına yol açar. Mitokondriyal disfonksiyon, nörodejeneratif hastalıklar, metabolik bozukluklar ve kanser riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Arif vd., 2025).

5.3. Enzim İnhibisyonu ve Protein Bağlanması

Kadmiyum, proteinlerdeki sistein kalıntılarındaki bulunan tiyol (-SH) gruplarına yüksek afinitesi nedeniyle, birçok enzimin ve yapısal proteinin işlevini bozar. Bu bağlanma, enzimlerin katalitik aktivitelerini inhibe eder veya proteinlerin üç boyutlu yapısını bozarak işlevlerini kaybetmelerine neden olur (Ahmad vd., 2026). Örneğin, kadmiyum, antioksidan enzimler olan SOD, CAT ve glutatyon peroksidazı (GPx) inhibe ederek oksidatif stresi şiddetlendirir. Ayrıca, çinko ve kalsiyum gibi esansiyel metal iyonlarının yerini alarak, bu metallere bağımlı enzimlerin ve transkripsiyon faktörlerinin işlevini bozar.

5.4. DNA Hasarı ve Genomik İnstabilite

Kadmiyum, doğrudan veya ürettiği ROS aracılığıyla DNA hasarına neden olur. Bu hasar, DNA zincir kırıkları, baz modifikasyonları ve DNA-protein çapraz bağlanmalarını içerir. Ayrıca, kadmiyum DNA onarım mekanizmalarını inhibe ederek genomik instabilitenin artmasına ve mutasyon birikimine yol açar (Ahmad vd., 2026). Bu durum, kadmiyumun kanserojen etkisinin temelini oluşturur. Arif ve arkadaşlarının (2025) belirttiği gibi, kadmiyum, arsenik ve krom gibi metaller, oksidatif stres ve DNA onarımındaki bozukluklar yoluyla karsinogenezi teşvik eder.

6. Kadmiyum Maruziyetinin Halk Sağlığına Etkileri

Kadmiyumun kronik maruziyeti, insan sağlığı üzerinde yıkıcı ve çok yönlü etkilere sahiptir. Bu etkiler, başta böbrekler ve kemikler olmak üzere birçok organ sistemini hedef alır.

6.1. Nefrotoksisite (Böbrek Hasarı)

Böbrek, kadmiyum toksisitesinin en hassas hedef organıdır. Kadmiyum, böbrek proksimal tübül hücrelerinde birikerek geri dönüşü olmayan hasara yol açar. Bu hasar, glomerüler filtrasyon hızında azalma, proteinüri (idrarda protein kaçağı) ve kronik böbrek hastalığına neden olabilir. Kadmiyuma bağlı böbrek hasarı, genellikle uzun yıllar süren maruziyet sonucunda ortaya çıkar ve erken evrelerde asemptomatik olabilir (Arif vd., 2025; Ahmad vd., 2026).

6.2. Kemik Toksisitesi ve Osteoporoz

Kadmiyum, kemik mineral metabolizmasını bozarak osteoporoz ve osteomalazi (kemik yumuşaması) riskini artırır. Kadmiyum, böbreklerde D vitamini aktivasyonunu bozarak kalsiyum emilimini azaltır ve kemiklerden kalsiyum kaybına neden olur. Ayrıca, kadmiyum kemik hücreleri üzerinde doğrudan toksik etkilere sahiptir ve kemik döngüsünü bozar. "Itai-itai" hastalığı (Japonya'da ağır kadmiyum kirliliğine bağlı olarak görülen ağrılı osteomalazi ve böbrek hasarı sendromu), kadmiyumun kemik ve böbrek üzerindeki yıkıcı etkilerinin en çarpıcı örneğidir.

6.3. Karsinojenez (Kanser)

Kadmiyum, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından Grup 1 (insanlar için kanserojen) olarak sınıflandırılmıştır. Kadmiyuma kronik maruziyet, başta akciğer kanseri olmak üzere, prostat, böbrek, mesane ve pankreas kanseri riskini artırır. Kanserojen etki,

oksidatif stres, DNA hasarı ve onarım mekanizmalarının inhibisyonu ve epigenetik değişiklikler gibi çoklu mekanizmalar yoluyla ortaya çıkar (Ahmad vd., 2026; Arif vd., 2025).

6.4. Kardiyovasküler ve Nörolojik Etkiler

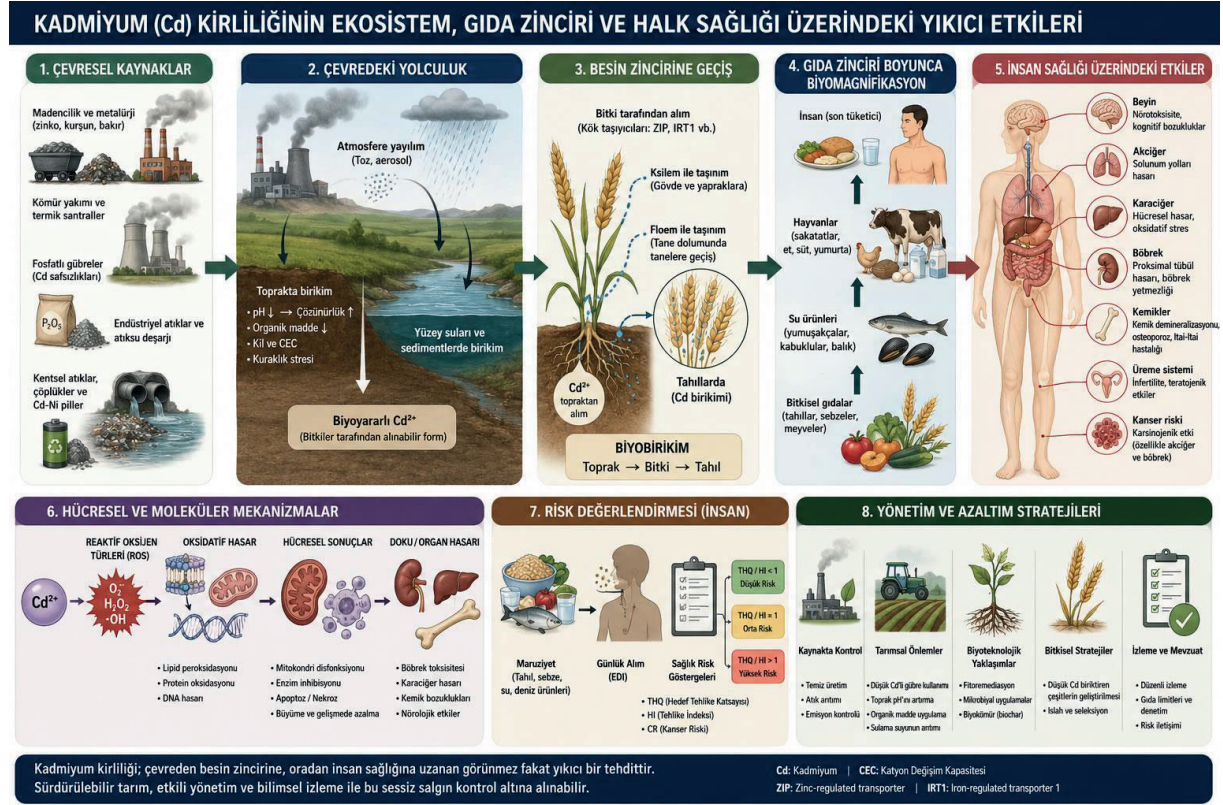
Son araştırmalar, kadmiyum maruziyetinin hipertansiyon, ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını göstermektedir (Arif vd., 2025). Ayrıca, kadmiyumun nörotoksik etkileri, özellikle gelişmekte olan beyin üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabilir. Kadmiyum, kan-beyin bariyerini geçebilir ve nöronlarda oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyona neden olarak nörodejeneratif hastalıklara (Alzheimer, Parkinson) katkıda bulunabilir. Çocuklarda kadmiyum maruziyeti, bilişsel gerilik ve davranış sorunları ile ilişkilendirilmiştir (Ahmad vd., 2026).

6.5. Endokrin ve İmmün Sistem Bozuklukları

Kadmiyum, endokrin sistemi bozarak hormon sentezini, salgılanmasını ve işlevini etkileyebilir. Tiroid, pankreas ve üreme hormonları üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Kadmiyum ayrıca bağışıklık sistemini baskılayarak enfeksiyonlara ve otoimmün hastalıklara yatkınlığı artırır (Ahmad vd., 2026).

7. Kadmiyum Kirliliğine Karşı Mücadele Stratejileri

Kadmiyum kirliliğinin ekosistem ve insan sağlığı üzerindeki yıkıcı etkileri, çok yönlü ve bütüncül bir mücadele stratejisini zorunlu kılmaktadır. Bu stratejiler, kirliliğin kaynağında önlenmesinden, kontamine alanların iyileştirilmesine ve maruziyetin azaltılmasına kadar geniş bir yelpazeyi kapsar. Cd kirliliğinin ekosistem, gıda zinciri ve halk sağlığına etkileri Şekil 3’de verilmiştir.



Şekil 3. Cd kirliliğinin etkileri

7.1. Kirliliğin Kaynağında Kontrolü

Kadmiyum kirliliğiyle mücadelenin en etkili yolu, kaynağında kontrolüdür. Bu kapsamda:

Endüstriyel Emisyonların Azaltılması: Madencilik, metal eritme ve üretim tesislerinden kaynaklanan kadmiyum emisyonlarının sıkı bir şekilde düzenlenmesi ve ileri arıtma teknolojileri (çökeltme, adsorpsiyon, membran filtrasyon) ile azaltılması gerekir (Ahmad vd., 2026).

Düşük Kadmiyumlu Gübre Kullanımı: Fosfatlı gübrelerdeki kadmiyum içeriğinin sınırlandırılması ve düşük kadmiyumlu fosfat kaynaklarının kullanımı teşvik edilmelidir. Atık Su Yönetimi: Endüstriyel ve evsel atık suların arıtılmadan tarımda kullanılması engellenmeli, arıtma tesislerinin etkinliği artırılmalıdır.

7.2. Toprak İyileştirme Teknikleri

Kadmiyum ile kontamine olmuş toprakların iyileştirilmesi için çeşitli fizikokimyasal ve biyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Fitoremediasyon: Kadmiyumu hiperakümüle eden bitkiler kullanılarak topraktan kadmiyumun uzaklaştırılmasıdır. Bu yöntem, çevre dostu ve ekonomik bir yaklaşımdır (Ahmad vd., 2026; Arif vd., 2025).

Toprak Amendments: Kireç (pH artışı), zeolit, biochar ve organik madde gibi toprak düzenleyicilerinin uygulanması, kadmiyumun biyoyararlılığını azaltarak bitkiler tarafından alımını engeller. Hafez ve arkadaşlarının (2026) çalışması, tuzlu ve kadmiyumla kontamine koşullarda zeolit ve arbusküler mikorizal mantar (AMF) kombinasyonunun toprak pH'ını düşürerek, kadmiyumun bitkideki birikimini (özellikle tanede) önemli ölçüde azalttığını ve toprak sağlığını iyileştirdiğini göstermiştir.

7.3. Düşük Kadmiyum Biriktiren Çeşitlerin Geliştirilmesi

Moleküler biyoloji ve ıslah tekniklerindeki ilerlemeler, düşük kadmiyum biriktiren bitki çeşitlerinin geliştirilmesini mümkün kılmıştır.

Geleneksel Islah ve Markör Destekli Seleksiyon (MAS): Farklı buğday genotiplerindeki genetik varyasyon kullanılarak düşük kadmiyum biriktiren çeşitler geliştirilebilir. Arif ve arkadaşlarının (2025) belirttiği gibi, TaHMA2 ve TaNRAMP gibi genler, kadmiyumun uzun mesafe taşınımı ve birikiminde kritik rol oynar ve bu genler MAS için hedef olabilir.

Gen Düzenleme (CRISPR/Cas9): CRISPR/Cas9 teknolojisi, kadmiyum alımı ve taşınımından sorumlu genlerin (örneğin, OsNramp5) hedefli bir şekilde devre dışı bırakılmasına olanak tanır. Bu yöntem, pirinç ve buğdayda tane kadmiyum seviyesini önemli ölçüde azaltmada başarılı olmuştur (Arif vd., 2025).

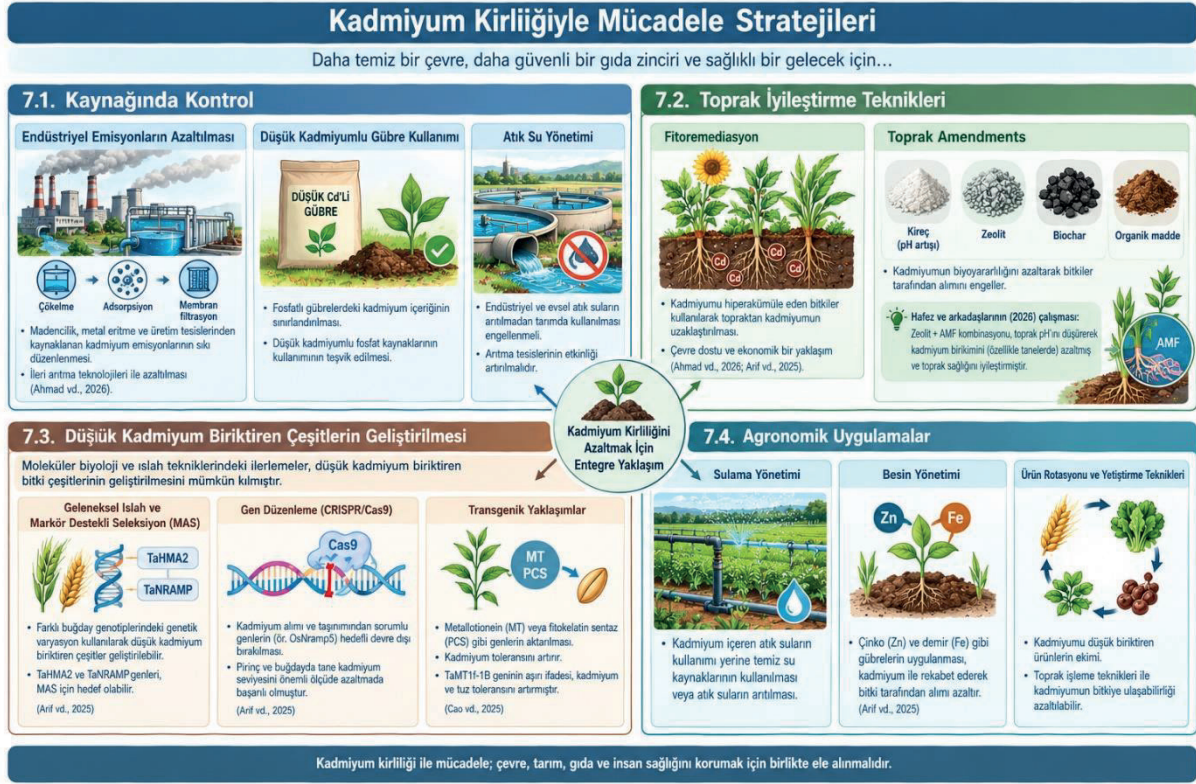
Transgenik Yaklaşımlar: Metallothionein (MT) veya fitokelatin sentaz (PCS) gibi kadmiyumu bağlayan veya detoksifiye eden genlerin bitkilere aktarılması, kadmiyum toleransını artırabilir. Cao ve arkadaşlarının (2025) çalışması, buğdayda TaMT1f-1B geninin aşırı ifadesinin hem kadmiyum hem de tuz toleransını artırdığını göstermiştir.

7.4. Agronomik Uygulamalar

Sulama Yönetimi: Kadmiyum içeren atık suların kullanımı yerine temiz su kaynaklarının kullanılması veya atık suların arıtılması.

Besin Yönetimi: Çinko (Zn) ve demir (Fe) gibi gübrelerin uygulanması, bu elementlerin kadmiyum ile rekabet ederek bitki tarafından alımını azaltabilir (Arif vd., 2025).

Ürün Rotasyonu ve Yetiştirme Teknikleri: Kadmiyumu düşük biriktiren ürünlerin ekimi ve toprak işleme teknikleri ile kadmiyumun bitkiye ulaşabilirliği azaltılabilir. Şekil 4'de Cd kirliliği ile mücadele stratejileri görselleştirilmiştir.



Şekil 4. Cd kirliliği ve bu kirlilikle mücadele stratejileri

8. Sonuç

Kadmiyum kirliliği, küresel ölçekte çevresel sürdürülebilirliği, gıda güvenliğini ve halk sağlığını tehdit eden karmaşık ve çok boyutlu bir sorundur. Endüstriyel faaliyetler, yoğun tarım ve yanlış atık yönetimi, bu toksik elementin ekosistemlere yayılmasına ve besin zinciri yoluyla insanlara ulaşmasına neden olmaktadır. Kadmiyumun böbrek, kemik, kardiyovasküler ve sinir sistemleri üzerindeki yıkıcı etkileri, kanserojen potansiyeli ve endokrin bozucu özellikleri, bu elementin "sessiz bir salgın" olarak nitelendirilmesine yol açmaktadır.

Bu tehdide karşı etkili bir mücadele, kaynağında önleme, toprak iyileştirme, düşük kadmiyum biriktiren çeşitlerin geliştirilmesi ve sürdürülebilir agronomik uygulamaları içeren entegre bir yaklaşımı gerektirir. Yeni nesil genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik teknolojileri, kadmiyuma tolerans mekanizmalarının moleküler temelini anlamamızda devrim yaratmakta ve hedefe yönelik müdahaleler için umut vaat etmektedir. Zeolit ve AMF gibi çevre dostu toprak düzenleyicilerinin kullanımı, kirlenmiş alanların rehabilitasyonunda sürdürülebilir çözümler sunmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, disiplinler arası iş birliklerini güçlendirmeli, mevcut bilgi birikimini pratik çözümlere dönüştürmeli ve gıda zincirinin her aşamasında kadmiyum maruziyetini azaltmak için politika yapımcıları, endüstriyi ve toplumu harekete

geçirmelidir. Ancak bu bütüncül çabalarla, kadmiyumun gölgesinde kalan bir geleceği, sağlıklı ve sürdürülebilir bir dünyaya dönüştürebiliriz.

9. Kaynakça

- Ahmad, M. F., Ahmad, F. A., Zeyaulah, M., Bantun, F., Babalghith, A. O., Ghaith, M. M., ... & Otayfa, A. Y. (2026). Heavy metals in food: mechanisms of toxicity and migration through various routes in different foods. *Gondwana Research*, 154, 258-273.
- Cao, H. W., Gao, X. Y., Wang, K., Gao, P. P., Xu, K., Zhang, S. H., ... & Zhao, Y. (2025). Metallothionein TaMT1f-1B has dual functions in enhancing cadmium and salt tolerance of wheat (*Triticum aestivum* L.). *Journal of Hazardous Materials*, 495, 138936.
- Arif, M., Ren, M., Xu, R., Adnan, M., Fahad, S., Chen, M. X., & Li, L. (2025). Biotechnological and multiomics strategies for understanding and controlling cadmium stress in wheat. *Environmental Chemistry and Ecotoxicology*, 7, 1569-1586.
- Hafez, E. M., Xu, W., Alharbi, K., Feng, Y., Badr, A. M., Ahmed, H. A., ... & Nehela, Y. (2026). Zeolite-AMF application enhances wheat productivity, cadmium immobilization, and saline soil health under Cd-contaminated wastewater irrigation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 320, 120395.
- Mondol, M. M. H., Eresh, M. A. I., Al Borhan, S., Akter, L., Hridoy, M. S. K., Billah, S. M., ... & Khan, F. F. (2026). Evaluation of pollution indices for cadmium, lead, and chromium in water and soil around three rivers in the southwest region of Bangladesh. *South African Journal of Chemical Engineering*, 57, 100888.
- Adnan, M., et al. (2024). Heavy metals pollution from smelting activities: a threat to soil and groundwater. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 274, 116189.
- Ali, H., Khan, E., & Ilahi, I. J. (2019). Environmental chemistry and ecotoxicology of hazardous heavy metals: environmental persistence, toxicity, and bioaccumulation. *Journal of Chemistry*, 2019, 6730305.
- Angon, P. B., et al. (2024). Sources, effects and present perspectives of heavy metals contamination: Soil, plants and human food chain. *Heliyon*, 10.
- Genchi, G., Sinicropi, M. S., Lauria, G., Carocci, A., & Catalano, A. (2020). The effects of cadmium toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 3782.
- Shahid, M., et al. (2017). Cadmium bioavailability, uptake, toxicity and detoxification in soil-plant system. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 241, 73-137.

- Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M. R., & Sadeghi, M. (2021). Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 643972.
- Jomova, K., et al. (2025). Heavy metals and oxidative stress. *Chemico-Biological Interactions*.
- Sun, Q., Li, Y., Shi, L., Hussain, R., Mehmood, K., Tang, Z., & Zhang, H. (2022). Heavy metals induced mitochondrial dysfunction in animals: Molecular mechanism of toxicity. *Toxicology*, 469, 153136.
- Witkowska, D., Słowik, J., & Chilicka, K. (2021). Heavy metals and human health: possible exposure pathways and the competition for protein binding sites. *Molecules*, 26(19), 6060.
- Jaishankar, M., Tseten, T., Anbalagan, N., Mathew, B. B., & Beeregowda, K. N. (2014). Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary Toxicology*, 7(2), 60-72.
- Pan, Z., Gong, T., & Liang, P. (2024). Heavy metal exposure and cardiovascular disease. *Circulation Research*, 134(9), 1160-1178.
- Parida, L., & Patel, T. N. (2023). Systemic impact of heavy metals and their role in cancer development: a review. *Environmental Monitoring and Assessment*, 195(6), 766.
- Rahman, Z., & Singh, V. P. (2019). The relative impact of toxic heavy metals (THMs) on the total environment: an overview. *Environmental Monitoring and Assessment*, 191(7), 419.
- Tahir, I., & Alkheraije, K. A. (2023). A review of important heavy metals toxicity with special emphasis on nephrotoxicity and its management in cattle. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1149720.
- Clemens, S. (2019). Safer food through plant science: reducing toxic element accumulation in crops. *Journal of Experimental Botany*, 70(20), 5537-5557.
- Rono, J. K., et al. (2021). Identification of a new function of metallothionein-like gene OsMT1e for cadmium detoxification and potential phytoremediation. *Chemosphere*, 265, 129136.
- Sui, F. Q., Chang, J. D., Tang, Z., Liu, W. J., Huang, X. Y., & Zhao, F. J. (2018). Nramp5 expression and functionality likely explain higher cadmium uptake in rice than in wheat and maize. *Plant and Soil*, 433(1), 377-389.

- Yu, Y., et al. (2024). Multiomics and biotechnologies for understanding and influencing cadmium accumulation and stress response in plants. *Plant Biotechnology Journal*, 22(10), 2641-2659.
- Zhao, F. J., et al. (2022). Toxic metals and metalloids: uptake, transport, detoxification, phytoremediation, and crop improvement for safer food. *Molecular Plant*, 15(1), 27-44.
- Li, J. T., Baker, A. J. M., Ye, Z. H., Wang, H. B., & Shu, W. S. (2012). Phytoextraction of Cd-contaminated soils: current status and future challenges. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 42(20), 2113-2152.
- Mondal, M., et al. (2021). Zeolites enhance soil health, crop productivity and environmental safety. *Agronomy*, 11(3), 448.
- Sarwar, N., et al. (2017). Phytoremediation strategies for soils contaminated with heavy metals: modifications and future perspectives. *Chemosphere*, 171, 710-721.
- Sharma, J. K., Kumar, N., Singh, N. P., & Santal, A. R. (2023). Phytoremediation technologies and their mechanism for removal of heavy metal from contaminated soil: an approach for a sustainable environment. *Frontiers in Plant Science*, 14, 1076876.

BÖLÜM 2

ASTAKSANTİNİN FARKLI KANSER TÜRLERİNDEKİ POTANSİYEL ANTİKANSER ETKİLERİ VE MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Seda BEYAZ YILDIRIM¹, Emine ÖZPOLAT²

¹ Dr. Öğr. Üyesi., Fırat Üniversitesi, e-mail: sbeyaz@firat.edu.tr ORCID ID: 0000-0003-0436-8112

² Prof. Dr., Fırat Üniversitesi, e-mail: emineozpolat@firat.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-6369-0649

1. GİRİŞ

Antioksidanlar, düşük konsantrasyonlarda oksidatif süreçleri geciktirebilen veya engelleyebilen ve biyolojik membranlar ile hücre içi düzeylerde faaliyet göstererek farklı organ ve biyolojik sistemlere ait hücrelerin korunmasına katkı sağlayan moleküller olarak tanımlanmaktadır. Doğal antioksidanlar içerisinde karotenoidler ve bunların türevleri, bitkiler ve diğer fotosentetik organizmalar tarafından doğal olarak sentezlenen geniş bir molekül grubunu oluşturmaktadır. Bu moleküller, ışık, serbest radikal kaynaklı peroksidasyon ve tekli oksijen aracılığıyla meydana gelen oksidatif süreçlere karşı hücrelerin korunmasında rol oynayabilmektedir. Karotenoidlerin bu özellikleri nedeniyle sağlık üzerindeki etkileri ve kozmetik alandaki yararları uzun süredir araştırılmaktadır. Bu grup içerisinde yer alan kırmızı renkli C40 molekülü astaksantin, en yaygın bulunan sucül karotenoidlerden biri olup, kendi kimyasal ailesi içerisinde oksijen radikallerini uzaklaştırma kapasitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Astaksantin (AST), β -kriptoksantin, kantaksantin, lutein ve zeaksantini kapsayan ksantofiller olarak adlandırılan karotenoid grubunda yer alan, lipitte çözünebilen kırmızı-turuncu renkli bir pigmenttir (Merhan, 2017; Donoso vd., 2021; Shi ve Zhu, 2022).

Antioksidan kapasitesinin, yaygın olarak kullanılan α -tokoferolden (E vitamini) 100–500 kat daha yüksek olduğu bildirilen AST, kabuklu deniz ürünleri, somon balıkları ve diğer çiftlik balıklarının yemlerinde bulunan başlıca pigmentlerden biri olarak öne çıkmaktadır (Higuera-Ciapara vd., 2006; Donoso vd., 2021). Moleküler yapısı β -karoten ve diğer karotenoidlerle benzerlik göstermesine rağmen, yapısında bulunan oksijen grupları AST'yi diğer karotenoid alt tiplerinden ayırmaktadır. AST'nin moleküler formülü $C_{40}H_{52}O_4$ ve moleküler ağırlığı 596,8 Da'dır (Kumar vd., 2022; Shi ve Zhu, 2022).

AST molekülünün her iki ucunda yer alan iyonon halkalarında serbest radikalleri nötralize edebilen polar bölgeler bulunmaktadır. β -karotende bulunan 11 karbon-karbon çift çoklu doymamış bağın aksine, AST'nin merkezi polar olmayan bölgesi 13 bağ içermekte ve yüksek enerjili elektronların uzaklaştırılmasına olanak sağlamaktadır. Her iki halkada bulunan hidroksil ve keton grupları ise AST'nin polaritesini artırarak hücre zarından geçme kapasitesini önemli ölçüde yükseltmektedir. Bu özgün kimyasal özellikler, AST'nin diğer karotenoidlere kıyasla daha yüksek antioksidan etki de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik aktiviteler açısından avantaj sağlamaktadır (Shi ve Zhu, 2022). AST'nin antioksidan özellikleri, tekli oksijeni baskılama ve serbest radikalleri uzaklaştırma kapasitesi sayesinde kanser önleyici aktivite göstermesinde etkili olmaktadır. Bunun yanı sıra astaksantin, Nrf-2/Keap1 yolunu aktive ederken NF-kappa β yolunu inhibe ederek oksidatif hasarın azaltılmasına katkıda bulunmaktadır. AST biyolojik etkileri bununla sınırlı olmayıp anti-inflamatuar, anti-hipertansif, anti-obezite, anti-apoptotik, antimikrobiyal, gastroprotektif, nöroprotektif ve anti-tümöral aktiviteleri de bulunmaktadır. Ayrıca embriyonik farmakolojik etkileri, stres toleransı, hücre yenilenmesi, DNA onarımı ve cilt koruyucu özellikleri nedeniyle de önemli ölçüde ilgi görmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, astaksantin demans, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve glokom gibi çeşitli hastalıkların önlenmesinde veya eş zamanlı tedavisinde terapötik potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur. (Donoso vd., 2021; Stachowiak ve Szulc, 2021; Debnath vd., 2024).

2. ASTAKSANTİNİN MEME KANSERİ ÜZERİNDEKİ POTANSİYEL ETKİLERİ

Meme kanseri, melanom dışı deri kanserleri dışında kadınlarda en sık karşılaşılan malignite olup kansere bağlı mortalite nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Hastalık ağırlıklı olarak kadınlarda görülmekle birlikte erkeklerde de gelişebilmektedir. Kadınlarda yaşam boyu invaziv meme kanserine yakalanma olasılığının yaklaşık % 13 olduğu ve bu oranın her sekiz kadından birine karşılık geldiği bildirilmektedir. Meme kanserinde hastalığın klinik seyrinin öngörülmesi ve tedavi stratejisinin belirlenmesi,

tümör dokusundaki hormon reseptörlerinin değerlendirilmesiyle yakından ilişkilidir. Hastalığın gelişimi ve ilerlemesinin altında yatan moleküler süreçler arasında hücre sağkalımı ve programlanmış hücre ölümüyle ilişkili mekanizmalar da bulunmaktadır (Karimian vd., 2022). Astaksantin biyolojik etkileri, hücresel düzeyde özellikle mitokondriyal yapı ve işlev üzerindeki etkileriyle de ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu bileşiğin mitokondriyal morfolojide, solunum zinciriyle ilişkili proteinlerde ve hücre ölümünün düzenlenmesinde görev alan Bcl-2 ve Bax gibi proteinlerde değişikliklere yol açabildiği bildirilmiştir. Ayrıca astaksantin, antiapoptotik özellik gösteren Bcl-2 proteininin ekspresyonunu azaltarak kaspaz aktivasyonunu destekleyebildiği ve böylece programlanmış hücre ölümü olan apoptoz sürecini etkileyebildiği belirtilmektedir (Kavitha vd., 2013; Karimian vd., 2022). Astaksantin akciğer kanseri ve *diyabetes mellitus* ile ilişkili metabolik değişiklikler üzerindeki etkileri, glikoz metabolizması, oksidatif stres, inflamasyon ve mitokondriyal işlev bozuklukları gibi ortak patofizyolojik süreçler üzerinden değerlendirilmektedir. Astaksantin glikoliz, oksidatif fosforilasyon, lipid metabolizması ve otofaji gibi hücresel süreçleri düzenleyebildiği; PI3K/AKT/mTOR, AMPK, Nrf-2/Keap1 ve NF- κ B sinyal yolları üzerindeki etkileri aracılığıyla metabolik dengenin korunmasına katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. Ayrıca, astaksantin hiperglisemiye bağlı hücresel hasarı hafifletirken kanser hücrelerinin proliferasyonu ve sağkalımını baskılayabilecek mekanizmalar üzerinde etkili olabileceği belirtilmektedir. Mitokondriyal işlevlerin, epigenetik düzenlemelerin ve bağışıklık yanıtlarının modülasyonu da astaksantin *diyabetes mellitus* ile birlikte görülen akciğer kanserindeki potansiyel etkileri arasında değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, söz konusu etkilerin klinik açıdan doğrulanabilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Qian vd., 2025).

Shokrian Zeini vd. (2025), astaksantin meme kanseri üzerindeki antikanser potansiyelini *in vitro* ve *in vivo* modeller aracılığıyla incelemişlerdir. Çalışmada, 4T1 meme kanseri hücreleriyle oluşturulan Balb/c fare modelinde astaksantin farklı dozlarının etkilerini değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri bulgular doğrultusunda, özellikle 200 mg/kg astaksantin uygulamasının tümör dokusundaki mitotik hücre sayısını belirgin biçimde azalttığını ortaya koymuşlardır. Moleküler analizlerde astaksantin uygulamasının proapoptotik Bax ve kaspaz-3 genlerinin ekspresyonunu artırırken antiapoptotik Bcl-2 geninin ekspresyonunu azalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca SOD düzeyindeki artış ve MDA düzeyindeki azalma ile astaksantin oksidatif stresle ilişkili biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini göstermişlerdir. Bu sonuçlar doğrultusunda, astaksantin meme kanseri modelinde tümör hücresi çoğalmasının baskılanması ve apoptozla ilişkili moleküler mekanizmaların düzenlenmesi açısından antikanser potansiyel taşıdığını belirtmişlerdir. Kim vd. (2020), astaksantin antitümör etkilerini ve bu etkilerin altında yatan moleküler mekanizmaları incelemişlerdir. Astaksantin oksidatif hasara bağlı sitotoksik etkilerin sınırlandırılmasında, tümör bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde ve hücre içi sinyal iletim yollarının modülasyonunda rol oynayabildiğini bildirilmiştir. Özellikle fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K)/protein kinaz B (AKT) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yollarının baskılanmasının, içsel apoptoz mekanizmasının uyarılmasıyla ilişkili olduğunu belirtilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, astaksantin tümör gelişimiyle ilişkili hücresel sinyal mekanizmaları üzerindeki etkilerinin antikanser potansiyelinin açıklanmasında önemli olabileceğini ortaya koymuşlardır.

Al-Awady vd. (2026), astaksantin meme kanseri hücrelerinde radyoterapiye duyarlılığı artırıcı etkisini ve bu etkinin altında yatan hücresel mekanizmaları incelemişlerdir. MCF-7 meme kanseri hücrelerinde yürüttükleri çalışmada, astaksantin iyonlaştırıcı radyasyonla birlikte uygulanmasının sitotoksik etkiyi belirgin biçimde artırdığını ve kombinasyon tedavisinde IC₅₀ değerini tek başına radyasyon uygulamasına kıyasla on kat azalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca, kombine uygulamanın apoptozla ilişkili kaspaz-3 düzeyini ve Bax/Bcl-2 oranını artırdığını, hücre proliferasyonunu ve S fazındaki hücre oranını azalttığını ortaya koymuşlardır. Bunun yanı sıra, metastazla ilişkili MMP-2 ve MMP-9 belirteçlerinin

düzeylerinde azalma gözlemlenmiştir. Astaksantin ve radyasyonun birlikte uygulanması sonucunda malondialdehit (MDA) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) düzeylerindeki artışın yanı sıra hücre döngüsünün S ve G2/M fazlarında duraklama meydana geldiğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar, bu bulgular doğrultusunda astaksantin meme kanseri hücrelerinde radyasyonun antitümör etkisini güçlendirebileceğini ve radyoterapiye yardımcı bir ajan olarak potansiyel taşıdığını ifade etmişlerdir. Fathy vd. (2025), astaksantin 7,12-dimetilbenz(a)antrasen (DMBA) ile meme tümörü oluşturulan dişi Sprague-Dawley sıçanlarındaki antitümör etkilerini ve bu etkilerde Notch-1 sinyal yolağı ile ilişkili mikroRNA'ların rolünü araştırmışlardır. Çalışmada astaksantin tek başına ve doksorubisin ile kombinasyon hâlinde uygulanarak etkileri karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular, astaksantin miR-34a ekspresyonunu artırarak Notch-1 protein düzeyini azalttığını göstermiştir. Ayrıca, miR-34a düzeyindeki artışın hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol oynayan p21 protein düzeyini yükselttiği, survivin düzeyini düşürdüğü ve proapoptotik Bax protein düzeyini artırdığı belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, miR-146a ve miR-210 düzeylerindeki azalmaya sırasıyla NF- κ B ve VEGF protein düzeylerindeki düşüşün eşlik ettiği bildirilmiştir. Bu değişikliklerin, tümör hücrelerinin çoğalmasının ve anjiyogenez süreçlerinin baskılanmasıyla ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Astaksantin ve doksorubisinin birlikte uygulanmasının, tekli uygulamalara kıyasla daha belirgin etkiler oluşturduğu ve histopatolojik bulguların astaksantin antitümör etkilerini desteklediği ortaya konulmuştur. Araştırmacılar, bu sonuçlar doğrultusunda astaksantin Notch-1 ve ilişkili mikroRNA mekanizmaları üzerinden hücre döngüsünün düzenlenmesine, apoptozun desteklenmesine ve tümör gelişiminin sınırlandırılmasına katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir. Nie vd. (2026), siklofosamid (CTX) kaynaklı erken yumurtalık yetmezliği (POF) üzerinde astaksantin (AS) koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Astaksantin uygulamasının POF modelindeki farelerde östrus döngüsündeki bozuklukları iyileştirdiğini, anti-Müllerian hormon (AMH) ve östradiol (E2) serum düzeylerini düzenlediğini ve yumurtalık rezervini artırdığını belirlemişlerdir. Ayrıca astaksantin, CTX kaynaklı yumurtalık hücre apoptozunu ve otofajiyi baskıladığını ortaya koymuşlardır. Bu bulgular doğrultusunda, astaksantin kemoterapiye bağlı üreme sistemi hasarının azaltılmasında potansiyel bir koruyucu ajan olabileceğini göstermişlerdir. Fouad vd. (2021), astaksantin ve öjenolün hormon reseptörü pozitif meme kanseri hücrelerinde doksorubisinin sitotoksik etkisini nasıl etkilediğini MCF-7 hücre hattında incelemişlerdir. Araştırmacılar, her iki doğal bileşimin doksorubisinle birlikte uygulanmasının sitotoksik etkinliği artırdığını ve ilacın IC_{50} değerini düşürdüğünü belirlemişlerdir. Astaksantin ve doksorubisin kombinasyonunun, histon asetilasyonu ve histon asetiltransferaz ekspresyonunu artırırken aromataz ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ekspresyonunu azalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca, bu kombinasyonun kaspaz-8 ekspresyonunu artırarak apoptozla ilişkili hücresel süreçleri desteklediğini ortaya koymuşlardır. Elde edilen bulgular doğrultusunda, astaksantin epigenetik düzenlemeler ve apoptozla ilişkili mekanizmalar üzerindeki etkileri aracılığıyla meme kanseri hücrelerinin kemoterapiye duyarlılığını artırabileceğini göstermişlerdir. Bharathiraja vd. (2016), astaksantin kullanılarak sentezlenen altın nanoparçacıkların meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini ve fotoakustik görüntüleme potansiyelini araştırmışlardır. Çalışmada, astaksantin indirgeme ve işlevselleştirme amacıyla kullanıldığı altın nanoparçacıklar sentezlenmiş ve bu yapıların biyolojik özellikleri çeşitli karakterizasyon yöntemleriyle incelemişlerdir. Sentezlenen nanoparçacıkların, MDA-MB-231 insan meme kanseri hücrelerinde doza bağlı sitotoksik etki oluşturduğu belirlenmiştir. Ayrıca, floresan mikroskopi analizleriyle hücre ölümüne eşlik eden morfolojik değişiklikler değerlendirilmiş ve nanoparçacıkların ultrasonla birleştirilmiş fotoakustik görüntüleme uygulamalarında kullanılabileceği göstermişlerdir. Araştırmacılar, astaksantin temelli altın nanoparçacıkların meme kanseri hücrelerinin görüntülenmesi ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından potansiyel taşıdığını

bildirmişlerdir. You vd. (2025), astaksantin (AST) açısından zengin ekstraktın kanser hücrelerine hedefli iletimini sağlamak ve antikanser etkinliğini artırmak amacıyla, çok duvarlı karbon nanotüpler (MWCNT) ile konjuge edilmiş zirkonyum oksit nanopartiküllerini (ZrO_2 NP) folik asit (FA) ile fonksiyonelleştirerek bir nanokompozit geliştirmişlerdir. Sentezlenen folik asit fonksiyonlu nanokompozitin (FAZM) fizikokimyasal özelliklerini çeşitli yöntemlerle incelemiş ve yapının 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) ve 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikallerine karşı antioksidan aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir. Biyouyumluluk analizlerinde FAZM'nin normal insan deri hücrelerinde düşük sitotoksikite sergilediğini ve hemoliz testlerinde olumlu sonuçlar verdiğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca, FAZM'nin MDA-MB-231 insan meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu önemli ölçüde baskıladığını ve apoptozu indüklediğini, 115,84 $\mu\text{g/mL}$ yarı maksimum inhibitör konsantrasyon (IC_{50}) değeriyle sitotoksik etki oluşturduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar, folik asit ve çok duvarlı karbon nanotüplerin, astaksantin açısından zengin ekstraktın kanser hücrelerine hedefli iletimini ve seçici sitotoksik etkinliğini artırabileceğini belirterek geliştirilen nanokompozitin hedefli kanser tedavisi için potansiyel bir taşıyıcı sistem olduğunu ortaya koymuşlardır.

3. ASTAKSANTİNİN KOLON KANSERİ ÜZERİNDEKİ POTANSİYEL ETKİLERİ

Kolon kanseri, dünya genelinde hem erkekleri hem de kadınları etkileyen ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer alan ciddi bir sağlık sorunudur. Yüksek et tüketimi, aşırı alkol tüketimi ve yetersiz fiziksel aktiviteyle karakterize modern beslenme ve yaşam tarzları, dünya genelinde kolon kanserine bağlı ölüm oranlarının artmasına neden olmuştur. Bu durum, kolon kanserine yönelik yeni ve çevre dostu ilaç tedavilerinin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Günümüzde besin takviyeleri (nutrasötikler), kolon kanseri, diyabet ve Alzheimer hastalığı gibi çeşitli kronik hastalıkların tedavisinde giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Tıbbi bitkiler, deniz organizmaları, sebzeler ve meyveler gibi çeşitli doğal kaynaklardan elde edilen nutrasötiklerin, kolon kanseri riskini azaltma ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatma potansiyeli taşıdığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Kuppusamy vd., 2014).

Kim vd. (2019), astaksantin (AST) kolorektal kanser (CRC) hücrelerinin metastatik özellikleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada, astaksantin kanser hücrelerinin göç ve invazyon yeteneklerini azalttığını ve mikroRNA-29a-3p (miR-29a-3p) ile mikroRNA-200a (miR-200a) ekspresyonlarını artırarak sırasıyla matriks metalloproteinaz-2 (MMP2) ve çinko parmak E-kutu bağlayıcı homeobox 1 (ZEB1) ekspresyonlarını baskıladığını belirlemişlerdir. Ayrıca, astaksantin MYC transkripsiyon faktörünün baskılanması yoluyla epitel-mezenkimal geçişi (EMT) ve invadopodi oluşumunu engellediğini ortaya koymuşlardır. Fare modeli üzerinde gerçekleştirilen deneylerde de astaksantin kolon kanseri hücrelerinin metastatik kapasitesini azalttığını doğrulamışlardır. Bu bulgular, astaksantin kolorektal kanserde tümör hücrelerinin göçünü, invazyonunu ve metastazını sınırlandırmaya yönelik potansiyelini göstermişlerdir. Liu vd. (2016), astaksantin (AST) farklı stereoizomerlerinin insan kolon kanseri hücreleri üzerindeki antikanser etkilerini HCT116 ve HT29 hücre hatlarında incelemişlerdir. Çalışmada, Haematococcus pluvialis kaynaklı 3S,3'S izomeri, Phaffia rhodozyma kaynaklı 3R,3'R izomeri ve sentetik astaksantin karışımının hücre büyümesini zamana ve doza bağlı olarak baskıladığını belirlemişlerdir. İncelenen stereoizomerlerin yarı maksimum inhibitör konsantrasyonları (IC_{50}) arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca, astaksantin uygulamasının hücre döngüsünün G2/M evresinde durmasına yol açtığını; bu etkinin p21, p27 ve p53 proteinlerinin ekspresyonundaki artış ve sikline bağımlı kinaz 4 ve 6 (CDK4 ve CDK6) düzeylerindeki azalmayla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Bunun yanı sıra, kaspaz-3 ve poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) aktivasyonunun astaksantin kaynaklı apoptozla ilişkili olduğunu

göstermişlerdir. Bu bulgular doğrultusunda, farklı astaksantin stereoizomerlerinin insan kolon kanseri hücrelerinin çoğalmasını baskılama potansiyeli taşıdığını ve bu etkinin incelenen izomerler arasında belirgin farklılık göstermediğini ortaya koymuşlardır. Palozza vd. (2009), astaksantin açısından zengin *Haematococcus pluvialis* alg ekstraktının insan kolon kanseri hücreleri üzerindeki büyümeyi baskılayıcı etkilerini araştırmışlardır. HCT-116 hücrelerinde gerçekleştirilen çalışmada, ekstraktın 5–25 µg/mL konsantrasyon aralığında hücre çoğalmasında doza ve zamana bağlı olarak inhibe ettiğini belirlemişlerdir. En yüksek konsantrasyonda p53, p21 ve p27 proteinlerinin ekspresyonunda artış, siklin D1 ekspresyonunda ve protein kinaz B (AKT) fosforilasyonunda ise azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca, BAX/BCL-2 ve BCL-XL ile ilişkili düzenlemelerin yanı sıra p38, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz 1/2 (ERK1/2) fosforilasyonundaki artışların hücresel yanıtlarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ekstraktın büyümeyi baskılayıcı etkilerinin HT-29, LS-174, WiDr ve SW-480 kolon kanseri hücre hatlarında da gözlenmesi, astaksantin açısından zengin *H. pluvialis* ekstraktının farklı kolon kanseri hücre modellerinde antikanser potansiyel taşıdığını ortaya koymuşlardır. Nagendraprabhu ve Sudhandiran (2011), astaksantin (AST) 1,2-dimetilhidrazin (DMH) ile indüklenen sıçan kolon kanserindeki etkilerini ve bu etkilerin altında yatan moleküler mekanizmaları araştırmışlardır. Çalışmada, DMH uygulanan sıçanların kolon dokularında nükleer faktör kappa B-p65 (NF-κB-p65), siklooksijenaz-2 (COX-2), matriks metalloproteinaz-2 ve -9 (MMP-2/9), proliferatif hücre nükleer antijeni (PCNA) ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz-2 (ERK-2) ekspresyonlarının arttığını belirlemişlerdir. Ayrıca, protein kinaz B (Akt) ekspresyonunda da artış gözlemlenmiştir. Astaksantin uygulamasının, kolon karsinogeneziyle ilişkili bu proteinlerin ekspresyonlarını azalttığını ve hücre dışı matriksin parçalanmasıyla ilişkili MMP-2/9 düzeylerini baskılayarak tümör invazyonunun sınırlandırılmasına katkı sağlayabileceğini ortaya koymuşlardır. Bunun yanı sıra, Annexin V/propidyum iyodür (PI) boyaması, DNA parçalanma analizi ve kaspaz-3 ekspresyonu üzerinden yapılan değerlendirmelerle astaksantin kolon dokusunda apoptozu indüklediğini göstermişlerdir. Bu bulgular doğrultusunda, astaksantin NF-κB, COX-2, MMP-2/9, Akt ve ERK-2 ile ilişkili moleküler süreçleri düzenleyerek deneysel kolon karsinogenezine karşı antikanser etki gösterebileceğini bildirmişlerdir. Yasui vd. (2011), diyetle alınan astaksantin (AX) dekstran sülfat sodyum (DSS) kaynaklı kolit ve azoksimetan (AOM)/DSS ile indüklenen kolitle ilişkili kolon kanseri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada, diyetlerine farklı konsantrasyonlarda astaksantin eklenen farelerde, kolon mukozasındaki ülserlerin, displastik kriptlerin ve kolon adenokarsinomu oluşumunun önemli ölçüde azaldığını belirlemişlerdir. Ayrıca, astaksantin uygulamasının nükleer faktör kappa B (NF-κB), tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) ve interlökin-1 beta (IL-1β) gibi inflamasyonla ilişkili belirteçlerin ekspresyonunu baskıladığını, hücre proliferasyonunu azalttığını ve kolon adenokarsinomlarında apoptozu artırdığını ortaya koymuşlardır. Özellikle 200 ppm astaksantin içeren diyetin, 100 ppm içeren diyetle kıyasla DSS kaynaklı kolit gelişimini daha belirgin biçimde baskıladığını bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra, 200 ppm astaksantin uygulamasının interlökin-6 (IL-6) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) ile ilişkili gen ekspresyonlarını da azalttığını göstermişlerdir. Bu bulgular doğrultusunda, astaksantin kolon kanserinin gelişimini ve ilerlemesini etkileyebilecek hücresel süreçleri düzenleme potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Prabhu vd. (2009), astaksantin (AST) 1,2-dimetilhidrazin (DMH) ile indüklenen deneysel kolon karsinogenezinin erken evrelerindeki kemopreventif etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada, astaksantin uygulamasının histolojik lezyonların şiddetini ve anormal kript odaklarının (ACF) oluşumunu belirgin biçimde azalttığını, ayrıca argirofilik nükleolar organizatör bölgelerinin sayısını düşürdüğünü belirlemişlerdir. DMH uygulanan sıçanlarda kolon dokusundaki enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan düzeylerinin azaldığını, lipid peroksidasyonu belirteçlerinin ise arttığını ortaya koymuşlardır. Astaksantin uygulamasının bu değişiklikleri önemli ölçüde tersine çevirdiğini ve kolon dokusunun antioksidan durumunu iyileştirdiğini

göstermişlerdir. Elde edilen bulgular doğrultusunda, astaksantin oksidatif hasarı azaltarak ve hücre proliferasyonu ile ilişkili değişiklikleri sınırlandırarak kolon karsinogenezinin erken evrelerinde koruyucu ve kemopreventif etki gösterebileceğini bildirmişlerdir.

4. ASTAKSANTİNİN KARACİĞER KANSERİ ÜZERİNDEKİ POTANSİYEL ETKİLERİ

Astaksantin, çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle sistemik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda astaksantin akut karaciğer hasarını önlemede, insülin direncini, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığını (NAFLD), karaciğer fibrozunu ve karaciğer kanserini hafifletmede önemli rol oynadığı belirlenmiştir. Karaciğer fibrozu, viral hepatit ve yağlı karaciğer gibi kronik karaciğer hastalıklarının ilerlemesinde önemli bir aşamadır. Etkili bir müdahale yapılmadığında bu hastalıkların %75–80'i siroza dönüşebilmektedir. Çalışmalar, astaksantin antioksidan etkisi ile lipid peroksidasyonu ve otofaji süreçleri üzerindeki etkileri aracılığıyla karaciğer fibrozuna karşı koruyucu rol oynadığını ortaya koymuştur (Li vd., 2020).

Cai vd. (2022), astaksantin (ASX) asetaminofen (APAP) kaynaklı karaciğer hasarı üzerindeki koruyucu etkilerini ve bu etkilerin altında yatan moleküler mekanizmaları araştırmışlardır. Çalışmada, astaksantin uygulamasının hem *in vivo* hem de *in vitro* karaciğer hasarı modellerinde nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2/hem oksijenaz-1 (Nrf-2/HO-1) sinyal yolunu aktive ettiğini ve ferroptozu baskıladığını belirlemişlerdir. Ayrıca, astaksantin oksidatif stres, otofaji ve ferroptoz süreçlerini düzenleyerek karaciğer hasarına karşı koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Araştırmacılar, astaksantin suda çözünürlüğünü ve karaciğere hedefli iletimini artırmak amacıyla astaksantin yüklü içi boş mezogözenekli silika nanopartikülleri (HMSN@ASX) geliştirmişlerdir. Bu nanosistemin, astaksantin terapötik etkilerini önemli ölçüde artırdığını bildirmişlerdir. Li vd. (2025), astaksantin (AST) hepatoselüler karsinom (HCC) üzerindeki antikanser etkilerini ve bu etkilerde ubiquitin özgül peptidaz 39 (USP39) proteininin rolünü araştırmışlardır. HepG2 ve HuH7 karaciğer kanseri hücre hatlarında gerçekleştirdikleri çalışmada, astaksantin uygulamasının hücre canlılığını ve koloni oluşumunu önemli ölçüde azalttığını belirlemişlerdir. Ayrıca, astaksantin USP39, β -katenin ve siklin D1 düzeylerini düşürdüğünü, fosforile β -katenin düzeyini ise artırdığını ortaya koymuşlardır. Mekanistik analizlerde, astaksantin USP39 ekspresyonunu baskılayarak β -kateninin ubiquitinasyonunu ve parçalanmasını artırdığını, böylece Wnt/ β -katenin sinyal yolunun aktivitesini engellediğini göstermişlerdir. Farelerde oluşturulan tümör modelinde de astaksantin uygulamasının tümör büyümesini ve tümör dokularındaki Ki-67 pozitif hücre oranını azalttığını belirlemişlerdir. Bu bulgular, astaksantin USP39 aracılı β -katenin stabilizasyonunu hedefleyerek hepatoselüler karsinom gelişimini ve tümör büyümesini baskılama potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Öztürk vd. (2025), astaksantin (ASX) 5-florourasil (5-FU) kaynaklı karaciğer hasarı üzerindeki koruyucu etkilerini erkek sıçanlarda araştırmışlardır. Çalışmada, 5-FU uygulamasının karaciğer dokusunda histopatolojik hasarı ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ile 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ekspresyonlarını artırdığını belirlemişlerdir. Ayrıca, serum aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), gama-glutamil transferaz (GGT) ve toplam protein (TP) düzeyleri ile malondialdehit (MDA) düzeylerinde artış, antioksidan parametrelerde ise azalma gözlemlenmiştir. Astaksantin dozunun artırılmasıyla birlikte histopatolojik lezyonların ve oksidatif stres göstergelerinin anlamlı ölçüde azaldığını ortaya koymuşlardır. Bu bulgular doğrultusunda, astaksantin kanser tedavisinde kullanılan 5-FU kaynaklı hepatotoksisitenin hafifletilmesinde koruyucu bir ajan olabileceğini bildirmişlerdir.

Zhao vd. (2023), astaksantin (ASTX), kolin eksikliği içeren yüksek yağlı diyetle beslenen ve yumurtalıkları alınarak östrojen eksikliği oluşturulan farelerde alkolsüz steatohepatit (NASH) üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada, astaksantin takviyesinin karaciğerdeki yağlanmayı, inflamasyonu ve fibrozisi azalttığını, ayrıca karaciğer hasarıyla ilişkili alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerini düşürdüğünü belirlemişlerdir. Bunun yanı sıra, astaksantin uygulamasının karaciğer dokusundaki osteoprotegerin (OPG) düzeylerini azalttığını ortaya koymuşlardır. *In vitro* deneylerde ise astaksantin insan hepatik stellat hücrelerinde OPG salgılanmasını baskıladığını göstermişlerdir. Bulgular, astaksantin dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) sinyal yolunun baskılanması ve OPG düzeylerinin azaltılmasıyla ilişkili mekanizmalar üzerinden NASH gelişimini hafifletebileceğini ortaya koymuşlardır. Ren vd. (2024a), astaksantin (AST), hepatoselüler karsinom (HCC) tedavisinde kullanılan sorafenibin antitümör etkinliği üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Tümör taşıyan farelerde yürüttükleri çalışmada, astaksantin sorafenib ile birlikte uygulanmasının tümör büyümesini baskılayıcı etkiyi artırdığını belirlemişlerdir. Astaksantin 10 mg/kg dozunda sorafenib ile birlikte uygulanmasıyla tümör inhibisyon oranının % 76,5'e ulaştığını ve bu oranın 30 mg/kg dozunda yalnızca sorafenib uygulanan grupta gözlenen % 45'lik orandan anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca, astaksantin 30 mg/kg dozunda sorafenib ile birlikte uygulanmasının tümör inhibisyonunu yaklaşık % 25 oranında artırdığını göstermişlerdir. Mekanistik incelemelerde, astaksantin Janus kinaz 2/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (JAK2/STAT3) sinyal yolunu baskılayarak sorafenibin tümör anjiyogenezi üzerindeki inhibitör etkisini güçlendirdiğini ve tümör mikroçevresindeki hipoksiyi azalttığını belirlemişlerdir. Bu bulgular, astaksantin takviyesinin hepatoselüler karsinomda sorafenibin antitümör etkinliğini artırma potansiyelini ortaya koymuşlardır. Kortam vd. (2026), astaksantin (ATX) hepatoselüler karsinom (HCC) üzerindeki etkilerini ve bu etkilerde Wnt/ β -katenin sinyal yolunun rolünü araştırmışlardır. Nitrosodietilamin (DEN) ve karbon tetraklorür (CCl₄) ile HCC oluşturulan sıçanlarda, astaksantin doksorubisin (DOX) ile birlikte uygulanmasının serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alfa-fetoprotein (AFP) düzeylerini azalttığını belirlemişlerdir. Histopatolojik incelemelerde, DOX ve kombinasyon tedavisi uygulanan gruplarda hepatokarsinojenik nodüllerin bulunmadığını ortaya koymuşlardır. Ayrıca, kombinasyon tedavisinin Wnt/ β -katenin sinyal yolunda yer alan Frizzled-7 (FZD-7), düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüyle ilişkili proteinler 5/6 (LRP5/6) ve β -katenin düzeylerini azalttığını; glikojen sentaz kinaz-3 beta (GSK3 β) düzeyini ise artırdığını göstermişlerdir. Bunun yanı sıra, tümör gelişimiyle ilişkili siklin D1 proteinindeki değişimleri ve doksorubisin tedavisiyle artan çoklu ilaç direnci proteini-1 (MDR1) düzeyindeki azalmayı bildirmişlerdir. Sonuç olarak, astaksantin doksorubisinle birlikte uygulanmasının Wnt/ β -katenin sinyal yolunun düzenlenmesi ve tümör belirteçlerinin azaltılması yoluyla deneysel hepatoselüler karsinom modelinde antitümör etkiyi artırabileceğini ortaya koymuşlardır.

5. ASTAKSANTİNİN AKCİĞER KANSERİ ÜZERİNDEKİ POTANSİYEL ETKİLERİ

Astaksantin (ASX), ksantofil grubunda yer alan ve doğal olarak bulunan bir karotenoiddir. *In vitro* ve *in vivo* araştırmalarda, astaksantin antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Akciğer kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenleri arasında yer almakta olup kronik obstrüktif akciğer hastalığı, amfizem ve astım gibi diğer solunum sistemi hastalıkları da yüksek görülme sıklıklarıyla dikkat çekmektedir. Son on yılda yayımlanan çalışmalar, astaksantin akciğer hastalıklarının gelişimine veya ilerlemesine

karşı koruyucu bir etki gösterebileceğine ilişkin bilimsel kanıtların giderek arttığını ortaya koymaktadır (Cheng ve Eroğlu, 2021).

Qian vd. (2025), astaksantin (AST) akciğer kanseri ve diyabetes mellitus (DM) ile ilişkili metabolik değişiklikler üzerindeki etkilerini ve bu etkilerin altında yatan moleküler mekanizmaları incelemişlerdir. Derlemede, astaksantin glikoliz, oksidatif fosforilasyon, lipid metabolizması ve otofaji gibi hücresel süreçleri düzenleyebildiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, fosfoinozitol 3-kinaz/protein kinaz B/memeli rapamisin hedefi (PI3K/Akt/mTOR), AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) ve nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2/Keap1 (Nrf-2/Keap1) gibi sinyal yollarının astaksantin etkilerinde rol oynadığını belirtmişlerdir. Astaksantin, kanser hücrelerinin çoğalmasını ve hayatta kalmasını baskımlarken hiperglisemiyle ilişkili hücre hasarı hafifletebileceğini ortaya koymuşlardır. Bunun yanı sıra, astaksantin mitokondriyal işlevler ve bağışıklık yanıtları üzerindeki düzenleyici etkilerinin, diyabetes mellitus ile birlikte görülen akciğer kanserinin yönetiminde önem taşıyabileceğini vurgulamışlardır. Sonuç olarak, astaksantin bu iki hastalıkla ilişkili metabolik bozuklukların düzenlenmesinde potansiyel bir destekleyici ajan olabileceğini, ancak klinik kullanımını doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir. Carreira vd. (2025), astaksantin (ATX), kadmiyum (Cd) maruziyetinin insan bronşiyal epitel hücreleri (BEAS-2B) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücreleri (H1975) üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada, kadmiyumun her iki hücre hattında da konsantrasyona bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu artırdığını, astaksantin uygulamasının ise bu artışı azalttığını belirlemişlerdir. Ayrıca, sitotoksik olmayan konsantrasyonlarda kadmiyumun hücre göçünü artırdığını ve astaksantin bu etkiyi hafiflettiğini ortaya koymuşlardır. Bunun yanı sıra, yüksek kadmiyum konsantrasyonlarının malign olmayan bronşiyal epitel hücrelerinde daha belirgin sitotoksik etki oluşturduğunu, astaksantin ise test edilen konsantrasyonlarda tek başına sitotoksikite göstermediğini bildirmişlerdir. Bu bulgular, astaksantin kadmiyum maruziyetine bağlı oksidatif stresi ve akciğer kanseri hücrelerinin göçünü azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermişlerdir. Chen vd. (2018), astaksantin (ATX) insan akciğer kanseri hücrelerinde erlotinibin antikanser etkisi üzerindeki rolünü araştırmışlardır. Çalışmada, astaksantin A549 ve H1975 akciğer adenokarsinomu hücrelerinde p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (p38 MAPK) yolunu aktive ederek DNA hasarının tanınması ve onarımında görev alan xeroderma pigmentosum komplemanasyon grubu C (XPC) proteininin ekspresyonunu azalttığını belirlemişlerdir. Ayrıca, XPC ekspresyonunun baskılanmasının astaksantin hücreler üzerindeki sitotoksik etkisini artırdığını ortaya koymuşlardır. Astaksantin erlotinib ile birlikte uygulanmasının hücre canlılığını ve çoğalmasını tek başına uygulamalara kıyasla daha güçlü biçimde baskıladığını göstermişlerdir. Bu bulgular, astaksantin p38 MAPK/XPC sinyal mekanizması üzerinden erlotinibin akciğer kanseri hücreleri üzerindeki etkinliğini artırabileceğini ortaya koymuşlardır. Zhang vd. (2025), astaksantin (ASX) radyasyon kaynaklı akciğer hasarı üzerindeki koruyucu etkilerini artırmak amacıyla solunabilir nano-astaksantin formülasyonu geliştirmişlerdir. Çalışmada, astaksantin yüklü ve kitosan ile modifiye edilmiş poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) nanopartiküllerinin astaksantin çözünürlüğünü artırdığını ve akciğer dokusunda tutulmasını kolaylaştırdığını belirlemişlerdir. Fare modellerinde yapılan incelemelerde, bu nanoformülasyonun radyasyona bağlı oksidatif hasarı ve inflamasyonu azalttığını, ayrıca kronik fibrotik doku değişikliklerini önlediğini ortaya koymuşlardır. Elde edilen bulgular, solunabilir nano-astaksantin sisteminin radyasyon kaynaklı akciğer hasarının önlenmesinde potansiyel bir yaklaşım olabileceğini göstermişlerdir. Cai vd. (2019), astaksantin (ASX) lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı akut akciğer hasarı ve sepsis üzerindeki koruyucu etkilerini ve bu etkilerin altında yatan moleküler mekanizmaları araştırmışlardır. Çalışmada, LPS ile uyarılan fare primer makrofajlarında astaksantin uygulamasının, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve nükleer faktör kappa B (NF- κ B) sinyal yollarını baskıladığını ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ile interleukin-6 (IL-

6) düzeylerini azalttığını belirlemişlerdir. Ayrıca, LPS kaynaklı sepsis ve akut akciğer hasarı oluşturulan fare modellerinde astaksantin uygulamasının hayatta kalma oranını artırdığını ve akciğer hasarını önlediğini göstermişlerdir. İn vivo analizlerde de astaksantin inflamatuvar faktörlerdeki artışı, MAPK fosforilasyonunu ve NF- κ B aktivasyonunu baskıladığı ortaya konulmuştur. Bu bulgular doğrultusunda, astaksantin MAPK/NF- κ B sinyal yolları üzerindeki etkileri aracılığıyla LPS kaynaklı akciğer hasarına karşı koruyucu potansiyel taşıdığını göstermişlerdir. Ramamoorthy vd. (2020), *Haematococcus lacustris* adlı yeşil algden elde edilen astaksantin (AXN), A549 insan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki antikanser etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada, algden elde edilen astaksantin özütleri standart yöntemlerle hazırlanmış ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile kütle spektrometrisi (MS) kullanılarak karakterize edilmiştir. A549 hücrelerinin saflaştırılmış astaksantin fraksiyonu ile muamele edilmesi sonucunda, 50 μ M konsantrasyonda hücre canlılığının ham özütle karşılaştırıldığında yaklaşık % 50 oranında azaldığını belirlemişlerdir. Ayrıca, astaksantin hücre döngüsünün durdurulması ve lizozomal asitleşmenin düzenlenmesiyle ilişkili antikanser etkiler gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Bu bulgular doğrultusunda, *Haematococcus lacustris* kaynaklı astaksantin akciğer kanseri hücrelerinde hücre canlılığını azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermişlerdir.

6. ASTAKSANTİNİN DİĞER KANSER TÜRLERİ ÜZERİNDEKİ POTANSİYEL ETKİLERİ

Son yıllarda, sağlığın korunması ve sağlıklı yaşlanmanın desteklenmesinde antioksidan bileşenlerden zengin beslenme yaklaşımlarına yönelik ilgi artmıştır. Doğal bir ketokarotenoid olan astaksantin, güçlü antioksidan kapasitesi ve çeşitli farmakolojik özellikleriyle dikkat çekmektedir. Tekli oksijeni etkisizleştirme ve serbest radikalleri uzaklaştırma yeteneği sayesinde diğer karotenoidler ile C ve E vitaminlerine kıyasla yüksek antioksidan aktivite gösterebildiği bildirilmiştir. Astaksantin kanser üzerindeki potansiyel etkileri; hücre çoğalması, hücre döngüsü, oksidatif denge ve tümör gelişimiyle ilişkili moleküler sinyal yolları üzerinden değerlendirilmektedir. Bu süreçlerde NF- κ B, STAT3, β -katenin, protein kinaz B (Akt) ve hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz (ERK) gibi moleküller öne çıkmaktadır. Ayrıca astaksantin vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-2 (VEGFR-2) ile etkileşiminin, tümör damar oluşumu ve metastazla ilişkili süreçler üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Mevcut deneysel bulgular, astaksantin kolorektal, prostat, meme, cilt ve akciğer kanserlerinde farklı moleküler mekanizmalar aracılığıyla potansiyel antikanser etkiler gösterebileceğine işaret etmektedir. Astaksantin, UV kaynaklı oksidatif stresi azaltarak cilt elastikiyetinin ve nem dengesinin korunmasına, kolajen yıkımının ve kırışıklık oluşumunun sınırlandırılmasına katkı sağlayabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, cilt pigmentasyonu ve fotoyaşlanma üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle astaksantin cilt sağlığını korumada potansiyel faydalar gösterebilmektedir (Alugou vd., 2023).

Erzurumlu vd. (2023), çalışmalarında, astaksantin (ASX) prostat kanseri (PCa) hücreleri üzerindeki etkileri ve sisplatin ile kombinasyonunun potansiyeli incelenmiştir. Çalışmada astaksantin; katlanmamış protein yanıtı (UPR) sinyal yolları, otofaji, epitel-mezenkimal geçiş (EMT) ve anjiyogenez ile ilişkili moleküler belirteçler üzerinde düzenleyici etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca, vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGF-A), c-Myc ve prostat spesifik antijen (PSA) ekspresyon düzeylerini etkilediği ve sisplatin ile birlikte uygulandığında kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkinin arttığı bildirilmiştir. Bu bulgular, astaksantin prostat kanserinde sisplatinin antikanser etkinliğini artırarak tedavi sürecini destekleyebileceğini düşündürmektedir. Ni vd. (2017), astaksantin prostat kanseri üzerindeki etkileri PC-3 hücreleri kullanılarak oluşturulan ksenograft fare modelinde

incelenmişlerdir. Yüksek doz astaksantin (100 mg/kg) uygulamasının, kontrol grubuna kıyasla tümör büyümesini %41,7 oranında baskıladığı belirlenmiştir. Ayrıca, astaksantin uygulanan tümör dokularında Ki-67 ve proliferatif hücre nükleer antijeni (PCNA) düzeylerinde azalma, tümör baskılayıcı mikroRNA'lar olan miR-375 ve miR-487b düzeylerinde ise artış gözlenmiştir. Bunun yanı sıra, fare dışkılarında *Lactobacillus* türleri ve *Lachnospiraceae* ailesinin miktarında artış saptanmıştır. Bu bulgularla, astaksantin prostat tümörü büyümesinin baskılanmasında ve tümörle ilişkili moleküler belirteçlerin düzenlenmesinde potansiyel bir rolü olabileceğini göstermişlerdir. Yoon vd. (2014), astaksantin ve kolajen hidrolizatının birlikte kullanımının fotoyaşlanmış cilt üzerindeki etkilerini 44 sağlıklı bireyde 12 hafta boyunca değerlendirmişlerdir. Çalışmada, günlük 2 mg astaksantin ve 3 g kolajen hidrolizatı takviyesinin yüz cildinin elastikiyetini artırdığını ve transepidermal su kaybını azalttığını belirlemişlerdir. Ayrıca, prokolajen tip I mRNA ekspresyonunun arttığını, matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1) ve MMP-12 mRNA ekspresyonunun ise azaldığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, gruplar arasında ultraviyole (UV) kaynaklı DNA hasarı açısından anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Bu bulgular doğrultusunda, astaksantin ve kolajen hidrolizatının birlikte kullanımının cilt elastikiyetinin ve bariyer bütünlüğünün korunmasına katkı sağlayabileceğini ifade etmişlerdir. Ren vd. (2024b), astaksantin antikanser etkilerinde bağırsak mikrobiyotası ve mukozal bağışıklığın rolünü araştırmışlardır. Tümörlü farelerde yürüttükleri çalışmada, astaksantin bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek CD8+ T lenfositlerinin tümör dokusuna geçişini ve granzyme B üretimini artırdığını belirlemişlerdir. Ayrıca, Akkermansia bakterisinin çoğalmasını destekleyerek bağırsak mukozasının bağışıklık işlevlerini güçlendirdiğini bildirmişlerdir. Astaksantin, sorafenibin antitümör etkisini artırmasının bağırsak mikrobiyotasının varlığıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu bulgularla, astaksantin bağırsak mikrobiyotası ve bağışıklık yanıtı üzerinden antikanser tedavilerinin etkinliğini destekleyebileceğini ortaya koymuşlardır. Konisky vd. (2023), C vitamini, astaksantin, fermente zerdeçal ve E vitamini içeren topikal antioksidan formülasyonunun cilt üzerindeki etkinliğini ve toleransını değerlendirmişlerdir. Çalışmada, 35–60 yaş aralığındaki 32 sağlıklı kadın katılımcı, formülasyonu 12 hafta boyunca günde iki kez uygulamışlardır. Çalışma sonunda yüz, boyun ve göğüs bölgelerinde genel cilt kalitesinin iyileştiğini ve katılımcıların tamamında ince çizgilerin görünümünde azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca, formülasyonun kırışıklıkların, hiperpigmentasyonun ve cilt parlaklığının görünümünde olumlu değişikliklerle ilişkili olduğunu ve iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir. Bu sonuçlar doğrultusunda, astaksantin içeren topikal antioksidan formülasyonlarının cilt görünümünün iyileştirilmesinde potansiyel yarar sağlayabileceğini ifade etmişlerdir. Cai vd. (2025), astaksantin tek başına ve selekoksib ile birlikte kullanımının kemik kanserine bağlı ağrı üzerindeki etkilerini fare modelinde incelemişlerdir. Astaksantin ve selekoksib kombinasyonunun mekanik allodini, termal hiperaljezi ve spontan bacak kaldırma gibi ağrı davranışları üzerinde sinerjik analjezik etkiler gösterdiğini belirlemişlerdir. Ayrıca, biyoinformatik analizler sonucunda CASP1 ve TLR7 genlerini olası temel moleküler hedefler olarak tanımlamışlardır. Bu bulgular, astaksantin-selekoksib kombinasyonunun kemik kanserine bağlı ağrının kontrolünde potansiyel taşıdığını ve altta yatan mekanizmaların daha ileri araştırmalarla doğrulanması gerektiğini göstermektedir.

Kowshik vd. (2019), astaksantin ağız skuamöz hücreli karsinomundaki etkilerini hücre kültürü ve hamster karsinogenez modellerinde incelemişlerdir. Astaksantin, PI3K/Akt sinyal yolunu baskılayarak NF- κ B ve STAT3 sinyal mekanizmalarını düzenlediğini ve kanser hücrelerinin çoğalmasını, invazyonunu ve anjiyogenezini sınırladığını bildirmişlerdir. Ayrıca, miR-21 ve HOTAIR düzeylerini azaltarak gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığını belirlemişlerdir. Etil selüloz bazlı astaksantin nanopartiküllerinin, hamster modelinde doğal astaksantine kıyasla daha yüksek antikanser etkinlik gösterdiğini ortaya

koymuşlardır. Bu bulgular, astaksantin ağz skuamöz hücreli karsinomuna karşı potansiyel antikanser etkiler taşıdığını göstermektedir.

Rao vd. (2013), *Haematococcus pluvialis* adlı yeşil algden elde edilen astaksantin monoesterleri (AXME) ve diesterlerinin (AXDE), ultraviyole (UV) ışını ve 7,12-dimetilbenz(a)antrasen (DMBA) ile oluşturulan deri kanseri modeli üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Sıçanlarda yürüttükleri çalışmada, AXDE ve AXME uygulamalarının tümör oluşumunu sırasıyla % 96 ve % 88 oranında azalttığını, astaksantin ise % 66 oranında azalma sağladığını belirlemişlerdir. Ayrıca, AXDE ve AXME'nin tirozinaz düzeyindeki artışı normalleştirdiğini ve antioksidan düzeylerini iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Bu bulgular doğrultusunda, astaksantin esterlerinin biyoyararlanımlarıyla ilişkili olarak deri kanserine karşı daha güçlü koruyucu potansiyel gösterebileceğini ortaya koymuşlardır. Cui vd. (2022), astaksantin özofagus skuamöz hücreli karsinomuna karşı antitümör etkilerini ve bu etkilerde peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör gama (PPAR γ) proteininin rolünü araştırmışlardır. Hücre kültürü çalışmalarında, astaksantin EC109 özofagus kanseri hücrelerinin canlılığını doz ve zamana bağlı olarak azalttığını ve PPAR γ protein ekspresyonunu artırdığını belirlemişlerdir. Ayrıca, sıçanlarda yürütülen deneylerde astaksantin, N-nitrosometilbenzilamin (NMBzA) kaynaklı özofagus kanseri gelişme sıklığını azalttığını bildirmişlerdir. Astaksantin oksidatif stres göstergelerini iyileştirdiğini ve PPAR γ ekspresyonunu artırdığını ortaya koyan bu bulgular, bileşiğin özofagus kanserine karşı potansiyel koruyucu etkilerini desteklemektedir.

7. SONUÇ

Astaksantin (AST), doğal kaynaklı bir karotenoid olarak kanser biyolojisi alanındaki araştırmalarda incelenen bileşiklerden biridir. Farklı kanser modellerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalar, AST'nin tümör hücrelerinin proliferasyonu, hücre döngüsünün kontrolü ve tümörün ilerlemesiyle ilişkili süreçler üzerinde değişiklikler oluşturabileceğini ortaya koymaktadır. Meme, kolon, karaciğer, akciğer, prostat, deri, ağız boşluğu ve özofagus kanserlerine yönelik araştırmalardan elde edilen sonuçlar, astaksantin farklı tümör tiplerinde çeşitli moleküler hedeflerle ilişkili etkiler gösterebildiğini düşündürmektedir. Sonuç olarak astaksantin, farklı kanser türlerinde tümör gelişimiyle ilişkili hücrel ve moleküler süreçleri etkileyebilme potansiyeli nedeniyle gelecek vadeden doğal bileşiklerden biri olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, astaksantin kanserin önlenmesi veya tedavisinde rutin olarak kullanılabilmesi için doz-etki ilişkilerinin, farmakokinetik özelliklerinin, uzun dönem güvenliliğinin ve mevcut antikanser ilaçlarıyla etkileşimlerinin ayrıntılı biçimde araştırılması gerekmektedir. Özellikle iyi tasarlanmış klinik çalışmalarla deneysel bulguların doğrulanması, astaksantin farklı kanser türlerindeki terapötik değerinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Al-Awady, B., Osman, A.M., Hanna, D., El-Demerdash, E., Sharaky, M. (2026). Radiosensitizing effect of astaxanthin on radiation-induced cytotoxicity in breast cancer cells. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 38(1), 19-29.
- Alugoju, P., Krishna Swamy, V.K.D., Anthikapalli, N.V.A., Tencomnao, T. (2023). Health benefits of astaxanthin against age-related diseases of multiple organs: A comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(31), 10709-10774.
- Bharathiraja, S., Manivasagan, P., Quang Bui, N., Oh, Y.O., Lim, I.G., Park, S., Oh, J. (2016). Cytotoxic induction and photoacoustic imaging of breast cancer cells using astaxanthin-reduced gold nanoparticles. *Nanomaterials*, 6(4), 78-89.
- Cai, L., Cai, Y., Yu, R., Song, A., Yang, C., Yang, W., Jiang, F. (2025). Synergistic analgesic effects of astaxanthin combined with celecoxib on a mouse bone cancer pain model: From behavioral validation to target prediction. *International Immunopharmacology*, 166, 115564.
- Cai, X., Chen, Y., Xie, X., Yao, D., Ding, C., Chen, M. (2019). Astaxanthin prevents against lipopolysaccharide-induced acute lung injury and sepsis via inhibiting activation of MAPK/NF- κ B. *American Journal of Translational Research*, 11(3), 1884-1894.
- Cai, X., Hua, S., Deng, J., Du, Z., Zhang, D., Liu, Z., Khan, N.U., Chen, Z. (2022). Astaxanthin activated the Nrf2/HO-1 pathway to enhance autophagy and inhibit ferroptosis, ameliorating acetaminophen-induced liver injury. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 14(38), 42887-42903.
- Carreira, D.C., Manguinhas, R., Soares, R.B., Amaro, F., Pinto, J., Gil, N., Castro, M., Miranda, J.P., Pinho, P.G., Oliveira, N.G. (2025). Protective role of the natural antioxidant astaxanthin in both human bronchial epithelial cells (BEAS-2B) and non-small cell lung cancer cells (H1975) exposed to cadmium: Impact on the Generation of Reactive oxygen species and cancer cell migration. *Molecular Nutrition & Food Research*, 69(19), e70141.
- Chen, J.C., Wu, C.H., Peng, Y.S., Zheng, H.Y., Lin, Y.C., Ma, P.F., Yen, T.C., Chen, T.Y., Lin, Y.W. (2018). Astaxanthin enhances erlotinib-induced cytotoxicity by p38 MAPK mediated xeroderma pigmentosum complementation group C (XPC) down-regulation in human lung cancer cells. *Toxicology Research*, 7(6), 1247-1256.
- Cheng, J., Eroglu, A. (2021). The promising effects of astaxanthin on lung diseases. *Advances in Nutrition*, 12(3), 850-864.
- Cui, L., Li, Z., Xu, F., Tian, Y., Chen, T., Li, J., Guo, Y., Lyu, Q. (2022). Antitumor effects of astaxanthin on esophageal squamous cell carcinoma by up-regulation of ppar γ . *Nutrition and Cancer*, 74(4), 1399-1410.
- Debnath, T., Bandyopadhyay, T. K., Vanitha, K., Bobby, M. N., Tiwari, O. N., Bhunia, B., & Muthuraj, M. (2024). Astaxanthin from microalgae: A review on structure, biosynthesis, production strategies and application. *Food Research International*, 176, 113841.
- Donoso, A., González-Durán, J., Munoz, A. A., González, P. A., Agurto-Muñoz, C. (2021). Therapeutic uses of natural astaxanthin: An evidence-based review focused on human clinical trials. *Pharmacological Research*, 166, 105479.
- Erzurumlu, Y., Catakli, D., Dogan, H.K. (2023). Potent carotenoid astaxanthin expands the anti-cancer activity of cisplatin in human prostate cancer cells. *Journal of Natural Medicines*, 77(3), 572-583.

- Fathy, N., El-Tarawy, M.A., Kamel, M.A., El-Boghdady, N.A. (2025). Ameliorative effect of Astaxanthin on DMBA-induced breast cancer in female rats: Interplay between Notch-1 and related miRNAs. *European Journal of Pharmacology*, 1002, 177779.
- Fouad, M.A., Sayed-Ahmed, M.M., Huwait, E.A., Hafez, H.F., Osman, A.M.M. (2021). Epigenetic immunomodulatory effect of eugenol and astaxanthin on doxorubicin cytotoxicity in hormonal positive breast Cancer cells. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 22(1), 8-21.
- Higuera-Ciapara, I., Félix-Valenzuela, L., Goycoolea, F.M. (2006). Astaxanthin: a review of its chemistry and applications. *Critical reviews in Food Science and Nutrition*, 46(2), 185-196.
- Ito, N., Seki, S., Ueda, F. (2018). The protective role of astaxanthin for UV-induced skin deterioration in healthy people—A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, 10(7), 817-827.
- Karimian, A., Mohammadrezaei, F.M., Moghadam, A.H., Bahadori, M.H., Ghorbani-Anarkooli, M., Asadi, A., Abdolmaleki, A. (2022). Effect of astaxanthin and melatonin on cell viability and DNA damage in human breast cancer cell lines. *Acta Histochemica*, 124(1), 151832.
- Kavitha, K., Kowshik, J., Kishore, T.K.K., Baba, A.B., Nagini, S. (2013). Astaxanthin inhibits NF- κ B and Wnt/ β -catenin signaling pathways via inactivation of Erk/MAPK and PI3K/Akt to induce intrinsic apoptosis in a hamster model of oral cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(10), 4433-4444.
- Kim, H.Y., Kim, Y.M., Hong, S. (2019). Astaxanthin suppresses the metastasis of colon cancer by inhibiting the MYC-mediated downregulation of microRNA-29a-3p and microRNA-200a. *Scientific Reports*, 9(1), 9457.
- Kim, M.S., Ahn, Y.T., Lee, C.W., Kim, H., An, W.G. (2020). Astaxanthin modulates apoptotic molecules to induce death of SKBR3 breast cancer cells. *Marine Drugs*, 18(5), 266-280.
- Konisky, H., Bowe, W. P., Yang, P., Kobets, K. (2023). A clinical evaluation of the efficacy and tolerability of a novel topical antioxidant formulation featuring vitamin C, astaxanthin, and fermented turmeric. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 22(11), 3088-3094.
- Kortam, M.A., Ismail, M.S., Kamel, M.A., El-Boghdady, N.A. (2026). Astaxanthin suppresses hepatocellular carcinoma via targeting Wnt/B-catenin pathway: Experimental study on chemically induced HCC in rats. *Scientific Reports*, 16(1), 12928.
- Kowshik, J., Nivetha, R., Ranjani, S., Venkatesan, P., Selvamuthukumar, S., Veeravarmal, V., Nagini, S. (2019). Astaxanthin inhibits hallmarks of cancer by targeting the PI3K/NF- κ B/STAT3 signalling axis in oral squamous cell carcinoma models. *IUBMB Life*, 71(10), 1595-1610.
- Kumar, S., Kumar, R., Diksha, Kumari, A., & Panwar, A. (2022). Astaxanthin: A super antioxidant from microalgae and its therapeutic potential. *Journal of Basic Microbiology*, 62(9), 1064-1082.
- Kuppusamy, P., Yusoff, M.M., Maniam, G.P., Ichwan, S.J.A., Soundharrajan, I., Govindan, N. (2014). Nutraceuticals as potential therapeutic agents for colon cancer: a review. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4(3), 173-181.
- Li, J., Guo, C., Wu, J. (2020). Astaxanthin in liver health and disease: A potential therapeutic agent. *Drug Design, Development and Therapy*, 2275-2285.

- Li, X., Xu, H., Chen, R., Huang, X., Lin, Z., Wang, S., Han, L., Li, J., Lin, L., Qi, Y., Song, G., Song, C. (2025). Astaxanthin inhibits hepatocellular carcinoma by targeting USP39-mediated β -catenin stabilization through deubiquitination. *Scientific Reports*, 15(1), 40034.
- Liu, X., Song, M., Gao, Z., Cai, X., Dixon, W., Chen, X., Cao, Y., Xiao, H. (2016). Stereoisomers of astaxanthin inhibit human colon cancer cell growth by inducing G2/M cell cycle arrest and apoptosis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(41), 7750-7759.
- Merhan, O. (2017). The biochemistry and antioxidant properties of. *Carotenoids*, 5, 51.
- Nagendraprabhu, P., Sudhandiran, G. (2011). Astaxanthin inhibits tumor invasion by decreasing extracellular matrix production and induces apoptosis in experimental rat colon carcinogenesis by modulating the expressions of ERK-2, NFkB and COX-2. *Investigational New Drugs*, 29(2), 207-224.
- Ni, X., Yu, H., Wang, S., Zhang, C., Shen, S. (2017). Astaxanthin inhibits PC-3 xenograft prostate tumor growth in nude mice. *Marine Drugs*, 15(3), 66-81.
- Nie, L., Wang, Z., Huang, X., Yu, Y., Li, J., Zeng, H., Xu, D. (2026). Astaxanthin attenuates CTX-induced premature ovarian failure by alleviating ovarian apoptosis and autophagy in vivo. *Journal of Ovarian Research*, 19, 297-310.
- Öztürk, Y., Öztürk, M., Dörtbudak, M.B., Mariotti, F., Magi, G.E., Di Cerbo, A. (2025). Astaxanthin mitigates 5-fluorouracil-induced hepatotoxicity and oxidative stress in male rats. *Nutrients*, 17(7), 1230-1249.
- Palozza, P., Torelli, C., Boninsegna, A., Simone, R., Catalano, A., Mele, M.C., Picci, N. (2009). Growth-inhibitory effects of the astaxanthin-rich alga *Haematococcus pluvialis* in human colon cancer cells. *Cancer Letters*, 283(1), 108-117.
- Prabhu, P.N., Ashokkumar, P., Sudhandiran, G. (2009). Antioxidative and antiproliferative effects of astaxanthin during the initiation stages of 1, 2-dimethyl hydrazine-induced experimental colon carcinogenesis. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 23(2), 225-234.
- Qian, J., Lai, X., Lin, K. (2025). Molecular mechanisms underlying the beneficial effects of Astaxanthin on metabolic changes in lung cancer and diabetes mellitus: A dual pathophysiological perspective. *International Immunopharmacology*, 163, 115290.
- Qian, J., Lai, X., Lin, K. (2025). Molecular mechanisms underlying the beneficial effects of Astaxanthin on metabolic changes in lung cancer and diabetes mellitus: A dual pathophysiological perspective. *International Immunopharmacology*, 163, 115290.
- Ramamoorthy, K., Raghunandhakumar, S., Anand, R.S., Paramasivam, A., Kamaraj, S., Nagaraj, S., Ezhilarasan, D., Lakshmi, T., Dua, K., Chellappan, D.K., Veeramuthu, A. (2020). Anticancer effects and lysosomal acidification in A549 cells by Astaxanthin from *Haematococcus lacustris*. *Bioinformation*, 16(11), 965-973.
- Rao, A.R., Sindhuja, H.N., Dharmesh, S.M., Sankar, K.U., Sarada, R., Ravishankar, G.A. (2013). Effective inhibition of skin cancer, tyrosinase, and antioxidative properties by astaxanthin and astaxanthin esters from the green alga *Haematococcus pluvialis*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(16), 3842-3851.
- Ren, P., Tang, Q., He, X., Xu, J., Wang, Y., Xue, C. (2024a). Astaxanthin augmented the anti-hepatocellular carcinoma efficacy of sorafenib through the inhibition of the JAK2/STAT3

- signaling pathway and mitigation of hypoxia within the tumor microenvironment. *Molecular Nutrition & Food Research*, 68(2), 2300569.
- Ren, P., Yue, H., Tang, Q., Wang, Y., Xue, C. (2024b). Astaxanthin exerts an adjunctive anti-cancer effect through the modulation of gut microbiota and mucosal immunity. *International Immunopharmacology*, 128, 111553.
- Shokrian Zeini, M., Pakraves, S. M., Kolour, S. M. J., Soghala, S., Dabbagh Ohadi, M. A., Ghanbar Ali Akhavan, H., Sayyahi, Z., Mahya, L., Jahani, S., Baghini, S.S., Farkondeh, T., Kabiri, M., Samarghandian, S. (2025). Astaxanthin as an anticancer agent against breast cancer: An *in vivo* and *in vitro* investigation. *Current Medicinal Chemistry*, 32(13), 2598-2607.
- Si, P., Zhu, C. (2022). Biological and neurological activities of astaxanthin. *Molecular Medicine Reports*, 26(4), 300-312.
- Stachowiak, B., Szulc, P. (2021). Astaxanthin for the food industry. *Molecules*, 26(9), 2666-2684.
- Yasui, Y., Hosokawa, M., Mikami, N., Miyashita, K., Tanaka, T. (2011). Dietary astaxanthin inhibits colitis and colitis-associated colon carcinogenesis in mice via modulation of the inflammatory cytokines. *Chemico-Biological Interactions*, 193(1), 79-87.
- Yoon, H.S., Cho, H.H., Cho, S., Lee, S.R., Shin, M.H., Chung, J.H. (2014). Supplementing with dietary astaxanthin combined with collagen hydrolysate improves facial elasticity and decreases matrix metalloproteinase-1 and-12 expression: A comparative study with placebo. *Journal of Medicinal Food*, 17(7), 810-816.
- You, H.S., Sathiyaseelan, A., Wang, M.H., Baek, J.S. (2025). Folic acid–functionalized MWCNT-conjugated zirconium oxide nanoparticles for targeted cancer cell delivery of astaxanthin. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2025(1), 4077233.
- You, H.S., Sathiyaseelan, A., Wang, M.H., Baek, J.S. (2025). Folic acid–functionalized MWCNT-conjugated zirconium oxide nanoparticles for targeted cancer cell delivery of astaxanthin. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2025(1), 4077233.
- Zhang, D., He, J., Cui, J., Wang, R., Zhou, M. (2025). Inhalable nano-astaxanthin for radiation-induced lung injury via enhanced lung retention and inflammation suppression. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 17(47), 64295-64308.
- Zhao, M., Ma, L., Honda, T., Kato, A., Ohshiro, T., Yokoyama, S., Yakoyama, S., Yamamoto, K., Ito, T., Imai, N., Ishizu, Y., Nakamura, M., Kawashima, H., Tsuji, N.M., Ishigami, M., Fujishiro, M. (2023). Astaxanthin attenuates nonalcoholic steatohepatitis with downregulation of osteoprotegerin in ovariectomized mice fed choline-deficient high-fat diet. *Digestive Diseases and Sciences*, 68(1), 155-163.

BÖLÜM 3

PESTİSİT KALINTILARI VE HALK SAĞLIĞI: ENDOKRİN BOZUCULAR, KANSEROJENİTE VE TARIMSAL ÜRETİMDEN İNSAN MARUZİYETİNE UZANAN KORUYUCULAR

Hüseyin BULUT¹

¹ Doç. Dr. ORCID ID: 0000-0003-3424-7012 Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

1. Giriş: Modern Tarımın İki Yüzlü Kılıcı

Modern tarım, artan küresel nüfusun gıda talebini karşılayabilmek adına kayda değer verim artışları sağlamıştır. Zararlıları uzaklaştırmak, yok etmek veya kontrol altına almak için tasarlanmış kimyasal veya biyolojik ajanlar olan pestisitler, bu tarımsal yoğunlaşmanın ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Dünya genelinde pestisit tüketimi 2022 yılında yaklaşık 3,70 milyon tona ulaşmış olup, herbisitler 1,6 milyon ton ile en büyük payı oluştururken, bunu fungusitler ve insektisitler takip etmektedir (Calderon ve diğerleri, 2022). Ancak bu yoğun kullanım, gıda zinciri yoluyla insan sağlığına ulaşan pestisit kalıntıları sorununu da beraberinde getirmektedir.

Pestisit kalıntıları, üretim alanlarından tüketici sofralarına uzanan karmaşık bir patika izlemektedir. Tarımsal üretimde kullanılan pestisitlerin yalnızca %2-20'si hedef ürünler tarafından emilirken, geriye kalan %80-98'i toprak, su veya atmosfere karışmaktadır (Li ve diğerleri, 2025). Bu durum, pestisitlerin çevresel kirleticiler olarak yaygınlaşmasına ve gıda zincirinde birikmesine yol açmaktadır. Özellikle meyve ve sebzeler, taze veya minimal işlem görmüş olarak tüketilmeleri nedeniyle pestisit kalıntılarına maruziyet açısından en riskli gıda grupları arasında yer almaktadır (Kilemle ve diğerleri, 2026).

Pestisitlerin halk sağlığı üzerindeki etkileri, akut zehirlenmelerin ötesine geçmektedir. Düşük dozda kronik maruziyet, bağışıklık sistemi baskılanması, hormonal bozukluklar, üreme kusurları ve kanser gibi geniş bir spektrumda sağlık sorunlarına yol açabilmektedir (Calderon ve diğerleri, 2022). Özellikle endokrin bozucu etki gösteren pestisitler, endokrin sistemin normal işleyişini bozarak üreme, nörolojik ve metabolik hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, her 10 kişiden biri toksinler veya diğer kimyasallarla kontamine olmuş gıdaların tüketimi nedeniyle hastalanmaktadır (Calderon ve diğerleri, 2022).

Bu bölümde, pestisit kalıntılarının tarımsal üretimden başlayarak meyve ve sebzelerdeki varlığı, endokrin bozucu etkileri, kanser ile ilişkisi ve halk sağlığı üzerindeki etkileri, güncel uluslararası araştırmalar ışığında kapsamlı olarak ele alınacaktır.

2. Tarımsal Üretimde Pestisit Kullanımı ve Kalıntı Oluşumu

2.1. Küresel Pestisit Kullanım Trendleri

Tarımsal üretimin artan talebi karşılamak için yoğunlaşması, pestisit kullanımında önemli bir artışa neden olmuştur. Dünya genelinde pestisit kullanımı, 1990'dan bu yana yaklaşık iki

katına çıkmış ve 2022'de yaklaşık 3,7 milyon tona ulaşmıştır (Li ve diğerleri, 2025). Bu artış, özellikle gelişmekte olan ülkelerde tarımsal üretimin yoğunlaşması ve pestisitlere erişimin kolaylaşması ile ilişkilidir. Şili ve Meksika gibi ülkeler, önemli meyve ve sebze üreticileri olarak öne çıkmakta ve geleceğin gıda güçleri arasında gösterilmektedir (Calderon ve diğerleri, 2022). Şili'de ekili alan yaklaşık 2.123.000 hektar olup, pestisit satışları 54.500 tonu aşmaktadır. Şili'de ortalama pestisit uygulaması 4,2 kg/ha olup, bu değer OECD ülkeleri ortalaması olan 2,1 kg/ha'nın oldukça üzerindedir. Bazı üretim sektörlerinde, özellikle meyvecilikte, pestisit uygulaması 20 kg/ha'yı aşabilmektedir (Calderon ve diğerleri, 2022). Meksika'da ise yaklaşık 32 milyon hektar tarım alanı kullanılmakta olup, FAO verilerine göre 2013-2017 döneminde ortalama pestisit tüketimi 2 kg/ha olarak hesaplanmıştır (Calderon ve diğerleri, 2022). Tanzanya'da ise 1992'deki ticari serbestleşme politikasının ardından sentetik pestisit uygulamaları belirgin şekilde artmış, bu durum özel tüccarlar aracılığıyla tarımsal kimyasalların ithalatını ve dağıtımını kolaylaştırmıştır (Kilembe ve diğerleri, 2026). Bu durum, özellikle salatalık ve karpuz gibi yaygın tüketilen ürünlerin yetiştiriciliğinde pestisit kullanımının artmasına neden olmuştur.

2.2. Pestisit Kalıntılarının Tarımsal Ürünlerdeki Varlığı

Pestisit kalıntıları, dünya genelinde bitkisel ve hayvansal kökenli gıda ürünlerinde yaygın olarak tespit edilmektedir. Li ve diğerleri (2025) tarafından yapılan kapsamlı bir derleme, pestisit kalıntılarının bitkisel ürünlerde çoklu bileşik birlikteliği ve yüksek tespit sıklığı gösterdiğini ortaya koymuştur. Polonya'da yapılan üç yıllık bir izleme çalışmasında, 333 meyve ve 849 sebze örneğinin analiz edildiği 1182 örnekte tespit oranları %8 ila %12 arasında değişmiş, bazı örneklerde 11 farklı pestisit bileşiği tespit edilmiştir (Li ve diğerleri, 2025). En sık tespit edilen kontaminantlar arasında boscalid ve acetamiprid yer almıştır. Benzer şekilde, Polonya'da küçük ölçekli ürünlerde yapılan bir çalışmada, 590 örneğin %39,8'inde pestisit tespit edilmiş ve 535 bileşikten 53'ü saptanmıştır. Yapraklı sebzeler en yüksek tespit sıklığına sahip olurken, bunu meyve veren sebzeler, baklagiller ve kök sebzeler takip etmiştir (Li ve diğerleri, 2025). Mısır'da yapılan bir çalışmada, 6471 örnek üzerinde 430 pestisit kalıntısı araştırılmış; üzüm (%72,86), mandalina (%66,86) ve portakallar (%64,59) en yüksek çoklu pestisit kalıntısı sıklığını gösterirken, guava (%7,32) ve mango (%12,26) en düşük sıklığı göstermiştir (Li ve diğerleri, 2025). Çin'de yapılan altı yıllık bir izleme çalışmasında, 2922 narenciye örneğinin %86'sında bir veya daha fazla pestisit kalıntısı tespit edilmiş, %70'inde iki veya daha fazla pestisit kalıntısı bulunmuştur. Türkiye'de 2021-2024 yılları arasında 984 buğday örneğinde yapılan çok yıllık izleme çalışmasında, 324 pestisit etken maddesi analiz

edilmiş ve örneklerin %4,77'sinde tespit edilebilir düzeyde pestisit kalıntısı bulunmuştur (Yigitsoy ve Sadighfard, 2025). En sık tespit edilen pestisitler arasında chlorpyrifos-ethyl, pirimiphos-methyl ve imidacloprid yer almıştır. Özellikle chlorpyrifos-ethyl, Türkiye'de 2020'den beri yasak olmasına rağmen, tüm pozitif örneklerde MRL'nin üzerinde tespit edilmiştir. Bu durum, yasaklı pestisitlerin yasadışı kullanımına veya çevresel kalıcılığa işaret etmektedir.

2.3. Organik ve Konvansiyonel retimde Pestisit Kalıntıları

Organik retim, pestisit kalıntıları açısından konvansiyonel üretime göre teorik olarak daha güvenli kabul edilse de, uygulamada durum farklılık gösterebilmektedir. Calderon ve diğerleri (2022) tarafından şili ve Meksika'da yapılan çalışmada, Meksika'da organik ürünlerin %62'si süpermarket zincirlerinden temin edilmiş ve bu örneklerin %43'nde pestisit kalıntısı tespit edilmiştir. Buna karşılık, yerel organik üreticilerden temin edilen ürünlerin yalnızca %1'inde kalıntı bulunmuştur. Bu bulgu, etiketlenmiş organik ürünlerin önemli bir kısmının Meksika düzenlemelerine uygun olmadığını göstermektedir. Meksika'da konvansiyonel örneklerin %54' yerel pazarlardan toplanmış olup pestisit içermekteyken, süpermarket zincirlerinden alınan örneklerin %100' pestisit kalıntısı içermiştir (Calderon ve diğerleri, 2022). Bu sonuç, süpermarket zincirlerindeki sebzelerin nispeten endüstriyel bir sistemde üretildiğini, yerel pazarlarda satılan sebzelerin ise daha küçük ölçekte üretildiğini ve dolayısıyla daha az pestisit gerektirdiğini düşündürmektedir.

3. Meyve ve Sebzelerde Pestisit Kalıntıları: Bölgesel Farklılıklar ve MRL Uyum

Calderon ve diğerleri (2022) tarafından şili ve Meksika'da yapılan çalışmada, 2018-2019 yılları arasında süpermarketlerden ve perakende pazarlardan toplanan 101 sebze örneğinde 22 pestisit kalıntısı analiz edilmiştir. Çalışmada, pazı, marul, yeşil biber, domates ve ıspanakta karbaril, karbofuran, klorotalonil, klorpirifos, sipermetrin, dimetoat, endosülfan alfa, endosülfan sülfat, lambda-cyhalothrin, metamidofos ve monokrotofos olmak üzere 11 pestisit kalıntısı kantifiye edilmiştir.

Toplam pestisit sayısı ve konsantrasyonları Meksika'da (10) şili'ye (3) göre daha yüksek bulunmuştur. Lambda-cyhalothrin, tüm şili ve Meksika sebzelerinde en yaygın kalıntı olarak tespit edilmiştir (Calderon ve diğerleri, 2022). şili'de pazıda karbofuran kalıntıları tespit edilirken, Meksika pazılarında tespit edilmemiştir. Meksika ıspanaklarında yüksek düzeyde dimetoat, klorpirifos ve metamidofos kalıntıları bulunmuştur. şili'deki ortalama pestisit konsantrasyonları maksimum kalıntı limitlerini (MRL) aşmazken, Meksika'da dokuz

konvansiyonel ve beş organik ürün olmak üzere altı pestisit, Avrupa Birliği MRL'lerini aşmıştır (Calderon ve diğerleri, 2022).

Philippe ve diğerleri (2021) tarafından Doğu Akdeniz Bölgesi'nde yapılan derleme çalışması, 22 ülkeden 10'unda (Mısır, İran, Ürdün, Kuveyt, Lübnan, Fas, Pakistan, Katar, Suudi Arabistan ve Tunus) 2005-2019 yılları arasında 6000'den fazla meyve ve sebze örneğinde pestisit kalıntılarını incelemiştir. En sık kontamine olan ürünler elma, portakal, üzüm, kayısı, patates, salatalık, şeftali, çilek, guava, karpuz, domates ve patlıcan olarak belirlenmiştir.

Çalışmada, en az 2 ülkede ve en az 2 kez, ilgili üründe izin verilmediği veya uluslararası MRL'lerin üzerinde konsantrasyonda tespit edilen 14 pestisit belirlenmiştir. Bu 14 bileşiğin tamamı insektisit olup, kimyasal sınıfları şu şekildedir: 5 organofosfat (klorpirifos, diazinon, dimetoat, malathion ve profenofos), 4 piretroid (asetamiprid, sipermetrin, deltametrin ve fenpropatrin), 2 neonikotinoid (imidacloprid, thiacloprid), 1 karbamat (karbofuran), 1 organoklorin (endosülfan) ve 1 sülfonat (propargit) (Philippe ve diğerleri, 2021).

Örneklerin MRL'leri aşma oranı (MRL aşım oranı) 18 çalışmada raporlanmış ve meyve ve sebzelerdeki küresel MRL aşım oranının %1 ile %61 arasında değiştiği görülmüştür. Çalışmaların 13'ünde raporlanan MRL aşım oranı %7'den yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, Doğu Akdeniz Bölgesi'ndeki meyve ve sebzelerde pestisit kalıntılarının önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturduğunu göstermektedir.

Kilemile ve diğerleri (2026) tarafından Tanzanya'nın Dar es Salaam kentindeki beş pazardan toplanan 25 salatalık ve 25 karpuz örneğinde yapılan çalışma, pestisit kalıntılarının boyutunu gözler önüne sermektedir. LC-MS/MS ile yapılan analizlerde 23 pestisit tespit edilmiş; salatalık örneklerinin %70'i ve karpuz örneklerinin %85'i MRL'leri aşmıştır. En yaygın tespit edilen pestisitler karbendazim ve heksakonazol olmuştur.

Tespit edilen pestisitlerin %78'i, Dünya Sağlık Örgütü tarafından orta ila şiddetli derecede tehlikeli (Sınıf Ib, II ve III) olarak sınıflandırılmıştır (Kilemile ve diğerleri, 2026). Yetişkinler için tehlike indeksi (HI) değerleri %100'ün altında kalırken (kabul edilebilir risk), çocuklar kritik HI aşımaları göstermiştir: salatalıkta lufenuron (%682,1) ve karbendazim (%137,4) ile karpuzda asetamiprid (%158,2). Salatalık örnekleri için kümülatif HI, çocuklar için %1419,8 ve yetişkinler için %401,2 olarak hesaplanmıştır; karpuz örnekleri için ise kümülatif HI çocuklar için %672,7 ve yetişkinler için %150,3 olmuştur. Bu bulgular, Tanzanya'da pestisit düzenlemesi, uygulama ve denetimdeki acil boşlukları ortaya koymaktadır.

Amar ve diğerleri (2026) tarafından Fas'ta üretilen elmalarda yapılan meta-analiz çalışması, 55 hakemli çalışmayı kapsamakta ve pestisit kalıntıları ile mikotoksinlerin varlığını değerlendirmektedir. Çalışmada, organofosfat pestisit kalıntılarının ortalama konsantrasyonu 0,45 mg/kg olarak hesaplanırken, patulin seviyeleri ortalama 35 g/kg ve analiz edilen örneklerin %80'inde tespit edilmiştir. Genel olarak, elma örneklerinin %70'i tespit edilebilir pestisit kalıntıları içermiş ve %60'ı mikotoksinlerle kontamine olmuştur (Amar ve diğerleri, 2026).

En sık tespit edilen pestisitler arasında klorpirifos (%88), metidathion (%21), sipermetrin (%13), lambda-cyhalothrin (%13), miklobutanil (%8) ve diazinon (%5) yer almıştır. Meta-analiz sonuçları, pestisit kalıntıları için havuzlanmış etki büyüklüğünün 2,28 mg/kg (%95 GA: 1,74-2,82 mg/kg) olduğunu, mikotoksinler için ise havuzlanmış etki büyüklüğünün 20 g/kg (%95 GA: 15-25 g/kg) olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, Fas'ta elma üretiminde pestisit ve mikotoksin kontaminasyonunun önemli bir gıda güvenliği sorunu oluşturduğunu göstermektedir.

4. Endokrin Bozucu Pestisitler: Mekanizmalar ve Sağlık Etkileri

4.1. Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Pestisitler

Endokrin bozucu kimyasallar (EDC'ler), endokrin sistemin normal işleyişini bozan, hormon sentezi, salgılanması, taşınması, bağlanması, etkisi veya eliminasyonunu etkileyen maddeler olarak tanımlanmaktadır. Pestisitler, EDC'lerin en önemli kaynaklarından birini oluşurmaktadır. Organoklorinli pestisitler (DDT, endosülfan, dieldrin, aldrin), organofosfatlı pestisitler (klorpirifos, dimetoat, malathion), karbamatlar (karbofuran, karbaril) ve piretroidler (sipermetrin, deltametrin) başta olmak üzere birçok pestisit sınıfı endokrin bozucu etki göstermektedir.

Endokrin bozucu pestisitler, östrojen, androjen, tiroid ve diğer hormon reseptörlerine bağlanarak veya hormon sentezini ve metabolizmasını etkileyerek çeşitli sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Bu pestisitlere kronik maruziyet, üreme bozuklukları, doğum kusurları, nrogeleşimsel bozukluklar, metabolik sendrom ve bazı kanser türleri ile ilişkilendirilmiştir (Calderon ve diğerleri, 2022; Philippe ve diğerleri, 2021).

4.2. Endokrin Bozucu Pestisitlerin Yaygınlığı

Calderon ve diğerleri (2022) tarafından yapılan çalışmada, endokrin bozucu etki gösteren karbofuran, klorpirifos, dimetoat, endosülfan alfa, endosülfan sülfat ve lambda-cyhalothrin gibi

pestisitlerin Şili ve Meksika'daki sebzelerde yaygın olarak bulunduğu tespit edilmiştir. Özellikle karbofuran, Şili'de 2018'den beri yasaklanmış olmasına rağmen pazı örneklerinde tespit edilmiştir. EPA tarafından Kategori 1 toksin olarak sınıflandırılan karbofuranın uzun süreli maruziyeti nörotoksik, genotoksik ve mutajenik etkiler ile üreme sorunlarına yol açmaktadır (Calderon ve diğerleri, 2022). Doğu Akdeniz Bölgesi'nde yapılan çalışmada, Stockholm Sözleşmesi Ek A veya B listesinde yer alan kalıcı organik kirleticiler (POP'lar) arasında bulunan aldrin, dieldrin, chlordane, endrin, heptachlor ve DDT'nin meyve ve sebzelerde tespit edildiği bildirilmiştir (Philippe ve diğerleri, 2021). Bu maddelerin varlığı, uluslararası yasaklamalara rağmen bu pestisitlerin tarımsal üretimde kullanılmaya devam ettiğini veya çevresel kalıcılıklarının sürdüğünü göstermektedir.

4.3. Endokrin Bozucu Pestisitlerin Sağlık Üzerindeki Etkileri

Endokrin bozucu pestisitlerin sağlık üzerindeki etkileri, maruziyet düzeyine, süresine ve bireysel duyarlılığa bağlı olarak değişmektedir. Kilemile ve diğerleri (2026) tarafından yapılan çalışmada, endokrin bozucu etki gösteren pestisitlerin çocuklarda yetişkinlere göre daha yüksek risk oluşturduğu vurgulanmıştır. Çocukların vücut ağırlıklarına göre daha fazla gıda tüketmeleri, gelişmekte olan endokrin sistemlerinin hassasiyeti ve detoksifikasyon sistemlerinin olgunlaşmamış olması, onları pestisitlerin endokrin bozucu etkilerine karşı daha savunmasız kılmaktadır. Philippe ve diğerleri (2021) tarafından yapılan simüle edilmiş akut diyet maruziyet değerlendirmesi, bazı pestisitlerin ARfD (Akut Referans Doz) değerlerini önemli ölçüde aşabileceğini göstermiştir. Örneğin, patatesten karbofuran için simüle edilen akut maruziyet ARfD'nin %4366'sına, pirinçte diazinon için ise %19344'üne ulaşmıştır (Philippe ve diğerleri, 2021). Bu bulgular, endokrin bozucu pestisitlerin akut maruziyetinin bile ciddi sağlık riskleri oluşturabileceğini göstermektedir.

5. Pestisit Kalıntıları ve Kanseri İlişkisi

5.1. Epidemiyolojik Kanıtlar

Pestisit kalıntıları ile kanser arasındaki ilişki, giderek artan sayıda epidemiyolojik çalışmayla desteklenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, pestisit maruziyeti tüm kanserlerin yaklaşık %19'unun nedenidir ve gıdalardaki pestisit kalıntıları acil izleme gerektirmektedir (Philippe ve diğerleri, 2021). Pestisitler, çeşitli mekanizmalar yoluyla kanserojen etki gösterebilir: DNA hasarı, oksidatif stres, endokrin bozucu etkiler, immünosupresyon ve epigenetik değişiklikler. Koutros ve diğerleri (2010) tarafından yapılan Tarım Sağlığı Çalışması'nda, tarımsal işçilerde pestisit maruziyeti ile çeşitli kanser türleri

arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Cavalier ve diğerleri (2023), pestisit maruziyeti ile kolorektal, prostat ve meme kanseri riski arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Sivaperumal ve diğerleri (2022), Hindistan'da meyve ve sebzelerdeki pestisit kalıntılarının insan sağlığı riski değerlendirmesinde kanserojen riskleri vurgulamıştır.

5.2. Kanserogen Pestisitler ve Maruziyet Yolları

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından bazı pestisitler "olası kanserojen" veya "insanlar için kanserojen" olarak sınıflandırılmıştır. Organofosfatlı pestisitler (zellikle klorpirifos, malathion, diazinon), bazı karbamatlar (karbofuran) ve organoklorinli pestisitler (DDT, endosülfan) bu sınıflamada yer almaktadır. Bu pestisitlere gıda zinciri yoluyla kronik maruziyet, çeşitli kanser türlerinin gelişme riskini artırabilmektedir. Kilemile ve diğerleri (2026), Tanzania'da salatalık ve karpuzda tespit edilen pestisitlerin %78'inin WHO tarafından orta ila şiddetli derecede tehlikeli olarak sınıflandırıldığını, bu pestisitlerin bazılarının kanserojen potansiyele sahip olduğunu bildirmiştir. Amar ve diğerleri (2026), Fas'taki elmalarda tespit edilen pestisit kalıntılarının nörotoksisite, endokrin bozulma, üreme hasarı ve artmış kanser riski ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır. Philippe ve diğerleri (2021), Doğu Akdeniz Bölgesi'nde yapılan çalışmalarda, Stockholm Sözleşmesi kapsamında yasaklanmış olan kalıcı organik kirleticilerin (POP'lar) meyve ve sebzelerde tespit edildiğini bildirmiştir. Bu maddelerin bioakmlasyon ve biyomagnifikasyon özellikleri, besin zincirinin st basamaklarında daha yüksek konsantrasyonlarda birikmelerine ve uzun vadeli kanser riski oluşturmalarına neden olmaktadır.

5.3. Çocuklar ve Hassas Gruplar

Çocuklar, pestisitlerin kanserojen etkilerine karşı özellikle savunmasızdır. Çocukların vücut ağırlıklarına göre daha fazla gıda tüketmeleri, gelişmekte olan organ sistemlerinin hassasiyeti ve daha uzun yaşam süreleri boyunca maruziyet birikimi, onları pestisitlerin kanserojen etkilerine karşı daha duyarlı kılmaktadır (Calderon ve diğerleri, 2022; Kilemile ve diğerleri, 2026). Calderon ve diğerleri (2022), şili'de JUNAEB (Ulusal Okul Yardım ve Burs Kurulu) tarafından her gün yaklaşık 1,4 milyon okul çocuğuna pazı, ıspanak ve marul gibi yapraklı sebzeler bazlı gıda rasyonları sağlandığını bildirmiştir. Benzer şekilde, Meksika'da SNDIF (Ulusal Entegre Aile Gelişimi Sistemi) Okul Kahvaltı Programı, risk altındaki çocuklara 6 milyon sıcak ve soğuk kahvaltı sağlamaktadır (Calderon ve diğerleri, 2022). Bu programlar, çocukların pestisit kalıntılarına maruziyetini artırmakta ve uzun vadeli sağlık risklerini yükseltmektedir.

6. Pestisit-Antibiyotik Çapraz Direnci ve Halk Sağlığı

6.1. Çapraz Direnç Mekanizmaları

Son yıllarda yapılan çalışmalar, pestisitlerin sadece doğrudan toksik etkilerinin ötesinde, antibiyotik direncinin gelişimine de katkıda bulunduğunu göstermektedir. Li ve diğerleri (2025) tarafından yapılan kapsamlı derleme, pestisit-antibiyotik çapraz direncinin çeşitli mekanizmalar yoluyla gelişebileceğini ortaya koymuştur:

Enzimatik adaptasyon: Uzun süreli pestisit maruziyeti, bakterilerde substrat spesifitesi azalmış hidrolazların üretimine yol açan gen mutasyonlarına neden olur. Bu mutasyona uğramış enzimler, değişmiş aktif bölgelerde antibiyotiklere bağlanarak çapraz dirence katkıda bulunur (Li ve diğerleri, 2025). Eflüks pompası aktivasyonu: Pestisit maruziyeti, hem pestisitleri hem de antibiyotikleri dışarı atan bakteri eflüks pompa sistemlerini aktive eder (Li ve diğerleri, 2025). Membran geçirgenliği ve yatay gen transferi: Pestisitler, bakteri membran geçirgenliğini artırarak ve yatay gen transferini teşvik ederek antibiyotik direnç genlerinin yayılımını hızlandırır (Li ve diğerleri, 2025).

6.2. Çapraz Direncin Epidemiyolojik Boyutu

Rangasamy ve diğerleri (2017), klorpirifos kontamine topraklardan izole edilen 25 bakteriyel suşun (*Bacillus*, *B. cereus*, *B. firmus* ve *B. thuringiensis*) kloramfenikol, ampisilin, sefotaksim, streptomisin ve tetrasiklin gibi çoklu antibiyotiklere direnç gösterdiğini tespit etmiştir. Plazmid profillemesi, pestisit ve antibiyotik direnç belirleyicilerinin birlikte lokalize olduğunu doğrulamıştır (Li ve diğerleri, 2025). Kurenbach ve diğerleri (2015), herbisitlerin *E. coli* ve *Salmonella enterica* serovar Typhimurium'un antibiyotik duyarlılık profillerini önemli ölçüde değiştirdiğini doğrulamıştır. Bu değişiklikler, ampisilin, siprofloksasin, kloramfenikol, kanamisin ve tetrasiklin olmak üzere beş ana antibiyotik kategorisini kapsamaktadır. Bu etki, değiştirilmiş eflüks pompası aktivitesi ve gen ekspresyonu aracılığıyla gerçekleşmiştir (Li ve diğerleri, 2025).

6.3. Tek Sağlık (One Health) Perspektifi

Pestisit-antibiyotik çapraz direnci, insan, hayvan ve çevre sağlığını bütünleştiren "Tek Sağlık" yaklaşımı çerçevesinde değerlendirilmelidir. Li ve diğerleri (2025), pestisit yönetimi ve antibiyotik yönetiminin tek bir "Tek Sağlık" yönetim çerçevesine entegre edilmesini savunmaktadır. Bu entegrasyon, departman ve disiplin engellerini kaldırarak, temel araştırmaların ilerletilmesi, iyileştirme teknolojilerinin yenilenmesi ve düzenleyici politikaların

optimize edilmesi yoluyla çapraz direnç risklerini azaltabilir, tarımsal ekosistem sağlığını koruyabilir ve küresel gıda güvenliğini sağlayabilir.

7. Pestisit Kalıntılarının Sağlık Risk Değerlendirmesi

7.1. Kronik ve Akut Maruziyet Değerlendirmesi

Pestisit kalıntılarının sağlık riski değerlendirmesi, tahmini günlük alım (EDI), kabul edilebilir günlük alım (ADI) ve tehlike indeksi (HI) gibi parametreler kullanılarak yapılmaktadır. Calderon ve diğerleri (2022), şili ve Meksika'da sebzelerde tespit edilen pestisitler için kümülatif HI hesaplamış ve klorpirifos ile dimetoatın hem yetişkinler hem de çocuklar için daha yüksek sağlık riski oluşturduğunu bulmuştur. Yigitsoy ve Sadighfard (2025), Türkiye'de buğdayda tespit edilen pestisitler için kronik (HQc) ve akut (HQa) tehlike katsayılarını hesaplamış ve tüm tespit edilen bileşikler için HQ değerlerinin 1'in altında kaldığını, dolayısıyla ne yetişkinler ne de çocuklar için önemli bir sağlık riski oluşturmadığını bildirmiştir. Ancak, ocuklar için nispeten daha yüksek maruziyet değerleri ve yasaklı pestisitlerin tespiti, sürekli izlemenin önemini vurgulamaktadır. Kilemile ve diğerleri (2026), Tanzania'da salatalık ve karpuzda yapılan risk değerlendirmesinde, yetişkin HI değerlerinin %100'n altında kalmasına rağmen, çocuklar için lufenuron (%682,1), karbendazim (%137,4) ve asetamiprid (%158,2) gibi pestisitlerin HI değerlerinin kabul edilebilir sınırın üzerinde olduğunu tespit etmiştir. Salatalık rnekleri için kümülatif HI, ocuklar için %1419,8'e ulaşmıştır (Kilemile ve diğerleri, 2026).

7.2. MRL Aşımları ve Sağlık Riskleri

Pestisit kalıntılarının MRL'leri aşması, mutlaka sağlık riski anlamına gelmemekle birlikte, potansiyel riskin göstergesidir. MRL'ler, İyi Tarım Uygulamalarına (GAP) uygunluğu doğrulamak, gıda izleme, düzenleyici uygulama ve uluslararası ticareti kolaylaştırmak için oluşturulan düzenleyici standartlardır. Sağlık riski, ADI ve ARfD gibi toksikolojik referans değerlerle karşılaştırma yapılarak değerlendirilmelidir (Amar ve diğerleri, 2026). Calderon ve diğerleri (2022), şili'de MRL aşımları tespit edilmemişken, Meksika'da dokuz konvansiyonel ve beş organik ürün olmak üzere altı pestisit AB MRL'lerini aştığını bildirmiştir. Philippe ve diğerleri (2021), Doğu Akdeniz Bölgesi'nde 18 çalışmada MRL aşım oranının %1 ile %61 arasında değiştiğini ve 5881 örnek üzerinde yapılan değerlendirmede MRL aşım oranının %7'den yüksek olduğunu bulmuştur.

7.3. Hassas Gruplar ve Çocuklar

Çocuklar, pestisit kalıntılarına karşı özellikle savunmasız bir grup olarak öne çıkmaktadır. Çocukların vücut ağırlıklarına göre daha fazla gıda tüketmeleri, gelişmekte olan organ sistemlerinin hassasiyeti, detoksifikasyon enzim sistemlerinin olgunlaşmamış olması ve daha uzun yaşam süreleri boyunca maruziyet birikimi, onları pestisitlerin toksik etkilerine karşı daha duyarlı kılmaktadır (Cavalier ve diğerleri, 2023; Kilemile ve diğerleri, 2026). Kilemile ve diğerleri (2026), çocukların artan duyarlılığının temel nedenlerini şöyle sıralamıştır: gıda alımına göre daha düşük vücut ağırlığı, gelişmemiş hepatik detoksifikasyon kapasitesi ve gelişmekte olan nörolojik ve endokrin sistemler. Bu bulgular, yetişkin fizyolojisine dayalı düzenleyici eşiklerin pediatrik popülasyonu korumak için yetersiz olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, ulusal gıda güvenliği çerçevelerine yaşa özgü ve hassasiyete göre ayarlanmış risk kriterlerinin entegre edilmesi düşünülmelidir.

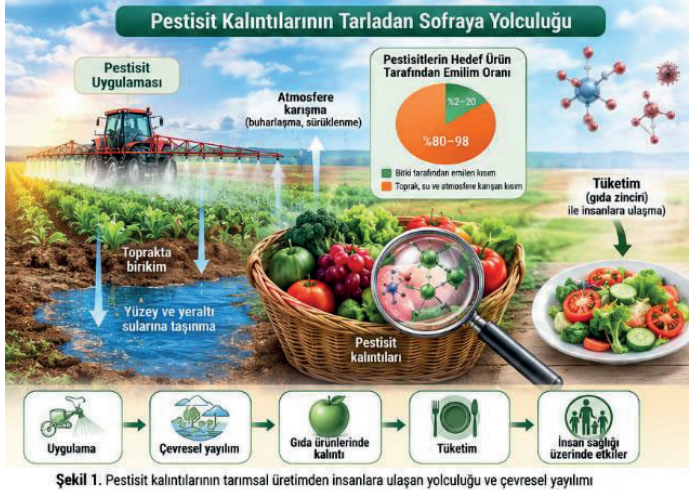
8. Pestisit Kalıntılarının Çevresel Akıbeti ve Toprak-Bitki Sisteminde Migrasyon

8.1. Toprakta Pestisit Davranışı

Tarımsal uygulamalarda, uygulanan pestisitlerin yalnızca küçük bir kısmı hedef organizmalara ulaşırken, çoğu doğal çevreye girerek çeşitli fizikokimyasal dönüşümlere uğrar (Li ve diğerleri, 2025). Pestisitlerin temel çevresel davranışları arasında toprakta bozunma, hidroliz, fotoliz, adsorpsiyon-desorpsiyon prosesleri ve liç yer almaktadır. Bu prosesler, pestisitlerin çevresel akıbetini değerlendirmek için kritik öneme sahiptir (Li ve diğerleri, 2025). Pestisitlerin toprakta bozunması, biyotik (mikroorganizmalar tarafından) ve abiyotik (kimyasal ve fotokimyasal) süreçlerle gerçekleşir. Mikroorganizmalar, geniş spesifik yüzey alanları ile aerobik, anaerobik, ototrofik metabolizma, fermentasyon ve ekstraselüler enzim metabolizması gibi çeşitli metabolik aktiviteler gerçekleştirerek pestisitlerin biyodegradasyonunda önemli rol oynar (Li ve diğerleri, 2025). Abiyotik bozunma ise oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları, fotodegradasyon ve hidroliz yoluyla gerçekleşir.

8.2. Bitkilerde Pestisit Alımı ve Translokasyonu

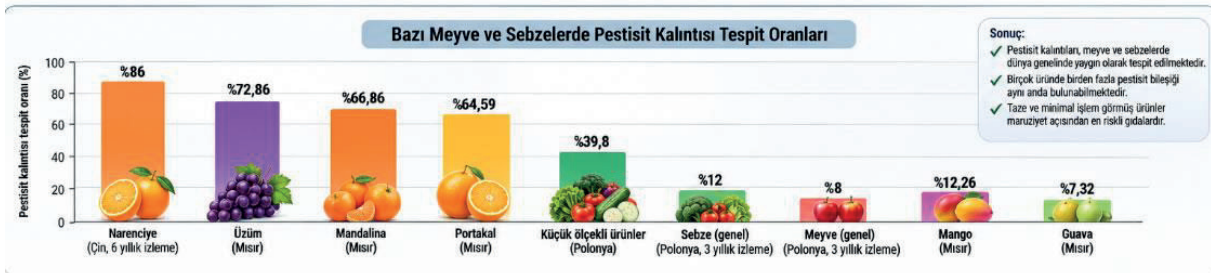
Pestisitlerin bitkilere giriş yolları arasında kontamine toprak veya sudan kök emilimi, havada yayılan pestisitlerin yaprak stomaları yoluyla alımı ve bitki epidermisinden doğrudan temas ve difüzyon yer almaktadır (Li ve diğerleri, 2025). Pestisitler, bitki içindeki translokasyon şekillerine göre lokal transloke olan, yukarı transloke olan ve çift yönlü transloke olanlar olarak sınıflandırılır. Küçük molekülü pestisitler (moleküler ağırlık <500 Da) pasif difüzyonla emilirken, daha büyük moleküller (>500 Da) genellikle bitki hücre membranlarındaki taşıyıcı proteinlere ve enerji tüketimine ihtiyaç duyar (Li ve diğerleri, 2025). Pestisitlerin bitki köklerine girişi apoplastik, simplastik veya her iki yolun kombinasyonu yoluyla gerçekleşir. Hidrofilik ve polar maddeler genellikle non-protoplast kanallarını tercih ederken, hidrofobik ve non-polar maddeler simplastik taşıma yollarını tercih eder. Pestisitlerin besin zinciri ile taşınması ve riskleri Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. Pestisit kalıntılarının tarımsal üretimden insanlara ulaşan yolculuğu ve çevresel yayılımı



Şekil 2. Pestisit kalıntılarının endokrin bozucu etkileri ve insan sağlığına yönelik riskleri



Şekil 1. Pestisitlerin taşınımı ve seçilmiş gıdalardaki oranları

8.3. Antibiyotiklerin Tarımsal Ekosistemlerde Migrasyonu

Antibiyotikler, tarımsal ekosistemlere esas olarak hayvan gübresi, kanalizasyon suyu ve biyokatı gübreler yoluyla girmektedir (Li ve diğerleri, 2025). Toprakta antibiyotikler, dikey ve yatay yönlerde gözenekler aracılığıyla göç eder. Antibiyotiklerin migrasyon ve transformasyon süreçleri, antibiyotiklerin fizikokimyasal özellikleri (konsantrasyon, sorpsiyon afinitesi,

uçuculuk, çözünürlük), toprak özellikleri (pH, organik madde içeriği) ve toprak mikrobiyal topluluklarının kompozisyonu ve yapısı gibi çeşitli faktörler tarafından etkilenir (Li ve diğerleri, 2025). Antibiyotiklerin bitkiler tarafından alımı ve translokasyonu, bitki lipid kompozisyonu, büyüme hızı ve transpirasyon oranından etkilenir (Li ve diğerleri, 2025). Antibiyotiklerin kökten sürgünlere translokasyonu, türler ve dokular arasında önemli farklılıklar gösterir. Örneğin, tetrasiklin kalıntıları bitkilerde genellikle kök > sap ve yaprak > tane şeklinde bir dağılım gösterir (Li ve diğerleri, 2025).

9. Pestisit ve Mikotoksin Birlikteliği: Gıda Güvenliği Açısından Değerlendirme

9.1. Pestisit-Mikotoksin Ko-Kontaminasyonu

Pestisitler ve mikotoksinler, tarımsal ürünlerde birlikte bulunabilen iki önemli kontaminant grubudur. Amar ve diğerleri (2026) tarafından Fas'ta elma üzerinde yapılan meta-analiz çalışması, örneklerin %70'inde pestisit kalıntıları ve %60'ında mikotoksinler tespit edildiğini göstermiştir. Özellikle organofosfat pestisit kalıntıları (ortalama 0,45 mg/kg) ve patulin (ortalama 35 µg/kg) en yaygın kontaminantlar arasında yer almıştır.

Pestisit ve mikotoksin birlikteliği, sinerjistik etkilerle sağlık risklerini artırabilir. Kamle ve diğerleri (2022) ve Awuchi ve diğerleri (2021), mikotoksinler ve bazı pestisitler ile ko-maruziyetin aditif veya sinerjistik etkileşimlere yol açabileceğini ve bu durumun tek başına bileşiklere maruziyete kıyasla olumsuz sağlık etkileri potansiyelini artırabileceğini bildirmiştir.

9.2. Mikotoksinlerin Sağlık Etkileri

Mikotoksinler, küfler tarafından doğal olarak üretilen toksik bileşikler olup, dünya genelinde gıdaların dörtte birini etkilemektedir (Amar ve diğerleri, 2026). Mikotoksinler, akut ve kronik toksisiteye neden olabilir; kronik toksisite karaciğer kanseri ve çocuklarda büyüme bozukluklarını içerebilir (Amar ve diğerleri, 2026). Patulin, özellikle elma ve elma suyunda yaygın olarak bulunan bir mikotoksin olup nörotoksisite, immünotoksisite, gastrointestinal rahatsızlık ve potansiyel kanserojenite ile ilişkilendirilmiştir (Amar ve diğerleri, 2026). Aflatoksinler ve okratoksinler ise karaciğer hasarı, immünosupresyon ve kanserojen potansiyel ile ilişkilendirilmiştir. Amar ve diğerleri (2026), pestisit ve mikotoksinlerin birlikte bulunmasının, özellikle çocuklar ve hamile kadınlar gibi hassas gruplar için ciddi sağlık riskleri oluşturduğunu vurgulamıştır.

9.3. Düzenleyici Boşluklar ve İzleme İhtiyacı

Pestisit ve mikotoksin ko-kontaminasyonu, mevcut düzenleyici  er eveslerde önemli boşluklar olduğunu göstermektedir. Amar ve diğerleri (2026), Fas'ta elma üretiminde pestisit ve mikotoksin kalıntılarının yaygınlığını ortaya koyarak, izleme programlarının güçlendirilmesi, düzenleyici uygulamaların sıkılaştırılması ve tarımsal ile depolama uygulamalarının iyileştirilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Philippe ve diğerleri (2021), Doğu Akdeniz Bölgesi'nde pestisit kullanımıyla ilgili önemli sorunlar tespit etmiştir: (1) Birçok üründe ve yetkilendirilmiş MRL'lerin üzerinde pestisit kullanımı; (2) Stockholm Sözleşmesi Ek A veya B listesinde yer alan yasaklı organoklorinli pestisitlerin kullanımı. Bu sorunlar, kalıcı organik kirleticilerin çevresel kalıcılığı, biyomagnifikasyon ve bioak m lasyon potansiyelleri ile insan sağlığı ve  evre üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle küresel endişe kaynağıdır.

10. Sonuç ve  neriler

10.1. Bulguların  zeti

Bu bölümde sunulan uluslararası çalışmalar, pestisit kalıntılarının dünya genelinde meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunduğunu ve önemli halk sağlığı riskleri oluşturduğunu göstermektedir. Başlıca bulgular şunlardır:

Pestisit kullanımı, özellikle gelişmekte olan ülkelerde hızla artmakta olup, şili'de 4,2 kg/ha ile OECD ortalamasının (2,1 kg/ha)  zerinde, bazı sektörlerde 20 kg/ha'yı bulmaktadır (Calderon ve diğerleri, 2022).

şili, Meksika, Doğu Akdeniz Bölgesi, Tanzanya ve Fas'ta yapılan çalışmalar, pestisit kalıntılarının yaygın olduğunu ve önemli bir kısmının MRL'leri aştığını göstermektedir. Özellikle lambda-cyhalothrin, klorpirifos, karbendazim ve asetamiprid en sık tespit edilen pestisitler arasındadır (Calderon ve diğerleri, 2022; Kilemile ve diğerleri, 2026; Philippe ve diğerleri, 2021).

Organoklorinli, organofosfatlı, karbamat ve piretroid pestisitler endokrin bozucu etki göstermekte, üreme bozuklukları, nörogelişimsel sorunlar ve metabolik hastalıklara yol açabilmektedir (Calderon ve diğerleri, 2022; Philippe ve diğerleri, 2021).

Pestisit maruziyeti, çeşitli kanser türleri ( zellikle kolorektal, prostat, meme ve kan kanserleri) ile ilişkilendirilmiştir. WHO'ya göre pestisit maruziyeti tüm kanserlerin yaklaşık %19'unun nedenidir (Philippe ve diğerleri, 2021).

Çocuklar, vücut ağırlıklarına göre daha fazla gıda tüketmeleri, gelişmekte olan organ sistemlerinin hassasiyeti ve detoksifikasyon sistemlerinin olgunlaşmamış olması nedeniyle pestisit kalıntılarına karşı özellikle savunmasızdır (Kilemile ve diğerleri, 2026; Calderon ve diğerleri, 2022).

Pestisitler, antibiyotik direncinin gelişimine katkıda bulunarak "Tek Sağlık" yaklaşımı çerçevesinde değerlendirilmesi gereken yeni bir risk boyutu oluşturmaktadır (Li ve diğerleri, 2025).

10.2. Politika ve Uygulama Önerileri

- ✓ Bu bulgular ışığında, pestisit kalıntılarının halk sağlığı üzerindeki etkilerini azaltmak için aşağıdaki öneriler sunulmaktadır:
- ✓ İzleme programlarının güçlendirilmesi: Ulusal ve uluslararası düzeyde sürekli, kapsamlı ve koordineli pestisit kalıntısı izleme programları oluşturulmalıdır (Calderon ve diğerleri, 2022; Kilemile ve diğerleri, 2026; Philippe ve diğerleri, 2021).
- ✓ Düzenleyici uygulamaların sıkılaştırılması: Yasaklı pestisitlerin kullanımının önlenmesi ve MRL'lere uyumun sağlanması için düzenleyici uygulamalar güçlendirilmelidir. Özellikle organik ürün etiketlemesinin denetimi artırılmalıdır (Calderon ve diğerleri, 2022; Yigitsoy ve Sadighfard, 2025).
- ✓ Çiftçi eğitimi: İyi Tarım Uygulamaları, entegre zararlı yönetimi ve pestisit güvenliği konularında çiftçilere yönelik eğitim programları yaygınlaştırılmalıdır (Kilemile ve diğerleri, 2026; Philippe ve diğerleri, 2021).
- ✓ Hassas grupların korunması: Çocuklar, hamileler ve yaşlılar gibi hassas gruplar için özel risk değerlendirme kriterleri geliştirilmeli ve bu gruplara yönelik gıda programlarında pestisit kalıntıları özel olarak izlenmelidir (Kilemile ve diğerleri, 2026; Calderon ve diğerleri, 2022).
- ✓ Tek Sağlık yaklaşımı: Pestisit yönetimi ve antibiyotik yönetimi "Tek Sağlık" çerçevesinde entegre edilmeli, pestisit-antibiyotik çapraz direnci riskleri değerlendirilirken insan, hayvan ve çevre sağlığı bütüncül olarak ele alınmalıdır (Li ve diğerleri, 2025).
- ✓ Uluslararası işbirliği: Pestisit kalıntıları konusunda uluslararası standartların uyumlaştırılması ve bilgi paylaşımı için küresel işbirliği güçlendirilmelidir (Philippe ve diğerleri, 2021).

10.3. Gelecek Araştırma İhtiyaçları

Pestisit kalıntıları ve halk sağlığı alanında gelecekte yapılması gereken araştırmalar şunlardır:

- ✓ Pestisit karışımlarının toksisitesi: Gerçek hayatta maruz kalınan pestisit karışımlarının sinerjistik ve aditif toksik etkilerinin araştırılması (Philippe ve diğerleri, 2021).
- ✓ Endokrin bozucu etki mekanizmaları: Pestisitlerin endokrin bozucu etki mekanizmalarının moleküler düzeyde aydınlatılması ve düşük doz etkilerinin belirlenmesi.
- ✓ Uzun süreli epidemiyolojik çalışmalar: Pestisit maruziyeti ile kronik hastalıklar (özellikle kanser, nörodejeneratif hastalıklar, metabolik sendrom) arasındaki ilişkinin uzun süreli kohort çalışmalarla araştırılması.
- ✓ Biyoizleme çalışmaları: İnsan biyolojik örneklerinde (kan, idrar, saç) pestisit metabolitlerinin ölçülmesi ile gerçek maruziyet düzeylerinin belirlenmesi (Kilemile ve diğerleri, 2026).
- ✓ Sürdürülebilir tarım alternatifleri: Pestisit kullanımını azaltan entegre zararlı yönetimi, biyolojik mücadele ve organik tarım uygulamalarının etkinliğinin değerlendirilmesi.
- ✓ Gıda işlemenin etkisi: Gıda işleme yöntemlerinin (yıkama, soyulma, pişirme, fermentasyon) pestisit kalıntıları üzerindeki etkisinin araştırılması.

Kaynakça

- Amar, A., Laaziz, A., Fassi Fihri, R., Boukir, A., & El Hassouni, M. (2026). Pesticide residue and mycotoxin occurrence in apples and their impact on human health in Morocco. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *171*, 106166.
- Awuchi, C. G., Ondari, E. N., Ogbonna, C. U., Upadhyay, A. K., Baran, K., & Okpala, C. O. R. (2021). Mycotoxins affecting animals, foods, humans, and plants: Types, occurrence, toxicities, action mechanisms, prevention, and detoxification strategies—A revisit. *Foods*, *10*(6), 1279.
- Calderon, R., García-Hernández, J., Palma, P., Leyva-Morales, J. B., Zambrano-Soria, M., Bastidas-Bastidas, P. J., & Godoy, M. (2022). Assessment of pesticide residues in vegetables commonly consumed in Chile and Mexico: Potential impacts for public health. *Journal of Food Composition and Analysis*, *108*, 104420.
- Cavalier, H., Trasande, L., & Porta, M. (2023). Exposures to pesticides and risk of cancer: Evaluation of recent epidemiological evidence in humans and paths forward. *International Journal of Cancer*, *152*(5), 879-912.
- Kamle, M., Mahato, D. K., Gupta, A., Pandhi, S., Sharma, B., Dhawan, K., ... & Kumar, P. (2022). Citrinin mycotoxin contamination in food and feed: A review. *Food Chemistry*, *375*, 131749.
- Kilembe, W. H., Ngungulu, A. W., & Chove, B. E. (2026). Quantification of pesticide residues in cucumbers and watermelons from Dar es Salaam city markets and assessment of associated non-carcinogenic dietary health risks. *Journal of Food Composition and Analysis*, *157*, 109388.
- Koutros, S., Alavanja, M. C., Lubin, J. H., Sandler, D. P., Hoppin, J. A., Lynch, C. F., ... & Freeman, L. E. B. (2010). An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *52*(11), 1098-1105.
- Kurenbach, B., Marjoshi, D., Amábile-Cuevas, C. F., Ferguson, G. C., Godsoe, W., Gibson, P., & Heinemann, J. A. (2015). Sublethal exposure to commercial formulations of the herbicides dicamba, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, and glyphosate cause changes in antibiotic susceptibility in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *mBio*, *6*(2), e00009-15.

- Li, J., Luo, J., Zheng, X., Du, B., Feng, G., & Yan, Q. (2025). Pesticide-antibiotic co-contamination in agroecosystems: Residue profiles in agricultural products, migration mechanisms in soil-plant systems, and emergence of bacterial cross-resistance. *Environmental Research*, *267*, 120684.
- Philippe, V., Neveen, A., Marwa, A., & Basel, A. Y. A. (2021). Occurrence of pesticide residues in fruits and vegetables for the Eastern Mediterranean Region and potential impact on public health. *Food Control*, *119*, 107457.
- Rangasamy, K., Athiappan, M., Devarajan, N., Parray, J. A., & Shameem, N. (2017). Emergence of multi drug resistance among soil bacteria exposing to insecticides. *Microbial Pathogenesis*, *105*, 153-165.
- Sivaperumal, P., Thasale, R., Kumar, D., Mehta, T. G., & Limbachiya, R. (2022). Human health risk assessment of pesticide residues in vegetable and fruit samples in Gujarat State, India. *Heliyon*, *8*(10), e10876.
- Yigitsoy, C., & Sadighfard, S. (2025). Multi-year monitoring of pesticide residues in wheat grains from Türkiye (2021-2024): Multi-year monitoring and health risk assessment. *Journal of Food Composition and Analysis*, *145*, 108053.

BÖLÜM 4

Allium cepa'DA BENZOİK ASİT TOKSİSİTESİNE KARŞI *Rosmarinus officinalis* L. UÇUCU YAĞININ KORUYUCU ROLÜNÜN BELİRLENMESİ¹

Beyza TAŞPINAR², Dilek PANDIR³

¹ Bu kitap bölümü Beyza TAŞPINAR tarafından, Prof. Dr. Dilek PANDIR danışmanlığında hazırlanan “Allium cepa’da Benzoik Asit Toksikitesine Karşı Rosmarinus officinalis L. Uçucu Yağının Koruyucu Rolünün Belirlenmesi ” isimli TÜBİTAK 2209 çalışmasından türetilmiştir.

² Yozgat Bozok Üniversitesi Lisans Eğitim Enstitüsü

³ Prof. Dr. Yozgat Bozok Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi 0009-0009-0426-6977

GİRİş

Benzoik asit, bitki ve hayvan dokularında doğal olarak bulunan ve mikroorganizmalar tarafından da üretilen aromatik bir karboksilik asittir. Benzoik asit ve tuzları, alkil esterleri, parabenler, benzil alkol, benzaldehit ve benzoil peroksit gibi çok çeşitli türevleri ve ilgili benzenik bileşikler, gıda, kozmetik, hijyen ve ilaç ürünlerinde antibakteriyel ve antifungal koruyucu ve aroma verici madde olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaygın bulunmaları, üretimleri ve kullanımları nedeniyle, bu bileşikler çevrede büyük ölçüde dağılır ve su, toprak ve havada bulunur (Del Olmo et al., 2017).

Oksidatif stres, vücudunuzdaki iki farklı molekül türü arasındaki dengesizliktir: Bunlar serbest radikaller ve antioksidanlardır. Spesifik olarak, çok fazla serbest radikal ve yeterli antioksidan olmaması anlamına gelir. Sonuç olarak, fazla serbest radikaller vücudunuzun hücrelerine ve dokularına zarar vermeye başlar. Hücrelerin normal şekilde çalışmasını sağlayan lipidler (yağlar) ve proteinler de dahil olmak üzere hücrelerin farklı bölümlerine zarar verirler (Cleveland Clinic).

Bitkiler, çevresel stres faktörlerine karşı duyarlı biyogöstergeler olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle toksisite çalışmalarında sıklıkla bitki test sistemlerinden yararlanılmaktadır (Grant, 1994).

A. cepa (soğan) testi, sitotoksosite ve genotoksosite çalışmalarında yaygın olarak kullanılan, güvenilir ve ekonomik bir biyotesttir. Soğan kök ucu hücreleri hızlı bölünme özelliğine sahiptir ve kromozomal anormalliklerin mikroskopik olarak kolayca gözlemlenmesine olanak tanır (Fiskesjö, 1985). Mitotik indeks, kromozom aberasyonları ve kök uzunluğu gibi parametreler toksik etkilerin belirlenmesinde önemli göstergelerdir. Bu nedenle *A. cepa*, çevresel kirleticilerin ve kimyasal maddelerin biyolojik etkilerini değerlendirmede model organizma olarak tercih edilmektedir (Leme & Marin-Morales, 2009).

Rosmarinus officinalis L. (güncel sınıflandırmada *Salvia rosmarinus* olarak da bilinir), Lamiaceae familyasına ait, Akdeniz kökenli aromatik ve tıbbi bir bitkidir ve çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptir (Oliveira, Camargo, & Oliveira, 2019). Geleneksel tıpta yüzyıllardır kullanılan biberiye, günümüzde gıda, kozmetik ve farmasötik alanlarda yaygın şekilde değerlendirilmektedir. Bitkinin terapötik etkileri; özellikle fenolik bileşikler, terpenoidler ve uçucu yağlar gibi biyolojik olarak aktif fitokimyasallar içermesine

dayanmaktadır. Yapılan güncel derlemeler, *R. officinalis*'in antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antikanser ve nöroprotektif gibi çok yönlü farmakolojik aktivitelere sahip olduğunu göstermektedir. Bu özellikleri nedeniyle bitki, doğal ilaç geliştirme çalışmalarında önemli bir kaynak olarak kabul edilmektedir (Oliveira, Camargo, & Oliveira, 2019).

Benzoik Asidin Toksik Etkileri

Benzoik asit ve benzoat türevleri, gıda ve kozmetik endüstrisinde yaygın olarak kullanılan koruyucu maddeler arasında yer almaktadır. Genel olarak düşük toksisiteye sahip oldukları bildirilse de, yüksek doz veya uzun süreli maruziyet durumlarında çeşitli biyolojik etkiler oluşturabileceği rapor edilmiştir. Özellikle hücresel düzeyde oksidatif stresin artışı, antioksidan savunma sistemlerinin baskılanması ve buna bağlı olarak DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve enzim aktivite değişiklikleri gibi toksik mekanizmaların gelişebileceği belirtilmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda benzoat bileşiklerinin mitokondriyal fonksiyonları etkileyebildiği ve bunun sonucunda hücresel enerji metabolizmasında bozulmalara yol açabileceği ifade edilmiştir. Bu nedenle benzoik asit türevlerinin güvenli kullanım sınırları, güncel toksikoloji çalışmalarında önemle ele alınmaktadır (Piper, 2018; Piper & Piper, 2017). Hücre zarında geçirgenlik değişikliklerine, mitotik indeks azalmasına ve kromozomal anormalliklere yol açabileceği bildirilmiştir (Leme & Marin-Morales, 2009).

R. officinalis Uçucu Yağının Koruyucu Potansiyeli

R. officinalis (biberiye), fenolik bileşenler ve uçucu yağ içeriği sayesinde güçlü antioksidan özellikler gösteren tıbbi ve aromatik bir bitkidir. Bitkinin özellikle karnosik asit ve rosmarinik asit gibi bileşenleri, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır. Oksidatif stresin hücre zarında lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve enzim aktivitelerinde bozulmaya yol açtığı bilindiğinden, biberiye uçucu yağının bu süreçleri baskılayıcı etkisi koruyucu potansiyelini ortaya koymaktadır. Yapılan çalışmalar, *R. officinalis* ekstraktlarının hücresel antioksidan savunma sistemlerini güçlendirdiğini ve oksidatif hasarı azalttığını göstermektedir (Borrás-Linares et al., 2014; Nieto et al., 2018).

Ayrıca *R. officinalis* uçucu yağının yalnızca antioksidan değil, aynı zamanda antimikrobiyal ve hücresel koruyucu etkiler gösterdiği de bildirilmiştir. Özellikle gıda ve biyomedikal uygulamalarda doğal koruyucu olarak kullanılma potansiyeli nedeniyle dikkat çekmektedir.

Bitkinin içerdiği uçucu bileşenlerin hücre içi reaktif oksijen türlerini azaltarak genetik materyali koruyabileceği ve toksik ajanların neden olduğu hücresel hasarı sınırlayabileceği ifade edilmektedir. Bu zellikleri nedeniyle *R. officinalis*, doğal antioksidan kaynaklar arasında önemli bir yere sahiptir ve toksikolojik çalışmalarda koruyucu ajan olarak değerlendirilmektedir (Borrás-Linares et al., 2014; Nieto et al., 2018).

Antioksidan zelliklerinin yanı sıra, biberiye uçucu yağının hücre zarını stabilize edici ve DNA hasarını azaltıcı etkileri olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle toksik maddelere karşı koruyucu (antigenotoksik) bir ajan olarak değerlendirilmektedir (Yesil-Celiktas et al., 2007). Benzoik asit gibi oksidatif stres oluşturan kimyasallara karşı biberiye uçucu yağının koruyucu etkisinin araştırılması, doğal bileşiklerin biyolojik savunma mekanizmalarındaki rolünü ortaya koymak açısından önemlidir.

MATERYAL VE METOD

A. cepa test sistemi kullanılarak benzoik asidin oluşturduğu kromozomal hasarın belirlenmesi ve bu hasara karşı *R. officinalis* L. (biberiye) uçucu yağının koruyucu etkisinin araştırılması amacıyla deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiştir. alışmalar laboratuvar ortamında kontrollü koşullar altında yrtlmştir.

Deney Materyalinin Hazırlanması

Deney materyali olarak sağlıklı, benzer büyüklükte ve dış yapısında herhangi bir mekanik hasar bulunmayan *A. cepa* (soğan) rnekleri seçilmiştir. Soğanların dış kuru kabukları dikkatlice temizlenmiş ve kök çıkış bölgesine zarar vermeden hazırlanmıştır.

imlendirme işlemi için soğanlar saf su içeren cam beherlere yerleştirilmiş ve kök uçları suya temas edecek şekilde konumlandırılmıştır. imlendirme süreci oda sıcaklığında ve ışık kontrollü ortamda yaklaşık 7 gün boyunca srdrlmştir. Bu süre sonunda kök uzunlukları deney için uygun seviyeye ulaşmıştır. imlendirme süresince saf su günlük olarak yenilenmiş ve mikrobiyal kontaminasyon oluşmamasına dikkat edilmiştir.

Benzoik Asit Çözeltisinin Hazırlanması

Deneyde kullanılmak üzere 100 mg/L konsantrasyonda benzoik asit çözeltisi hazırlanmıştır. Hassas terazi kullanılarak tartılan benzoik asit, belirli hacimde saf su içerisinde çözündürülmüş ve homojen bir çözelti elde edilmiştir. Çözeltinin tamamen çözünmesi sağlanmış ve deney süresince taze olarak hazırlanmasına özen gösterilmiştir.

R.officinalis Uçucu Yağının Hazırlanması

Biberiye (*R. officinalis*) bitkisinden elde edilen uçucu yağ deneyde koruyucu ajan olarak kullanılmıştır. Uçucu yağ uygun çözücü yardımıyla artan konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. Çalışmada farklı dozların etkisini gözlemleyebilmek amacıyla 27 µg/mL, 81 µg/mL, 243 µg/mL ve 750 µg/mL olmak üzere dört farklı konsantrasyon hazırlanmıştır. Çözeltiler deney öncesinde homojen hale getirilmiştir.

Deney Gruplarının Oluşturulması ve Uygulama

Çimlendirme işlemi tamamlandıktan sonra soğan köklerinin bulunduğu saf su ortamı uzaklaştırılmıştır. Tüm deney gruplarına 100 mg/L benzoik asit çözeltisi uygulanmıştır. Ardından deney gruplarına farklı konsantrasyonlarda biberiye uçucu yağı eklenmiştir.

Deney grupları şu şekilde düzenlenmiştir:

- 100 mg/L benzoik asit + 27 µg/mL biberiye uçucu yağı
- 100 mg/L benzoik asit + 81 µg/mL biberiye uçucu yağı
- 100 mg/L benzoik asit + 243 µg/mL biberiye uçucu yağı
- 100 mg/L benzoik asit + 750 µg/mL biberiye uçucu yağı

Uygulama süresi boyunca soğanlar oda sıcaklığında muhafaza edilmiş ve çevresel koşullar sabit tutulmuştur.

Sitogenetik Analiz Süreci

Uygulama süresi sonunda soğan kök uçları dikkatlice kesilerek sitogenetik analiz için hazırlanmıştır. Kök uçları öncelikle uygun fiksatif çözeltide tespit edilmiştir. Ardından hidroliz işlemi gerçekleştirilmiş ve boyama aşamasına geçilmiştir. Boyama işlemi sonucunda hücre bölünmesi evreleri ve kromozomal yapılar mikroskopik incelemeye uygun hale getirilmiştir.

Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu altında incelenmiştir. Mitotik indeks hesaplanmış ve kromozomal anomaliler değerlendirilmiştir. Kromozom kırıkları, fragmentasyonlar, yapışmalar, düzensiz metafaz plakları ve diğer mitotik bozukluklar kaydedilmiştir. Elde edilen bulgular fotoğraflanarak belgelenmiştir.

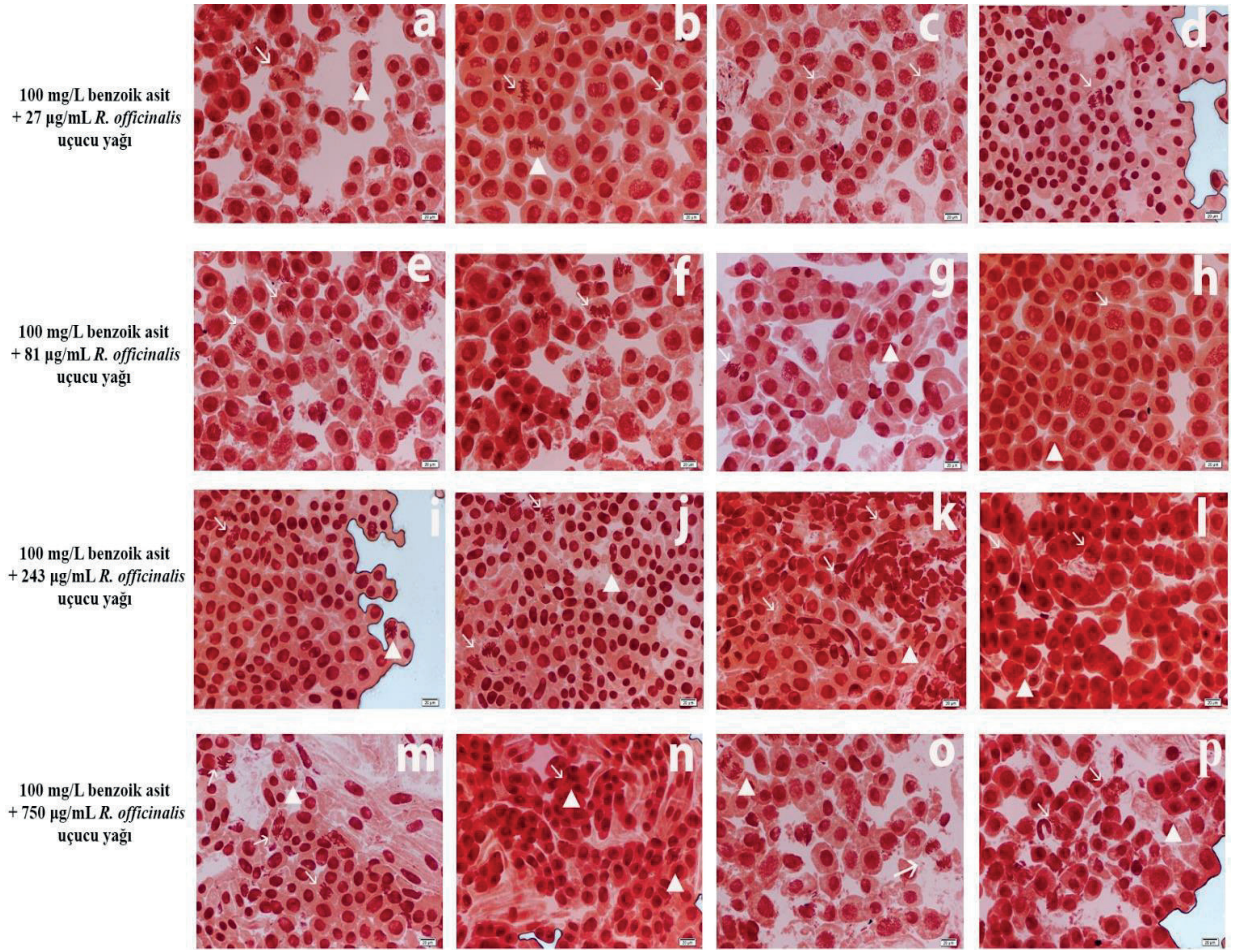
Verilerin Kaydedilmesi ve Değerlendirilmesi

Her uygulama grubunda belirli sayıda hücre sayımı yapılmış ve gözlenen kromozomal anomaliler kayıt altına alınmıştır. Mitotik indeks ve anomali frekansları hesaplanarak gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır. Uçucu yağ konsantrasyonunun artışı ile kromozomal hasar sıklığı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

DeneySEL alışmalar sonucu biberiye uçucu yağı konsantrasyonu arttıkça kromozomal anomali sıklığında azalma olduğunu göstermiştir. Bu durum, uçucu yağın benzoik asidin indüklediği genotoksik etkilere karşı artan dozlara bağlı olarak koruyucu etki gösterebileceğini ortaya koymuştur.

SONUÇ

Bu çalışmada, *A. cepa* kök ucu hücrelerinde 100 mg/L benzoik asit ile indüklenen kromozomal hasar üzerine *R. officinalis* uçucu yağının farklı konsantrasyonlardaki (27 µg/mL, 81 µg/mL, 243 µg/mL ve 750 µg/mL) koruyucu etkisi sitogenetik analiz yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, benzoik asidin belirgin sitotoksik ve genotoksik etki oluşturduğunu, biberiye uçucu yağının ise bu etkiyi doz bağımlı olarak azalttığını göstermektedir.



Şekil 3.1 *A. cepa* da kök hücreleri üzerine benzoik asit ve *R. officinalis* uçucu yağının etkileri.

şekil 3.1’de yer alan mikroskopik görüntüler incelendiğinde, benzoik asit uygulanan gruplarda kromozomal anomalilerin açık şekilde gözlemlendiği belirlenmiştir. Oklarla işaretlenen kromozom kırıkları, fragmentasyonlar, düzensiz metafaz plakları, kromozom yapışmaları ve mitotik düzensizlikler benzoik asidin hücre bölünme mekanizmasını olumsuz etkilediğini ortaya koymaktadır. Bu durum, benzoik asidin hücresel düzeyde DNA bütünlüğünü bozarak genetik materyal üzerinde hasar oluşturduğunu göstermektedir.

şekil 3.1 (a–d) grubunda, 100 mg/L benzoik asit + 27 g/mL uçucu yağ uygulamasında kromozomal anomali sıklığının yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Bu konsantrasyonda uçucu yağın koruyucu etkisinin sınırlı düzeyde kaldığı ve benzoik asidin oluşturduğu genotoksik etkinin büyük ölçüde devam ettiği gözlenmiştir. Mitotik düzensizliklerin belirgin olması, hücre bölünmesinin baskılandığını düşündürmektedir.

şekil 3.1 (e–h) grubunda, 81 g/mL uçucu yağ uygulamasında kromozomal anomalilerde azalma eğilimi gözlenmiştir. Kromozom kırıkları ve fragmentasyon sıklığında düşüş meydana gelmiş, mitotik düzenin kısmen korunduğu tespit edilmiştir. Bu durum, uçucu yağın antioksidan etkisinin daha belirgin hale gelmeye başladığını göstermektedir.

şekil 3.1 (i–l) grubunda, 243 g/mL uçucu yağ uygulamasında kromozomal hasarın daha belirgin şekilde azaldığı gözlenmiştir. Anomali frekansında kayda değer bir düşüş saptanmış, hücre bölünmesinin daha düzenli gerçekleştiği belirlenmiştir. Bu bulgu, uçucu yağın benzoik asidin oluşturduğu oksidatif stres kaynaklı DNA hasarını önemli ölçüde azaltabildiğini düşündürmektedir.

şekil 3.1 (m–p) grubunda ise 750 g/mL uçucu yağ uygulamasında kromozomal anomalilerin arttığı belirlenmiştir. Bu durum, *R. officinalis* uçucu yağının yüksek dozlarda tam bir koruyucu etki göstermediğini ortaya koymaktadır.

Genel değerlendirme yapıldığında, uçucu yağ konsantrasyonu arttıkça kromozomal anomali sıklığında ve şiddetinde kademeli bir azalma meydana geldiği belirlenmiştir. Bu bulgu, biberiye uçucu yağının benzoik asidin indüklediği genotoksisiteye karşı doza bağlı antigenotoksik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Benzoik asidin oluşturduğu kromozomal hasarın temel mekanizmasının oksidatif stres ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hücre içerisinde artan reaktif oksijen türleri (ROS), DNA zincir kırıkları ve kromozomal düzensizliklere neden olabilmektedir. Biberiye uçucu yağının içerdiği fenolik bileşikler (karnosik asit, rosmarinik asit, 1,8-sineol vb.) güçlü antioksidan özellik göstererek serbest radikalleri nötralize edebilmekte ve hücrel savunma mekanizmalarını destekleyebilmektedir. Bu durum çalışmamızda gözlenen koruyucu etkinin biyokimyasal temelini açıklamaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma benzoik asidin *A. cepa* test sisteminde genotoksik etki oluşturduğunu ve *R. officinalis* uçucu yağının bu etkiye karşı doz bağımlı koruyucu bir rol üstlendiğini göstermiştir. Elde edilen bulgular, doğal antioksidan kaynaklarının kimyasal maddelere bağlı oluşabilecek genetik hasara karşı potansiyel koruyucu ajanlar olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır.

Bu sonuçlar doğrultusunda, biberiye uçucu yağının genotoksisiteyi azaltıcı etkisinin daha ileri moleküler ve biyokimyasal analizlerle desteklenmesi önerilmektedir. Ayrıca farklı konsantrasyon aralıkları ve farklı toksik ajanlarla yapılacak çalışmalar, uçucu yağın koruyucu potansiyelinin daha kapsamlı biçimde anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Fiskesjö, G. (1985). The Allium test as a standard in environmental monitoring. *Hereditas*, 102(1), 99–112. <https://doi.org/10.1111%2Fj.1601-5223.1985.tb00471.x>
- Grant, W. F. (1994). The present status of higher plant bioassays for the detection of environmental mutagens. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, 310(2), 175–185. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(94\)90112-0](https://doi.org/10.1016/0027-5107(94)90112-0)
- Leme, D. M., & Marin-Morales, M. A. (2009). Allium cepa test in environmental monitoring: A review on its application. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 682(1), 71–81. [doi:10.1016/j.mrrev.2009.06.002](https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2009.06.002)
- Yesil-Celiktas, O., Sevimli, C., Bedir, E., & Vardar-Sukan, F. (2007). Inhibitory effects of rosemary extracts on tumor cell proliferation. *Food Chemistry*, 100(1), 312–317. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20449663/>
- Del Olmo, A., Calzada, J., & Nuñez, M. (2017). Benzoic acid and its derivatives as naturally occurring compounds in foods and as additives: Uses, exposure, and controversy. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(14), 3084–3103. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1087964>
- ClevelandClinic.(2024).Oxidativestress.<https://my.clevelandclinic.org/health/articles/oxidative-stress>
- Oliveira, J. R., Camargo, S. E. A., & Oliveira, L. D. (2019). Rosmarinus officinalis L. (rosemary) as therapeutic and prophylactic agent. *Journal of Biomedical Science*, 26, 5. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0499-8>
- Piper, P. W. (2018). Potential safety issues surrounding the use of benzoate preservatives. *Beverages*, 4(2), 33. <https://doi.org/10.3390/beverages4020033>
- Piper, J. D., & Piper, P. W. (2017). Benzoate and sorbate salts: A systematic review of the potential hazards of these preservatives. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16(5), 868–880. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12284>
- Borrás-Linares, I., Stojanović, Z., Quirantes-Piné, R., Arráez-Román, D., Švarc-Gajić, J., Fernández-Gutiérrez, A., & Segura-Carretero, A. (2014). Rosmarinus officinalis leaves

as a natural source of bioactive compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(11), 20585–20606. <https://doi.org/10.3390/ijms151120585>

Nieto, G., Ros, G., Castillo, J., & Sánchez, V. (2018). Antioxidant and antimicrobial properties of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.): A review. *Medicines*, 5(3), 98. <https://doi.org/10.3390/medicines5030098>

BÖLÜM 5

ÇEVRESEL TOKSİKOLOJİDE BÖCEK MODEL SİSTEMLERİNİN KULLANIMI

Gökçe ÜSTÜNDAĞ¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Çaycuma Gıda ve Tarım Meslek Yüksekokulu Veterinerlik Bölümü, gokce.ustundag@beun.edu.tr, 0000-0002-4026-1358

Giriş

Sanayileşme, yoğun tarımsal faaliyetler ve yeni nesil kimyasal materyallerin yaygın kullanımı, çevresel kirleticilerin ekosistemler üzerindeki etkilerinin daha kapsamlı biçimde değerlendirilmesini gerekli hale getirmiştir. Bu bağlamda çevresel toksikoloji, kimyasal maddelerin canlı organizmalar üzerindeki biyolojik etkilerini molekülerden ekosistem düzeyine kadar inceleyen disiplinlerarası bir bilim alanı olarak önem kazanmıştır. Geleneksel toksisite değerlendirmeleri çoğunlukla mortalite temelli yaklaşımlara dayanırken, güncel çalışmalar fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler belirteçlerin birlikte kullanıldığı mekanistik değerlendirme modellerine yönelmektedir.

Böcek model organizmaları, kısa yaşam döngüleri, yüksek duyarlılıkları ve çok düzeyli biyolojik yanıtlar verebilmeleri nedeniyle çevresel toksikoloji araştırmalarında giderek daha fazla tercih edilmektedir. Özellikle oksidatif stres yanıtları, detoksifikasyon mekanizmaları ve gen ekspresyon değişimleri gibi biyobelirteçlerin incelenmesi, çevresel kirleticilerin etkilerinin erken evrede belirlenmesine olanak tanımaktadır. Bu bölümde, çevresel toksikolojide böcek model sistemlerinin kullanımına ilişkin kavramsal çerçeve ele alınmakta; fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler belirteçler üzerinden entegre toksisite değerlendirme yaklaşımları güncel literatür ışığında tartışılmaktadır.

1. Çevresel Toksikoloji Kavramı ve Kapsamı

En temel tanımı ile zehir bilimi olarak bilinen toksikoloji, her şeyin yüksek miktarda öldürücü olabileceği varsayımı ile ortaya çıkmıştır. Toksikoloji, doz- cevap ilişkisi üzerinden bir bileşimin hangi miktarlarda biyolojik bir yanıt oluşturduğu, hangi dozlarda etkisinin olmadığı, maruziyet karşısında organizmanın ne zaman etkilendiği ve ne zaman öldürücü olduğunu inceler (1). Çevresel toksikoloji, kimyasal maddelerin ve insan yapımı diğer maddelerin çevredeki dağılım, birikim ve dönüşümü ve bu maddelerin canlı organizmalar üzerindeki olumsuz etkilerini inceleyen disiplinler arası bir bilim dalıdır. Klasik toksikoloji kavramından farklı olarak, çevresel toksikoloji kimyasal kirleticilerin tek bir organizma ya da insan sağlığı üzerine olan etkileri değil ekosistem düzeyinde oluşturduğu biyolojik sonuçlara odaklanır. Bu yönüyle çevresel toksikoloji; toksikoloji, çevre kimyası, ekoloji ve biyoloji bilimlerinin kesişiminde yer almaktadır. Çevresel toksikolojinin temelini “fate and effects” yaklaşımı oluşturmaktadır. Bu yaklaşım, bir kimyasalın çevreye girdikten sonra taşınım, biyolojik dönüşüm, biyobirikim, bozunma gibi fizikokimyasal süreçlerin hangisinden geçtiğini ve bu süreçlerin sonucunda canlı sistemlerde ne tür biyolojik etkiler oluşturduğunu birlikte ele alır. Dolayısıyla çevresel toksikoloji yalnızca toksik etkinin ortaya çıkıp çıkmadığını değil, bu etkinin hangi mekanizmalar yoluyla gerçekleştiğini de araştırır (2, 3, 4).

Çevresel toksikolojinin tarihsel olarak gelişimi, sanayileşmenin gelişmesi ve tarımsal üretimde sentetik kimyasalların yoğun olarak kullanımı ile birlikte hızla ilerlemiştir. Ağır metaller, endüstriyel atıklar, plastikler, pestisitler ve son yıllarda nanometreyeler gibi kirleticilerin ekosistem üzerindeki etkilerinin belirlenmesi ile bu alanın ayrı bir disiplin olarak gelişmesini sağlamıştır. Zehirli kimyasalları ortadan kaldırmak için birlikte işleyen birçok biyotik ve abiyotik süreçler vardır. Bu nedenle, çevreye salınımı olan çoğu kimyasal madde sınırlı ömürleri sebebi ile düşük seviyede tehlike oluşturur. Bunun yanı sıra çevresel bozunma ve parçalanma süreçlerine direnç gösterebilen kimyasallar çevrede uzun süre kalarak zehirlilik oluşturacak düzeylere ulaşırlar. Dahası bu tür kalıcı kimyasallar, çevreye salınımları ya da atılmalarının sonlandırılmasından sonra dahi tehlikeli olmaya devam ederler. Sucul ekosistemler üzerinde başlayan çalışmalar zaman içerisinde karasal organizmaları ve biyolojik sistemleri de içine alacak şekilde genişlemiştir (5, 6).

Çevre toksikolojisi çevre sağlığı toksikolojisi ve ekotoksikoloji olarak iki alt kategoriye ayrılabilir. Bu bağlamda, çevre toksikolojisi insan sağlığına odaklı olarak çevresel sağlık toksikolojisi ile

ekosistem temeline dayalı ekotoksikolojiyi kapsayan bir üst kavram olarak ele alınabilir. Ekotoksikoloji temelde kirleticilerin popülasyon, topluluk ve ekosistemler üzerindeki etkilerini incelerken çevresel toksikoloji ise meydana gelen biyolojik etkileri, kimyasal maddelerin çevredeki davranışları ve biyokimyasal etki mekanizmalarıyla birlikte ele alarak inceler. Bu kapsayıcılığından dolayı, çevresel toksikoloji, moleküler düzeyden ekosistem düzeyine kadar uzanan çok ölçekli bir yaklaşımı benimser (7). Bu disiplinin en önemli özelliklerinden biri, yaygın olarak fizyolojik ve biyokimyasal belirteçlerin kullanılmasıdır. Oksidatif stres göstergeleri, antioksidan enzim aktiviteleri, hücre hasar belirteçleri ve gen ekspresyon düzeyindeki değişimler, çevresel toksikolojide toksik etkinin erken ve duyarlı göstergeleri olarak kabul edilmektedir. Bu tür göstergelerin katkısı ile sadece ölüm oranları değil, subletal düzeydeki biyolojik etkiler de ortaya konulabilmektedir (8). Bunların yanı sıra çevresel toksikoloji, çevresel risk değerlendirme çalışmalarının bilimsel temelini de oluşturur. Herhangi bir kimyasal maddenin çevre için güvenlik düzeyinin belirlenmesi, sadece toksisite seviyesinde değil, çevrede kalıcılığına, biyobirikim potansiyeline ve canlı sistemlerle etkileşimine bağlıdır. Bu nedenle, çevre politikalarının oluşturulmasında ve sürdürülebilir çevre yönetimi stratejilerinin geliştirilmesinde çevresel toksikoloji önemli bir role sahiptir (9).

Bu kapsamda model organizmalar, çevresel toksikolojinin temel araçlarından biri olarak öne çıkmaktadır. Kimyasalların biyolojik sistemler üzerindeki etkilerini kontrollü, tekrarlanabilir ve etik açıdan kabul edilebilir koşullarda incelemek için model organizmalar kullanılmaktadır. Böcekler, kısa yaşam döngüleri, yüksek adaptasyon yetenekleri, düşük bakım maliyetleri ve çevresel stres faktörlerine karşı gösterdikleri duyarlı biyolojik yanıtlar nedeniyle çevresel toksikoloji çalışmalarında giderek daha fazla tercih edilmektedir. Bu yönüyle böcek model sistemleri, çevresel kirleticilerin biyolojik etkilerinin anlaşılmasında güçlü ve güvenilir bir araştırma aracı olarak kabul edilmektedir.

2. Böceklerin Model Organizma Olarak Önemi

Çevresel toksikoloji çalışmalarında, kimyasal maddelerin canlı sistemler üzerindeki etkilerinin tekrarlanabilir ve karşılaştırmalı olarak araştırılması amacı ile yapılan çalışmalarında model organizmalar temel araçlardır. Bilimsel değeri gün geçtikçe artan böcekler, sahip oldukları biyolojik, fizyolojik ve ekolojik özelliklerinden kaynaklı olarak çevresel toksikoloji araştırmalarında yaygın olarak kullanılan model organizmalar arasında yer almaktadır (10,11). Model organizma olarak böceklerin tercih edilmesinin nedenlerinin başında yaşam döngülerinin kısa olması ve yüksek üreme kapasitelerine sahip olmalarıdır. Böceklerin bu özellikleri toksik maddelere maruziyetin akut ve kronik etkilerinin kısa sürede ve birkaç nesil değerlendirilmesine olanak sağlar. Bunun yanında böceklerin yaşam döngülerinin larva, pup ve ergin dönemleri olarak belirgin şekilde ayrılmış olması gelişimsel toksisite ve yaşam döngüsü temelli çalışmalar açısından böcekleri özellikle uygun bir model haline getirmektedir. Laboratuvar araştırmaları açısından değerlendirildiğinde, böceklerin yetiştirilmesinin diğer deney hayvanlarına kıyasla kolay olması, beslenme gereksinimlerinin az ve düşük maliyetli olması önemli avantajlar sağlar. Böceklerde omurgalı model organizmalara kıyasla etik kısıtlamanın bulunmaması, fazla miktarda örnek sayısı ile çalışma imkânı sağlaması ve bunun özellikle doz-yanıt incelendiği araştırmalarda kolaylıklar sağlamaktadır. Bu avantajları sayesinde böcekler, çevresel toksikoloji araştırmalarında sürdürülebilir ve uygulanabilir deneysel sistem sunmaktadır (12, 13, 14).

Çevresel kirleticilere karşı verdikleri duyarlı biyolojik yanıtlar açısından da böcekler, çevresel toksikoloji çalışmalarında önemli bir model sistemi oluşturmaktadır. Endüstriyel atıklar, plastik ve türevleri, ağır metaller, pestisitler ve nanomateriyaller gibi çevresel stres faktörleri; böcekler üzerinde büyümede gerileme, gelişimsel bozukluklar, davranış değişiklikleri, üremede azalma ve verim azalması, yaşam sürelerinde azalma gibi ölçülebilir biyolojik etkiler meydana gelmektedir. Bu etkiler,

toksik etkinin yalnızca ölüm oranları üzerinden değil, subletal düzeyde de değerlendirilmesine olanak Güncel çevresel toksikoloji, subletal toksisite üzerinde yoğunlaşmaktadır. Uzun süreli ve düşük dozlarda kimyasal maruziyetlerinin canlı sistemleri üzerindeki davranışsal ve fizyolojik etkilerinin belirlenmesi çevresel risk değerlendirmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu şekilde subletal etkilerin güvebilir ve hassasiyetle belirlenmesinde, biyolojik sistemler olarak öne çıkmaktadır tanınmaktadır (14, 15, 16). Böcekler, biyokimyasal ve moleküler düzeyde çevre toksikolojisi çalışmalarında erken uyarı sistemi olarak kabul edilen çeşitli biyobelirteçlerin incelenmesine de imkân tanınmaktadır. Böcek modellerinde yaygın olarak kullanılan ölçüm kriterleri arasında; antioksidan savunma mekanizmaları, oksidatif strese karşı oluşturdıkları yanıt, detoksifikasyon mekanizmaları ve hücrel hasar belirteçleri gelmektedir. Özellikle lipid peroksidasyonu, reaktif oksijen türleri ve antioksidan enzim aktivitelerindeki değişimler, çevresel kirleticilerin subletal etkilerinin erken göstergeleri olarak değerlendirilmektedir (17, 18, 19).

Ekolojik açıdan bakıldığında, besin ağlarında kritik rol üstlenen böcekler, ekosistemlerin temel bileşenleri arasında yer almaktadır. Bu sebepten dolayı, böceklerde gözlemlenen toksik etkiler, hem bireysel düzeyde hem de popülasyon ve ekosistem düzeyinde de önemli sonuçları ortaya koymaktadır. Özellikle tarımsal ekosistemlerde kullanılan kimyasalların böcek popülasyonları üzerindeki etkilerinin anlaşılması, çevresel risk değerlendirme süreçleri ve sürdürülebilir tarım uygulamaları açısından büyük önem taşımaktadır (10, 20). Özellikle genetiği iyi tanımlanmış böcek türleri, çevresel toksikolojide mekanistik yaklaşımların geliştirilmesine de önemli katkılar sağlamaktadır. Özellikle *Drosophila melanogaster*, toksik maddelerin hücrel stres yanıtları, sinyal yolları ve gen ekspresyonu üzerindeki etkilerinin araştırılmasında yaygın olarak kullanılan bir model organizmadır. Bu tür çalışmalar, çevresel toksikolojide moleküler düzeyde etki mekanizmalarının aydınlatılmasına olanak tanınmaktadır (21, 22).

Son yıllarda böceklerin model organizma olarak kullanımı, çevre dostu ve alternatif kimyasal maddelerin değerlendirilmesi açısından da önem kazanmıştır. Biyopolimerler, biyolojik kökenli insektisitler ve yeni nesil çevre dostu bileşiklerin toksikolojik profillerinin belirlenmesinde böcek modelleri etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Bu durum, böceklerin çevresel toksikolojide yalnızca kirleticilerin olumsuz etkilerinin belirlenmesinde değil, aynı zamanda güvenli ve sürdürülebilir kimyasal geliştirme süreçlerinde de önemli bir rol üstlendiğini göstermektedir (2).

3. Çevresel Toksikolojide Yaygın Olarak Kullanılan Böcek Türleri

Çevresel toksikoloji çalışmalarında tercih edilen böcek türleri, araştırmanın amacı, kullanılan ve incelenen kimyasalların özellikleri ve değerlendirilmek istenen biyolojik parametrelere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Model organizma olarak kullanılan böcek türleri; yaşam döngüleri, fizyolojik özellikleri, çevresel stres faktörlerine karşı duyarlılıkları ve ekolojik rolleri açısından farklı avantajlar sunmaktadır. Bu nedenlerden dolayı çevresel toksikoloji çalışmalarında kullanılan böceklerin sadece laboratuvar koşullarına kolay adapte olması değil bunun yanında çevresel gerçekliği yansıtan böcek türleri olması da önemlidir (23, 24).

Genetik olarak tanımlanmış olması, yaşam döngüsünün kısa olması laboratuvar şartlarında kolay yetiştirilebilmesi açısından birçok çalışmada olduğu gibi çevresel toksikoloji çalışmalarında da *Drosophila melanogaster* yaygın olarak kullanılan böcek model organizmalarından biridir. *Drosophila*, Çevresel kirleticilerin hücrel, fizyolojik ve moleküler seviyede oluşturduğu etkilerin incelenmesine olanak tanınmaktadır. Endüstriyel kimyasallar, çözücüler, ağır metaller ve pestisitler gibi çevresel kirleticilere karşı duyarlı biyolojik yanıtlar göstermektedir. Bu özellikleri, düşük doz ve uzun

sürekli maruziyeterin davranış, gelişim ve yaşam süreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde önemli bir model sistem olmanın yanında, türün hem akut hem de kronik toksisite çalışmalarında kullanılmasını mümkün kılmaktadır (25, 26, 27).

Chironomus riparius ekolojik etkileşimleri metabolik özellikleri ve çevresel tercihleri iyi incelenen bir model organizma olarak özellikle ekoloji ve ekotoksikoloji çalışmalarında tercih edilmektedir. Son yıllarda, genetik çoğu parametrelerinin yayınlanması bunun yanı sıra birçok ekolojik çalışmada kullanılması nedeni ile kirlilik, iklim değişikliği gibi çok çeşitli çevresel veya insan kaynaklı kısıtlamalara verdiği tepkiler bilindiğinden, bu türün genomik veya moleküler ekolojide *Drosophila* modellerine alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (28, 29, 30).

Genellikle sucul tortularda yaşayan *Chironomus* türleri, özellikle sucul ekosistemlerin çevresel toksikolojisinde yaygın olarak kullanılan model organizmalar arasında yer almaktadır. Sedimentle doğrudan temas halinde olmaları ve kirleticilere karşı yüksek duyarlılık göstermeleri nedeni ile bu tür ağır metaller, pestisitler ve endüstriyel atıkların toksik etkilerinin değerlendirilmesi çalışmalarında tercih edilebilir model organizmalardır (31, 32).

Önemli model böceklerden biri olan bal arıları (*Apis mellifera*) , koloni düzeyinde kolektif davranışın koordinasyonu ve bireysel düzeyde belirgin fenotipik çeşitliliği nedeniyle sürekli olarak geniş ilgi çekmektedir. Bal arısı (*A. mellifera*), çevresel toksikoloji çalışmalarında, ekosisteme hizmetleri açısından kritik bir role sahip bir organizmadır. Tozlaşmadaki kritik rolünden dolayı, tarımsal kimyasalların *Apis mellifera* üzerindeki etkileri sadece bireysel toksisite açısından değil, aynı zamanda gıda güvenliği ve ekosistem açısından da değerlendirilmektedir (33, 34).

Musca domestica, *Tribolium castaneum* ve çeşitli Lepidoptera türleri de çevresel toksikoloji çalışmalarında model organizma olarak kullanılmaktadır. Bu türler, özellikle tarımsal zararlılar üzerinde toksikolojik değerlendirme yapılması, direnç mekanizmalarının incelenmesi ve çevresel risk analizlerinin gerçekleştirilmesi açısından önemli katkılar sağlamaktadır (35, 36, 37).

4. Böceklerde Biyokimyasal ve Fizyolojik Toksisite Belirteçleri

4.1. Toksisite Değerlendirmesinde Genel Yaklaşım

Toksisite değerlendirmesi, çevresel toksikoloji çalışmalarında kimyasal maddelerin canlı organizmalar üzerindeki olumsuz etkilerinin nicel ve nitel olarak ortaya konulmasını amaçlamaktadır. Bu değerlendirme süreci, maruziyet süresi, doz düzeyi ve ölçülen biyolojik yanıtların türüne bağlı olarak farklı yaklaşımlar içermektedir. Geleneksel toksisite değerlendirmeleri genellikle akut toksisite ölçütlerine dayanırken, güncel çevresel toksikoloji anlayışı kronik ve subletal etkilerin incelenmesini de temel bir gereklilik olarak kabul etmektedir (38).

Akut toksisite, kısa süreli ve çoğunlukla yüksek dozlu maruziyetler sonrasında meydana gelen ölüm oranları üzerinden değerlendirilmektedir. LC₅₀ veya LD₅₀ gibi parametreler, belirli bir sürede popülasyonun %50'sinde ölüme neden olan doz veya konsantrasyonu tanımlamak amacıyla yaygın biçimde kullanılan ifadelerdir. Bu tür ölçütler, kimyasal maddelerin toksik potansiyelinin karşılaştırılmasında pratik bir yaklaşım sunsa da, çevresel gerçekliği yansıtmaya açısından sınırlı kalmaktadır. Doğal ekosistemlerde organizmalar çoğunlukla düşük dozlarda ve uzun süreli maruziyetlere maruz kalmaktadır. Bu sebepten dolayı, çevresel toksisite çalışmalarında, kronik toksisite değerlendirmeleri giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Kronik toksisite, uzun süreli maruziyetler sonucunda ortaya çıkan fizyolojik, gelişimsel ve davranışsal değişimleri kapsar. Bu yaklaşım, ölümlerle sonuçlanmayan ancak organizmanın yaşam kalitesini, üreme başarısını ve ekolojik

uyum yeteneğini etkileyen biyolojik yanıtların ortaya konulmasına olanak tanımaktadır. Özellikle böcek modellerinde yaşam süresi, gelişim hızı, büyüme oranı ve üreme kapasitesi gibi parametreler kronik toksisite değerlendirmelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda çevresel toksikoloji çalışmalarında subletal toksisite kavramı ön plana çıkmıştır. Subletal etkiler, organizmanın hayatta kalmasını doğrudan tehdit etmeyen ancak fizyolojik dengeyi bozan, davranışsal değişimlere yol açan ve uzun vadede popülasyon dinamiklerini etkileyebilen biyolojik yanıtları kapsamaktadır. Bu tür etkiler, özellikle düşük dozda ve sürekli maruziyet koşullarında ortaya çıkmakta ve klasik mortalite temelli değerlendirmelerle çoğu zaman göz ardı edilebilmektedir (39, 40, 41).

Toksiste değerlendirmesinde yalnızca tek bir biyolojik parametreye odaklanmak, kimyasal maddelerin gerçek etkilerinin anlaşılmasını sınırlandırabilmektedir. Bu nedenle modern çevresel toksikoloji yaklaşımı, fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler düzeyde farklı parametrelerin birlikte değerlendirilmesini önermektedir. Bu bütüncül yaklaşım, toksik etkinin yalnızca varlığını değil, aynı zamanda etki mekanizmalarını da ortaya koymayı amaçlamaktadır. Böcek modelleri, toksiste değerlendirmesinde bu çok parametrelili yaklaşımın uygulanması açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Kısa yaşam döngüleri, yüksek duyarlılıkları ve ölçülebilir biyolojik yanıtları sayesinde böcekler, akut, kronik ve subletal toksisite çalışmalarının entegre biçimde yürütülmesine olanak tanımaktadır. Bu özellikler, böceklerin çevresel toksikolojide yalnızca bir test organizması değil, aynı zamanda toksisite mekanizmalarının anlaşılmasında güçlü bir biyolojik araç olduğunu göstermektedir (27, 42, 43).

4.2. Fizyolojik Toksisite Belirteçleri

Çevresel kirleticilerin canlı organizmalar üzerindeki etkilerinin bütüncül olarak değerlendirilmesinde temel ölçütler arasında fizyolojik toksisite belirteçleri temel ölçütlerden biridir. Bu belirteçler, canlıların yaşam kapasitesi, gelişim evreleri ve süresi, çevresel stres faktörlerine karşı geliştirdiği adaptasyon yeteneği hakkında doğrudan bilgi sağlar. Fizyolojik yanıtların incelenmesi, özellikle çevresel toksikoloji çalışmalarında akut, kronik ve subletal etkilerin ayırımında kritik bir role sahiptir (44).

Organizmaların yaşam süreleri ve hayatta kalma oranları, fizyolojik toksisite çalışmalarında en sık kullanılan temel parametrelerdir. Ancak güncel çevresel toksikoloji yaklaşımı, yalnızca mortalite verilerine dayalı değerlendirmelerin yetersiz olduğunu kabul etmektedir. Araştırmalarda kullanılan kimyasal maddeler, organizmanın doğrudan ölümüne neden olmaksızın yaşam süresini kısaltabilir veya yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle hayatta kalma analizleri, özellikle kronik maruziyet koşullarında fizyolojik stresin dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (45, 46, 47). Böcek modellerinde yaygın olarak kullanılan bir diğer önemli fizyolojik belirteç gelişim süresi ve büyüme oranıdır. Gelişim evrelerinin (larva, pup, ergin) sürelerinde meydana gelen uzama veya kısalma, çevresel kirleticilerin metabolik denge ve enerji kullanım mekanizmaları üzerindeki etkilerini yansıtabilmektedir. Bu tür parametreler, subletal toksisitenin erken göstergeleri olarak kabul edilmekte ve popülasyon düzeyinde ortaya çıkabilecek uzun vadeli etkilerin öngörülmesine katkı sağlamaktadır. Özellikle karasal böcek modellerinde fizyolojik toksisite çalışmalarında, besin alımı ve ağırlık artışı sıklıkla tercih edilen belirteçlerdendir. Çevresel kirleticilere maruz kalan böceklerde besin tüketiminin azalma veya büyüme hızının da yavaşlama, enerji metabolizmasındaki bozulmaların ve stres yanıtlarının dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bu parametreler, toksik maddenin organizma üzerindeki baskısını nicel olarak ortaya koyması açısından önemli avantajlar sunmaktadır (48, 49, 50). Böceklerin üreme başarısı ve fertilite, fizyolojik toksisite değerlendirmelerinde ekolojik açıdan büyük öneme sahip belirteçlerdir. Bırakılan yumurta sayısı, yumurta verimi ve larva gelişimi

gibi parametrelerde gözlemlenen değişimler, çevresel kirleticilerin popülasyon dinamikleri üzerindeki uzun vadeli etkilerinin anlaşılmasına olanak tanımaktadır. Subletal düzeydeki toksik etkiler, çoğu zaman üreme kapasitesinde azalma şeklinde ortaya çıkmakta ve bu durum ekosistem düzeyinde ciddi sonuçlara yol açabilmektedir (51, 52, 53, 54, 55). Fizyolojik toksisite belirteçleri kapsamında değerlendirilen bir diğer parametre böcekler de gözlemlenen davranışsal değişimlerdir. Davranışsal değişimler çoğu zaman biyokimyasal bozulmaların organizma düzeyindeki ilk yansımalarıdır. Beslenme davranışları, kaçınma hareketleri, sosyal etkileşimlerdeki farklılıklar, hareketlilik çevresel stres faktörlerine verilen erken yanıtlar arasında yer almaktadır. Bu tür davranışsal parametreler, fizyolojik bozulmaların henüz ölüm veya belirgin morfolojik değişimlere yol açmadığı aşamalarda bile toksik etkinin tespit edilmesine olanak tanımaktadır (56, 57).

Fizyolojik toksisite belirteçlerinin çevresel toksikoloji çalışmalarında kullanımı, yalnızca bireysel düzeyde değil, popülasyon ve ekosistem düzeyinde değerlendirmeler açısından da büyük önem taşımaktadır. Bu belirteçler, çevresel kirleticilerin canlı sistemler üzerindeki etkilerinin erken ve hassas biçimde belirlenmesini sağlamakta; aynı zamanda çevresel risk değerlendirme süreçlerine bilimsel bir temel sunmaktadır. Bu yönüyle fizyolojik belirteçler, biyokimyasal ve moleküler ölçütlerle birlikte ele alındığında, çevresel toksisitenin çok boyutlu bir şekilde anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

4.3. Biyokimyasal Toksisite Belirteçleri

Çevresel kirleticilerin canlı organizmalar üzerindeki etkilerinin erken ve hassas olarak değerlendirilmesinde, biyokimyasal toksisite belirteçleri önemli bir role sahiptir. Fizyolojik parametrelerin tersine biyokimyasal belirteçler, toksik etkinin organizmalarda gözlemlenebilir değişimlere yol açmadan önce meydana gelen hücresel ve moleküler yanıtları göstermektedir. Bu nedenle çevresel toksikoloji çalışmalarında kullanılan biyokimyasal analizler, subletal toksisite değerlendirmelerinin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Çeşitli kimyasal ve çevresel kirleticiler maruz kalma sonrası, böceklerde sıklıkla ortaya çıkan biyokimyasal yanıtların başında oksidatif stres mekanizmaları gelmektedir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Böceklerdeki oksidatif stres seviyerli sabit olmamakla beraber gelişim evrelerindeki aktivite kapasiteleri ve çevresel koşullara göre değişim göstermektedir. Pestisitler, ağır metaller, nanomateryaller ve çeşitli endüstriyel kimyasalların böceklerde ROS üretimini artırarak lipid peroksidasyonu, protein hasarı ve DNA bütünlüğünde bozulmalara yol açtığı bilinmektedir (58, 59).

Antioksidan savunma sistemi, aerobik organizmaların hücre ve dokularında sürekli olarak üretilen reaktif oksijen (ROS) ve reaktif azot (RNS) türleriyle başa çıkmak için düzenleyici ve koruyucu bir mekanizma olarak gelişmiştir. ROS, eşleşmemiş elektronlar içeren serbest radikaller ya da diğer elektron taşıyan moleküllerin oksidasyonu sırasında oksijenden oluşan radikal olmayan moleküllerdir. Yani yüksek seviyede reaktif kimyasal moleküllerdir. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimler, reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonunda önemli görevler üstlenmektedir. Bu enzimlerin aktivite düzeylerindeki değişimler, çevresel kirleticilerin oluşturduğu stresin derecesini yansıtan önemli biyokimyasal göstergeler olarak değerlendirilmektedir. Böcek modellerinde antioksidan enzim aktivitelerinin tayini, toksik etkinin erken evrede tespit edilmesine olanak tanımaktadır. Bu enzim aktivitelerindeki değişimler yalnızca oksidatif hasarın göstergesi

değil, aynı zamanda organizmanın adaptif toksisite yanıtının bir parçasıdır (60, 61, 62). Biyokimyasal toksisite değerlendirmelerinde yaygın olarak kullanılan bir diğer önemli belirteç lipid peroksidasyonudur. Hücre zarında meydana gelen oksidatif hasarın bir göstergesi olarak kabul edilen malondialdehit (MDA) düzeyleri çevresel kirleticilere maruziyet sonucunda artış gösterebilmektedir. Özellikle subletal toksisite çalışmalarında MDA ölçümleri, ksidatif hasarın nicel olarak değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır. Bunların yanı sıra, detoksifikasyon enzimleri de çevresel toksikoloji çalışmalarında önemli biyokimyasal belirteçler arasında yer almaktadır. Glutasyon S-transferaz (GST), karboksilesterazlar ve sitokrom P450 enzimleri, yabancı kimyasalların metabolize edilmesinde rol oynayan temel enzim gruplarını oluşturmaktadır. Bu enzimlerin aktivite düzeylerindeki artış veya azalışlar, organizmanın toksik maddelere karşı geliştirdiği adaptif yanıtların değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Özellikle pestisit maruziyetlerinde GST aktivitesindeki değişimler, detoksifikasyon kapasitesinin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (63, 64, 65, 66).

Çevresel toksikoloji çalışmalarında Biyokimyasal belirteçlerin kullanımı, yalnızca bireysel düzeydeki toksik yanıtların belirlenmesini değil, aynı zamanda çevresel risk değerlendirme süreçlerinin güçlendirilmesini de sağlamaktadır. Biyokimyasal analizler fizyolojik parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde, toksik etkinin mekanistik temellerinin anlaşılmasına katkı sunmakta ve çevresel kirleticilerin uzun vadeli etkilerinin öngörülmesine yardımcı olmaktadır. Bu nedenle modern çevresel toksikoloji yaklaşımı, fizyolojik ve biyokimyasal belirteçlerin birlikte kullanıldığı çok boyutlu bir değerlendirme modelini benimsemektedir.

4.4. Moleküler Belirteçler ve Erken Uyarı Sistemleri

Son yıllarda çevresel toksikoloji alanında yaşanan en önemli gelişmelerden biri, moleküler düzeydeki yanıtların toksisite değerlendirmelerine entegre edilmesidir. Moleküler belirteçler, çevresel kirleticilere maruziyet sonucunda organizmada meydana gelen gen ekspresyonu değişikliklerini, hücresel stres yanıtlarını ve sinyal iletim mekanizmalarını ortaya koyarak toksik etkinin erken evrede belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu nedenle moleküler analizler, biyokimyasal ve fizyolojik belirteçlerle birlikte kullanılan tamamlayıcı bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Çevresel stres faktörlerinin organizma üzerindeki etkilerinin anlaşılmasında gen ekspresyon analizleri önemli bir araçtır. Özellikle ısı şok proteinleri (HSP'ler), detoksifikasyon genleri ve antioksidan savunma sistemine ait genlerde meydana gelen değişimler, çevresel toksisite çalışmalarında yaygın olarak araştırılmaktadır. Bu genlerin ekspresyon düzeylerindeki artış veya azalışlar, organizmanın toksik strese verdiği adaptif yanıtların moleküler göstergeleri olarak değerlendirilmektedir. Stres yanıt genleri, çevresel kirleticilere karşı oluşan erken biyolojik tepkilerin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin HSP70, metalloproteinler ve çeşitli detoksifikasyon enzimlerini kodlayan genler, toksik maddelere maruziyet sonrasında hızlı bir şekilde aktive olabilmektedir. Bu durum, moleküler belirteçlerin toksik etkinin henüz fizyolojik veya morfolojik düzeyde belirgin hale gelmediği aşamalarda bile saptanmasına olanak tanımaktadır. Erken uyarı sistemleri (early- warning biomarkers), çevresel toksikoloji çalışmalarında giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu yaklaşım, organizmalarda meydana gelen moleküler değişimlerin çevresel risk değerlendirme süreçlerinde erken sinyal olarak kullanılmasını amaçlamaktadır. Moleküler belirteçlerin yüksek duyarlılığı sayesinde düşük dozlu ve kronik maruziyetlerin etkileri erken dönemde tespit edilebilmekte ve potansiyel ekosistem riskleri önceden öngörülebilmektedir (67, 68).

Böcek model organizmalar, moleküler belirteç çalışmalarında önemli avantajlar sunmaktadır. Genomik altyapısı iyi tanımlanmış türler, çevresel kirleticilerin gen düzeyindeki etkilerinin araştırılmasına olanak tanımakta ve toksisite mekanizmalarının ayrıntılı biçimde incelenmesini sağlamaktadır. Özellikle *Drosophila melanogaster* gibi model türlerde gerçekleştirilen çalışmalar, çevresel toksikolojide moleküler yaklaşımların geliştirilmesine önemli katkılar sağlamıştır.

Moleküler belirteçlerin fizyolojik ve biyokimyasal ölçütlerle birlikte değerlendirilmesi, çevresel toksisitenin çok boyutlu bir perspektifle ele alınmasına olanak tanımaktadır. Bu bütüncül yaklaşım, toksik etkinin yalnızca sonuçlarını değil, aynı zamanda etki mekanizmalarının erken evrelerini de ortaya koyarak çevresel risk değerlendirme süreçlerinin daha hassas ve güvenilir biçimde yürütülmesini sağlamaktadır (69, 70).

4.5. Entegre Toksisite Değerlendirme Yaklaşımı

Çevresel toksikoloji çalışmalarında toksisite değerlendirmesi, tek bir biyolojik parametreye dayalı ölçümlerin ötesinde çok katmanlı bir analiz yaklaşımını gerektirmektedir. Geleneksel toksisite değerlendirmeleri genellikle mortalite verileri veya fizyolojik değişimler üzerinden yapılmış olsa da, güncel araştırmalar çevresel kirleticilerin etkilerinin molekülerden ekosistem düzeyine kadar uzanan karmaşık süreçleri kapsadığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle entegre toksisite değerlendirme yaklaşımı, fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler belirteçlerin birlikte değerlendirilmesi prensibini esas almaktadır. Fizyolojik belirteçler, organizmanın çevresel strese verdiği bütüncül yanıtları; biyokimyasal belirteçler hücresel düzeyde meydana gelen metabolik değişimleri ve oksidatif hasarı ortaya koymaktadır. Moleküler belirteçler ise gen ekspresyonu ve stres yanıt mekanizmaları aracılığıyla toksik etkinin erken evrelerini tespit etme imkânı sunmaktadır. Bu üç belirtecin birlikte değerlendirilmesi, toksik etkinin yalnızca sonuçlarının değil, aynı zamanda etki mekanizmalarının anlaşılmasına da katkı sağlamaktadır (71, 72).

Entegre toksisite değerlendirme yaklaşımı, özellikle düşük dozlu ve kronik maruziyetlerin incelenmesinde büyük avantaj sağlamaktadır. Subletal düzeydeki toksik etkiler çoğu zaman fizyolojik değişimlerden önce moleküler ve biyokimyasal yanıtlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle farklı belirteç gruplarının eş zamanlı analizi, çevresel kirleticilerin organizmalar üzerindeki gerçek etkilerinin daha hassas biçimde belirlenmesine olanak tanımaktadır. Bu yaklaşım, çevresel risk değerlendirme süreçlerinde yanlış negatif sonuçların önüne geçilmesine de yardımcı olmaktadır. Böcek model organizmalar, entegre toksisite değerlendirme yaklaşımının uygulanmasında önemli avantajlar sunmaktadır. Kısa yaşam döngüleri, yüksek duyarlılıkları ve çok sayıda biyolojik parametrenin aynı anda incelenbilmesine olanak tanıyan yapıları sayesinde böcekler, çok düzeyli toksisite analizleri için uygun bir araştırma sistemi oluşturmaktadır. Özellikle fizyolojik ölçümler ile biyokimyasal ve moleküler analizlerin birlikte kullanılması, çevresel kirleticilerin etki mekanizmalarının kapsamlı biçimde ortaya konulmasını sağlamaktadır (73, 74).

Son yıllarda çevresel toksikoloji alanında geliştirilen bütüncül yaklaşımlar, “adverse outcome pathway” (AOP) ve sistem biyolojisi temelli değerlendirme modelleri ile entegre toksisite analizlerinin önemini daha da artırmıştır. Bu modeller, moleküler düzeyde başlayan bir etkinin fizyolojik ve ekolojik sonuçlara nasıl dönüştüğünü açıklamayı hedeflemekte ve çevresel risk değerlendirme

çalışmalarına yeni bir perspektif kazandırmaktadır. Bu bağlamda entegre toksisite değerlendirme yaklaşımı, yalnızca akademik araştırmalar açısından değil, aynı zamanda sürdürülebilir çevre yönetimi ve güvenli kimyasal geliştirme süreçleri açısından da kritik bir öneme sahiptir (75, 76).

5. Çevresel Toksikolojide Böcek Modellerinin Güncel Uygulamaları

Çevresel toksikoloji alanında böcek model organizmalarının kullanımı son yıllarda, klasik toksisite testlerinin ötesine geçerek çok disiplinli araştırma yaklaşımlarının bir parçası haline gelmiştir. Böcekler, kısa yaşam döngüleri, çevresel stres faktörlerine karşı yüksek duyarlılıkları ve çok düzeyli biyolojik yanıtlar verebilmeleri nedeniyle çevresel kirleticilerin etkilerinin araştırılması ile ilgili yapılan çalışmalarda öne çıkmaktadır. Bu özellikler, böcek modellerinin hem mekanistik toksisite çalışmalarında hem de çevresel risk değerlendirme süreçlerinde yaygın biçimde kullanılmasını sağlamaktadır (77, 78).

Böcek modellerinin çevresel toksikolojideki en yaygın kullanım alanlarından biri pestisit toksisitesi üzerine gerçekleştirilen çalışmalardır. Bu alanda yapılan araştırmalar, akut mortalite verileri ile sınırlı kalmamakta, davranışsal değişimler, gelişimsel bozukluklar ve oksidatif stres yanıtları gibi subletal etkilerin değerlendirilmesine odaklanmaktadır. Bu yaklaşım, pestisitlerin hedef dışı organizmalar üzerindeki dolaylı etkilerinin anlaşılmasına katkı sağlamakta ve çevresel risk değerlendirme süreçlerinin daha hassas biçimde yürütülmesine olanak tanımaktadır. Nanomateriyallerin yaygın kullanımının artmasıyla birlikte böcek modelleri, nanotoksikoloji çalışmalarında da önemli bir yer edinmiştir. Metal nanopartiküller ve polimer bazlı nano yapılar gibi yeni nesil materyallerin canlı sistemler üzerindeki etkileri, oksidatif stres mekanizmaları ve detoksifikasyon yanıtları üzerinden değerlendirilmektedir. Bu çalışmalar, çevresel toksikoloji alanında yalnızca geleneksel kimyasalların değil, yeni geliştirilen materyallerin de biyolojik güvenliğinin araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır (79, 80, 81). Bunun yanı sıra mikroplastikler ve sentetik polimerlerin çevresel etkilerinin araştırılmasında da böcek modellerinin kullanımı giderek artmaktadır. Karasal ekosistemlerde biriken plastik türevlerinin besin zinciri üzerindeki potansiyel etkileri, özellikle larval gelişim ve metabolik yanıtlar üzerinden incelenmektedir. Bu tür çalışmalar, çevresel kirleticilerin uzun vadeli ekolojik sonuçlarının anlaşılması açısından önemli veriler sunmaktadır (82, 83). Güncel çevresel toksikoloji araştırmalarında dikkat çeken bir diğer eğilim ise biyoyumlu materyaller ve alternatif kimyasal yaklaşımların değerlendirilmesidir. Geleneksel insektisitlere kıyasla daha düşük çevresel risk taşıyan biyopolimerler ve yeni nesil materyaller, böcek modelleri kullanılarak hem toksikolojik güvenlik hem de biyolojik etkinlik açısından incelenmektedir. Bu yaklaşım, çevresel toksikoloji çalışmalarının yalnızca zarar verici etkilerin belirlenmesiyle sınırlı kalmadığını; aynı zamanda sürdürülebilir ve çevre dostu çözümlerin geliştirilmesine de katkı sağladığını göstermektedir (84, 85).

Böcek modellerinin güncel uygulamadaki rolü, çevresel toksikolojinin giderek daha mekanistik ve bütüncül bir bilim dalı haline geldiğini ortaya koymaktadır. Fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler belirteçlerin birlikte kullanıldığı çalışmalar, çevresel kirleticilerin organizmalar üzerindeki etkilerinin daha kapsamlı biçimde anlaşılmasına olanak tanımakta ve entegre toksisite değerlendirme yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Bu bağlamda böcek model sistemleri, yalnızca deneysel kolaylık sağlayan organizmalar değil, çevresel risk analizlerinin temel bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

Sonuç

Çevresel toksikoloji alanında böcek model organizmalarının kullanımı, son yıllarda yalnızca klasik toksisite testlerinin ötesine geçerek çok düzeyli ve mekanistik yaklaşımların merkezinde yer almaya başlamıştır. Bu bölümde ele alınan fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler belirteçler, çevresel kirleticilerin canlı sistemler üzerindeki etkilerinin daha erken ve hassas biçimde değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Özellikle entegre toksisite değerlendirme yaklaşımı, moleküler başlangıç olaylarından organizma düzeyindeki sonuçlara kadar uzanan biyolojik süreçlerin anlaşılmada önemli bir ereve sunmaktadır.

Gelecek perspektifi açısından bakıldığında, çevresel toksikoloji araştırmalarının genomik, transkriptomik ve sistem biyolojisi temelli yaklaşımlarla daha da bütünleşmesi beklenmektedir. Adverse outcome pathway (AOP) erevesi gibi mekanistik modeller, moleküler düzeyde başlayan toksik olayların ekolojik sonuçlara nasıl dönüştüğünü açıklamada önemli bir araç olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda çok düzeyli biyobelirteç analizleri, erken uyarı sistemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayarak çevresel yönetim stratejilerinin daha proaktif hale gelmesine yardımcı olabilir.

Sonuç olarak böcek model organizmaları, çevresel toksikoloji çalışmalarında yalnızca deneysel kolaylık sağlayan sistemler değil; aynı zamanda sürdürülebilir tarım uygulamaları, güvenli kimyasal geliştirme süreçleri ve evre dostu teknolojilerin değerlendirilmesi açısından kritik bir bilimsel araç olarak değerlendirilmektedir. Gelecekte, entegre toksisite değerlendirme yaklaşımlarının yaygınlaşmasıyla birlikte böcek modellerinin çevresel risk analizlerinde daha merkezi bir rol üstleneceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: evre, böcek, toksikoloji

KAYNAKÇA

1. Fleege, John W. How do indirect effects of contaminants inform ecotoxicology? A review. *Processes*, 2020, 8.12: <https://doi.org/10.3390/pr8121659>
2. Newman, Michael C. Fundamentals of ecotoxicology. CRC press, 2009.
3. Beasley, Val, and Jeffrey M. Levenson. "Principles of ecotoxicology." *Veterinary toxicology*. Elsevier Inc., 2012. 831-855.
4. Margiotta-casaluci, Luigi; Owen, Stewart F.; Winter, Matthew J. Cross-species extrapolation of biological data to guide the environmental safety assessment of pharmaceuticals—The state of the art and future priorities. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2024, 43.3: 513-525. <https://doi.org/10.1002/etc.5634>
5. Liu, J. Y., & Sayes, C. M. Modeling mixtures interactions in environmental toxicology. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2024. 106, 104380. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2024.104380>
6. Genchi G, Carocci A, Lauria G, Sinicropi MS, Catalano A. Nickel: Human health and environmental toxicology. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):679 <https://doi.org/10.3390/ijerph17030679>
7. Edo GI, Samuel PO, Oloni GO, Ezekiel GO, Ikpekor VO, Obasohan P, et al. Environmental persistence, bioaccumulation, and ecotoxicology of heavy metals. *Chemistry and Ecology*. 2024;40(3):322-349. <https://doi.org/10.1080/02757540.2024.2306839>
8. Samuel PO, Edo GI, Oloni GO, Ugbune U, Ezekiel GO, Essaghah AEA, et al. Effects of chemical contaminants on ecology and evolution of organisms: A review. *Chemistry and Ecology*. 2023;39(10):1071-1107. <https://doi.org/10.1080/02757540.2023.2284158>
9. Puri M, Gandhi K, Kumar MS. Emerging environmental contaminants: Policies and regulations. *J Environ Manage*. 2023;332:117344. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2023.117344>
10. Sánchez-Bayo F. Impacts of agricultural pesticides on terrestrial ecosystems. *Ecological impacts of toxic chemicals*. 2011;63-87.
11. Heugens EH, Jager T, Creighton R, Kraak MH, Hendriks AJ, Van Straalen NM, et al. Temperature-dependent effects of cadmium on *Daphnia magna*. *Environ Sci Technol*. 2003;37(10):2145-2151.
12. Kozeretska I, Serga S, Kovalenko P, Gorobchyshyn V, Convey P. *Belgica antarctica* as a model organism for extreme environments. *Insect Sci*. 2022;29(1):2-20. <https://doi.org/10.1111/1744-7917.12925>
13. Córdoba-Aguilar A, Beatty C, Bried JT, editors. Dragonflies and damselflies: model organisms for ecological and evolutionary research. Oxford: Oxford University Press; 2023.
14. Herren P, Hesketh H, Meyling NV, Dunn AM. Environment–host–parasite interactions in mass-reared insects. *Trends Parasitol*. 2023;39(7):588-602.
15. Van Straalen NM. Ecotoxicology becomes stress ecology. *Environ Sci Technol*. 2003;37(17):324A-330A.
16. Schowalter TD. Insect ecology: an ecosystem approach. Academic Press; 2022.
17. Ghoneim K, Bakr RF. Physiological and biochemical disturbances in insect pests infected with entomopathogenic nematodes: A comprehensive review. *Egypt Acad J Biol Sci*. 2025;17(2):65-119.
18. Saleem R, Afsheen S. Analysis of antioxidants in water striders as bioindicator of water pollution. *Braz J Biol*. 2022;84:e258106. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.258106>
19. Lushchak V, Rovenko BM, Gospodaryov DV, Lushchak VI. Oxidative stress markers in *Drosophila melanogaster*. *Comp Biochem PhysiolA*. 2011;160(1):27-34. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2011.04.019>

20. Khan MJ, Zia MS, Qasim M. Use of pesticides and environmental pollution. *World Acad Sci Eng Technol.* 2010;72:122-128.
21. Pandey UB, Nichols CD. Human disease models in *Drosophila melanogaster*. *Pharmacol Rev.* 2011;63(2):411-436. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003293>
22. He X. In vivo nanotoxicity assays in animal models. *Toxicology of Nanomaterials.* 2016;151-198. <https://doi.org/10.1002/9783527689125.ch7>
23. Lisi F, Amichot M, Desneux N, Gatti JL, Guedes RNC, Nazzi F, et al. Pesticide immunotoxicity on insects. *Sci Total Environ.* 2024;951:175467. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.175467>
24. Desneux N, Decourtye A, Delpuech JM. Sublethal effects of pesticides on beneficial arthropods. *Annu Rev Entomol.* 2007;52(1):81-106. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.52.110405.091440>
25. Demir E, Demir FT. *Drosophila*: a promising model for evaluating the toxicity of environmental pollutants. *Karaelmas Fen Müh Derg.* 2022;12(1):101-118. <https://doi.org/10.7212/karaelmasfen.1097904>
26. Abolaji AO, Kamdem JP, Farombi EO, Rocha JBT. *Drosophila melanogaster* as a promising model organism in toxicological studies. *Arch Bas App Med.* 2013;1:33-38.
27. Rand MD, Tennessen JM, Mackay TFC, Anholt RRH. Perspectives on the *Drosophila melanogaster* model. *Curr Protoc.* 2023;3(8):e870. <https://doi.org/10.1002/cpz1.870>
28. Ha MH, Choi J. Effects of environmental contaminants on *Chironomus riparius* larvae hemoglobin. *Chemosphere.* 2008;71(10):1928-1936. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.01.018>
29. Nemec S, Patel S, Nowak C, Pfenninger M. Evolutionary determinants in *Chironomus riparius*. *Oecologia.* 2013;172(2):585-594.
30. Quinlan R, Douglas MS, Smol JP. Food web changes in arctic ecosystems related to climate warming. *Glob Change Biol.* 2005;11(8):1381-1386. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2486.2005.00981.x>
31. Foucault Q, Wieser A, Waldvogel AM, Pfenninger M. Establishing laboratory cultures with *Chironomus riparius*. *J Appl Entomol.* 2019;143(5):584-592. <https://doi.org/10.1111/jen.12606>
32. Brock TC, Van Wijngaarden RP. Acute toxicity tests with aquatic organisms. *Environ Sci Pollut Res.* 2012;19(8):3610-3618.
33. Dolezal AG, Toth AL. Honey bee sociogenomics. *Apidologie.* 2014;45(3):375-395.
34. Khan TU, Luan X, Nabi G, Raza MF, Iqbal A, Khan SN, et al. Climate change impact on *Apis dorsata*. *Insects.* 2025;16(3):289.
35. Wright JE. Environmental and toxicological aspects of insect growth regulators. *Environ Health Perspect.* 1976;14:127. <https://doi.org/10.1289/ehp.7614127>
36. Goff ML, Lord WD. Entomotoxicology: Insects as toxicological indicators. *Forensic Entomology.* 2001.
37. Roy DN, Goswami R, Pal A. Insect repellents as environmental toxicants. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017;50:91-102. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.01.019>
38. Ball N, Bars R, Botham PA, Cuciureanu A, Cronin MT, Doe JE, et al. Chemical safety assessment framework within REACH. *Arch Toxicol.* 2022;96(3):743-766.
39. Chinedu E, Arome D, Ameh FS. A new method for determining acute toxicity. *Toxicol Int.* 2013;20(3):224. <https://doi.org/10.4103/0971-6580.121674>
40. LeBlanc GA, Bain LJ. Chronic toxicity of environmental contaminants. *Environ Health Perspect.* 1997;105(Suppl 1):65. <https://doi.org/10.1289/ehp.97105s165>

41. Guedes RNC, Berenbaum MR, Biondi A, Desneux N. The side effects of pesticides on nontarget arthropods. *Annu Rev Entomol.* 2026;71. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-032725-033103>
42. Fogel MN, Scorsetti AC, Minardi G, Schneider MI. Toxicity assessment of two IGR insecticides on *Eriopis connexa*. *Pest Manag Sci.* 2023;79(4):1316-1323. <https://doi.org/10.1002/ps.7293>
43. Serrão JE, Plata-Rueda A, Martínez LC, Zanuncio JC. Side-effects of pesticides on non-target insects. *Sci Nat.* 2022;109(2):17.
44. Cemal AKA. The use of biomarkers in toxicology. *Gulhane Med J.* 2004.
45. Yılmaz Kaçar M. Physiological and biochemical investigation of aluminium toxicity in barley genotypes [Master's thesis]. Sakarya Üniversitesi; 2024.
46. Depledge MH, Aagaard A, Györkös P. Assessment of trace metal toxicity using biomarkers. *Mar Pollut Bull.* 1995;31(1-3):19-27. [https://doi.org/10.1016/0025-326X\(95\)00006-9](https://doi.org/10.1016/0025-326X(95)00006-9)
47. Skaldina O, Sorvari J. Biomarkers of ecotoxicological effects in social insects. In: *Perspectives in environmental toxicology*. Cham: Springer; 2017. p. 203-214.
48. Yousaf U, Asgher A, Iqbal J. Morphological and molecular markers for resistance development in cotton. *Asian J Crop Sci.* 2018;2(4):1-12.
49. Nasr HM, Badawy ME, Rabea EI. Toxicity and biochemical study of insect growth regulators on *Spodoptera littoralis*. *Pestic Biochem Physiol.* 2010;98(2):198-205. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2010.06.007>
50. Shen J, Liang B, Jin H. Impact of microplastics on insect physiology and hormesis. *Trends Anal Chem.* 2023;165:117130. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2023.117130>
51. Şahin SS, Keçeci M. İnsektisitlerin böcekler üzerindeki subletal etkileri. *Türkiye Tarımsal Araştırmalar Derg.* 2021;8(1):116-124. <https://doi.org/10.19159/tutad.774385>
52. Fargues J, Delmas JC, Auge J, Lebrun RA. Fecundity and egg fertility in Colorado beetle surviving fungal infection. *Entomol Exp Appl.* 1991;61(1):45-51. <https://doi.org/10.1111/j.1570-7458.1991.tb02394.x>
53. Church SH, Donoughe S, De Medeiros BA, Extavour CG. Insect egg size and shape evolution. *Nature.* 2019;571(7763):58-62.
54. Kasap İ, Aktuğ Y, Atlıhan R. *Chrysoperla carnea*'nın bazı biyolojik özellikleri. *Yüzüncü Yıl Univ J Agric Sci.* 2003;13(1):49-53.
55. Luz LF, Nascimento GL, Volcan GN, Ligabue RA, Miranda GM, Trentin DS. Long-chain hydrocarbons in *Galleria mellonella* eggs. *ACS Omega.* 2025;10(18):18899-18909.
56. Oliveira CS, Nogara PA, Lima LS, Galiciolli ME, Souza JV, Aschner M, et al. Toxic metals interacting with thiol groups and insect behavior. *Curr Opin Insect Sci.* 2022;52:100923. <https://doi.org/10.1016/j.cois.2022.100923>
57. Bedini S, Djebbi T, Ascrizzi R, Farina P, Pieracci Y, Echeverría MC, et al. Hormetic effect of aromatic plant essential oils on insect behavior. *Ind Crops Prod.* 2024;210:118122. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2024.118122>
58. Zhang B, Pan C, Feng C, Yan C, Yu Y, Chen Z, et al. Role of mitochondrial reactive oxygen species in homeostasis. *Redox Rep.* 2022;27(1):45-52. <https://doi.org/10.1080/13510002.2022.2046423>
59. Juan CA, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. Chemistry of reactive oxygen species revisited. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4642.
60. Corona M, Robinson GE. Genes of the antioxidant system of the honey bee. *Insect Mol Biol.* 2006;15(5):687-701. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2583.2006.00695.x>
61. Monaghan P, Metcalfe NB, Torres R. Oxidative stress as a mediator of life history trade-offs. *Ecol Lett.* 2009;12(1):75-92. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2008.01258.x>

62. Krishnan N, Kodrík D. Endocrine control of oxidative stress in insects. *Oxidative Stress in Vertebrates and Invertebrates*. 2012;261-270. <https://doi.org/10.1002/9781118148143>
63. Feyereisen R. Insect P450 inhibitors and insecticides. *Pest Manag Sci*. 2015;71(6):793-800. <https://doi.org/10.1002/ps.3895>
64. Venthur H, Lizana P, Manosalva L, Rojas V, Godoy R, Rocha A, et al. Glutathione-S-transferases in *Galleria mellonella* larvae. *Front Physiol*. 2022;13:989006.
65. Wan H, Li GY, Long JK, Smagghe G, Liu YY. Sublethal doses of chlorantraniliprole on detoxification enzymes. *J Econ Entomol*. 2025;toaf049. <https://doi.org/10.1093/jee/toaf049>
66. Yousef HA, Abdelfattah EA, Augustyniak M. Evaluation of oxidative stress biomarkers in *Aiolopus thalassinus*. *Ecotoxicology*. 2017;26(3):340-350.
67. Hilliou F, Chertemps T, Maïbèche M, Le Goff G. Resistance in the genus *Spodoptera*. *Insects*. 2021;12(6):544. <https://doi.org/10.3390/insects12060544>
68. Amezian D, Nauen R, Le Goff G. Transcriptional regulation of xenobiotic detoxification genes. *Pestic Biochem Physiol*. 2021;174:104822. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2021.104822>
69. Muñiz-González AB, Paoli F, Martínez-Guitarte JL, Lencioni V. Molecular biomarkers for early warning by chlorpyrifos exposure. *Environ Pollut*. 2021;290:118061. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118061>
70. Swart E, Martell E, Svendsen C, Spurgeon DJ. Soil ecotoxicology biomarkers meta-analysis. *Environ Toxicol Chem*. 2022;41(9):2124-2138. <https://doi.org/10.1002/etc.5402>
71. Ryan JA, Hightower LE. Stress proteins as molecular biomarkers for environmental toxicology. *Stress-Inducible Cellular Responses*. 1996;411-424.
72. Rider CV, LeBlanc GA. Integrated addition and interaction model for mixture toxicity. *Toxicol Sci*. 2005;87(2):520-528. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi247>
73. Wolt JD. Mixture toxicity approach for environmental risk assessment. *Environ Toxicol Chem*. 2011;30(3):763-772. <https://doi.org/10.1002/etc.427>
74. Groh KJ, Tollefsen KE. Adverse outcome pathways in research and regulation. *Environ Toxicol Chem*. 2015;34(9):1935-1937. <https://doi.org/10.1002/etc.3043>
75. Brooks BW, van den Berg S, Dreier DA, LaLone CA, Owen SF, Raimondo S, et al. Towards precision ecotoxicology. *Environ Toxicol Chem*. 2024;43(3):526-536. <https://doi.org/10.1002/etc.5754>
76. Ball N, Bars R, Botham PA, Cuciureanu A, Cronin MT, Doe JE, et al. Framework for chemical safety assessment within REACH. *Arch Toxicol*. 2022;96(3):743-766.
77. Roy DN, Goswami R, Pal A. Insect repellents as environmental chemical toxicants. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2017;50:91-102. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.01.019>
78. Wright JE. Environmental and toxicological aspects of insect growth regulators. *Environ Health Perspect*. 1976;14:127. <https://doi.org/10.1289/ehp.7614127>
79. Goff ML, Lord WD. Entomotoxicology: Insects as toxicological indicators. *Forensic Entomology*. 2001.
80. Li, Xianchun, Mary A. Schuler, and May R. Berenbaum. "Molecular mechanisms of metabolic resistance to synthetic and natural xenobiotics." *Annual Review of Entomology*. (2007): 52.1: 231-253. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.51.110104.151104>
81. Ragaei M, Sabry AKH. Nanotechnology for insect pest control. *Int J Sci Environ Technol*. 2014;3(2):528-545.
82. Özgen S. Polistiren temelli mikropplastiklerin model organizma *Galleria mellonella* hemosit aracılı bağışıklık ve antioksidan savunma sistemi üzerine etkileri [Master's thesis]. Balıkesir University; 2022.
83. Menteş E, Ozdilek SY. *Eisenia fetida*'da mikropplastik maruziyetinin büyüme parametreleri üzerine etkisi. *Mar Life Sci*. 2020;2(2):97-104.

84. Zannou O, Conti B, Abenaim L, Lopes JK, Barciela P, Roriz CL, et al. Insect-based biopolymers from Orthoptera: An emerging resource for sustainable and active food packaging. Trends Food Sci Technol. 2025;105484. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2025.105484>
85. Felizatti AP, Manzano RM, Rodrigues IMW, da Silva MFDGF, Fernandes JB, Forim MR. Encapsulation of *Beauveria bassiana* in biopolymers: improving microbiology of insect pest control. Front Microbiol. 2021;12:704812. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.704812>

BÖLÜM 5

TIBBİ VE AROMATİK BİTKİLERDE YEŞİL EKSTRAKSİYON TEKNOLOJİSİ

Mansur Seymen SEĞMENOĞLU¹

¹ Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, 80000, Osmaniye, Türkiye

1. GİRİŞ

Tıbbi ve aromatik bitkiler, insanlığın doğal kaynaklardan yararlanma tarihinde tarihsel öneminin yanı sıra günümüzde farmasötik, gıda, kozmetik, parfümeri ve nutrasötik sektörlerinin de başlıca hammaddeleri arasında yer almaktadır. Bu bitkilerin ekonomik ve biyolojik değerini büyük ölçüde fenolik asitler, flavonoidler, terpenler, terpenoidler, alkaloidler, tanenler, saponinler, pigmentler ve uçucu yağlar gibi sekonder metabolitler oluşturmaktadır. Bitkisel materyalin kimyasal bileşimi ise tür, genotip, yetiştirme koşulları, hasat zamanı, bitkinin kullanılan kısmı ve depolama koşulları gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir (Azmir ve ark., 2013; Cannavacciuolo ve ark., 2024; Seğmenoğlu ve Sevindik, 2024).

Bitkisel kaynaklarda bulunan değerli bileşiklerin endüstriyel veya analitik amaçlarla kullanılabilmesi için öncelikle bitkisel matriksten ayrışmaları gerekmektedir. Ekstraksiyon, hedef bileşiklerin bitki dokusundan uygun bir çözücü, enerji girdisi veya fiziksel/kimyasal işlem yardımıyla ekstraksiyon ortamına geçirilmesini ifade etmektedir. Ancak bitkisel matriksin karmaşık yapısı ve hedef bileşiklerin birbirinden farklı polarite, uçuculuk ve termal stabilite özellikleri nedeniyle tek bir ekstraksiyon yönteminin bütün bitkiler ve bileşik grupları için ideal olması beklenmemektedir (Azmir ve ark., 2013; Cannavacciuolo ve ark., 2024).

Maserasyon, perkolasyon, Soxhlet ekstraksiyonu, infüzyon, dekoksasyon, hidrodistilasyon ve buhar distilasyonu gibi geleneksel yöntemler uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin basit ekipman gerektirmesi, bazı uygulamalarda düşük maliyetli olması ve belirli bitkisel materyallerde yeterli ekstraksiyon sağlaması önemli avantajlardır. Öte yandan uzun ekstraksiyon süreleri, yüksek sıcaklık uygulamaları, fazla miktarda organik solvent kullanımı ve solventin uzaklaştırılması için gereken enerji, sürdürülebilirlik açısından göz önünde bulundurulması gereken sorunlardır (Azmir ve ark., 2013; Chemat ve ark., 2019).

Özellikle fenolik bileşikler ve uçucu yağlar açısından yapılan güncel değerlendirmeler, geleneksel yöntemlerin çoğunda zaman, sıcaklık, solvent ve enerji tüketiminin modern ekstraksiyon teknolojilerine göre daha yüksek olabildiğini göstermektedir. Ultrason destekli ekstraksiyon (UAE), mikrodalga destekli ekstraksiyon (MAE) ve soğuk plazma gibi teknolojiler bu nedenle alternatif prosesler olarak araştırılmaktadır (Pogorzelska-Nowicka ve ark., 2024).

Bu gelişmeler sonucunda yeşil ekstraksiyon kavramı ortaya çıkmış ve doğal ürünlerin elde edilmesinde sürdürülebilir proses tasarımı önemli bir bileşeni haline gelmiştir. Yeşil ekstraksiyon; daha güvenli çözücülerin kullanılmasını, enerji tüketiminin azaltılmasını, prosesin yoğunlaştırılmasını, atık oluşumunun azaltılmasını ve elde edilen ekstraktın kalitesinin korunmasını birlikte ele alan bütüncül bir yaklaşımdır (Chemat ve ark., 2012).

Bu nedenle yeşil ekstraksiyon yalnızca organik solvent yerine su veya etanol kullanılması anlamına gelmemektedir. Hammadde seçimi, bitkinin hazırlanması, solvent seçimi, enerji girdisi, ekstraksiyon koşulları, solvent geri kazanımı, ekstraktın saflaştırılması ve yan ürünlerin değerlendirilmesi gibi prosesin bütün aşamalarının sürdürülebilirlik açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (Chemat ve ark., 2012; Chemat ve ark., 2019).

2. YEŞİL EKSTRAKSİYON KAVRAMI VE TEMEL İLKELERİ

Yeşil ekstraksiyon, doğal kaynaklardan değerli bileşiklerin elde edilmesi sırasında çevresel etkiyi azaltmayı ve aynı zamanda ekstraksiyon performansını korumayı veya geliştirmeyi amaçlayan bir proses yaklaşımıdır. Chemat ve arkadaşları (2012), yeşil ekstraksiyon için yenilenebilir kaynakların kullanılması, alternatif çözücülerin tercih edilmesi, enerji tüketiminin azaltılması, atıkların yerine yan ürünlerin değerlendirilmesi, proses basamaklarının azaltılması ve güvenli ürünlerin elde edilmesi gibi temel ilkeler tanımlamıştır.

Yeşil ekstraksiyon açısından önemli bir nokta, bir yöntemin yalnızca yüksek ekstraksiyon verimi sağlamasının yeterli kabul edilmemesidir. Örneğin yüksek verime ulaşmak için çok yüksek miktarda solvent veya enerji kullanılması, elde edilen ürünün çevresel performansını olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle modern ekstraksiyon çalışmalarında verim ile birlikte solvent tüketimi, enerji gereksinimi, işlem süresi, atık oluşumu, solvent geri kazanımı ve ürün kalitesinin birlikte ele alınmalıdır (Chemat ve ark., 2019; Cannavacciuolo ve ark., 2024).

Botanik ürünlerde ayrıca standardizasyon ve tekrarlanabilirlik önem taşımaktadır. Aynı bitki türünden elde edilen ekstraktların kimyasal bileşimleri; hammadde özellikleri ve proses koşullarındaki farklılıklar nedeniyle değişebilmektedir. Bu nedenle yeşil ekstraksiyon teknolojisinin geliştirilmesinde yalnızca maksimum verim değil, standardize ve tekrarlanabilir bir ekstrakt elde edilmesi de hedeflenmelidir (Cannavacciuolo ve ark., 2024).

3. GELENEKSEL EKSTRAKSİYON YÖNTEMLERİ

3.1. Maserasyon ve perkolasyon

Maserasyon, öğütölmüş bitkisel materyalin uygun bir çözücü içerisinde belirli süre bekletilmesine dayanan basit bir ekstraksiyon yöntemidir. Yöntemin öne çıkan avantajı düşük ekipman gereksinimi ve farklı bitkisel materyallere uygulanabilmesidir. Öte yandan uzun işlem süresi ve yüksek solvent tüketimi özellikle büyük ölçekli uygulamalarda sınırlayıcı olabilmektedir (Azmir ve ark., 2013; Azwanida, 2015).

Perkolasyon da, çözücü belirli bir hızla hazırlanmış bitkisel materyal yatağından geçirilir. Böylece çözücü ile bitki matriksi arasında sürekli temas sağlanabilir. Ancak partiköl büyüklüğü, yatak yoğunluğu, çözücü akış hızı ve bitkisel materyalin özellikleri ekstraksiyon verimini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Azmir ve ark., 2013).

3.2. Soxhlet ekstraksiyonu

Soxhlet ekstraksiyonu, çözücünün ısıtılması, buharlaştırılması ve yoğunlaştırılması yoluyla bitkisel materyal üzerinden tekrar tekrar geçirilmesine dayanır. Laboratuvar çalışmalarında özellikle karşılaştırılmalı ekstraksiyonlarda kullanılan klasik yöntemlerden biridir. Öte yandan sürekli ısıtma, uzun işlem süresi ve yüksek miktarda solvent kullanımı yöntemin çevresel açıdan başlıca sınırlılıkları arasında sayılabilir (Luque de Castro ve Priego-Capote, 2010).

3.3. Hidrodistilasyon ve buhar distilasyonu

Hidrodistilasyon ve buhar distilasyonu, özellikle aromatik bitkilerden uçucu yağların elde edilmesinde kullanılan geleneksel yöntemlerdir. Organik solvent gerektirmemeleri önemli bir avantaj olmakla birlikte uzun süreli ısıtma ve buna bağlı enerji tüketimi sürdürülebilirlik açısından dikkate alınmalıdır (Herrero ve ark., 2006; Pogorzelska-Nowicka ve ark., 2024).

Uçucu yağ ekstraksiyonunda yalnızca yağ veriminin değil, yağın kimyasal bileşiminin de değerlendirilmesi gerekir. Sıcaklık ve işlem süresindeki değişiklikler bazı uçucu bileşenlerin kaybına veya dönüşümüne neden olabileceğinden, yöntem seçimi ürün kalitesiyle birlikte değerlendirilmelidir (Pogorzelska-Nowicka ve ark., 2024).

4. MODERN YEşİL EKSTRAKSİYON TEKNOLOJİLERİ

4.1. Ultrason destekli ekstraksiyon

Ultrason destekli ekstraksiyon (UAE), sıvı ortamda yüksek frekanslı ses dalgalarının oluşturduğu akustik kavitasyon etkisinden yararlanmaktadır. Kavitasyon kabarcıklarının oluşması, büyümesi ve çökmesi sonucunda bitki hücrelerinde parçalanma, erozyon, kapiler etki ve sonoporasyon gibi fiziksel etkiler ortaya çıkabilmekte; böylece hücre içeriğinin ekstraksiyon ortamına geçişi kolaylaşmaktadır (Chemat ve ark., 2017).

UAE'nin başlıca avantajları; kısa işlem süresi, solvent tüketiminin azaltılabilmesi, kütle transferinin hızlandırılması ve bazı durumlarda daha düşük sıcaklıklarda çalışılabilmesidir. Öte yandan ultrason gücü, frekansı, uygulama süresi ve sıcaklık uygun biçimde kontrol edilmelidir. Aşırı enerji girdisi, özellikle oksidasyona veya ısıya duyarlı bileşiklerde istenmeyen değişikliklere yol açabilir (Chemat ve ark., 2017).

Tıbbi ve aromatik bitkilerde UAE özellikle fenolik bileşikler ve flavonoidlerin ekstraksiyonunda uygun koşullarda kullanılabilecek seçeneklerden biridir. Ultrason gücü ve proses koşullarının bitki matriksine göre değiştiği ve optimum koşulların her bitki için ayrı belirlenmesi gerektiği belirtilmiştir (Pogorzelska-Nowicka ve ark., 2024).

4.2. Mikrodalga destekli ekstraksiyon

Mikrodalga destekli ekstraksiyon (MAE), mikrodalga enerjisinin uygun çözücü ve bitkisel matris tarafından absorbe edilmesi sonucunda hızlı ve hacimsel ısıtma oluşturulması esasına dayanır. Bu yaklaşım, geleneksel ısıtma sistemlerine kıyasla ekstraksiyon kinetiğini hızlandırabilmektedir (Chan ve ark., 2011).

MAE'nin önemli avantajları kısa işlem süresi, düşük solvent tüketimi ve hızlı enerji transferidir. Öte yandan mikrodalga gücünün aşırı yükseltilmesi veya proses süresinin gereğinden fazla uzatılması, sıcaklık artışına ve termolabil bileşiklerin parçalanmasına neden olabilir (Chan ve ark., 2011; Mandal ve ark., 2007).

Bitkisel materyallerde MAE'nin performansı solvent konsantrasyonu, sıcaklık, mikrodalga gücü, işlem süresi ve katı/solvent oranından etkilenmektedir. Özellikle solvent konsantrasyonunun, MAE ile polifenol ekstraksiyonunda önemli bir değişken olduğu ve koşulların bitki matrisine göre optimize edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Pogorzelska-Nowicka ve ark., 2024).

4.3. Süperkritik akışkan ekstraksiyonu

Süperkritik akışkan ekstraksiyonu (SFE), bir akışkanın kritik sıcaklık ve basınç üzerindeki fizikokimyasal özelliklerinden yararlanır. Doğal ürünlerin ekstraksiyonunda en yaygın kullanılan süperkritik akışkanlardan biri CO₂'dir. Süperkritik CO₂ düşük viskozitesi ve yüksek difüzyon kapasitesi nedeniyle bitkisel matrise nüfuz edebilir; sıcaklık ve basınç değişimleriyle çözme özellikleri kontrol edilebilir (Khaw ve ark., 2017; Uwineza ve Waśkiewicz, 2020).

SFE-CO₂ özellikle uçucu yağlar, terpenler ve diğer lipofilik bileşiklerin elde edilmesinde avantajlıdır. Ekstraksiyon sonrasında basıncın düşürülmesiyle CO₂'nin üründen uzaklaştırılabilmesi, klasik organik solvent sistemlerine göre önemli bir avantaj sağlamaktadır (Khaw ve ark., 2017).

Öte yandan yüksek basınçlı ekipman gereksinimi, yatırım maliyeti ve saf CO₂'nin polar bileşikler için sınırlı çözme kapasitesi yöntemin başlıca dezavantajlarıdır. Polar bileşiklerin ekstraksiyonunda etanol gibi yardımcı çözücülerin kullanılması gerekebilir (Uwineza ve Waśkiewicz, 2020).

4.4. Basınçlı sıvı ekstraksiyonu

Basınçlı sıvı ekstraksiyonu (PLE), çözücünün yüksek sıcaklıklarda sıvı fazda tutulduğu basınç koşullarında gerçekleştirilen bir ekstraksiyon yöntemidir. Yüksek sıcaklık ve basınç, solventin bitki matrisine penetrasyonunu ve hedef bileşiklerin çözünürlüğünü artırabilmektedir (Mustafa ve Turner, 2011).

PLE'nin önemli avantajları kısa ekstraksiyon süresi ve düşük solvent tüketimidir. Fenolik bileşikler, pigmentler, lipitler ve çeşitli diğer doğal ürünlerin ekstraksiyonunda kullanılabilir. Öte yandan yüksek sıcaklık koşullarının termolabil bileşikler üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmalıdır (Mustafa ve Turner, 2011).

4.5. Subkritik su ekstraksiyonu

Su, düşük toksisitesi, düşük maliyeti ve kolay bulunabilirliği nedeniyle en önemli yeşil solventlerden biridir. Öte yandan normal koşullardaki yüksek polaritesi, bazı düşük polariteli bileşiklerin ekstraksiyonunu sınırlamaktadır (Lajoie ve ark., 2022).

Subkritik su ekstraksiyonunda sıcaklık ve basınç artırılarak suyun fizikokimyasal özellikleri değiştirilir. Böylece suyun farklı polaritedeki doğal bileşiklere yönelik çözme kapasitesi geliştirilebilir. Basınçlı sıcak su ekstraksiyonu özellikle doğal polisakkaritler ve bazı fenolik bileşiklerin elde edilmesinde araştırılmaktadır (Herrero ve ark., 2006; Lajoie ve ark., 2022).

4.6. Enzim destekli ekstraksiyon

Enzim destekli ekstraksiyon (EAE), bitki hücre duvarında bulunan selüloz, hemiselüloz ve pektin gibi yapısal bileşenlerin enzimler aracılığıyla parçalanmasına veya gevşetilmesine dayanır. Selülaz ve pektinaz gibi enzimler, hücre içindeki hedef bileşiklerin ekstraksiyon ortamına ulaşmasını kolaylaştırabilir (Das ve ark., 2021).

EAE özellikle sıcaklığa duyarlı bileşiklerin elde edilmesinde avantaj sağlayabilir. Öte yandan enzim maliyeti, pH ve sıcaklık hassasiyeti ve reaksiyon süresinin kontrolü yöntemin önemli sınırlılıklarıdır. Bu nedenle EAE'nin ultrason gibi fiziksel yoğunlaştırma teknikleriyle birleştirilmesi araştırılmaktadır (Das ve ark., 2021).

5. YEŞİL ÇÖZÜCÜLER

5.1. Su ve etanol

Su, çevresel açıdan en uygun solventlerden biri olmasına rağmen bütün fitokimyasallar için yeterli çözünürlük sağlamamaktadır. Bu nedenle su ile etanolün farklı oranlarda kullanıldığı sistemler, geniş bir polarite aralığındaki bileşiklerin ekstraksiyonunda yaygın olarak tercih edilmektedir (Chemat ve ark., 2019).

Etanolün gıda ve farmasötik uygulamalardaki uygunluğu ve suyla kolaylıkla karıştırılabilmesi önemli avantajlardır. Solventteki su/etanol oranının değiştirilmesiyle ekstraksiyon ortamının polaritesi kontrol edilebilir ve hedef bileşik grubuna göre proses optimize edilebilir (Chemat ve ark., 2019).

5.2. Derin ötektik çözücüler

Derin ötektik çözücüler (DES), iki veya daha fazla bileşenin belirli oranlarda bir araya gelmesiyle oluşan ve bileşenlerinin ayrı ayrı erime noktalarından daha düşük erime noktasına sahip sıvı sistemlerdir. Doğal metabolitlerden oluşturulan DES sistemleri ise doğal derin ötektik çözücüler (NaDES) olarak tanımlanmaktadır (Paiva ve ark., 2014).

NaDES sistemlerinde organik asitler, amino asitler, şekerler ve kolin türevleri gibi doğal bileşenlerden yararlanılabilmektedir. Solvent bileşiminin değiştirilmesiyle çözünürlük ve seçicilik özelliklerinin ayarlanabilmesi, bu sistemleri doğal ürün ekstraksiyonu açısından ilgi çekici hale getirmiştir (Paiva ve ark., 2014).

Öte yandan NaDES sistemlerinin yüksek viskozitesi kütle transferini sınırlandırabilir. Su ilavesi viskoziteyi azaltabilir; ancak su miktarı solventin yapısını ve ekstraksiyon özelliklerini de değiştirebildiğinden optimum su oranının belirlenmesi gerekir (Dai ve ark., 2015).

Bu nedenle NaDES'in "doğal" olması tek başına yöntemin bütünüyle sürdürülebilir olduğunu göstermemektedir. Solvent geri kazanımı, viskozite, ekstraktın solventten ayrılması, toksikolojik değerlendirme ve ölçek büyütme gibi konular da değerlendirilmelidir (Bragagnolo ve ark., 2024).

Tablo 1. Geleneksel ve yeşil ekstraksiyon yöntemlerinin karşılaştırılması

Yöntem	Temel mekanizma	Öne çıkan hedefler	Başlıca avantaj	Başlıca sınırlılık
Maserasyon	Çözücü ile uzun süreli temas	Fenolikler, flavonoidler	Basit ve düşük ekipman gereksinimi	Uzun süre ve solvent tüketimi
Soxhlet	Sürekli solvent döngüsü	Çeşitli fitokimyasallar	Etkin ve tekrarlanabilir	Isı ve solvent tüketimi
Hidrodistilasyon	Su/buhar ile uçucu bileşenlerin taşınması	Uçucu yağlar	Organik solvent gerektirmez	Enerji ve zaman tüketimi
UAE	Akustik kavitasyon	Fenolikler, flavonoidler, uçucu bileşikler	Hızlı ve düşük solvent tüketimi	Proses optimizasyonu gerektirir
MAE	Mikrodalga ile hızlı ısıtma	Fenolikler, flavonoidler	Çok kısa işlem süresi	Aşırı ısınma riski
SFE-CO ₂	Süperkritik CO ₂ çözme gücü	Uçucu/lipofilik bileşikler	Seçici, düşük solvent kalıntısı	Yüksek basınç ve maliyet
PLE	Basınç altında sıcak solvent	Fenolikler, pigmentler	Hızlı, düşük solvent tüketimi	Basınç/sıcaklık gereksinimi
EAE	Enzimatik hücre duvarı parçalanması	Fenolikler, pigmentler	Düşük sıcaklıkta uygulanabilir	Enzim maliyeti
NaDES	Tasarlanabilir ötektik solvent	Fenolikler, flavonoidler	Ayarlanabilir çözünürlük	Viskozite ve geri kazanım

(Azmir ve ark., 2013; Chemat ve ark., 2017, 2019; Mustafa ve Turner, 2011; Das ve ark., 2021; Cannavacciuolo ve ark., 2024; Pogorzelska-Nowicka ve ark., 2024).

6. TIBBİ VE AROMATİK BİTKİLERDE YÖNTEM SEÇİMİ

Yeşil ekstraksiyon yönteminin belirlenmesinde hedef bileşiğin kimyasal özellikleri temel kriterlerden biridir. Fenolik bileşikler ve flavonoidler için UAE, MAE, PLE ve su-etanol veya NaDES sistemleri uygun seçenekler olabilirken, uçucu ve lipofilik bileşiklerde SFE veya distilasyon temelli yöntemler daha uygun olabilmektedir (Cannavacciuolo ve ark., 2024; Pogorzelska-Nowicka ve ark., 2024).

Yöntem seçiminde hedef bileşiğin termal stabilitesi de dikkate alınmalıdır. Isıya duyarlı bileşiklerde yüksek sıcaklıkta uzun süreli ekstraksiyon yerine UAE, EAE veya uygun koşullarda gerçekleştirilen düşük sıcaklıklı prosesler tercih edilebilir. Buna karşılık yüksek sıcaklıkta stabil olan bileşiklerde MAE veya PLE gibi yöntemler daha kısa işlem süresi sağlayabilir (Mustafa ve Turner, 2011; Chemat ve ark., 2017).

Ekstraktın kullanım amacı da yöntem seçimini belirleyen önemli bir faktördür. Gıda veya farmasötik uygulamalarda solvent kalıntısı, toksikolojik profil ve mevzuata uygunluk ön plana çıkarken, analitik ekstraksiyonlarda yüksek geri kazanım ve tekrarlanabilirlik daha önemli olabilir. Bu nedenle ekstraksiyon teknolojisinin yalnızca kimyasal verim açısından değil, nihai kullanım amacı açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir (Cannavacciuolo ve ark., 2024).

7. UÇUCU YAĞLARDA YEŞİL EKSTRAKSİYON

Uçucu yağlar, tıbbi ve aromatik bitkilerin en önemli katma değerli ürünlerinden biridir. Lavanta, kekik, nane, biberiye, adaçayı ve çeşitli turuncgil türleri uçucu yağ bakımından önemli bitkisel kaynaklardır. Uçucu yağların kimyasal bileşimi tür, yetiştirme koşulları, hasat zamanı ve ekstraksiyon yönteminden etkilenmektedir (Pogorzelska-Nowicka ve ark., 2024).

Geleneksel hidrodistilasyon ve buhar distilasyonu hâlen yaygın olarak kullanılmakla birlikte MAE, UAE, solventsiz mikrodalga ekstraksiyonu ve SFE gibi alternatif teknolojiler de araştırılmaktadır. MAE'nin bazı bitkilerde polifenol verimini artırabildiği, UAE'nin ise özellikle belirli yüzey salgı yapısına sahip aromatik bitkilerde uçucu yağ ekstraksiyonunu kolaylaştırabildiği belirtilmiştir (Pogorzelska-Nowicka ve ark., 2024).

Uçucu yağ ekstraksiyonunda yalnızca yağ miktarının artırılması hedeflenmemelidir. Ekstraksiyon koşulları yağın bileşimini değiştirebildiğinden verim ile birlikte ana uçucu bileşenlerin profili, olası termal dönüşümler ve ürünün biyolojik özellikleri de değerlendirilmelidir (Pogorzelska-Nowicka ve ark., 2024).

8. EKSTRAKSİYON PROSESİNİN OPTİMİZASYONU

Ekstraksiyon verimi; sıcaklık, süre, solvent türü, solvent/katı oranı, partikül büyüklüğü, pH, basınç, ultrason gücü ve mikrodalga gücü gibi birçok değişkenin ortak etkisiyle belirlenmektedir. Bu nedenle tek bir parametrenin değiştirilmesine dayalı geleneksel optimizasyon yaklaşımı, değişkenler arasındaki etkileşimleri yeterince ortaya koyamayabilir (Cannavacciuolo ve ark., 2024).

Deney Tasarımı (DoE) ve Yanıt Yüzey Metodolojisi (RSM), birden fazla değişkenin aynı anda değerlendirilmesine ve optimum proses koşullarının daha az deneyle belirlenmesine olanak sağlayabilir. Özellikle solvent konsantrasyonu, sıcaklık ve süre arasındaki etkileşimlerin dikkate alınması, ekstraksiyon verimi kadar ürün kalitesinin de optimize edilmesini sağlayabilir (Cannavacciuolo ve ark., 2024).

Yeşil ekstraksiyon açısından optimum koşul, yalnızca maksimum ekstrakt miktarının elde edildiği koşul olarak görülmemelidir. Daha uygun yaklaşım; hedef bileşik verimi, seçicilik, biyolojik aktivite, solvent tüketimi, enerji tüketimi ve işlem süresini birlikte dikkate alan çok kriterli optimizasyondur (Chemat ve ark., 2019; Cannavacciuolo ve ark., 2024).

Tablo 2. Hedef bileşikler ve uygun yeşil ekstraksiyon yaklaşımları

Hedef bileşik/grup	Örnek bitkisel kaynak	Uygun yaklaşım	Öncelikli optimizasyon değişkenleri
Fenolik bileşikler	Biberiye, adaçayı, kekik	UAE, MAE, PLE, NaDES	Solvent polaritesi, sıcaklık, süre
Flavonoidler	Papatya, nar, yeşil çay	UAE, MAE, NaDES	Solvent bileşimi, katı/solvent oranı
Uçucu yağlar	Lavanta, kekik, nane	Distilasyon, SFE, UAE/MAE destekli yöntemler	Sıcaklık, süre, güç
Terpenler	Biberiye, kekik	SFE, UAE	Basınç, sıcaklık
Polisakkaritler	Çeşitli tıbbi bitkiler	Sıcak su, PLE, EAE	Sıcaklık, süre, pH
Pigmentler	Kadife çiçeği ve diğer pigmentli bitkiler	SFE, UAE, PLE	Oksidasyon, sıcaklık
Alkaloidler	Alkaloid içeren tıbbi bitkiler	UAE, MAE, PLE	pH, solvent polaritesi

(Azmir ve ark., 2013; Chemat ve ark., 2017; Cannavacciuolo ve ark., 2024; Pogorzelska-Nowicka ve ark., 2024).

9. BİYORAFİNERİ VE DÖNGÜSEL EKONOMİ YAKLAŞIMI

Yeşil ekstraksiyonun güncel uygulamalarında yalnızca hedef bileşiğin elde edilmesi yerine, bitkisel biyokütlenin mümkün olduğunca bütüncül değerlendirilmesi giderek daha fazla araştırılmaktadır. Bu yaklaşım biyorafineri kavramı ile ilişkilidir ve aynı biyokütleden farklı katma değerli ürünlerin elde edilmesini amaçlar. Örneğin; aromatik bir bitkiden öncelikle uçucu yağ elde edildikten sonra geriye kalan bitkisel materyalin fenolik bileşik, polisakkarit veya başka biyolojik ürünlerin elde edilmesinde kullanılması mümkündür. Böylece birim biyokütleden elde edilen toplam değer artırılabilir ve atık miktarı azaltılabilir (Chemat ve ark., 2019).

Öte yandan yan ürünlerin değerlendirilmesi sırasında gerçekleştirilecek ek işlemlerin enerji ve solvent gereksinimleri de hesaba katılmalıdır. Aksi durumda bir prosesin yan ürünleri değerlendirme amacıyla genişletilmesi, toplam çevresel yükün beklenmedik biçimde artmasına neden olabilir. Bu nedenle biyorafineri yaklaşımının yaşam döngüsü ve proses ekonomisi perspektifinden değerlendirilmesi gerekmektedir (Cannavacciuolo ve ark., 2024).

10. YEŞİL SOLVENTİN GERÇEKTEN SÜRDÜRÜLEBİLİR OLMASI

“Yeşil solvent” kavramının değerlendirilmesinde solventin yalnızca doğal veya biyobazlı olması yeterli değildir. Solventin üretim süreci, toksisitesi, biyobozunabilirliği, enerji ihtiyacı, geri kazanılabilirliği ve ekstraksiyon sonrasında nasıl uzaklaştırıldığı birlikte değerlendirilmelidir (Chemat ve ark., 2019).

Özellikle NaDES sistemleri doğal bileşenlerden oluşturulabilmeleri nedeniyle dikkat çekici olmakla birlikte yüksek viskozite, solvent geri kazanımı ve ekstraktın solventten ayrılması gibi sorunlar uygulamada önem taşımaktadır. Bu nedenle NaDES'in çevresel avantajları prosesin tamamı üzerinden değerlendirilmelidir (Dai ve ark., 2015; Bragnolo ve ark., 2024).

Benzer şekilde süperkritik CO₂ solvent kalıntısının azaltılması açısından avantajlı olsa da yüksek basınçlı sistem gerektirdiği için ekipman ve enerji gereksinimi sürdürülebilirlik değerlendirmesine dahil edilmelidir (Khaw ve ark., 2017; Uwineza ve Waśkiewicz, 2020).

11. ÖLÇEK BÜYÜTME VE ENDÜSTRİYEL UYGULANABİLİRLİK

Laboratuvar ölçeğinde yüksek ekstraksiyon verimi sağlayan bir yöntemin doğrudan endüstriyel üretime aktarılması her zaman mümkün değildir. Ölçek büyütme sırasında ısı ve kütle transferi, karıştırma, ekipman geometrisi, solvent geri kazanımı ve enerji tüketimi değişebilmektedir (Chemat ve ark., 2019; Cannavacciuolo ve ark., 2024).

Endüstriyel ölçekte bir yeşil ekstraksiyon prosesinin değerlendirilmesinde hammadde standardizasyonu, sürekli veya yarı sürekli üretim olanağı, solvent geri kazanımı, enerji tüketimi, ekipman maliyeti, proses güvenliği, ekstrakt standardizasyonu, atık ve yan ürün yönetimi ile mevzuata uygunluk birlikte ele alınmalıdır (Cannavacciuolo ve ark., 2024).

Özellikle yüksek basınçlı SFE sistemleri yatırım maliyeti açısından daha yüksek olabilirken UAE, MAE veya bunların hibrit sistemleri mevcut üretim hatlarının yoğunlaştırılması açısından farklı avantajlar sağlayabilir. Öte yandan nihai seçim, yalnızca laboratuvar verimi üzerinden değil, pilot ve endüstriyel ölçekte gerçekleştirilecek proses ve ekonomik analizler üzerinden yapılmalıdır (Cannavacciuolo ve ark., 2024).

12. GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Yeşil ekstraksiyon araştırmalarında gelecekte hibrit ve proses yoğunlaştırılmış sistemlerin daha fazla önem kazanması beklenmektedir. UAE, MAE, enzimatik uygulamalar ve alternatif solventlerin birlikte kullanılması, tek bir yöntemin sınırlılıklarının azaltılmasına ve hedef bileşiklerin daha kontrollü biçimde elde edilmesine olanak sağlayabilir (Chemat ve ark., 2017, 2019).

Özellikle UAE ve MAE'nin polifenol ve uçucu yağ ekstraksiyonundaki uygulamaları güncel araştırmaların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu tekniklerin geleneksel ekstraksiyonlara kıyasla işlem süresinin ve solvent/enerji kullanımının azaltılması açısından önemli potansiyel taşıdığı vurgulanmıştır (Pogorzelska-Nowicka ve ark., 2024).

Alternatif solventler konusunda NaDES sistemleri dikkat çekmeye devam edecektir. Ancak gelecekte araştırmaların yalnızca yeni NaDES formülasyonları geliştirmeye değil, solvent geri kazanımı, toksikolojik değerlendirme, standardizasyon, yaşam döngüsü analizi ve endüstriyel ölçeklenebilirlik gibi konulara da yönelmesi gerekmektedir (Bragagnolo ve ark., 2024).

Bunun yanında deney tasarımı, çok kriterli optimizasyon ve veri temelli modelleme yaklaşımlarının ekstraksiyon proseslerinde daha fazla kullanılması beklenmektedir. Böylece yüksek verim ile düşük enerji ve solvent tüketiminin aynı anda optimize edilmesi mümkün olabilir (Cannavacciuolo ve ark., 2024).

13. SONUÇ

Tıbbi ve aromatik bitkiler, yüksek katma değerli doğal bileşiklerin elde edilmesi açısından önemli yenilenebilir kaynaklardır. Bu kaynakların sürdürülebilir biçimde değerlendirilmesi ise yalnızca ekstraksiyon veriminin artırılmasıyla değil, ekstraksiyon sürecinin bütün aşamalarının çevresel, ekonomik ve teknolojik açıdan optimize edilmesiyle mümkündür (Chemat ve ark., 2012, 2019; Cannavacciuolo ve ark., 2024).

Maserasyon, perkolasyon, Soxhlet ve hidrodistilasyon gibi geleneksel yöntemler belirli uygulamalarda önemini korumaktadır. Öte yandan UAE, MAE, SFE, PLE, subkritik su ve EAE gibi modern teknolojiler; işlem süresinin kısaltılması, solvent tüketiminin azaltılması, kütle transferinin hızlandırılması veya ekstraksiyon seçiciliğinin geliştirilmesi açısından uygulamaya bağlı olarak çeşitli avantajlar sağlayabilmektedir (Chemat ve ark., 2017, 2019; Cannavacciuolo ve ark., 2024).

Su ve etanol gibi daha güvenli solventler geniş uygulama alanına sahipken DES ve NaDES sistemleri hedef bileşiklere göre tasarlanabilen alternatif ekstraksiyon ortamları sunmaktadır. Öte yandan bir yöntemin veya solventin yalnızca “doğal” veya “yeşil” olarak adlandırılması sürdürülebilirliğini tek başına kanıtlamamaktadır. Enerji tüketimi, solvent geri kazanımı, atık oluşumu, toksikolojik profil, proses güvenliği ve ekonomik uygulanabilirlik birlikte değerlendirilmelidir (Chemat ve ark., 2019; Bragagnolo ve ark., 2024).

Bu çerçevede geleceğin yeşil ekstraksiyon prosesleri, yalnızca yüksek ekstraksiyon verimini hedefleyen sistemler olmaktan çıkarak yüksek verim, yüksek seçicilik, düşük enerji, düşük solvent tüketimi, düşük atık, güvenli ürün, solvent geri kazanımı ve ekonomik uygulanabilirlik parametrelerini birlikte optimize eden entegre biyoproseslere dönüşecektir (Cannavacciuolo ve ark., 2024).

Sonuç olarak; yeşil ekstraksiyon, tıbbi ve aromatik bitkilerden biyoaktif bileşiklerin elde edilmesine yönelik yalnızca yeni bir ekstraksiyon tekniği değil; bitkisel biyokütlenin sürdürülebilir, güvenli ve yüksek katma değerli ürünlere dönüştürülmesini amaçlayan bütüncül bir teknoloji yaklaşımıdır.

Kaynaklar

- Azmir, J., Zaidul, I. S. M., Rahman, M. M., Sharif, K. M., Mohamed, A., Sahena, F., Jahurul, M. H. A., Ghafoor, K., Norulaini, N. A. N., Omar, A. K. M. (2013). Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *Journal of Food Engineering*, 117(4), 426–436. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.01.014>
- Azwanida, N. N. (2015). A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Medicinal ve Aromatic Plants*, 4(3), 196. <https://doi.org/10.4172/2167-0412.1000196>
- Bragagnolo, F. S., Strieder, M. M., Pizani, R. S., de Souza Mesquita, L. M., González-Miquel, M., Rostagno, M. A. (2024). Revisiting natural deep eutectic solvents (NADES) as extraction media and ready-to-use purposes. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 175, 117726.
- Cannavacciuolo, C., Pagliari, S., Celano, R., Campone, L., Rastrelli, L. (2024). Critical analysis of green extraction techniques used for botanicals: Trends, priorities, and optimization strategies—A review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 175, 117627. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2024.117627>
- Chan, C.-H., Yusoff, R., Ngoh, G.-C., Kung, F. W.-L. (2011). Microwave-assisted extractions of active ingredients from plants. *Journal of Chromatography A*, 1218(37), 6213–6225. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.07.040>
- Chemat, F., Abert Vian, M., Cravotto, G. (2012). Green extraction of natural products: Concept and principles. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(7), 8615–8627. <https://doi.org/10.3390/ijms13078615>
- Chemat, F., Rombaut, N., Sicaire, A.-G., Meullemiestre, A., Fabiano-Tixier, A.-S., Abert-Vian, M. (2017). Ultrasound assisted extraction of food and natural products: Mechanisms, techniques, combinations, protocols and applications: A review. *Ultrasonics Sonochemistry*, 34, 540–560. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2016.06.035>
- Chemat, F., Abert-Vian, M., Ravi, H. K., Khadhraoui, B., Hilali, S., Perino, S., Fabiano-Tixier, A.-S. (2019). Review of alternative solvents for green extraction of food and natural products: Panorama, principles, applications and prospects. *Molecules*, 24(16), 3007. <https://doi.org/10.3390/molecules24163007>
- Chemat, F., Abert-Vian, M., Fabiano-Tixier, A.-S., Strube, J., Uhlenbrock, L., Gunjevic, V., Cravotto, G. (2019). Green extraction of natural products: Origins, current status, and future challenges. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 118, 248–263. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.05.037>
- Dai, Y., Witkamp, G.-J., Verpoorte, R., Choi, Y. H. (2015). Tailoring properties of natural deep eutectic solvents with water to facilitate their applications. *Analytica Chimica Acta*, 766, 61–68.
- Das, S., Nadar, S. S., ve Rathod, V. K. (2021). Integrated strategies for enzyme assisted extraction of bioactive molecules: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 191, 899–917. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.09.060>
- Herrero, M., Cifuentes, A., Ibáñez, E. (2006). Sub- and supercritical fluid extraction of functional ingredients from different natural sources: Plants, food-by-products, algae and microalgae: A review. *Food Chemistry*, 98(1), 136–148. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.05.058>
- Khaw, K.-Y., Parat, M.-O., Shaw, P. N., Falconer, J. R. (2017). Solvent supercritical fluid technologies to extract bioactive compounds from natural sources: A review. *Molecules*, 22(7), 1186. <https://doi.org/10.3390/molecules22071186>
- Lajoie, L., Fabiano-Tixier, A.-S., ve Chemat, F. (2022). Water as green solvent: Methods of solubilisation and extraction of natural products—Past, present and future solutions. *Pharmaceuticals*, 15(12), 1507.
- Luque de Castro, M. D., Priego-Capote, F. (2010). Soxhlet extraction: Past and present panacea. *Journal of Chromatography A*, 1217(16), 2383–2389. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.11.027>
- Mandal, V., Mohan, Y., Hemalatha, S. (2007). Microwave assisted extraction—An innovative and promising extraction tool for medicinal plant research. *Pharmacognosy Reviews*, 1(1), 7–18.

- Mustafa, A., Turner, C. (2011). Pressurized liquid extraction as a green approach in food and herbal plants extraction: A review. *Analytica Chimica Acta*, 703(1), 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.07.018>
- Paiva, A., Craveiro, R., Aroso, I., Carvalho, E. J., Gonçalves, P., Reis, R. L. (2014). Natural deep eutectic solvents—Solvents for the 21st century. *ACS Sustainable Chemistry ve Engineering*, 2(5), 1063–1071. <https://doi.org/10.1021/sc500096j>
- Pogorzelska-Nowicka, E., Hanula, M., Pogorzelski, G. (2024). Extraction of polyphenols and essential oils from herbs with green extraction methods—An insightful review. *Food Chemistry*, 460, 140456. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.140456>
- Segmenoglu, M. S., M. Sevindik (2024). Antioxidant and antimicrobial potentials of functional food *Arum dioscoridis*. *Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences*, 42(1); 116–120
- Uwineza, P. A., Waśkiewicz, A. (2020). Recent advances in supercritical fluid extraction of natural bioactive compounds from natural plant materials. *Molecules*, 25(17), 3847. <https://doi.org/10.3390/molecules25173847>