

BİYOLOJİ

ALANINDA ARAŞTIRMALAR VE DEĞERLENDİRMELER

HAZİRAN 2026

EDİTÖR

Prof. Dr. Dilek PANDUR

İmtiyaz Sahibi / Yaşar Hız
Yayına Hazırlayan / Gece Kitaplığı

Birinci Basım / HAZİRAN 2026 - Ankara
ISBN / 978-625-321-138-7

© 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

HAZİRAN 2026

EDİTÖR
Prof. Dr. Dilek PANDUR

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

PANOPTOSİS: ÇOKLU HÜCRE ÖLÜM YOLAKLARININ BÜTÜNLEŞİK DÜZENLENMESİ VE HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

Kübra ŞENER, Elif Naz GÜRSOY, Şule COŞKUN CEVHER 7

BÖLÜM 2

MİKROÇEKİRDEK DENEYİ TARİHÇESİ, ÖNEMİ VE KULLANIM ALANLARI

Gülşen GÖNEY 23

BÖLÜM 3

HÜCRESEL SAVUNMA MEKANİZMALARINDA BESİN MATRİSİNİN VE NRF2 YOLAĞININ ROLÜ

Hüsna SEKBAN, Kübra ŞENER, Elif Naz GÜRSOY, Şule COŞKUN CEVHER 37

BÖLÜM 4

GEORGE EDWARD POST VE POST HERBARYUMU'NDAKİ (BEI) GAZİANTEP, ANTAKYA, MARAŞ VE VAN BİTKİ KOLEKSİYONLARI

M. A. Galip ALÇİTEPE, Emine ALÇİTEPE 57

BÖLÜM 5

İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ VE SEÇİLMİŞ PESTİSİT GRUPLARININ ARILAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Buket ARICI 79

BÖLÜM 1

PANOPTOSİS: ÇOKLU HÜCRE ÖLÜM YOLAKLARININ BÜTÜNLEŞİK DÜZENLENMESİ VE HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

Kübra ŞENER¹, Elif Naz GÜRSOY², Şule COŞKUN CEVHER³

¹ Araş. Gör., Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8759-9444>.

² Araş. Gör., Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4946-1185>.

³ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6204-2845>.

1. Giriş

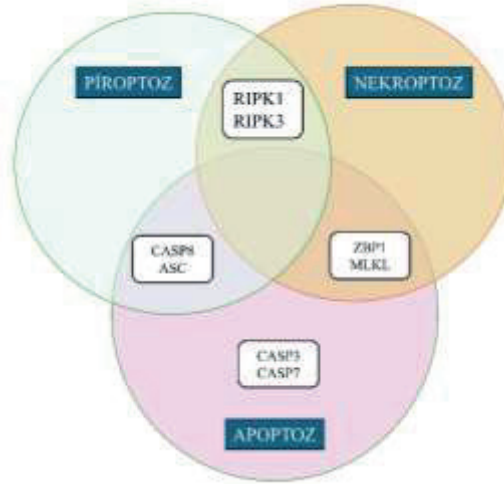
Programlanmış hücre ölümü (PCD), çok hücreli organizmalarda hücresel dengenin korunması, hasarlı hücrelerin ortadan kaldırılması ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi açısından temel bir biyolojik süreçtir (Y. Sun & Peng, 2009). Bu mekanizmanın kontrollü bir şekilde işlemesi, fizyolojik homeostazın sürdürülmesi için gerekli olup, düzensizliği enfeksiyonlar, kanser ve inflamatuvar hastalıklar gibi birçok patolojik durumla ilişkilendirilmektedir (L. Wang et al., 2023).

Programlanmış hücre ölümü, literatürde apoptoz, piroptoz ve nekroptoz olmak üzere üç temel mekanizma çerçevesinde tanımlanmaktadır. Apoptoz, hücre membran bütünlüğünün büyük ölçüde korunduğu ve inflamatuvar yanıtın minimal düzeyde olduğu düzenlenmiş bir hücre ölümü biçimi olarak kabul edilirken; piroptoz ve nekroptoz, membran bütünlüğünün kaybı ve hücre içeriğinin ekstrasellüler ortama salınımı ile karakterize, belirgin inflamatuvar yanıt oluşturan süreçlerdir (Qi, Zhu, Wang, & Wang, 2023; Y. Jiang et al., 2025). Bununla birlikte, son yıllarda elde edilen deneysel ve moleküler veriler, bu yolların birbirinden bağımsız işlemediğini; aksine belirli koşullar altında ortak moleküler bileşenler ve kesişen sinyal ağları aracılığıyla fonksiyonel olarak entegre edildiğini göstermektedir (Y. Wang & Kanneganti, 2021; Shi et al., 2023).

Bu bütünlük yaklaşımın bir sonucu olarak tanımlanan PANoptosis, piroptoz, apoptoz ve nekroptoz süreçlerinin eş zamanlı ve koordineli aktivasyonunu içeren özgün bir inflamatuvar hücre ölüm biçimi olarak öne çıkmaktadır (Malireddi, Kesavardhana, & Kanneganti, 2019; Y. Wang & Kanneganti, 2021). PANoptosis, bu üç klasik hücre ölüm yolunun özelliklerini bir arada barındırmasına rağmen, herhangi biriyle tek başına açıklanamayan bir mekanizma olması nedeniyle farklı bir hücre ölüm modeli olarak değerlendirilmektedir (L. Wang et al., 2023).

Bu sürecin temelini, PANoptosome (PANoptosome) olarak adlandırılan çok bileşenli protein kompleksleri oluşturmaktadır (Christgen et al., 2020). PANoptosome yapıları; patojen ilişkili moleküler örüntüleri (PAMPs) ve hasar ilişkili moleküler örüntüleri (DAMPs) algılayan sensör proteinler, bu sinyalleri ileten adaptör moleküller ve hücre ölümünü gerçekleştiren efektör proteinlerin bir araya gelmesiyle oluşmaktadır (Qi et al., 2023). Z-DNA bağlayıcı protein 1 (ZBP1), melanoma ile ilişkili eksik protein 2 (AIM2), reseptör etkileşimli protein kinaz 1 (RIPK1) ve NLR ailesi pirin domain içeren protein 12 (NLRP12) gibi farklı sensörlerin, hücresel bağlama bağlı olarak PANoptosome oluşumunu başlatabildiği gösterilmiştir (Qi et al., 2023; R. Karki & T. D. Kanneganti, 2023).

Güncel çalışmalar, PANoptosis'in yalnızca enfeksiyonlara karşı gelişen konak savunmasında değil, aynı zamanda kanser, inflamatuvar hastalıklar ve nörodejeneratif süreçler gibi geniş bir hastalık spektrumunda önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır (Chen, Gullett, Tweedell, & Kanneganti, 2023; X. Sun et al., 2024; Bae, Jang, Karki, & Han, 2024; Y. Cai et al., 2025). Bu mekanizma bazı durumlarda patojen eliminasyonunu destekleyerek koruyucu etki gösterirken, kontrolsüz aktivasyonu doku hasarı ve aşırı inflamasyon ile sonuçlanabilmektedir (L. Wang et al., 2023). PANoptosis, piroptoz, apoptoz ve nekroptoz mekanizmalarının fonksiyonel olarak bütünlüştüğü kompleks bir hücre ölüm modeli olarak değerlendirilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. PANoptosis'in klasik programlanmış hücre ölüm yolları ile ilişkisini gösteren şematik temsil. PANoptosis; piroptoz, apoptoz ve nekroptoz mekanizmalarına ait moleküler bileşenlerin fonksiyonel entegrasyonu sonucu ortaya çıkan bütünleşik bir hücre ölüm modelidir. Bu süreç inflamasyon, DAMP salınımı ve bağışıklık aktivasyonu gibi ortak biyolojik sonuçlarla ilişkilidir.

Bu bölümde, PANoptosis'in moleküler temeli ve PANoptosome komplekslerinin yapısal özellikleri, farklı hastalıkların patogenezindeki rolleri çerçevesinde ele alınacaktır. Ayrıca, bu mekanizmanın terapötik potansiyeli güncel literatür doğrultusunda değerlendirilecektir.

2. PANoptosis'in Moleküler Temeli

PANoptosis, klasik hücre ölüm yollarından farklı olarak tek bir sinyal mekanizmasına indirgenemeyen, çok katmanlı ve bütünleşik bir hücresel yanıtı temsil etmektedir. Bu süreç, piroptoz, apoptoz ve nekroptoz mekanizmalarına ait bileşenlerin aynı anda aktive edilmesini mümkün kılan PANoptosome adı verilen çok bileşenli protein kompleksleri aracılığıyla düzenlenmektedir (Liu, Miao, Sun, Wu, & Qin, 2024; Chowdhury & Hasan, 2026).

PANoptosome yapıları, patojen ilişkili moleküler örüntüler (PAMPs) ve hasar ilişkili moleküler örüntüler (DAMPs) gibi tehlike sinyallerini algılayan sensör proteinler ile bu sinyalleri hücre içi ölüm mekanizmalarına ileten adaptör ve efektör moleküllerin bir araya gelmesiyle oluşur (Karki & Kanneganti, 2021). Bu komplekslerin en belirgin özelliği, farklı hücre ölüm yollarına ait molekülleri tek bir platformda entegre ederek eş zamanlı aktivasyonu mümkün kılmasıdır. Bu durum, hücrenin yalnızca tek bir ölüm yoluna bağımlı kalmasını engelleyerek, stres koşullarında alternatif mekanizmaların devreye girmesine olanak tanır (Qi et al., 2023; Zhu et al., 2023).

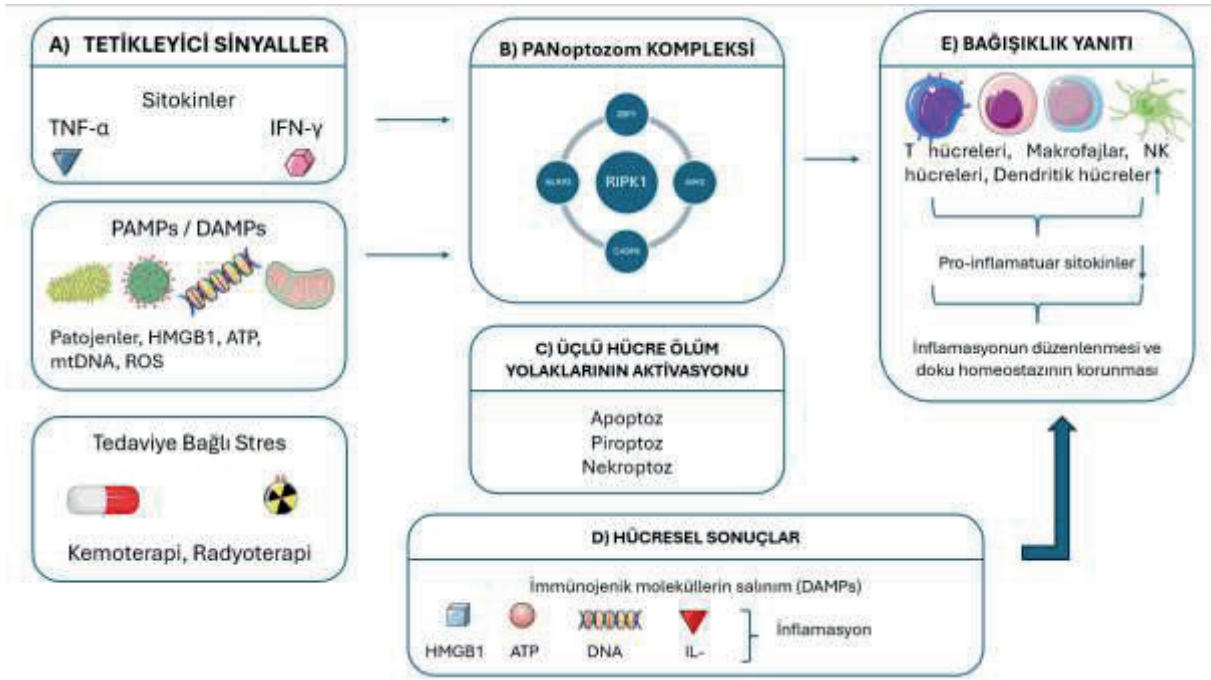
PANoptosome oluşumu, hücresel bağlama ve uyarının türüne bağlı olarak farklı sensör proteinler tarafından başlatılabilir. Bu sensörler arasında Z-DNA bağlayıcı protein 1 (ZBP1), melanoma ile ilişkili eksik protein 2 (AIM2), reseptör etkileşimli protein kinaz 1 (RIPK1) ve NLR ailesi pirin domain içeren protein 12 (NLRP12) öne çıkmaktadır (Zhu et al., 2023; Li & Qu, 2025). ZBP1, özellikle viral enfeksiyonlar sırasında Z-form nükleik asitleri tanıyarak reseptör etkileşimli protein kinaz 3 (RIPK3) ve kaspaz 8 (CASP8) gibi moleküllerle etkileşime

girer ve inflammasom bileşenlerini de içeren geniş bir kompleks oluşturarak çoklu hücre ölüm yollarını tetikler (Kuriakose et al., 2016; Zhu et al., 2023). Buna benzer şekilde, AIM2 çift sarmallı DNA'yı algılayarak klasik inflamazom yanıtını başlatmasının yanı sıra, diğer hücre ölüm bileşenleri ile etkileşerek PANoptosome oluşumuna katkı sağlar (J. Lin et al., 2024). RIPK1 ise farklı ölüm yolları arasında geçişi düzenleyen merkezi bir düğüm noktası olarak görev yapar ve kaspazlar ile nekroptotik proteinlerle birlikte çalışarak hücre ölümünün yönünü belirler. NLRP12 ise özellikle inflammatuar uyarılar altında aktive olarak bu çoklu kompleksin oluşumuna katkıda bulunur (Sundaram et al., 2023; Yao et al., 2025). Bu sensörlerin aktive olmasıyla birlikte, PANoptosome içerisinde yer alan efektör moleküller eş zamanlı olarak aktive edilir. Bu süreçte, kaspaz 1 ve gazdermin D (GSDMD) aracılığıyla piroptoz; kaspaz 3, kaspaz 7 ve kaspaz 8 aracılığıyla apoptoz; RIPK3 ve miks soy kinaz benzeri protein (MLKL) aracılığıyla ise nekroptoz mekanizmaları birlikte devreye girebilir (Degterev et al., 2005; Kesavardhana, Malireddi, & Kanneganti, 2020). Bu eş zamanlı aktivasyon, hücre ölümünün daha hızlı ve etkili bir şekilde gerçekleşmesini sağlarken, patojenlerin tek bir hücre ölüm yolunu baskılayarak hayatta kalma stratejilerini de sınırlar (Tablo 1).

Tablo 1. PANoptosis'in Moleküler Bileşenleri ve Hücre Ölüm Yolakları ile İlişkisi

Molekül	Sınıf	İlgili Yolak	Fonksiyon	Kaynak
ZBP1	Sensör	Piroptoz- Nekroptoz- Apoptoz	Viral RNA algılama ve PANoptosome başlatma	(Kuriakose et al., 2016; Zhu et al., 2023)
AIM2	Sensör	Piroptoz	dsDNA algılama ve inflamazom aktivasyonu	(C. Lin et al., 2024)
RIPK1	Regülatör	Apoptoz- Nekroptoz	Hücre ölüm yolları arasında geçiş kontrolü	(Sundaram et al., 2023; Yao et al., 2025)
CASP1	Efektör	Piroptoz	GSDMD aktivasyonu	(Kesavardhana et al., 2020)
CASP8	Efektör	Apoptoz	İnisiyator kaspaz	(Kesavardhana et al., 2020)
MLKL	Efektör	Nekroptoz	Hücre membran yıkımı	(Degterev et al., 2005) Degterev et al., 2005
GSDMD	Efektör	Piroptoz	Hücre membran por oluşumu	(Kesavardhana et al., 2020)

Bu bütünleşik aktivasyon modeli, PANoptosis'in en ayırt edici özelliklerinden biri olan hücre ölüm yolları arasındaki fonksiyonel örtüşmeyi açıklamaktadır. Tek bir yolun baskılanması çoğu durumda hücre ölümünü durdurmak yerine alternatif yolların devreye girmesine neden olur. Bu durum, özellikle enfeksiyon ve inflamasyon gibi hızlı yanıt gerektiren süreçlerde biyolojik avantaj sağlarken, aynı zamanda tek hedefli terapötik yaklaşımların sınırlılıklarını da ortaya koymaktadır. PANoptosis'in mekanistik organizasyonu Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. PANoptosis'in moleküler organizasyonunu ve hücre ölüm yolları arasındaki bütünleşik etkileşimi gösteren şematik temsil. Patojen ilişkili moleküler örüntüler (PAMPs), hasar ilişkili moleküler örüntüler (DAMPs) ve tedaviye bağlı hücre stres gibi çeşitli uyarılar, PANoptosom kompleksinin oluşumunu tetikler. ZBP1, AIM2, NLRP3, RIPK1 ve kaspaz-8 gibi sensör ve adaptör proteinleri içeren bu kompleks, apoptoz, piroptoz ve nekroptoz yollarının eş zamanlı aktivasyonunu koordine eder. Bu süreç sonucunda oluşan hücre ölümü, immünojenik moleküllerin (örneğin HMGB1, ATP ve DNA) salınımına yol açarak inflamatuvar yanıtın başlatılmasına ve bağışıklık sisteminin aktive edilmesine katkı sağlar. PANoptosis, bu yönüyle çoklu hücre ölüm mekanizmalarının fonksiyonel entegrasyonunu temsil eden bütüncül bir biyolojik süreçtir. *Image provided by Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>), licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).*

3. PANoptosis'in Hastalıklarla İlişkisi

3.1. Enfeksiyon Hastalıklarında PANoptosis

PANoptosis, enfeksiyon hastalıklarında konak savunmasının bütünleşik bir bileşeni olarak işlev görmek ve patojenlerin hücre ölüm mekanizmalarını baskılamaya yönelik stratejilerine karşı etkili bir yanıt oluşturmaktadır (Tablo 2). Tek bir hücre ölüm yolunun inhibe edilmesi çoğu zaman patojenin hayatta kalmasını kolaylaştırırken, PANoptosis'in piroptoz, apoptoz ve nekroptoz süreçlerini eş zamanlı olarak aktive edebilmesi bu durumu aşan bir mekanizma sağlamaktadır (Chen et al., 2023; Y. Cai et al., 2025).

Viral enfeksiyonlar bu mekanizmanın en iyi tanımlandığı bağlamlardan biridir. İnfluenza A virüsü enfeksiyonu sırasında ZBP1, viral RNA'yı algılayarak PANoptosom kompleksinin oluşumunu başlatır ve bu kompleks piroptoz, apoptoz ve nekroptoz yollarını aktive ederek viral yayılımı sınırlandırır. Benzer şekilde, PANoptosis'in SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da aktive olduğu ve hastalık patogeneze katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Schifanella et al., 2023).

Kwak ve arkadaşları (2023), SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında PANoptosis'in HMGB1 salınımını tetiklediğini ve bu durumun inflamatuvar yanıtın artmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir (Kwak et al., 2023).

Bakteriyel enfeksiyonlarda PANoptosis'in patojene özgü olarak farklı yollar üzerinden aktive edildiği görülmektedir. *Yersinia pseudotuberculosis* enfeksiyonunda RIPK1 aracılı PANoptosome oluşumu kritik rol oynarken, *Francisella novicida* enfeksiyonunda melanoma ile ilişkili eksik protein 2 (AIM2) bağımlı yolk ön plana çıkmaktadır (Jiang, Deng, Dai, & Zhao, 2021; T. Wang, Lu, Zhang, & Yu, 2025; He, Jiang, Guo, Sun, & Yang, 2025). Malireddi ve arkadaşları (2020), *Yersinia* enfeksiyonunun piroptoz, apoptoz ve nekroptoz bileşenlerinin eş zamanlı aktivasyonu ile karakterize PANoptosis'i indüklediğini ve RIPK1'in bu süreçte PANoptosome kompleksinin oluşumunda merkezi bir rol oynadığını göstermiştir (Malireddi et al., 2020). Ayrıca, RIPK1'in genetik olarak ortadan kaldırılmasının piroptoz ve apoptozu baskımlarken nekroptozu artırdığı, bu durumun hücre ölüm yolları arasındaki etkileşimi ortaya koyduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, bakteriyel sepsis gibi durumlarda PANoptosis'in aşırı aktivasyonu sitokin fırtınası, çoklu organ yetmezliği ve ciddi doku hasarı ile ilişkilendirilmiştir (R. Karki et al., 2021; Yao et al., 2025).

Bunun ötesinde, PANoptosis konak-patojen etkileşimlerinin dinamik bir düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır. Patojenler bu yolu baskılayarak hayatta kalmaya çalışırken, konak hücreler PANoptosis'i aktive ederek enfekte hücreleri ortadan kaldırır (Jiang et al., 2021). Bu durum PANoptosis'in enfeksiyonlarda çift yönlü bir mekanizma olduğunu göstermektedir. PANoptosis'in inflamatuvar hastalıklardaki rolü de bu durumu desteklemektedir. Ayrıca ZBP1 aracılı PANoptosis'in interferon ilişkili oto inflamatuvar hastalıklarda patolojik rol oynadığı ve ADAR1 mutasyonları ile ilişkili durumlarda bu yolun aşırı aktivasyonunun hastalık şiddetini artırdığı bildirilmiştir (Rajendra Karki et al., 2021; R. Karki & T.-D. Kanneganti, 2023).

Tablo 2. Enfeksiyonlarda PANoptosis Aktivasyonu ve Moleküler Mekanizmalar

Patojen	Aktivasyon Mekanizması	Ana Moleküller	Sonuç	Kaynak
Influenza A	Viral RNA tanıma	ZBP1, RIPK3, CASP8	PANoptosis aktivasyonu	(Kuriakose et al., 2016)
SARS-CoV-2	İnflamasyon+ HMGB1 salınımı	PANoptosome	Sitokin yanıtı	(Kwak et al., 2023; Schifanella et al., 2023)
Yersinia	RIPK1 aktivasyonu	RIPK1	Çoklu hücre ölümü	(Malireddi et al., 2020)
Francisella	AIM2 aktivasyonu	AIM2	İnflamazom + PANoptosis	(Jiang et al., 2021)
Sepsis	Aşırı inflamasyon	Sitokinler	Organ hasarı	(Karki & Kanneganti, 2021)

3.2. Kanserde PANoptosis

Kanser hücrelerinin temel özelliklerinden biri, hücre ölüm mekanizmalarından kaçabilme yeteneğidir. Bu nedenle yalnızca tek bir hücre ölüm yolunu hedef alan tedavi stratejileri çoğu zaman sınırlı kalmaktadır. PANoptosis ise çoklu hücre ölüm yollarını eş zamanlı olarak aktive

edebilmesi sayesinde bu direnç mekanizmalarını aşabilecek alternatif bir yaklaşım sunmaktadır (Xiong, 2023; Bae et al., 2024).

PANoptosis'in tümör baskılayıcı etkisi özellikle interferon düzenleyici faktör 1 (IRF1) ve ZBP1 eksenini üzerinden açıklanmaktadır. Tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve interferon gama (IFN- γ) kombinasyonu ile aktive olan bu yol, STAT1/IRF1 sinyal eksenini üzerinden PANoptosis'i indüklemekte ve tümör hücrelerinde güçlü bir hücre ölümü yanıtı oluşturmaktadır (Malireddi et al., 2021; Lin et al., 2025).

Deneyisel çalışmalar, PANoptosis'in kemoterapiye dirençli tümör hücrelerinde dahi etkili olabildiğini göstermektedir. Örneğin, kolorektal kanserde belirli genlerin baskılanması ile indüklenen hücre ölümünün, apoptoz, piroptoz veya nekroptoz inhibitörleri tek başına kullanıldığında tamamen engellenememesi, PANoptosis'in bu süreçte baskın bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (Lin et al., 2022; Tan et al., 2024). Bu bulgu, PANoptosis'in kanser tedavisinde "yedekli ölüm mekanizması" (fail-safe death system) olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, PANoptosis'in kanserdeki rolü yalnızca tümör baskılayıcı değildir. Kronik inflamasyonun sürdürülebilirliği ve tümör mikroçevresinin yeniden şekillenmesi yoluyla bazı durumlarda tümör progresyonuna katkıda bulunabileceği de gösterilmiştir. Bu nedenle PANoptosis, bağlama bağımlı olarak hem anti-tümöral hem de pro-tümöral etkiler gösterebilen çift yönlü bir mekanizma olarak değerlendirilmelidir. PANoptosis'in kanserdeki en kritik etkilerinden biri, tümör immün mikroçevresi (tumor immune microenvironment, TIME) üzerindeki düzenleyici rolüdür. PANoptotik hücre ölümü sırasında açığa çıkan hasar ilişkili moleküler örüntüler (DAMPs), immün sistemin aktive edilmesinde önemli rol oynar (Oh et al., 2023).

Bu süreçte ATP, HMGB1 ve kalretikulin gibi moleküllerin salınımı; dendritik hücrelerin maturasyonunu artırır, CD8⁺ T hücre infiltrasyonunu teşvik eder ve doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesini destekler (Oh et al., 2023; S. Wang et al., 2024). Aynı zamanda M2 makrofajların M1 fenotipine dönüşümünü tetikleyerek immünosupresif tümör ortamının ortadan kaldırılmasına katkı sağlar (S. Wang et al., 2024).

Bununla birlikte, PANoptosis'in immün mikroçevre üzerindeki etkisi tümör tipine bağılı olarak değişiklik göstermektedir. Bazı tümörlerde PANoptosis aktivitesi artmış anti-tümör immün yanıt ile ilişkiliyken, bazı kanserlerde immünosupresif hücre popülasyonlarının artışı ile ilişkilendirilmektedir (X. Wang et al., 2022; Zhang et al., 2023). Bu durum, PANoptosis'in TIME üzerindeki etkisinin tümör bağlamına özgü olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

PANoptosis, kanser tedavisinde özellikle tedavi direncinin aşılmasında önemli bir potansiyel sunmaktadır. Klasik kemoterapötik ajanlar genellikle tek bir hücre ölüm yolunu aktive ederken, PANoptosis bu yolların tümünü eş zamanlı olarak aktive ederek tümör hücrelerinin adaptif direncini kırabilmektedir (Lin et al., 2022; Tan et al., 2024). Kemoterapi ile ilişkili çalışmalar, PANoptosis'in indüklenmesinin tedavi etkinliğini artırdığını göstermektedir. Özellikle oksaliplatin gibi ajanlara karşı gelişen dirençte PANoptosis'in baskılanmasının rol oynadığı ve bu yolun yeniden aktive edilmesinin kemoterapiye duyarlılığı artırdığı bildirilmiştir (Lin et al., 2022; C. Lin et al., 2024). Benzer şekilde, radyoterapi ve immünoterapi ile kombinasyon stratejilerinde PANoptosis'in önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Onkolitik virüsler veya

sitokin kombinasyonları (TNF- α + IFN- γ) aracılığıyla indüklenen PANoptosis, tümör hücre ölümünü artırırken aynı zamanda immün yanıtı güçlendirmektedir (S. Wang et al., 2024; H. Li et al., 2024). Ayrıca, PANoptosis'in immün kontrol noktası inhibitörleri ile sinerjik etki gösterdiği ve PD-1/PD-L1 blokaj tedavilerinin etkinliğini artırabildiği bildirilmektedir (Yiqing Cai et al., 2023; J. Wang et al., 2024). Bu durum, PANoptosis'in yalnızca bir hücre ölüm mekanizması değil, aynı zamanda immünoterapötik yanıtı modüle eden kritik bir süreç olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Kanserde PANoptosis: Mekanizmalar ve Terapötik Etkiler

Mekanizma	Moleküler Yol	Etki	Kaynak
Sitokin indüksiyonu	TNF- α +IFN- γ : STAT1/IRF1	PANoptosis aktivasyonu	(Malireddi et al., 2021; Lin et al., 2025)
Kemoterapi direnci	PANoptosis inhibisyonu	Direnç gelişimi	(Lin et al., 2022; Tan et al., 2024)
TIME aktivasyonu	DAMP salınımı	CD8+T hücre artışı	(Oh et al., 2023)
İmmünoterapi sinerjisi	PD-1 blokajı	Yanıt artışı	(Yiqing Cai et al., 2023; S. Wang et al., 2024)
Moleküler sınıflama	PANRS	Prognoz	(X. Wang et al., 2022; Zhang et al., 2023)

3.3. Nörolojik Hastalıklarda PANoptosis

Merkezi sinir sistemi, sınırlı rejenerasyon kapasitesi, yüksek enerji gereksinimi ve inflamatuvar yanıtlara duyarlılığı nedeniyle hücre ölüm mekanizmalarındaki bozulmalara oldukça hassastır. Bu nedenle PANoptosis'in, nöroinflamasyon ve nöronal kayıp ile karakterize birçok nörolojik hastalığın patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (P. Li et al., 2025). Merkezi sinir sistemi hastalıklarında, PANoptosis'e ait çoklu hücre ölüm yollarının birlikte aktive olabildiği ve bu durumun nöroinflamasyonu şiddetlendirerek nöronal hasara katkı sağlayabileceği gösterilmiştir (Li & Qu, 2025).

Alzheimer hastalığında (AH), piroptoz, apoptoz ve nekroptoz yollarının birlikte yer aldığı çoklu hücre ölüm mekanizmalarının nörodejeneratif sürecin şekillenmesinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (Guo & Wan, 2025). Bu kapsamda, PANoptosis ile ilişkili AIM2, CASP1, CASP8, RIPK3 ve MLKL gibi moleküller, nöroinflamasyon ve nöronal hasarın düzenlenmesinde kritik belirleyiciler olarak öne çıkmaktadır (C. L. Li et al., 2024). Amiloid- β oligomerlerinin (A β Os) mitokondriyal disfonksiyonu tetikleyerek reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırdığı ve bu süreç üzerinden PANoptosis ile ilişkili hücrel yanıtı aktive edebileceği öne sürülmektedir. Bu doğrultuda, mitokondriyal geçirgenlik geçiş porunun (mPTP) inhibisyonu, ROS temizlenmesi, mitokondriyal DNA (mtDNA) hasarının onarılması ve mitokondriyal kalite kontrol mekanizmalarının güçlendirilmesi, PANoptosis ilişkili hücrel hasarın sınırlandırılmasına yönelik potansiyel terapötik yaklaşımlar olarak değerlendirilmektedir (Meng et al., 2024).

Bununla birlikte, PANoptosis ile ilişkili gen ekspresyon profillerinin Alzheimer hastalarında hastalık heterojenitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve hipokampal dokuda yapılan analizler sonucunda farklı PANoptosis alt tiplerinin tanımlanabildiği bildirilmiştir. Chen ve arkadaşları

(2024), PANoptosis ile ilişkili genlere dayalı olarak Alzheimer hastalarını moleküler alt tiplere ayırmış ve bu alt tipler arasında hücre hasar ve fonksiyon kaybı açısından belirgin farklılıklar bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, PANoptosis'in yalnızca mekanistik bir süreç olmadığını, aynı zamanda Alzheimer hastalığında tanısal ve prognostik bir biyobelirteç ağı olarak da değerlendirilebileceğini göstermektedir (C.-L. Li et al., 2024).

Parkinson hastalığında ise PANoptosis'in α -sinüklein agregasyonu, mitokondriyal reaktif oksijen türleri artışı ve dopaminerjik nöron kaybı ile ilişkilendirildiği görülmektedir (K.-M. Wu et al., 2025). Parkinson hastalığında α -sinüklein agregatlarının, reseptör etkileşimli protein kinaz 1 (RIPK1)/kaspaz-8 eksenini üzerinden hücre ölüm sinyallerini aktive ederek dopaminerjik nöron kaybını artırabileceği ve bu süreçte ZBP1, RIPK1, RIPK3, kaspaz 8 ve Fas ile ilişkili ölüm domeni proteini (FADD) gibi PANoptosome bileşenlerinin rol oynayabileceği gösterilmiştir (Park, Kam, Dawson, & Dawson, 2025). Ayrıca, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) ile oluşturulan Parkinson modelinde RIPK1 inhibitörü Nec-1s uygulamasının motor fonksiyonları iyileştirmesi, PANoptosis bileşenlerinin terapötik hedef olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir (Stocchi, Bravi, Emmi, & Antonini, 2024).

İskemik inme (İS), hipoksi, oksidatif stres ve inflamasyon gibi çok sayıda patofizyolojik sürecin eş zamanlı olarak aktive olduğu kompleks bir hastalıktır (Feske, 2021). Bu süreçte piroptoz, apoptoz ve nekroptoz yollarının birlikte ve etkileşimli şekilde devreye girdiği ve bu çoklu hücre ölüm mekanizmalarının PANoptosis kapsamında bütüncül bir süreç olarak değerlendirildiği gösterilmiştir. Bu doğrultuda, kaspaz-1 ve kaspaz-8 gibi PANoptosis ile ilişkili genlerin iskemik inmede anlamlı düzeyde farklı ekspresyon gösterdiği ve bu moleküllerin nöroinflamasyon ile hücre ölümü süreçleriyle yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (A. Jiang et al., 2025).

İskemi/reperfüzyon (İ/R) hasarında ise PANoptosis'in daha da karmaşık bir hücresel yanıtın parçası olduğu görülmektedir. Oksijen-glukoz yoksunluğu ile başlayan süreçte ATP tükenmesi, iyon dengesizliği, glutamat eksitotoksitesi ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu olaylar zinciri, PANoptosis'i tetikleyen temel uyarılar arasında yer almakta ve hücre içinde apoptoz, nekroptoz ve piroptoz mekanizmalarının eş zamanlı olarak devreye girmesine neden olmaktadır (Tian et al., 2025). PANoptosomun İS doğrudan rolü henüz tam olarak ortaya konmamış olmakla birlikte, bu kompleksi oluşturan bileşenlerin beyin dokusunda yaygın olarak bulunduğu bilinmektedir. Mevcut çalışmalar, transforming growth factor- β activated kinase 1 (TAK1) inhibisyonunun nöronal ölümü azalttığını göstermekte ve bu durum PANoptosomun olası rolüne işaret etmektedir (J.-F. Wang et al., 2018; X. Wu et al., 2020). Bunun yanı sıra, TAK1'in mikrogial fonksiyonların düzenlenmesinde ve nöronal apoptoz ile piroptozu tetikleyen inflamatuvar sinyal yolları ile etkileşiminde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Zeyen et al., 2020). Ayrıca, TAK1'in iskemik inme sırasında nöronlarda nekroptoz ve apoptoz arasındaki etkileşimi düzenleyen kritik bir molekül olduğu gösterilmiştir (Naito et al., 2020). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, TAK1'in PANoptosom oluşumu ve fonksiyonunun düzenlenmesinde potansiyel bir rol üstlenebileceği düşünülmektedir (Tablo 4).

Genel olarak değerlendirildiğinde, nörolojik hastalıklarda PANoptosis hem nöronal kaybı artıran patolojik bir süreç hem de belirli koşullarda enfekte veya hasarlı hücrelerin uzaklaştırılmasını sağlayan koruyucu bir mekanizma olarak çift yönlü etki gösterebilir. Bu nedenle gelecekteki çalışmaların, PANoptosis'in hangi hastalık evresinde zararlı veya

koruyucu rol üstlendiğini ve hangi PANoptosome bileşenlerinin terapötik olarak hedeflenebileceğini netleştirmesi gerekmektedir (Li & Qu, 2025; P. Li et al., 2025).

Tablo 4. Nörolojik Hastalıklarda PANoptosis'in Rolü

Hastalık	Mekanizma	Moleküller	Sonuç	Kaynak
Alzheimer	ROS+A β	CASP1, RIPK3, MLKL	Nöronal hasar	(H. Li et al., 2024; Meng et al., 2024)
Parkinson	α -sinüklein	RIPK1, CASP8	Nöron kaybı	(Park et al., 2025)
İskemik inme	Hipoksi+inflamasyon	CASP1, CASP8	Hücre ölümü	(Y. Jiang et al., 2025)
İ/R hasarı	ROS+mitokondri	TAK1	PANoptosis aktivasyonu	(Naito et al., 2020; X. Wu et al., 2020)

4. Gelecek Perspektifler

PANoptosis, hücre ölüm mekanizmalarının bütünleşik bir modeli olarak tanımlanmasına rağmen, bu sürecin moleküler organizasyonu ve düzenleyici ağları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle PANoptosome kompleksinin farklı hücresel koşullarda nasıl şekillendiği ve hangi bileşenlerin baskın rol oynadığı, gelecekteki çalışmalar için temel araştırma alanları arasında yer almaktadır (Qi et al., 2023; X. Sun et al., 2024).

PANoptosis'in hastalık bağlamındaki rolünün bağlama bağımlı olması, bu mekanizmanın terapötik hedeflenmesini karmaşık hale getirmektedir. Enfeksiyonlarda koruyucu bir yanıt olarak işlev görebilen bu mekanizma, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda doku hasarını artırabilmektedir (L. Wang et al., 2023; R. Karki & T.-D. Kanneganti, 2023). Bu nedenle, PANoptosis'in hangi koşullarda inhibe edilmesi veya indüklenmesi gerektiğinin belirlenmesi, klinik uygulamalar açısından kritik öneme sahiptir. Terapötik açıdan bakıldığında, PANoptosis'in çoklu hücre ölüm yollarını aynı anda hedef alabilmesi, özellikle tedaviye dirençli kanserler için önemli bir avantaj sunmaktadır. Bu kapsamda, PANoptosis hedefli ajanların immünoterapi ve epigenetik tedaviler ile kombinasyonu, tedavi etkinliğini artırabilecek potansiyel stratejiler arasında yer almaktadır (R. Karki et al., 2021; Malireddi et al., 2021).

Sonuç olarak, PANoptosis'in klinik uygulamalara etkin bir şekilde entegre edilebilmesi, yalnızca bu mekanizmanın moleküler bileşenlerinin tanımlanmasıyla sınırlı olmayıp, aynı zamanda hücre tipine ve hastalık bağlamına özgü düzenlenme dinamiklerinin ayrıntılı olarak ortaya konmasını gerektirmektedir. Bu kapsamda, PANoptosome kompleksinin yapısal ve fonksiyonel heterojenitesinin aydınlatılması, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynayacaktır. Bunun yanı sıra, PANoptosis'in aşırı veya yetersiz aktivasyonunun doğurabileceği potansiyel yan etkilerin belirlenmesi, güvenli ve seçici terapötik yaklaşımların tasarlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Gelecekte, çoklu omik teknolojiler, sistem biyolojisi yaklaşımları ve yapay zekâ destekli analizlerin entegrasyonu ile PANoptosis'in hastalık patogenezindeki rolünün daha kapsamlı bir şekilde anlaşılması ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olabilecektir.

5. Sonuç

PANoptosis, piroptoz, apoptoz ve nekroptoz süreçlerinin birbirinden bağımsız değil, aksine bütünleşik bir ağ içerisinde işlediğini ortaya koyarak programlanmış hücre ölümü anlayışında önemli bir paradigma değişimine yol açmıştır (L. Wang et al., 2023; X. Sun et al., 2024). PANoptosome aracılığıyla çoklu hücre ölüm yollarının eş zamanlı olarak aktive edilebilmesi, bu mekanizmayı özellikle enfeksiyonlar ve kanser gibi kompleks hastalıklarda belirleyici bir faktör haline getirmektedir(Qi et al., 2023; Y. Cai et al., 2025).

Mevcut bulgular, PANoptosis'in enfeksiyonlarda patojen eliminasyonunu destekleyen koruyucu bir rol üstlenebildiğini, ancak aşırı aktivasyonu durumunda inflamasyon ve doku hasarını artırabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde kanserde, tekil hücre ölüm yollarına direnç geliştiren tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasında etkili bir mekanizma sunarken, bağlama bağlı olarak tümör mikroçevresini etkileyen çift yönlü sonuçlar doğurabilmektedir (R. Karki et al., 2021; Bae et al., 2024; Lin et al., 2025; Chowdhury & Hasan, 2026). Bunun yanı sıra, nörodejeneratif hastalıklar ve iskemi/reperfüzyon hasarı gibi durumlarda PANoptosis ile ilişkili çoklu hücre ölüm süreçlerinin nöronal kayıp ve nöroinflamasyon ile yakından ilişkili olduğu ve hastalık progresyonunu etkileyebileceği bildirilmektedir (Pengpeng Li et al., 2025).

Bu nedenle PANoptosis, yalnızca temel bir biyolojik süreç değil, aynı zamanda çoklu yolakları hedef alabilen yeni nesil terapötik stratejiler için önemli bir potansiyel sunmaktadır. Bununla birlikte, bu potansiyelin klinik uygulamalara aktarılabilmesi için PANoptosome kompleksinin düzenlenmesi, hastalık spesifik etkilerin netleştirilmesi ve güvenli hedefleme stratejilerinin geliştirilmesine yönelik daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynakça

- Degterev, A., Huang, Z., Boyce, M., Li, Y., Jagtap, P., Mizushima, N., . . . Yuan, J. (2005). Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nature Chemical Biology*, 1(2), 112-119. doi:10.1038/nchembio711
- Sun, Y., & Peng, Z. (2009). Programmed cell death and cancer. *Postgraduate Medical Journal*, 85(1001), 134-140.
- Kuriakose, T., Man, S. M., Malireddi, R. K., Karki, R., Kesavardhana, S., Place, D. E., . . . Kanneganti, T. D. (2016). ZBP1/DAI is an innate sensor of influenza virus triggering the NLRP3 inflammasome and programmed cell death pathways. *Sci Immunol*, 1(2). doi:10.1126/sciimmunol.aag2045
- Wang, J.-F., Mei, Z.-G., Fu, Y., Yang, S.-B., Zhang, S.-Z., Huang, W.-F., . . . Feng, Z.-T. (2018). Puerarin protects rat brain against ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via the AMPK-mTOR-ULK1 signaling pathway. *Neural regeneration research*, 13(6), 989-998. doi:10.4103/1673-5374.233441
- Malireddi, R. K. S., Kesavardhana, S., & Kanneganti, T. D. (2019). ZBP1 and TAK1: Master Regulators of NLRP3 Inflammasome/Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PANoptosis). *Front Cell Infect Microbiol*, 9, 406. doi:10.3389/fcimb.2019.00406
- Zeyen, T., Noristani, R., Habib, S., Heinisch, O., Slowik, A., Huber, M., . . . Habib, P. (2020). Microglial-specific depletion of TAK1 is neuroprotective in the acute phase after ischemic stroke. *Journal of Molecular Medicine*, 98(6), 833-847. doi:10.1007/s00109-020-01916-9
- Naito, M. G., Xu, D., Amin, P., Lee, J., Wang, H., Li, W., . . . Yuan, J. (2020). Sequential activation of necroptosis and apoptosis cooperates to mediate vascular and neural pathology in stroke. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(9), 4959-4970. doi:doi:10.1073/pnas.1916427117
- Malireddi, R. K. S., Kesavardhana, S., Karki, R., Kancharana, B., Burton, A. R., & Kanneganti, T. D. (2020). RIPK1 Distinctly Regulates Yersinia-Induced Inflammatory Cell Death, PANoptosis. *ImmunoHorizons*, 4(12), 789-796. doi:10.4049/immunohorizons.2000097
- Kesavardhana, S., Malireddi, R. K. S., & Kanneganti, T. D. (2020). Caspases in Cell Death, Inflammation, and Pyroptosis. *Annu Rev Immunol*, 38, 567-595. doi:10.1146/annurev-immunol-073119-095439
- Wu, X., Lin, L., Qin, J. J., Wang, L., Wang, H., Zou, Y., . . . She, Z. G. (2020). CARD3 Promotes Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury Via Activation of TAK1. *Journal of the American Heart Association*, 9(9), e014920. doi:doi:10.1161/JAHA.119.014920
- Christgen, S., Zheng, M., Kesavardhana, S., Karki, R., Malireddi, R. K. S., Banoth, B., . . . Kanneganti, T.-D. (2020). Identification of the PANoptosome: A Molecular Platform Triggering Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PANoptosis). *Frontiers in cellular and infection microbiology, Volume 10 - 2020*. doi:10.3389/fcimb.2020.00237
- Wang, Y., & Kanneganti, T.-D. (2021). From pyroptosis, apoptosis and necroptosis to PANoptosis: A mechanistic compendium of programmed cell death pathways. *Computational and structural biotechnology journal*, 19, 4641-4657.
- Jiang, W., Deng, Z., Dai, X., & Zhao, W. (2021). PANoptosis: a new insight into oral infectious diseases. *Frontiers in immunology*, 12, 789610.

- Karki, R., Sundaram, B., Sharma, B. R., Lee, S., Malireddi, R. S., Nguyen, L. N., . . . Samir, P. (2021). ADAR1 restricts ZBP1-mediated immune response and PANoptosis to promote tumorigenesis. *Cell reports*, 37(3).
- Karki, R., & Kanneganti, T.-D. (2021). The ‘cytokine storm’: molecular mechanisms and therapeutic prospects. *Trends in immunology*, 42(8), 681-705.
- Karki, R., Sharma, B. R., Tuladhar, S., Williams, E. P., Zalduondo, L., Samir, P., . . . Kanneganti, T. D. (2021). Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*, 184(1), 149-168.e117. doi:10.1016/j.cell.2020.11.025
- Feske, S. K. (2021). Ischemic Stroke. *The American journal of medicine*, 134(12), 1457-1464. doi:10.1016/j.amjmed.2021.07.027
- Malireddi, R. K. S., Karki, R., Sundaram, B., Kancharana, B., Lee, S., Samir, P., & Kanneganti, T. D. (2021). Inflammatory Cell Death, PANoptosis, Mediated by Cytokines in Diverse Cancer Lineages Inhibits Tumor Growth. *Immunohorizons*, 5(7), 568-580. doi:10.4049/immunohorizons.2100059
- Wang, X., Sun, R., Chan, S., Meng, L., Xu, Y., Zuo, X., . . . Dai, L. (2022). PANoptosis-based molecular clustering and prognostic signature predicts patient survival and immune landscape in colon cancer. *Frontiers in genetics*, 13, 955355.
- Lin, J.-F., Hu, P.-S., Wang, Y.-Y., Tan, Y.-T., Yu, K., Liao, K., . . . Lin, J.-Z. (2022). Phosphorylated NFS1 weakens oxaliplatin-based chemosensitivity of colorectal cancer by preventing PANoptosis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 54.
- Wang, L., Zhu, Y., Zhang, L., Guo, L., Wang, X., Pan, Z., . . . He, G. (2023). Mechanisms of PANoptosis and relevant small-molecule compounds for fighting diseases. *Cell death & disease*, 14(12), 851.
- Qi, Z., Zhu, L., Wang, K., & Wang, N. (2023). PANoptosis: Emerging mechanisms and disease implications. *Life Sciences*, 333, 122158. doi:<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122158>
- Shi, C., Cao, P., Wang, Y., Zhang, Q., Zhang, D., Wang, Y., . . . Gong, Z. (2023). PANoptosis: a cell death characterized by pyroptosis, apoptosis, and necroptosis. *Journal of Inflammation Research*, 1523-1532.
- Karki, R., & Kanneganti, T. D. (2023). PANoptosome signaling and therapeutic implications in infection: central role for ZBP1 to activate the inflammasome and PANoptosis. *Current Opinion in Immunology*, 83, 102348. doi:10.1016/j.coi.2023.102348
- Chen, W., Gullett, J. M., Tweedell, R. E., & Kanneganti, T. D. (2023). Innate immune inflammatory cell death: PANoptosis and PANoptosomes in host defense and disease. *European journal of immunology*, 53(11), 2250235.
- Karki, R., & Kanneganti, T.-D. (2023). ADAR1 and ZBP1 in innate immunity, cell death, and disease. *Trends in Immunology*, 44(3), 201-216.
- Oh, S., Lee, J., Oh, J., Yu, G., Ryu, H., Kim, D., & Lee, S. (2023). Integrated NLRP3, AIM2, NLRC4, Pyrin inflammasome activation and assembly drive PANoptosis. *Cellular & Molecular Immunology*, 20(12), 1513-1526.
- Zhu, P., Ke, Z.-R., Chen, J.-X., Li, S.-J., Ma, T.-L., & Fan, X.-L. (2023). Advances in mechanism and regulation of PANoptosis: Prospects in disease treatment. *Frontiers in Immunology*, Volume 14 - 2023. doi:10.3389/fimmu.2023.1120034

- Schifanella, L., Anderson, J., Wicking, G., Southern, P. J., Antinori, S., Galli, M., . . . Haase, A. T. (2023). The Defenders of the Alveolus Succumb in COVID-19 Pneumonia to SARS-CoV-2 and Necroptosis, Pyroptosis, and PANoptosis. *The Journal of Infectious Diseases*, 227(11), 1245-1254. doi:10.1093/infdis/jiad056
- Kwak, M. S., Choi, S., Kim, J., Lee, H., Park, I. H., Oh, J., . . . Shin, J. S. (2023). SARS-CoV-2 Infection Induces HMGB1 Secretion Through Post-Translational Modification and PANoptosis. *Immune Netw*, 23(3), e26. doi:10.4110/in.2023.23.e26
- Zhang, Z., Zhang, F., Pang, P., Li, Y., Chen, X., Sun, S., & Bian, Y. (2023). Identification of PANoptosis-relevant subgroups to evaluate the prognosis and immune landscape of patients with liver hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1210456.
- Cai, Y., Chen, X., Lu, T., Fang, X., Ding, M., Yu, Z., . . . Wang, X. (2023). Activation of STING by SAMHD1 deficiency promotes PANoptosis and enhances efficacy of PD-L1 blockade in diffuse large B-cell lymphoma. *International Journal of Biological Sciences*, 19(14), 4627.
- Sundaram, B., Pandian, N., Mall, R., Wang, Y., Sarkar, R., Kim, H. J., . . . Kanneganti, T.-D. (2023). NLRP12-PANoptosome activates PANoptosis and pathology in response to heme and PAMPs. *Cell*, 186(13), 2783-2801.e2720. doi:10.1016/j.cell.2023.05.005
- Xiong, Y. (2023). The emerging role of PANoptosis in cancer treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 168, 115696.
- Sun, X., Yang, Y., Meng, X., Li, J., Liu, X., & Liu, H. (2024). PANoptosis: mechanisms, biology, and role in disease. *Immunological reviews*, 321(1), 246-262.
- Li, H., Ni, H., Li, Y., Zhou, A., Qin, X., Li, Y., . . . Li, J. (2024). Tumors cells with mismatch repair deficiency induce hyperactivation of pyroptosis resistant to cell membrane damage but are more sensitive to co-treatment of IFN- γ and TNF- α to PANoptosis. *Cell death discovery*, 10(1), 227.
- Bae, H., Jang, Y., Karki, R., & Han, J.-H. (2024). Implications of inflammatory cell death-PANoptosis in health and disease. *Archives of Pharmacal Research*, 47(7), 617-631. doi:10.1007/s12272-024-01506-0
- Wang, J., Chen, Y., Xu, Y., Zhang, J., Yang, S., Zhou, Y., . . . Zhao, H. (2024). DNASE1L3-mediated PANoptosis enhances the efficacy of combination therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Theranostics*, 14(17), 6798.
- Liu, X., Miao, M., Sun, J., Wu, J., & Qin, X. (2024). PANoptosis: a potential new target for programmed cell death in breast cancer treatment and prognosis. *Apoptosis*, 29(3-4), 277-288. doi:10.1007/s10495-023-01904-7
- Li, C. L., Wang, Q., Wu, L., Hu, J. Y., Gao, Q. C., Jiao, X. L., . . . He, P. F. (2024). The PANoptosis-related hippocampal molecular subtypes and key biomarkers in Alzheimer's disease patients. *Scientific Reports*, 14(1), 23851. doi:10.1038/s41598-024-75377-2
- Meng, X., Song, Q., Liu, Z., Liu, X., Wang, Y., & Liu, J. (2024). Neurotoxic β -amyloid oligomers cause mitochondrial dysfunction-the trigger for PANoptosis in neurons. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16, 1400544. doi:10.3389/fnagi.2024.1400544

- Li, C.-L., Wang, Q., Wu, L., Hu, J.-Y., Gao, Q.-C., Jiao, X.-L., . . . He, P.-F. (2024). The PANoptosis-related hippocampal molecular subtypes and key biomarkers in Alzheimer's disease patients. *Scientific Reports*, 14(1), 23851. doi:10.1038/s41598-024-75377-2
- Stocchi, F., Bravi, D., Emmi, A., & Antonini, A. (2024). Parkinson disease therapy: current strategies and future research priorities. *Nature Reviews Neurology*, 20(12), 695-707. doi:10.1038/s41582-024-01034-x
- Lin, J., Wang, J., Fang, J., Li, M., Xu, S., Little, P. J., . . . Liu, Z. (2024). The cytoplasmic sensor, the AIM2 inflammasome: a precise therapeutic target in vascular and metabolic diseases. *British Journal of Pharmacology*, 181(12), 1695-1719.
- Lin, C., Lin, P., Yao, H., Liu, S., Lin, X., He, R., . . . Ye, J. (2024). Modulation of YBX1-mediated PANoptosis inhibition by PPM1B and USP10 confers chemoresistance to oxaliplatin in gastric cancer. *Cancer Letters*, 587, 216712.
- Tan, Y.-T., Li, T., Wang, R.-B., Liu, Z.-K., Ma, M.-Y., Huang, R.-Z., . . . Xu, R.-H. (2024). WTAP weakens oxaliplatin chemosensitivity of colorectal cancer by preventing PANoptosis. *Cancer Letters*, 604, 217254.
- Wang, S., Song, A., Xie, J., Wang, Y.-Y., Wang, W.-D., Zhang, M.-J., . . . Zhang, J. (2024). Fn-OMV potentiates ZBP1-mediated PANoptosis triggered by oncolytic HSV-1 to fuel antitumor immunity. *Nature communications*, 15(1), 3669.
- He, X., Jiang, X., Guo, J., Sun, H., & Yang, J. (2025). PANoptosis in Bacterial Infections: A Double-Edged Sword Balancing Host Immunity and Pathogenesis. *Pathogens*, 14(1), 43. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2076-0817/14/1/43>
- Cai, Y., Zhang, H., Wang, X., Liu, M., Jin, R., Zeng, T., & Ju, J. (2025). Emerging role of PANoptosis in pathogen infection and systemic diseases. *Cell Biol Toxicol*, 41(1), 163. doi:10.1007/s10565-025-10112-9
- Wang, T., Lu, Y., Zhang, X., & Yu, F. (2025). Targeting PANoptosis in Bacterial-Induced Inflammatory Diseases: Mechanisms and Therapeutic Interventions. *Journal of Inflammation Research*, 18(0), 16713-16728. doi:10.2147/JIR.S563801
- Jiang, Y., Qiang, Z., Liu, Y., Zhu, L., Xiao, L., Du, Z., . . . Qiang, S. (2025). Diverse functions of NLRP3 inflammasome in PANoptosis and diseases. *Cell death discovery*, 11(1), 389.
- Wu, K.-M., Xu, Q.-H., Liu, Y.-Q., Feng, Y.-W., Han, S.-D., Zhang, Y.-R., . . . Yu, J.-T. (2025). Neuronal FAM171A2 mediates α -synuclein fibril uptake and drives Parkinson's disease. *Science*, 387(6736), 892-900. doi:doi:10.1126/science.adp3645
- Park, H., Kam, T.-I., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (2025). α -Synuclein pathology as a target in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neurology*, 21(1), 32-47. doi:10.1038/s41582-024-01043-w
- Yao, K., Shi, Z., Zhao, F., Tan, C., Zhang, Y., Fan, H., . . . Li, D. (2025). RIPK1 in necroptosis and recent progress in related pharmaceuticals. *Front Immunol*, 16, 1480027. doi:10.3389/fimmu.2025.1480027
- Guo, Z., & Wan, Y. (2025). PANoptosis: Potential Therapeutic Prospects in Alzheimer's Disease. *European Journal of Neuroscience*, 62(4), e70231.

- Jiang, A., Zhang, H., Jia, X., Zhao, H., Zhao, H., & Lu, Z. (2025). Identification of PANoptosis-related genes as biomarkers in ischemic stroke. *Frontiers in Neurology, Volume 16 - 2025*. doi:10.3389/fneur.2025.1560514
- Tian, H.-Y., Lei, Y.-X., Zhou, J.-T., Liu, L.-J., Yang, T., Zhou, Y., . . . Mei, Z.-G. (2025). Insight into interplay between PANoptosis and autophagy: novel therapeutics in ischemic stroke. *Frontiers in Molecular Neuroscience, Volume 17 - 2024*. doi:10.3389/fnmol.2024.1482015
- Li, J., & Qu, Y. (2025). PANoptosis in neurological disorders: mechanisms, implications, and therapeutic potential. *Frontiers in immunology, 16*, 1579360.
- Lin, J.-F., Wang, T.-T., Huang, R.-Z., Tan, Y.-T., Chen, D.-L., & Ju, H.-Q. (2025). PANoptosis in cancer: bridging molecular mechanisms to therapeutic innovations. *Cellular & Molecular Immunology, 22*(9), 996-1011.
- Li, P., Gao, Y., Tao, Z., Mu, Z., Du, S., & Zhao, X. (2025). PANoptosis: Cross-Talk Among Apoptosis, Necroptosis, and Pyroptosis in Neurological Disorders. *J Inflamm Res, 18*, 8131-8140. doi:10.2147/jir.S526158
- Li, P., Gao, Y., Tao, Z., Mu, Z., Du, S., & Zhao, X. (2025). PANoptosis: cross-talk among apoptosis, necroptosis, and pyroptosis in neurological disorders. *Journal of Inflammation Research, 18*, 8131-8140.
- Chowdhury, M. R., & Hasan, M. F. (2026). PANoptosis: Molecular Mechanisms, Regulatory Pathways, and Implications in Disease Pathogenesis. *Cell Biochemistry and Biophysics, 84*(1), 241-252. doi:10.1007/s12013-025-01912-1

BÖLÜM 2

MİKROÇEKİRDEK DENEYİ TARİHÇESİ, ÖNEMİ VE KULLANIM ALANLARI

Gülşen GÖNEY¹

¹ Dr Öğretim Üyesi Atayalvaç Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta gulsengoney@sdu.edu.tr

Mikroçekirdek (MÇ) deneyi, insan hücrelerinde, özellikle lenfositlerde ve ağız içi epitel hücrelerinde kromozomal hasarı tespit etmek için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Bu deneyde mikroçekirdek; hücre bölünmesi sırasında yavru çekirdeklere dahil edilmemiş olan kromozomal parçalar veya tam bir kromozomu içeren küçük, çekirdek dışı yapılar olarak tanımlanmaktadır (Gajski ve ark., 2025). MÇ yönteminde bölünebilme özelliği olan hücrelerde; anafazda geride kalan asentrik kromozom/kromatid parçacıkları ya da tam kromozom/kromatidlerinden oluşan parçaların değerlendirilmektedir. MÇ'ler; küçük, çekirdek yapısında parçacıklardır. Bu yapılar, telofaz safhasında yavru çekirdeklerde yer almayarak kendilerini gösterirler (Thomas ve ark., 2009). MÇ'ler, nükleer materyal içeren küçük, bağımsız sitoplazmik yapılardır. Tipik olarak hücre bölünmesi sırasında DNA hasarı veya bölünme anormallikleri nedeniyle oluşurlar, genetik hasarın biyobelirteçleri olarak görev yaparlar ve kromozomal instabilite ile yakından ilişkilidirler (Duan ve ark., 2026). İnsan lenfositlerinde yapılan MÇ deneyinde tipik olarak kültürde bölünmeye teşvik edilen hücreler üzerinde test yapılırken, ağız içi epitel hücrelerinde doğal olarak oluşan hücre örnekleri boyanarak değerlendirilmektedir. MÇ testi, basitliği, maliyet etkinliği özelliklerinin yanında genotoksik maruziyet, genetik istikrarsızlık ve kanser riski hakkında bilgi sağlama özellikleri nedeniyle de oldukça önemlidir. Biyoizleme ve epidemiyoloji çalışmalarındaki uygulaması, çevresel, mesleki ve yaşam tarzı faktörlerinin genetik materyal üzerindeki etkilerini değerlendirmeye yardımcı olarak halk sağlığı risklerinin değerlendirilmesine ve önleyici stratejilerin de tespit edilmesine katkıda bulunması bakımından da MÇ deneyi oldukça değerlidir (Gajski ve ark., 2025).

Sunulan çalışma; MÇ deneyinin tarihçesi, kullanım alanları, seçilen hücre çeşitleri, genetik araştırmalardaki önemi ile kanser araştırmalarında biyobelirteç olarak kullanımının önemi hakkında bilgileri detaylı bir şekilde açıklayarak kapsamlı bir bakış sunmayı amaçlamaktadır.

MÇ Deneyinin Tarihçesi

Keşfedilişi ve araştırmalarındaki önemli tarihler incelenecek olursa MÇ'lerin ilk olarak 1890 yılında Howell'in kedi kan hücrelerinde parçacıklar tanımlamasıyla literatüre kazandırıldığı görülmektedir (Duan ve ark., 2026; Howel, 1890). Amerikalı William Howell ve Fransız Justin Jolly, genetik alanına erken katkıda bulunan bilim insanları arasında olup eritrositlerde MÇ benzeri yapılar gözlemlemiştirler (Sears ve Udden, 2012).

1907'de Jolly, memeli retikülositlerinde benzer granüller gözlemlemiştir. 1959'da iyonlaştırıcı radyasyonun MÇ oluşumundaki rolü aydınlatılmıştır. Justin Jolly, fagositoz yapan hücrelerde benzer nükleer parçalar gözlemleyerek Howell'ın bulgularını desteklemiştir. Bu keşfin tanınması amacıyla, eritrosit nükleer parçalarına "Howell-Jolly cisimleri" adı verilmiş ve daha sonra "mikroçekirdek" adı ile bilim dünyasında yer bulmuştur (Duan ve ark., 2026). 1959'da MÇ'nin kromozom hasarı sonucu oluştuğu öne sürülmüştür (Evans ve Williamson, 1959).

1971'de rodent kemik iliği hücrelerindeki MÇ sıklığı genetik toksisite değerlendirmesi için kullanılmıştır (Matter ve Schmidt, 1971) ve 1985'de sitokinezin durdurulduğu MÇ testi bilim dünyasına tanıtılmıştır (Duan ve ark., 2026).

1987'de sağlıklı kontrol grubu ve sigara içen gruptan alınan insan bukkal epitel hücre örneklerinde MÇ deneyi gerçekleştirilerek karşılaştırılmıştır. Sigara içen grupta MÇ'ye sahip hücrelerin sıklığının kontrol grubuna göre iki kat fazla olduğu ortaya çıkartılmıştır ancak sitom analizi (MÇ dışındaki anomaliler) sonuçlarının her iki grup için benzer olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada MÇ dışındaki anomaliler ilk kez tanımlanmıştır (Sarto ve ark, 1987).

1990 yılında kromik aside maruz kalan bir grup işçi ve etilen okside (EtO) maruz kalan başka bir grup işçide bukkal ve nazal kavita hücrelerinden alınan örneklerde ilk kez mesleksi maruziyete yönelik olarak MÇ deneyi kullanılmış ve ağız mukozasındaki MÇ sıklığı, hem kromik asit hem de EtO maruziyeti için normal sınırlar içinde bulunmuştur. Krom kaplama yapan işçilerde ise burun mukozasındaki MÇ sıklığında bir değişiklik gözlenmezken, kazara EtO sızıntısına maruz kalan 3 kişiden 2'sinde MÇ'de anlamlı bir artış ($p < 0.01$) ve kronik olarak EtO'ya maruz kalan grupta ise MÇ'de anlamlı olmayan bir artış tespit edilmiştir (Sarto ve ark., 1990).

1992 yılında bukkal sürüntü örneğinde MÇ ve diğer anomalilerin tespit metodu (sitom analizi) ilk kez rehber olarak literatüre sunulmuştur (Tolbert ve ark., 1992). 1999 yılında insan lenfositlerinde MÇ deneyi tekniğinde laboratuvarlar arası test protokolleri detaylı incelenerek işbirliği sağlanması amacıyla en uygun protokol ortaya konularak HUMNXL projesi başlatılmıştır (Fenech ve ark., 1999). 2009 yılında Bukkal MÇ sitom deneyi standardize protokolü yayınlanmıştır (Thomas ve ark., 2009). 2011'de MÇ'lerin kromotripsisin kökeni olduğu doğrulanmıştır. 2013'teki daha ileri araştırmalar MÇ zar kırılabilirliğini ve yapısal kusurlarını ortaya çıkarmıştır. 2017'de MÇ'lerin cGAS-STING yolunu aktive ederek doğuştan gelen bağışıklık tepkilerini tetiklediği bildirilmiştir. 2013 yılında MÇ ve diğer anomalilerin

fotoğrafları bilimsel literatüre sunulmuştur (Bolognesi ve ark., 2013). 1997 yılında başlayan Human Micronucleus (HUMN) projesinin devamı olarak 2017 yılında eksfoliye hücrelerde MÇ deneyi için de bir proje (HUMNXL) başlatılmıştır. HUMNXL projesi çerçevesinde MÇ deneyi yapan laboratuvarlarda laboratuvarlar arası mikroskop okumaları çalışmalarında alıştırmalar yapılmıştır. Bu uluslararası işbirliği çalışmasının amacı, yakın zamanda uygulamaya konulan kılavuzları kullanarak, sağlıklı bireylerden (kontrol grubu) ve radyoterapi gören kanser hastalarından (tedavi grubu) elde edilen aynı havuzlanmış örneklerden alınan hücrelerin mikroskopta değerlendirilerek kayıt altına alınması, bukkal MÇ sitom analizi parametrelerindeki laboratuvarlar arası ve laboratuvar içi varyasyonların değerlendirilmesi olarak tanımlanmıştır. Araştırma sonucunda laboratuvarların deneyiminin, farklı hücre tiplerinin ve nükleer anormalliklerin tanımlanmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Farklılaşmış mononükleer ve binükleer hücrelerindeki MÇ frekansı, laboratuvarlar arasında en büyük tutarlılığı göstermiş, mono ve binükleer hücrelerinin frekanslarında da düşük değişkenlik tespit edilmiştir. Farklı hücre tiplerinin sınıflandırılmasında, sitom analizinde, daha büyük bir değişkenlik gözlemlenmiş olup, bu durum mikroskop okumaları sırasında bazı puanlama kriterlerinin yorumlanmasında öznelliğe işaret ederken, puanlama oturumları arasındaki sonuçların tekrarlanabilirliği çok iyi olarak tespit edilmiştir (Bolognesi ve ark 2017a).

MÇ Deneyi Kullanım Alanları

MÇ'lerin kökenlerinin, oluşum mekanizmalarının ve fonksiyonel sonuçlarının araştırılması, genomik istikrarsızlıktaki rollerinin ve potansiyel terapötik etkilerinin aydınlatılması oldukça önemlidir (Duan ve ark., 2026). MÇ testinin özellikle sitokinezin durdurulduğu MÇ deneyinin kanser riskinin öngörülmesinde biyobelirteç olarak kullanılmakta olduğu kabul görmüştür (El-Zein ve ark., 2006; Chang ve ark., 2011; Espinoza ve ark., 2019). Ayrıca, MÇ'ler aşırı kromozomal parçalanmaya ve genomik istikrarsızlığa da neden olabilmektedirler. Bu süreçler, özellikle kanser oluşumunda, hastalık ilerlemesine kritik katkıda bulunan faktörler olarak bilim dünyasında giderek daha fazla kabul görmektedir. MÇ'ler geleneksel olarak genomik istikrarsızlığın biyobelirteçleri olarak görülse de, son kanıtlar MÇ'lerin işlevsel roller de üstlenebileceğini göstermektedir. Belirli hastalıklar için tedavi olarak potansiyel kullanımları teorik olarak mümkün görünmektedir. Ancak uygun MÇ oluşumunu indüklemek ve optimal bağışıklık yanıtlarını korumak için hücreleri seçici olarak hedeflemede zorluklar hala devam etmektedir. Bu soruların bilimsel olarak ele alınması ile terapötik müdahaleler için yeni yollar açılacağı düşünülmektedir (Duan ve ark., 2026).

Bilimsel alışmalar sadece insan kanı lenfositlerinden yapılan sitokinezin durdurulduğu M yönteminin değil bukkal M deneyinin de DNA hasarı ve kanser riskinin öngörölmesinde biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Yapılan incelemeler bukkal hücrelerden alınan örneklerde yapılan M testinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında maruziyet grubunda M sıklığının bir başka ifade ile DNA hasarının 2,54 kat daha fazla olduğunu, periferall lenfositlerde ise 2,43 kat fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır. Sonuç olarak hem bukkal M deneyinde hem de lenfositler kullanılarak yapılan sitokinezin durdurulduğu M deneyinde her iki deneyde uyum istatistiksel olarak yüksek korelasyon sonucu ile bulunmuştur ($p < .001$). Özetle araştırma sonuçları, bukkal M testi kullanılarak elde edilen verilerin, lenfositler kullanılarak yapılan sitokinezin durdurulduğu M testinde elde edilen sonuçlar ile uyumlu olduğunu göstermektedir (Nersesyan ve ark., 2025).

Bukkal Mikroçekirdek Sitom (BMSit) testi, DNA hasarını, kromozomal instabiliteyi, hücre ölümünü ve insan ağız mukozası dokusunun rejeneratif potansiyelini incelemek için kullanılan minimal invaziv bir yöntemdir. Bu yöntem, beslenme ve yaşam tarzı gibi faktörler ile birlikte genotoksin maruziyetinin neden olabileceği DNA hasarının genotip, kromozom anormalliği ve hücre ölümü üzerindeki etkisini araştırmak için moleküler epidemiyolojik çalışmalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu deneyde ölçülen biyobelirteçlerin, hızlandırılmış yaşlanma, kanser ve nörodejeneratif hastalık riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Thomas ve ark., 2009). Bukkal M deneyi sitom analizi ile birlikte insanlarda çevresel sitotoksinite ve genotoksiniteyi incelemek için dünya genelinde kullanılmaktadır. Bukkal M sitom analizi deneyinde ağız içinden kolayca toplanabilen yassı epitel hücreler kullanılmaktadır. Bu hücreler, proliferatif bazal tabakadan üretilen ve M içerebilen postmitotik hücrelerdir (Resim 1). M, bazal hücrelerin skuamöz hücrelere farklılaşmasından önce mitoz sırasında üretilebilir. B-Msit testi, çevresel genotoksinlerin in vivo olarak indüklediği DNA hasarını ölçmek için son yıllarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu testle elde edilen sonuçların, iyi doğrulanmış ve kabul görmüş lenfosit hücrelerinde yapılan sitokinezin durdurulduğu mikroçekirdek sitom (L-SDMsit) testi kullanılarak ölçülen M sıklığı ile pozitif korelasyon gösterdiği kanıtlanmıştır. Ancak, bukkal M sitom testinin, lenfosit kullanılarak yapılan sitokinezin durdurulduğu M testiyle benzer bir doğrulama ve uygulanabilirlik düzeyine ulaşması için ele alınması gereken bazı önemli sınırlamaları vardır. Bunlar arasında (i) prospektif çalışmalarda yanak M sıklığının hastalık riskini öngördüğüne dair bilimsel kanıt eksikliğ; (ii) istatistiksel olarak sağlam sonuçlar elde etmek ve testin popülasyon çalışmalarındaki uygulanabilirliğini artırmak için gerekli olan yanak hücrelerindeki

MÇ'yi mikroskop yardımı ile tespit edip kaydetmek için için otomatik bir puanlama sisteminin eksikliği; (iii) akut maruziyetten sonra veya kronik genotoksin maruziyeti sırasında MÇ'yi puanlamak için optimal zaman dilimlerini tanımlamak üzere yanak hücrelerindeki MÇ ekspresyonunun kinetiği üzerine yeterli bilimsel araştırma bulunmaması; ve (iv) B-MÇsit testinin radyasyon maruziyeti biyodozimetrisi için uygunluğunu test eden çalışmaların literatürdeki eksikliği yer almaktadır (Fenech ve ark., 2026).

MÇ Deneyi ve Kanseri

Mikroçekirdek deneyi ile sevrikal kanser (Setayesh ve ark., 2020), özafagus kanseri (Munn ve ark., 2026), akciğer kanseri (El Zein ve ark., 2006), meme kanseri (Cardinale ve ark., 2012) gibi kanser türlerinde MÇ sayısı ile kanser arasında ilişki gözlemlenmiştir. 2021 yılında MÇ'lerin kanserli hastalarda ilaç direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Duan ve ark., 2026). 117 idrar sitolojisi örneği tek kör olarak gözlemci tarafından değerlendirilmiş ve 1000 hücrede MÇ ve Nükleer tomurcuk (NT) sıklığı sayılmıştır. Sonuç olarak MÇ ve NT sayılarının gruplar arasında anlamlı derecede farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (her biri için $p < .001$). MÇ ve NT sayım sonuçları yüksek dereceli ürotelyal karsinom vakalarında; kontrol vakalarına ve yüksek seviye ürotelyal karsinom negatif veya atipik ürotelyal hücrelere sahip vakalara göre anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur (her biri için $p < .001$). Yüksek seviye ürotelyal karsinom vakalarında 1000 hücre başına 2,5'ten fazla MÇ sayısı tespit edilmiştir (Kökenek ve Aksoy, 2024). 1998-2007 zaman aralığını kapsayan ve 752 vaka ile 593 kontrolü içeren on iki çalışmanın dahil edildiği meta analiz çalışmasında 629 kanser hastası ve 123 kansersiz birey incelenmiştir. Meta-analiz çalışması sonucuna göre kanser durumuyla ilişkili olarak bazal MÇ sıklığında anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiş ancak meme kanseri aile öyküsü ve özellikle BRCA mutasyonlarıyla olan ilişki net olmamakla birlikte in vitro ortamda vakalar ve kontroller arasında MÇ sıklığı bakımından daha büyük bir fark gözlemlenmiştir (Cardinale, 2012). Sitokinezin durdurulduğu hücrelerde MÇ sıklığı ile kanser gelişimi arasında ilişki kuran çok sayıda çalışma vardır. Bu sebeple SDMÇ yöntemi kanseri öngören bir deney olması sebebiyle önemlidir (Thomas ve ark., 2009).

Mikroçekirdek Deneyi

MÇ testi hem klastojenik hem de anojenik etkili kimyasalların teşhisine olanak veren önemli genotoksik biyogöstergedir. Periferik kan hücrelerinden sonra MÇ yönteminin eksfoliyat epitelium hücrelerine adapte edilerek uygulanmasıyla genotoksik maddelere maruz kalan topluluklarda genetik hasarın izlenmesinde yararlı bir gösterge olarak giderek artan biçimde

kullanılmaktadır. MÇ testinde kullanılan bazı hücre tiplerine örnekler Tablo 1’de sunulmuştur. Eksfoliye bukkal hücrelerde MÇ yöntemi ilk temas yerinde genotoksik etkilerin biyoizlenimi sebebiyle önem teşkil etmektedir (Rosin, 1992; Holland ve ark., 2008). Bukkal hücre mikroçekirdek yöntemi ilk defa 1983’de öne sürölmüş ve çeşitli uygulamalar ile genetik hasarın biyogöstergesi olarak popülerlik kazanmıştır. Bugün pek çok ölkede 40 dan fazla laboratuvarda kullanılmakta ve yıldan yıla düzenli olarak artan sayıda birçok makalede yayımlanmaktadır (Rosin 1992;Holland ve ark., 2008).

Tablo 1. MÇ Deneyi ve Kullanılan Hücre Tipleri

Deney adı	Kullanılan hücre tipi	Referans
Bukkal MÇ deneyi	Bukkal epitel hücreleri	Smith ve ark., 2025
Sitokinezin durdurulduğu MÇ deneyi	Lenfosit hücreleri	Bonassi ve ark., 2001 Fenech ve ark., 2003
Bukkal MÇ deneyi	Ürotelyal epitel hücresi	Esteves ve ark., 2025
In Vitro MÇ kiti	HepaRG hücreleri	Buick ve ark, 2020 Recio ve ark., 2025
Bukkal MÇ deneyi	Diş eti	Pinto ve ark., 2025
MÇ deneyi	Nazal hücreler	Knasmueller ve ark., 2011 Ferrea ve ark., 2025
Bukkal MÇ deneyi	Servikal hücreler	Hamzaoğlu ve ark., 2025

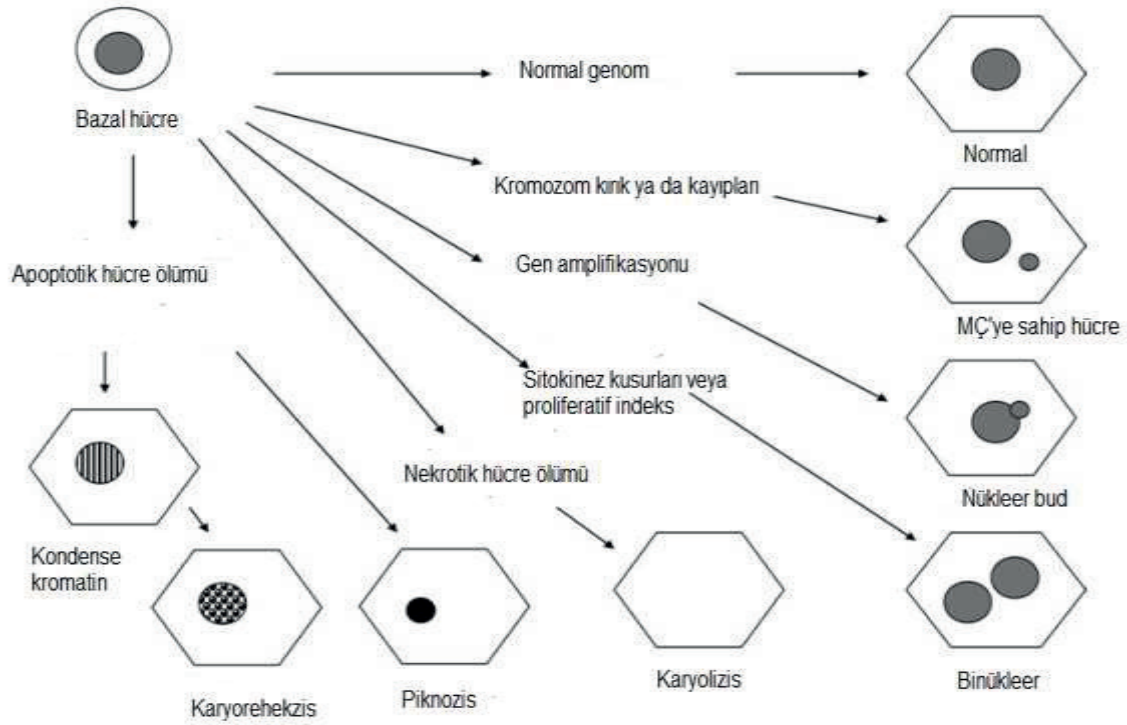
MÇ deneyinde lamaların değerlendirilmesi; ışık mikroskobunda X40 objektifte sayılan 1000 farklılaşmış hücrede (mikroçekirdek, nükleer tomurcuk, bazal hücre, diferanse, binökleer hücre, kondanse kromatin, karyohektik, piknotik, karyolitik hücre değerlendirilmesi şeklinde yapılmaktadır (Resim 2). Ayrıca 2000 diferanse hücrede MÇ ve nükleer tomurcuk sayısı belirlenmektedir (Thomas ve ark., 2009). Tablo2’de MÇ tanımlama kriterleri ve Tablo 3’de MÇ deneyinde mikroskopta değerlendirilen tüm hücre tipleri ve özellikleri sunulmuştur. MÇ deneyi değerlendirmesi için kodlanmış preparatların aynı okuyucu tarafından tek kör olarak tekrar okunması ya da bir başka okuyucu tarafından tekrar ışık mikroskobunda değerlendirilmesi önerilmektedir.

Tablo 2. MÇ Tanıma Kriterleri

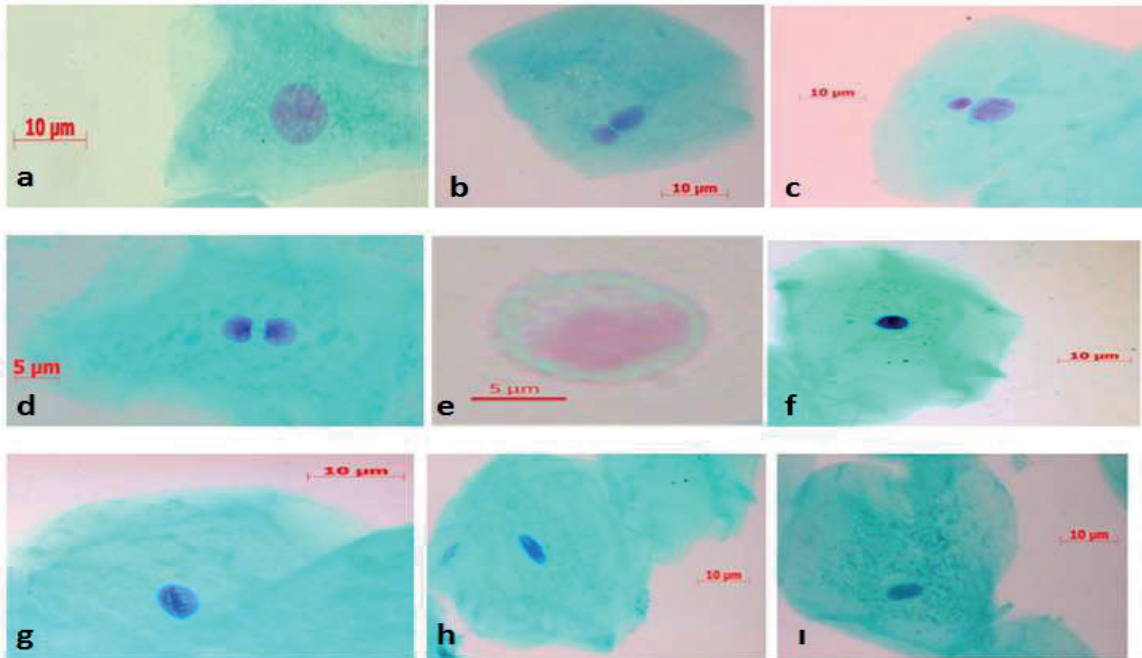
Parametre	Karakteristik özellik	Referans
Büyüklik	İnsan lenfositlerindeki MÇ'nin çapı genellikle ana çekirdeklerin ortalama çapının 1/16'sı ile 1/3'ü arasında değişmektedir; bu oran sırasıyla bir BN hücreindeki ana çekirdeklerden birinin alanının 1/256'sı ile 1/9'una karşılık gelmektedir. Yaklaşık 1-5µm büyüklüğündedir.	Fenech ve ark., 2003; Guo ve ark., 2019
Şekil	MÇ'ler yuvarlak veya oval şekildedir.	Thomas ve ark., 2009; Samanta ve Dey, 2012
Köken	Kromotripsis ve anafazda geride kalan kromozomal parçaları ya da tüm kromozomdan köken almaktadır.	Norppa ve Falck, 2003
İçerik	Bir veya birkaç kromozom ya da kromozom fragmentlerinden oluşmaktadır.	Duan et al., 2026
Yerleşim	MÇ'ler ana çekirdeklere bağlı veya bağlantılı değildir.	Fenech ve ark., 2003
Belirteç	γ-H2AX pozitif, sentromer spesifik DNA pozitifdir.	Hatch ve ark., 2013; Fenech ve ark., 2011
Gözlem koşulları	MÇ'ler genellikle ana çekirdeklerle aynı boyama yoğunluğuna sahiptir. (Giemsa, Feulgen)	Schwemmer ve ark., 1997; Thomas ve ark., 2009
Kullanım alanı	Hem klastojenik hem de anöjenik etkileri göstermek için kullanılabilir.	Norppa ve Falck, 2003

Tablo 3. Bukkal MÇ Deneyi Hücre Tanımlama Kriterleri (Thomas ve ark., 2009)

Hücre tipi	Morfolojik özellikleri
Bazal hücre	Büyük çekirdek, tekdüze boyanmış çekirdek Farklılaşmış hücrelerden daha küçük ve daha oval Işık mikroskobu altında bakıldığında farklılaşmış hücreye göre daha koyu yeşil sitoplazma
Farklılaşmış hücre	Küçük çekirdek sitoplazma oranı, tekdüze boyanmış yuvarlak çekirdek, bazal hücrelerden daha köşeli ve düz
MÇ'li hücre	Hem ana çekirdek hem de MÇ içerir. MÇ'ler genellikle ana çekirdeğin 1/3-1/16'sı çapındadır. MÇ'ler hücre sitoplazmasında bulunmalıdır. Sadece bazal ve farklılaşmış hücrelerde puanlanır.
Nükleer tomurcuk	Ana çekirdekte tomurcuk şeklinde keskin bir daralma görülmektedir. Tomurcuk, ana çekirdeğe bağlıdır, tomurcuğun boyama yoğunluğu, ana çekirdeğe benzerdir. Tomurcuğun çapı, çekirdek çapının dörtte birinden yarısına kadar olabilir.
Binükleer	Hücreler iki ana çekirdek içerir, çekirdekler benzer büyüklüğe ve benzer boyama yoğunluğuna sahiptir.
Kondanse kromatin	Çekirdekte kümelenmiş kromatin alanları görülmektedir. Çekirdeğin belirgin bölgeleri daha yoğun şekilde boyanmıştır. Çekirdek ortasından yarık şeklinde bir yapı sergilemektedir.
Karyohektik	Çekirdekte yoğun şekilde bir araya gelmiş kromatin bulunur. Çekirdek parçalanması belirgindir.
Piknotik	Hücrede küçük, büzülmüş bir çekirdek bulunur. Çekirdek homojen ve yoğun bir şekilde boyanmıştır. Çekirdek çapı normal çekirdeğin çapının 1/3-2/3'ü kadardır
Karyolitik	Çekirdekte DNA gözlemlenmez, çekirdek Feulgen ile boyanmaz.



Resim 1. Mikroçekirdek ve Diğer Anomalilerin Oluşumu (Thomas ve ark., 2009)



Resim 2. Feulgen ve Fast Green Boyama Yapılmış Hücreler (a: normal farklılaşmış, b: nükleer tomurcuk, c: mikroçekirdek, d: binükleer, e: bazal, f: piknotik, g: kondanse kromatin, h: karyohektik, i: karyolitik 1000 büyütmede ZEISS AIX10 Imager. M1 mikroskop ve Axio Cam MRc5 camerası ile fotoğraflanmıştır. (Fotoğraflayan: Gülşen GÖNEY)

Kaynakça

- Bolognesi, C., Knasmueller, S., Nersesyan, A., Thomas, P., & Fenech, M. (2013). The HUMNxl scoring criteria for different cell types and nuclear anomalies in the buccal micronucleus cytome assay—An update and expanded photogallery. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 753(2), 100-113.
- Bolognesi, C., Knasmueller, S., Nersesyan, A., Roggieri, P., Ceppi, M., Bruzzone, M., ... & Fenech, M. (2017a). Inter-laboratory consistency and variability in the buccal micronucleus cytome assay depends on biomarker scored and laboratory experience: results from the HUMNxl international inter-laboratory scoring exercise. *Mutagenesis*, 32(2), 257-266.
- Bonassi, S., Fenech, M., Lando, C., Lin, Y. P., Ceppi, M., Chang, W. P., ... & Zijno, A. (2001). HUMAN MicroNucleus project: international database comparison for results with the cytokinesis-block micronucleus assay in human lymphocytes: I. Effect of laboratory protocol, scoring criteria, and host factors on the frequency of micronuclei. *Environmental and molecular mutagenesis*, 37(1), 31-45.
- Buick, J. K., Williams, A., Gagné, R., Swartz, C. D., Recio, L., Ferguson, S. S., & Yauk, C. L. (2020). Flow cytometric micronucleus assay and TGx-DDI transcriptomic biomarker analysis of ten genotoxic and non-genotoxic chemicals in human HepaRG™ cells. *Genes and Environment*, 42(1), 5.
- Cardinale, F., Bruzzi, P., & Bolognesi, C. (2012). Role of micronucleus test in predicting breast cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *British journal of cancer*, 106(4), 780-790.
- Chang, P., Li, Y., & Li, D. (2011). Micronuclei levels in peripheral blood lymphocytes as a potential biomarker for pancreatic cancer risk. *Carcinogenesis*, 32(2), 210-215.
- Duan, H., Peng, X., Qin, S., Zhou, Y., Xiao, D., Tao, Y., & Liu, S. (2026). Micronuclei: origins, assays, mechanisms, diseases and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 11(1), 114.
- El-Zein, R. A., Schabath, M. B., Etzel, C. J., Lopez, M. S., Franklin, J. D., & Spitz, M. R. (2006). Cytokinesis-blocked micronucleus assay as a novel biomarker for lung cancer risk. *Cancer research*, 66(12), 6449-6456.
- Espinoza, F., Cecchini, L., Morote, J., Marcos, R., & Pastor, S. (2019). Micronuclei frequency in urothelial cells of bladder cancer patients, as a biomarker of prognosis. *Environmental and molecular mutagenesis*, 60(2), 168-173.
- Esteves, F., Madureira, J., Barros, B., Alves, S., Vaz, J., Oliveira, M., ... & Costa, S. (2025). Micronucleus assay in buccal and urothelial epithelial cells of wildland firefighters exposed to wildfire smoke. *Journal of Hazardous Materials*, 140427.
- Evans, H. J., Neary, G. J., & Williamson, F. S. (1959). The relative biological efficiency of single doses of fast neutrons and gamma-rays on *Vicia faba* roots and the effect of oxygen: Part II. Chromosome damage: the production of micronuclei. *International*

Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine, 1(3), 216-229.

- Fenech, M., Bolognesi, C., Nersesyan, A., Knasmueller, S., & Bonassi, S. (2026). Innovating the buccal micronucleus cytome assay to improve its utility as a biomarker of in vivo genotoxicity. *Mutagenesis*, 41(1-2), 28-36.
- Fenech, M., Bolognesi, C., Nersesyan, A., Knasmueller, S., & Bonassi, S. (2026). Innovating the buccal micronucleus cytome assay to improve its utility as a biomarker of in vivo genotoxicity. *Mutagenesis*, 41(1-2), 28-36.
- Fenech, M., Chang, W. P., Kirsch-Volders, M., Holland, N., Bonassi, S., & Zeiger, E. (2003). HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 534(1-2), 65-75.
- Fenech, M., Kirsch-Volders, M., Natarajan, A. T., Surrallés, J., Crott, J. W., Parry, J., ... & Thomas, P. (2011). Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis*, 26(1), 125-132.
- Ferrea, L., Durando, P., Dini, G., Montecucco, A., Rahmani, A., D'Agostini, F., & La Maestra, S. (2025). Nasal mucosa micronuclei as early biomarkers of effect in workers exposed to airborne pollutants: a literature overview. *Archives of Toxicology*, 99(12), 4869-4881.
- Gajski, G., Gerić, M., Nikolić, M., Matković, K., Kazensky, L., & Milić, M. (2025). Micronucleus Assay in Human Lymphocytes and Exfoliated Buccal Cells. In *Genotoxicity Assessment: Methods and Protocols* (pp. 171-197). New York, NY: Springer US.
- Guo, X., Ni, J., Liang, Z., Xue, J., Fenech, M. F., & Wang, X. (2019). The molecular origins and pathophysiological consequences of micronuclei: New insights into an age-old problem. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 779, 1-35.
- Hatch, E. M., Fischer, A. H., Deerinck, T. J., & Hetzer, M. W. (2013). Catastrophic nuclear envelope collapse in cancer cell micronuclei. *Cell*, 154(1), 47-60.
- Holland, N., Bolognesi, C., Kirsch-Volders, M., Bonassi, S., Zeiger, E., Knasmueller, S., & Fenech, M. (2008). The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 659(1-2), 93-108.
- Howell, W. H. (1890). The life-history of the formed elements of the blood, especially the red blood corpuscles. *Journal of Morphology*, 4(1), 57-116.
- Kılıç Hamzaoglu, F., Özçelik, F., Özçelik, K., Zamani, A. G., & Gezginç, K. (2025). Assessment of Cervical Genotoxicity in Infertile Women Receiving IVF Therapy Using Micronucleus Test. *Journal of Clinical Medicine*, 14(19), 6837.
- Knasmueller, S., Holland, N., Wultsch, G., Jandl, B., Burgaz, S., Mišić, M., & Nersesyan, A. (2011). Use of nasal cells in micronucleus assays and other genotoxicity studies. *Mutagenesis*, 26(1), 231-238.

- Kökenek Ünal, T. D., & Aksoy Altınboğa, A. (2025). A pilot study of the value of micronucleus count in urinary cytology samples in the follow-up of patients with urothelial carcinoma: Implications for diagnosis and prognosis. *Cancer Cytopathology*, 133(1), e22923.
- Matter, B., & Schmid, W. (1971). Trenimon-induced chromosomal damage in bone-marrow cells of six mammalian species, evaluated by the micronucleus test. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 12(4), 417-425.
- Munn, K., Lawrence, R., Haboubi, H., Naser, H., Hurlow, K., Shah, U. K., ... & Jenkins, G. (2026). Lymphocyte Micronucleus Formation Is Driven by Inflammation-Induced Oxidative DNA Damage in Oesophageal Cancer Development. *International Journal of Cancer*.
- Nersesyan, A., Proietti, S., Knasmueller, S., Bonassi, S., & Fenech, M. (2025). High correlation between micronuclei in lymphocytes and buccal cells in humans provides further validation of their use as biomarkers of DNA damage and cancer risks in vivo. *Mutagenesis*, geaf006.
- Norppa, H., & Falck, G. C. M. (2003). What do human micronuclei contain?. *Mutagenesis*, 18(3), 221-233.
- Pinto, T. G., Takeshita, W. M., Renno, A. C. M., Cury, P. R., Dos Santos, J. J., & Ribeiro, D. A. (2025). Is micronucleus assay a useful marker in gingiva, tongue, and palate for evaluating cytogenetic damage induced by chemical, physical, and biological agents in vivo? A systematic review with meta-analysis. *Journal of Applied Toxicology*, 45(1), 117-134.
- Recio, L., Bhatarri, N., Samuel, R., & Scaglione, J. (2025). HepaRG™ cell micronucleus assay as a genetic toxicology new approach methodology. *NAM journal*, 100045.
- Rosin MP., The use of the Micronucleus test on Exfoliated Cells to Identify Anti-Clastogenic Action in Humans: A Biological Marker for the Efficacy of Chemopreventive Agents, *Mutation Research*, 267, 265-276 (1992).
- Samanta, S., & Dey, P. (2012). Micronucleus and its applications. *Diagnostic cytopathology*, 40(1), 84-90.
- Sarto, F., Finotto, S., Giacomelli, L., Mazzotti, D., Tomanin, R. L. A. G., & Levis, A. G. (1987). The micronucleus assay in exfoliated cells of the human buccal mucosa. *Mutagenesis*, 2(1), 11-17.
- Sarto, F., Tomanin, R., Giacomelli, L., Iannini, G., & Cupiraggi, A. R. (1990). The micronucleus assay in human exfoliated cells of the nose and mouth: application to occupational exposures to chromic acid and ethylene oxide. *Mutation Research Letters*, 244(4), 345-351.
- Sears, D. A., & Udden, M. M. (2012). Howell-Jolly bodies: a brief historical review. *The American journal of the medical sciences*, 343(5), 407-409.
- Setayesh, T., Kundi, M., Nersesyan, A., Stopper, H., Fenech, M., Krupitza, G., & Knasmüller, S. (2020). Use of micronucleus assays for the prediction and detection of cervical cancer: a meta-analysis. *Carcinogenesis*, 41(10), 1318-1328.

- Smith, E., Wagman, J., Barnes, C., Rees, P., & Johnson, G. (2025). Deep learning and object detection methods for scoring cell types within the human buccal cell micronucleus and cytome assays for human biomonitoring. *Mutagenesis*, geaf026.
- Thomas P., Holland N., Bolognesi C., Kirsch-Volders M., Bonassi S., Zeiger E., Knasmueller S., Fenech M., Buccal micronucleus cytome assay, *Nature Protocols*, 4, 825, (2009).
- Tolbert, P. E., Shy, C. M., & Allen, J. W. (1992). Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 271(1), 69-77.

BÖLÜM 3

HÜCRESEL SAVUNMA MEKANİZMALARINDA BESİN MATRİSİNİN VE NRF2 YOLAĞININ ROLÜ

*Hüsna SEKBAN¹, Kübra ŞENER², Elif Naz GÜRSOY³,
Şule COŞKUN CEVHER⁴*

¹ Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye, ORCID: 0009-0008-8175-9575

² Araş. Gör., Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8759-9444>.

³ Araş. Gör., Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4946-1185>.

⁴ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6204-2845>.

GİRİŞ

Yaşlanma, hücrel onarım kapasitesinin, proteostazis dengesinin ve enerji metabolizmasının ilerleyici biçimde çöküşünü kapsayan çok katmanlı bir biyolojik süreçtir. Bu sürecin moleküler temellerini anlamaya yönelik çalışmalar biyogerontoloji alanında onlarca yıldır sürmekte ancak yaşlanmayı yavaşlatmaya yönelik müdahale stratejileri her geçen on yılda köklü bir değişime uğramaktadır. Serbest radikal teorisinin öne sürdüğü ve uzun yıllar geniş kabul gören antioksidanların serbest radikalleri yok ettiği model, ekzojen antioksidan alımının reaktif oksijen türlerini (ROT) nötralize ederek yaşlanmayı geciktireceğini savunmuştur. Ne var ki 2010'lu yıllardan itibaren gerçekleştirilen kapsamlı meta-analizler ve klinik çalışmalar, bu yaklaşımın beklenen etkiyi sağlamadığını; üstelik yüksek dozlarda mortalite riskini artırabildiğini tutarlı biçimde ortaya koymuştur (Bjelakovic, Nikolova, Gluud, Simonetti, & Gluud, 2012; Miller et al., 2005).

Günümüzde ROT, yalnızca yok edilmesi gereken tehlikeli moleküller olarak değil hücrel adaptasyonu, gen ekspresyonunu ve Nrf2 bağımlı savunma sistemlerini düzenleyen kritik sinyal habercileri olarak tanımlanmaktadır (Chen et al., 2025; Hong, Boiti, Vallone, & Foulkes, 2024). Bu perspektif üzerinden beslenmenin hücrel yaşlanma üzerindeki rolü de yeniden tanımlanmaktadır. Diyetin amacı oksidatif stresi tamamen bastırmak değil, hücrenin bu molekülleri hayatta kalma lehine kullandığı hassas redoks dengesini korumaktır. Söz konusu dengenin korunmasında gıdanın yalnızca bileşimi değil, bileşenler arasındaki sinerjik elektron transfer kinetiği, Nrf2/Keap1/HO-1 yolağını aktive eden fitokimyasal sinyaller ve Nrf2/NF-κB antagonizması üzerinden şekillenen inflamasyon kontrolü belirleyici olmaktadır (Forman & Zhang, 2021; Tkaczenko & Kurhaluk, 2025).

Bu kitap bölümü, antioksidan paradoksunun biyokimyasal temellerinden besin matrisinin sağladığı sinerjik üstünlüğe, Nrf2/Keap1/HO-1 yolağının mekanistik işleyişinden Nrf2/NF-κB çapraz konuşmasına uzanan kapsamlı bir inceleme sunmaktadır. Temelde beslenmenin antioksidan kapasitesi üzerindeki etkisinin izole molekül konsantrasyonuyla değil, gıda matrisinin sağladığı bütünleşik biyokimyasal bağlamla ve Nrf2 ekseninde koordineli biçimde işleyen endojen savunma mekanizmalarıyla belirleniyor olmasıdır.

1. Hücrel Yaşlanma ve Redoks Dengesi

Yaşlanma, organizmanın iç ve dış stres faktörlerine karşı gösterdiği adaptasyon yeteneğinin zamanla azalması ve buna bağlı olarak fizyolojik fonksiyonların gerilemesiyle karakterize edilen çok katmanlı bir süreçtir. Klasik yaklaşımlar yaşlanmayı basitçe birikimlere bağlı

yıpranma süreci olarak görse de modern biyogerontoloji bu süreci daha çok hücrel dayanıklılığın yitilmesi ve proteostazis adı verilen protein dengesinin bozulması olarak tanımlamaktadır (López-Otín, Blasco, Partridge, Serrano, & Kroemer, 2023). Bu süreçte hücreler, hasar gören içeriklerini onarma veya yenileme kapasitelerini kaybederek kronik bir inflamasyon ve yıkım evresine girerler (Barhoumi, Bouchareb, Alroqi, Nefzi, & Todryk, 2025).

Yaşlanmanın nasıl meydana geldiğine dair en güncel görüşler, bazı intraselüler belirteçler arasındaki etkileşimin bozulmasına odaklanmaktadır (Moqri et al., 2023). Telomer kısalması, epigenetik değişiklikler ve sinyal algılama yollarındaki düzensizlikler; organizmanın uzun ömürlülük potansiyelini doğrudan etkileyen faktörlerdir. Yine de tüm bu süreçlerin merkezinde yer alan serbest radikaller ve redoks dengesi, hücrel enerji üretimi ve sinyal iletimiyle doğrudan bağlantılı ve yüksek etki göstermektedir (Chen et al., 2025).

Yaşlanma teorileri arasında en köklü ve en yaygın görüş niteliğinde olan yaklaşım, serbest radikallere bağlı yaşlanma teorisidir. Bu teoriye göre hücrelerdeki enerji üretimi ve tüketimi sırasında ortaya çıkan reaktif radikaller, DNA ve diğer makromoleküllere saldırıya başlayarak yaşlanmayı tetiklemektedir (Harman, 1956; Moqri et al., 2023). Ancak günümüzde bu radikaller, sadece yok edilmesi gereken moleküller değil, Reaktif Oksijen Türleri (ROT) adı verilen ve hücrenin hayatta kalmasını etkileyebilen kritik birer sinyal molekülü olarak kabul edilmektedir (Chico, Schirizzi, Balestrini, Polzella, & Siciliano, 2026; Hong et al., 2024).

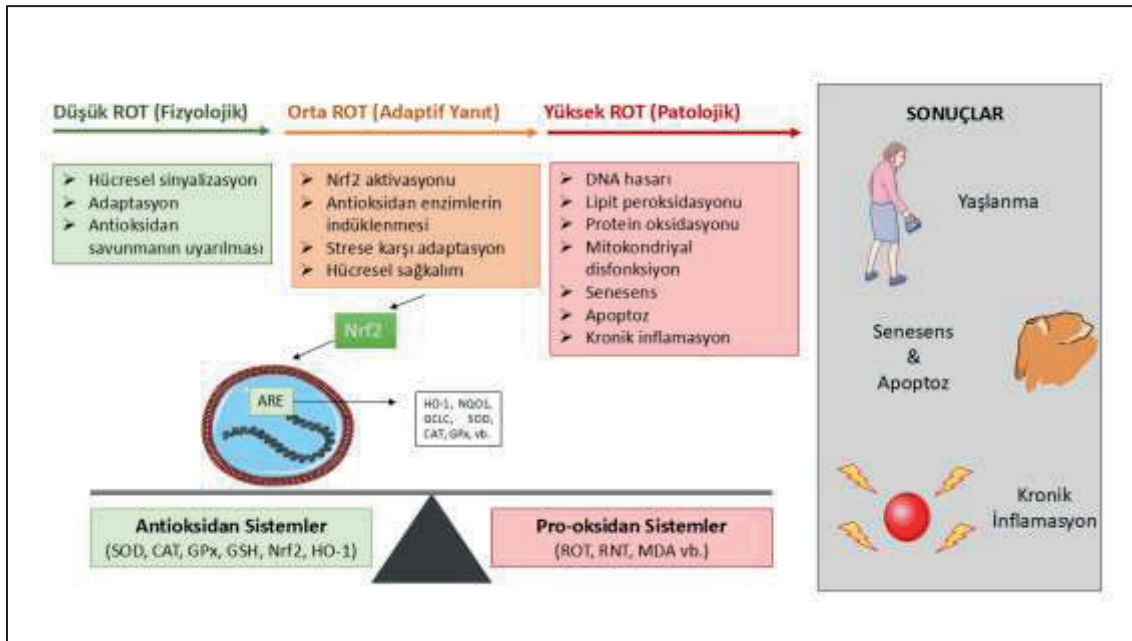
ROT homeostazisi, hücre kaderini belirleyen hassas bir denge noktasıdır. ROT seviyeleri düşük ve orta düzeyde hücrel sinyalizasyonu destekler, adaptif yanıtları tetikler ve savunma sistemlerini devreye sokmaktadır (Chen et al., 2025). Bu koşullar altında ROT, nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) bağımlı antioksidan gen ekspresyonunu, DNA onarım mekanizmalarını ve otofajiyi aktive ederek hücreyi olası tehditlere karşı daha dirençli kılmaktadır. Bu denge kontrolsüz bir şekilde bozulduğunda lipid peroksidasyonu, protein karbonilasyonu ve mitokondriyal hasar birikmekte ve hücre ya senesense girerek kronik inflamasyonun kaynağına dönüşür ya da apoptoza sürüklenmektedir. Bu nedenle yaşlanmayı yavaşlatmanın yolunun ROT'u tamamen yok etmek değil, bu hassas dengeyi korumak olduğu düşünülmektedir (Wong, Kumar, Mills, & Lapierre, 2020).

Hücrel senesens bu bağlamda özellikle kritik bir kavramdır. Senesense giren hücreler proliferasyonu durdurur ancak metabolik olarak aktif kalmaya devam eder ve yaşlanmayla ilişkili salgısal fenotip (SASP) adı verilen pro-inflamatuar bir sekretom salgılar. Bu sekretom komşu hücrelerde de senesens programını tetikleyerek yaşlanmanın dokudan dokuya yayılan

sistemik bir sürece dönüşmesine zemin hazırlar (Coppé, Desprez, Krtolica, & Campisi, 2010; Karras et al., 2025). Günümüz gerontoloji literatüründe “iltihaplı yaşlanma” olarak tanımlanan bu kronik düşük düzeyli inflamasyon hali, yaşa bağlı hastalıkların büyük çoğunluğunun ortak biyolojik zemini olarak değerlendirilmektedir (Di Giosia et al., 2022; Karpuzoglu, Holladay, & Gogal, 2025).

Tüm bu mekanizmaların ortak paydası, redoks dengesinin korunmasının yaşlanma hızını doğrudan belirleyen kritik bir biyokimyasal parametre olduğudur. Bu nedenle beslenmenin bu denklemdeki rolü, yalnızca ekzojen antioksidan tedarikiyle sınırlı değildir; endojen savunma sistemlerinin dinamik kapasitesini şekillendiren, ROT üretimini regüle eden ve hücresel kalite kontrol mekanizmalarını besleyen bütünsel bir müdahale zemini olarak karşımıza çıkmaktadır (Castelli et al., 2026; Surh, 2025).

Görsel 1. Hücresel yaşlanma, ROT ve redoks homeostazi. (Adapted from Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>), licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>))



2. Antioksidan Paradoksu

Uzun yıllar boyunca beslenme ve yaşlanma araştırmalarının merkezinde daha fazla antioksidan alımının yaşlanmayı yavaşlatıp yavaşlatmadığı sorusu yer almıştır. 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren ise yaşlanmayı yavaşlattığı yönünde kabul edilmiş, özellikle C ve E vitaminleri başta olmak üzere ekzojen antioksidan takviyesi hem klinik araştırmaların hem de halk sağlığı önerilerinin odağına yerleşmiştir. Biyogerontologların uzun süre savunduğu bu

süpürücü modelin varsayımları, ekzojen antioksidan alımının serbest radikalleri doğrudan nötralize ederek yaşlanmayı geciktireceğine dayanmıştır (Bjelakovic et al., 2012; Gladyshev, 2014).

Buna karşın 2010 sonrasında gerçekleştirilen kapsamlı meta-analizler ve uzun soluklu kohort çalışmaları, bu yaklaşımın insan ömrü üzerinde beklenen radikal iyileştirmeyi sağlamadığını tutarlı biçimde ortaya koymuştur (Bjelakovic et al., 2024; Bjelakovic et al., 2012). Ek olarak bazı analizler, yüksek doz izole antioksidan takviyesinin nötr etkisinin de ötesine geçerek mortalite riskini artırabildiğine işaret etmektedir (Corbi et al., 2022; Miller et al., 2005).

Literatürde antioksidan paradoksu olarak adlandırılan bu olgunun temelinde, yüksek dozda ve izole formda alınan antioksidanların hücrenin hassas redoks dengesini bozma kapasitesi yatmaktadır (Traber & Stevens, 2011). Bir antioksidan molekül, radikali nötralize ettikten sonra kendisi de yarı kararlı bir radikal formuna dönüşür. Bu noktada molekülün yeniden indirgenmesi için çevresinde uygun elektron donörlerinin bulunması zorunludur. İzole takviye formunda bu eşlikçi moleküller yoktur ya da yetersiz yoğunluktadır. Örneğin yüksek doz E vitamini tokoferoksil radikaline dönüştüğünde onu indirgeyecek C vitamini veya flavonoidler ortamda bulunmuyorsa, bu molekül bizzat pro-oksidan bir etki başlatmaktadır (Bowry, Ingold, & Stocker, 1993; Halliwell & Cheah, 2024; Niki, 2015).

Öte yandan ekzojen antioksidan miktarının sürekli yüksek tutulması, vücutta işlevsel bir doygunluk yanılsaması yaratarak Nrf2 bağımlı endojen savunma sistemlerinin zamanla atrofiye uğramasına zemin hazırlamaktadır (Bouayed & Bohn, 2010). Bu etki yalnızca takviyenin işe yaramadığı anlamına gelmemekte, uzun vadede hücrenin kendi savunma kapasitesini de zayıflatma riski taşımaktadır. Biyolojik açıdan değerlendirildiğinde bu durum, antioksidan etkinliğinin molekülün nicel miktarından bağımsız olduğuna ve asıl belirleyicinin moleküler ağ içerisindeki rolü olduğuna işaret etmektedir (Shahidi & Pan, 2022).

Antioksidan paradoksunun bir diğer boyutu, ROT'un fizyolojik düzey farklılıklarında meydana getirdiği işlevlerle doğrudan bağlantılı olmasıdır. Düşük ve orta konsantrasyonlarındaki ROT'un hücresel adaptasyonu destekleyen sinyal molekülleri olduğu bilinmesine karşın, yüksek doz antioksidan takviyesiyle bu sinyallerin aşırı baskılandığı ve hücrenin adaptif yanıt kapasitesinin kısıtlandığı gösterilmiştir. Mitohormezis olarak adlandırılan ve uzun ömürlülükle ilişkilendirilen sistem adaptasyonlarının tetiklenmesi engellenmektedir (Anwar, Alharbi, Babiker, & Rahmani, 2026; Bárcena, Mayoral, & Quirós, 2018). Bu çerçevede antioksidan paradoksu, yalnızca takviyelerin etkinliğine yönelik bir soru olmaktan çıkmakta; hücresel

redoks sinyalizasyonunun nasıl korunması gerektiğine dair daha temel bir soruyu gündeme taşımaktadır.

3. Besin Matrisi ve Sinerjik Antioksidan Ağlar

Antioksidan paradoksunun ortaya koyduğu tablo, araştırmacıları izole takviye yaklaşımının ötesine geçerek bütünsel gıda tüketiminin antioksidan etkinliği üzerindeki etkisini yeniden değerlendirmeye yöneltmiştir. Bu yeniden değerlendirmenin odak noktasında besin matrisinin kavramsal olarak yeniden tanımlanması yer almaktadır. Besin matrisi, bir gıdanın yalnızca kimyasal bileşenlerinin toplamı değil; bu bileşenlerin birbiriyle ve gastrointestinal sistemle kurduğu dinamik etkileşim ağının bütünüdür. Antioksidan bir molekülün hücresel etkinliğini belirleyen şey, onun izole konsantrasyonu değil; içinde bulunduğu bu biyokimyasal bağlamdır (Aguilera, 2019; Capuano & Janssen, 2021)

Bu bağlamda izole takviyelerin başarısızlığındaki en büyük biyokimyasal engel, moleküller arası iletim mekanizmasının eksikliğidir (Wierzba, 2005). İşleyen sistemin temeli elektron transfer kinetiğini sürdürülebilir kılmaktır. Bir antioksidan molekül radikali nötralize ettikten sonra kendisi de oksitlenmiş bir forma dönüşmekte ve yeniden işlevsel hale gelebilmek için bir başka molekülden elektron alması zorunlu olmaktadır. Bütünsel bir gıda ortamında bu geri dönüşüm döngüsü kesintisiz işlemektedir. E vitamini tokoferoksil radikale dönüştüğünde C vitamini tarafından rejenere edilir. Oksitlenen C vitamini nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) bağımlı enzimler aracılığıyla geri kazanılır ve glutatyon bu zincirin temel indirgeyici tamponu olarak görev yapar (Forman, Zhang, & Rinna, 2009; Packer & Cadenas, 2011). Gıda matrisi içindeki polifenolik yapılar ise yalnızca radikal yakalamakla kalmaz, aynı zamanda NADPH üretimini tetikleyerek glutatyonun rejenerasyon hızını artırır ve bu döngünün tüm halkalarını eş zamanlı olarak destekler (Espinosa-Diez et al., 2015; TeSlaa, Ralser, Fan, & Rabinowitz, 2023).

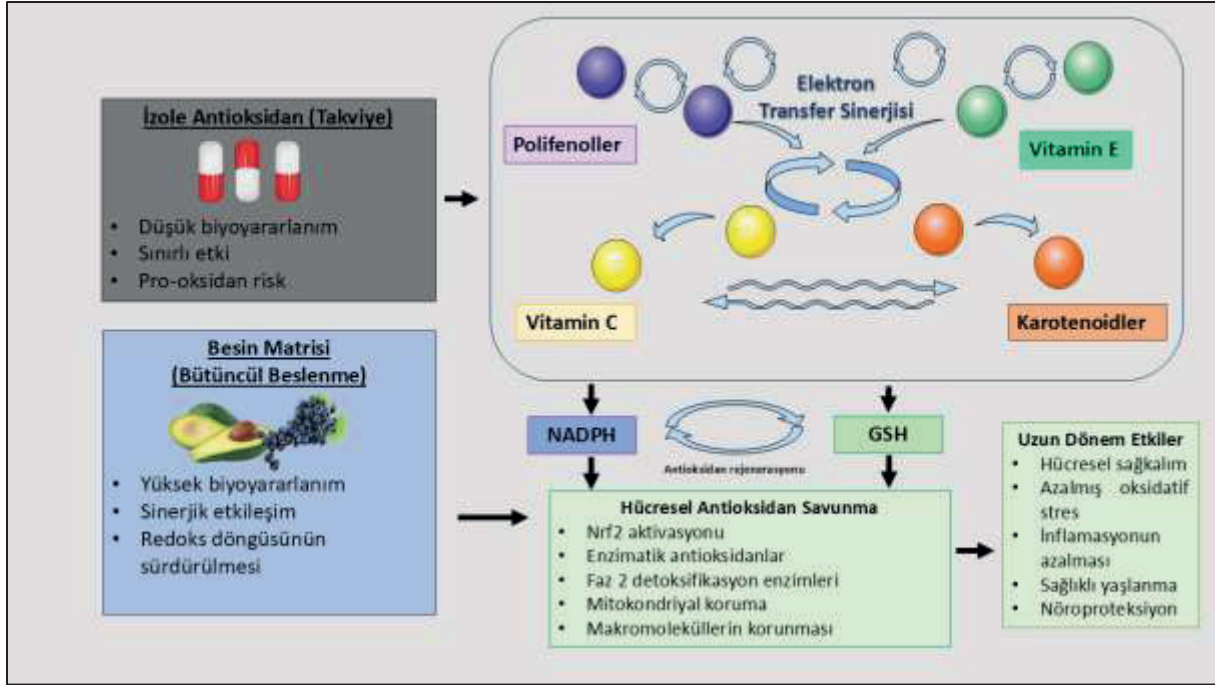
Bütünsel gıda formunun sağladığı bir diğer kritik avantaj, lipid ortamındaki sinerjik korumadır. Avokado veya zeytinyağı gibi besinlerde E vitamini, onu oksitlenmekten koruyan polifenolik eşlikçilerle ve emilimini kolaylaştıran lipid yapılarıyla birlikte hücreye ulaşmaktadır (Boumezough et al., 2025; Nascimento et al., 2025). Bu eşlikçiler, E vitamininin membran içindeki işlevsel ömrünü uzatırken Koenzim Q10 (KoQ10) ile kurduğu moleküler işbirliğini de güçlendirmektedir. Söz konusu etkileşimin mitokondriyal redoks döngüsü üzerindeki bütüncül mekanistik yansımaları, besin matrisinin hücresel enerji metabolizmasıyla olan derin bağımlı somutlaştırmaktadır (Fong, 2023; Kagan & Quinn, 2000).

Besin matrisinin üstünlüğü klinik düzeyde de desteklenmektedir. Churm ve arkadaşlarının güncel çalışması, gıda kaynaklı mikrobelerin sentetik eşdeğerlerine kıyasla metabolik sirkülasyonda daha yüksek ve sürdürülebilir bir konsantrasyon sergilediğini ortaya koymaktadır (Churm, Sutton, Pitt, & Bracken, 2026). Bu bulgu, antioksidan etkinliğini belirleyen temel değişkenin biyoyararlanım kinetiği olduğunu ve bu kinetiğin de gıda matrisinin sağladığı bütünleşik taşıma sistemiyle optimize edilebildiğini klinik düzeyde doğrulamaktadır.

Öte yandan besin matrisinin koruyucu işlevi yalnızca antioksidan moleküllerin desteklenmesiyle sınırlı değildir, aynı zamanda oksidatif hasar riskini artıran beslenme alışkanlıkların etkilerini de dengeleyici bir işlev üstlenmektedir. Yüksek fruktozlu beslenme modellerinin NADPH havuzunu tüketerek antioksidanların rejenerasyon döngüsünü baskıladığı ve mitokondriyal redoks dengesinin bozulmasına yol açtığı biyokimyasal analizlerle gösterilmiştir (Jamerson, Bradshaw, & Bradshaw, 2026). Benzer biçimde, yüksek linoleik asit içerikli diyetlerin hücre zarlarını lipid peroksidasyonuna yapısal olarak daha duyarlı hale getirdiğı ve bu durumun C vitamini eksikliğiyle birleştğinde pro-oksidan bir kaskadı tetiklediğı bilinmektedir (Mercola & D'Adamo, 2023; Prisacaru, 2016; Spiteller, 2001). Besin matrisi ise bu risklere karşı tampon işlevi görmektedir. Özellikle lifler ve prebiyotik kompleksler antioksidan moleküllere yavaş salınımlı bir substrat karakteri kazandırmakta, moleküllerin kolona kadar bozulmadan taşınmasını sağlamak ve doku düzeyinde daha geniş menzilli bir farmakokinetik etki oluşturulmasına olanak tanımaktadır (Bohn et al., 2015; Saura-Calixto, 2011).

Tüm bu veriler bir arada değerlendirildiğinde, beslenmenin antioksidan kapasitesi üzerindeki etkisinin yalnızca moleküler bir bazda açıklanamayacağı açıkça ortaya çıkmaktadır. Bütünsel beslenme, yalnızca antioksidan molekülün kendisini değil, o molekülü sürekli rejenere eden, doku hedefine yönlendiren ve oksidatif hasar riskini minimize eden biyolojik altyapının tamamını stabilize etmektedir (Forman & Zhang, 2021; Ryan & Brayden, 2026).

Görsel 2. Besin matrisi ve sinerjik antioksidan ağlar. (Adapted from Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>), licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>))



4. Nrf2/Keap1/HO-1 Yolağı ve Hücresel Savunma Mekanizmaları

Besin matrisinin sinerjik antioksidan ağları desteklediği gerçeği, bu desteğin hangi moleküler mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiği sorusunu beraberinde getirmektedir. Bu mekanizmaların merkezinde, hücrenin en kapsamlı endojen savunma sistemi olan Nrf2/Keap1/ARE yolağı yer almaktadır. Nrf2, sitoprotektif ve antioksidan genlerin ekspresyonunu koordine eden bir transkripsiyon faktörüdür. Fizyolojik koşullar altında Nrf2, Kelch benzeri ECH ilişkili protein 1 (Keap1) tarafından sitoplazmada tutulmakta ve sürekli ubiquitin-proteozom bağlantısıyla yıkıma uğratılmaktadır. Bu sayede bazal düzeyde düşük Nrf2 aktivitesi sürdürülmektedir (Chico et al., 2026; Z. Wang et al., 2026).

Oksidatif stres koşullarında Keap1 üzerindeki kritik sistein bağları modifiye edilir ve bu modifikasyon Keap1'in Nrf2'yi ubiquitinasyon için hazır tutma kapasitesini bozar, serbest kalan Nrf2 molekülleri sitoplazmada birikerek çekirdeğe transloke olur. Çekirdekte Nrf2, küçük Maf proteinleriyle heterodimer oluşturarak Antioksidan Yanıt Elementi (ARE) dizisine bağlanır ve aşağı akış hedef genlerinin transkripsiyonunu başlatır (Chico et al., 2026). Bu hedef genler arasında işlevsel açıdan en kritik olanları şunlardır: heme oksijenaz-1 (HO-1), NAD(P)H kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1), glutamat sistein ligaz katalitik alt birimi (GCLC) ve modifiye edici

alt birimi (GCLM), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx). Bu genlerin eş zamanlı aktivasyonu, hücrenin antioksidan kapasitesini tek bir sinyal kaskadıyla sistematik biçimde artırır (Saha, Buttari, Panieri, Profumo, & Saso, 2020; Z. Wang et al., 2026)

HO-1, bu gen ağı içinde önemli bir konuma sahiptir. Hemi karbon monoksit, biliverdine ve serbest demire yıkan bu enzim; biliverdin ve ardından bilirubin üretimi aracılığıyla güçlü bir antioksidan etki sergiler, aynı zamanda anti-inflamatuar ve anti-apoptotik özellikleriyle hücreyi çok boyutlu olarak korumaktadır (Pae & Chung, 2009). NQO1 ise kinon bileşiklerini doğrudan iki elektronlu indirgeme yoluyla detoksifike ederek pro-oksidan ara ürünlerin birikmesini engeller (Atia, Alrawaiq, & Abdullah, 2014). GCLC ve GCLM ise glutatyon biyosentezinin hız kısıtlayıcı basamağını katalizlemektedir. Nrf2 aktivasyonu bu alt birimlerin her ikisini de yukarı regüle ederek hücre içi glutatyon havuzunu genişletmektedir (Buttari et al., 2025; Kumar, Osahon, & Sekhar, 2022; Z. Wang et al., 2026).

Glutamat sistein ligaz, GCLC ve GCLM olmak üzere iki alt birimden oluşur; GCLM, GCLC'nin katalitik verimliliğini ve substrat afinitesini belirleyerek glutatyon sentez hızını doğrudan kontrol eder (Lu, 2009). Bu kapasite yalnızca mevcut oksidatif hasarın giderilmesi açısından değil, glutatyonun tiyol tampon kapasitesi üzerinden protein sülfidril gruplarını koruyarak proteostazis dengesini sürdürmesi açısından da kritik öneme sahiptir (Hipp, Kasturi, & Hartl, 2019). Yaşlanan hücrelerde GCLC ekspresyonunun azaldığı ve buna bağlı olarak glutatyon/glutatyon disülfid (GSH/GSSG) oranının düştüğü, bu düşüşün ise mitokondriyal fonksiyon kaybı ve senesens belirteçleriyle doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (Marí et al., 2013). Diyetle alınan Nrf2 aktivatörlerinin GCLC/GCLM ekspresyonunu artırarak bu oranı restore etme kapasitesi, beslenme temelli sitoprotektif stratejilerin en sağlam biyokimyasal gerekçelerinden birini oluşturmaktadır (Tkaczenko & Kurhaluk, 2025).

Beslenmenin bu yolak üzerindeki etkisi, doğrudan Nrf2 aktivatörü olan fitokimyasallar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Polifenolik yapıdaki bu moleküller Keap1 sistein bağlarını modifiye ederek Nrf2'yi serbest bırakmakta, Sirtuin 1 (SIRT1) aktivasyonu üzerinden Nrf2 stabilitesini artırmakta ve Keap1-Nrf2 etkileşimini zayıflatarak Nrf2'nin nükleer birikimini güçlendirmektedir. Bu moleküllerin ortak özelliği, hücreye düşük yoğunluklu bir stres sinyali göndererek endojen savunmayı düşük düzeyde aktif tutacak biçimde ksenohormetik bir etki sergilemesidir (Wiciński et al., 2023; Yu & Xiao, 2021).

Nrf2/Keap1/HO-1 yolağının uzun ömürlülük açısından taşıdığı kritik önemi daha da belirginleştiren bir bulgu, bu yolağın yaşlanma süreciyle paralel olarak ilerleyici biçimde

zayıflamasıdır. Yaşlanan organizmalarda Nrf2 protein düzeyleri düşer, nükleer translokasyon kapasitesi azalır ve ARE bağımlı gen ekspresyonu geriler (Buttari et al., 2025; Matsumaru & Motohashi, 2021). Bu gerilemenin temel mekanizmaları arasında Keap1 ekspresyonunun artması, Nrf2 promotör bölgesindeki epigenetik susturmalar ve proteozom aktivitelerindeki bozulmalar da yer almaktadır. Söz konusu düşüş, hücrenin oksidatif strese verdiği adaptif yanıtı yavaşlatarak yaşa bağlı hastalıkların biyolojik zeminini hazırlamaktadır. Nitekim Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif patolojilerde en çok etkilenen doku bölgelerinde Nrf2 aktivitesinin belirgin biçimde azaldığı ve bu azalmanın oksidatif hasar belirteçleriyle güçlü bir korelasyon sergilediği gösterilmiştir (Ramsey et al., 2007; Saha, Buttari, Profumo, Tucci, & Saso, 2021).

Anti-inflamatuar boyutuyla HO-1, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) sinyalizasyonunu baskılayarak TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini azaltmaktadır. Bu etki iltihaplı yaşlanma halinin kontrol altında tutulmasına doğrudan katkı sağlamaktadır (Saha et al., 2020). Nöroprotektif açıdan değerlendirildiğinde ise HO-1'in beyin dokusundaki önemi daha da belirginleşmektedir. Nöronal hücreler yüksek oksidatif metabolizma hızları ve görece sınırlı endojen antioksidan kapasiteleri nedeniyle ROT hasarına özellikle duyarlıdır. HO-1 aktivasyonu, nöronal hücrelerde hem oksidatif stresi hem de protein agregasyonunu baskılayarak Alzheimer ve Parkinson patolojileriyle ilişkilendirilen nörodejeneratif süreçleri yavaşlatma potansiyeli taşımaktadır (Wu & Hsieh, 2022). Bu çerçevede diyetle alınan Nrf2 aktivatörlerinin HO-1 ekspresyonunu yukarı regüle etmesi, beslenme temelli nöroprotektif stratejilerin mekanistik dayanaklarından biri olarak değerlendirilmektedir (Sun, Yang, Leak, Chen, & Zhang, 2017).

Çizelge 1. Nrf2/Keap1/HO-1 Yolağının Besinsel Modülatörleri

Fitokimyasal	Kaynak Besin	Hedef Yolak	Düzenlenen Gen/Proteinler	Moleküler Mekanizma	Hücresel Sonuç
Sülforafan	Brokoli, lahanagiller	Nrf2/Keap1/ARE	↑ Nrf2, HO-1, NQO1, GCLC, GCLM	Keap1 sistein kalıntılarını modifiye eder → Nrf2 salınımı ve nükleusa translokasyon	Antioksidan savunma ↑ Detoksifikasyon ↑
Resveratrol	Üzüm, kırmızı şarap, yer fıstığı	Nrf2/ARE	↑ Nrf2, HO-1, NQO1, GCLC	SIRT1 aktivasyonu üzerinden Nrf2 stabilizasyonu ve ARE bağlanmasını artırır	Oksidatif stres ↓ Mitokondri koruması
Kuersetin	Soğan, elma, kapari, yeşil çay	Nrf2/ARE	↑ Nrf2, HO-1, NQO1, GCLC	Keap1-Nrf2 etkileşimini zayıflatır, Nrf2 nükleer birikimini artırır	ROS ↓, İnflamasyon ↓ Hücre sel sağ kalım ↑
Kurkumin	Zerdeçal	Nrf2/ARE	↑ Nrf2, HO-1, NQO1, GST, GCLC	AMPK aktivasyonu ile Nrf2 fosforilasyonu ve transkripsiyonel aktivasyon	Antioksidan kapasite ↑ Apoptoz ↓
EGCG	Yeşil çay	Nrf2/ARE	↑ Nrf2, HO-1, NQO1, GCLM, GST	Oksidatif modifikasyon ile Keap1 inhibisyonu ve Nrf2 aktivasyonu	Detoksifikasyon ↑ Yaşlanma belirteçleri ↓
Morin	Dut, elma, kızılıçık	Nrf2/ARE	↑ Nrf2, HO-1, NQO1, SOD, CAT	PI3K/Akt ve ERK1/2 aktivasyonu ile Nrf2 nükleer translokasyonunu artırır	İnflamasyon ↓ Antiapoptotik etki ↑

5. Nrf2 ve NF-κB Arasındaki Çapraz Konuşma

Nrf2/Keap1/HO-1 yolağının hücre sel savunma üzerindeki etkileri, bu yolağın izole bir mekanizma olarak değil; hücrenin inflamatuvar yanıt sistemleriyle sürekli bir diyalog içinde işlev gördüğü bütünleşik bir zincirin parçası olarak değerlendirildiğinde çok daha kapsamlı bir anlam kazanmaktadır. Bu diyalogun en kritik boyutu, Nrf2 ile NF-κB arasındaki antagonistik ilişkidir. Enfeksiyon, doku hasarı ve oksidatif stres koşullarında aktive olan NF-κB; TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 ile COX-2 gibi pro-inflamatuvar mediatörlerin transkripsiyonunu koordine etmektedir. Fizyolojik koşullarda bu aktivasyon adaptif ve geçici bir yanıtı temsil eder ancak

kronik olarak sürdürüldüğünde yaşlanmayla doğrudan ilişkilendirilen sistemik bir inflamasyona zemin oluşturur (Barhoumi et al., 2025; Liu, Zhang, Joo, & Sun, 2017).

Nrf2 ve NF- κ B bu süreçte birbirinin işlevini karşılıklı olarak baskılayan iki zıt kutup gibi davranır. Moleküler düzeyde bu antagonizmanın birden fazla mekanizması tanımlanmıştır. Her iki transkripsiyon faktörü de ortak koaktivatörler olan CBP/p300 için rekabet etmektedir; Nrf2'nin aktif olduğu koşullarda bu koaktivatörlere erişim NF- κ B'den uzaklaşır ve NF- κ B bağımlı gen ekspresyonu baskılanır (Gao et al., 2021). Nrf2 aktivasyonu ile indüklenen HO-1, NF- κ B'nin nükleer translokasyonunu doğrudan inhibe ederek pro-inflamatuar sitokin üretimini kısıtlar (Bellezza et al., 2012). Bunlara ek olarak, Nrf2 aracılı glutatyon havuzunun genişlemesi, I κ B kinaz (IKK) kompleksini inhibe ederek NF- κ B'nin I κ B'den ayrılmasını ve aktive olmasını engellemektedir (Liu et al., 2017).

Yaşlanan organizmalarda Nrf2 aktivitesinin progresif biçimde azalması, yalnızca antioksidan savunmanın zayıflaması değil, aynı zamanda NF- κ B üzerindeki baskılayıcı etkinin kalkması ve pro-inflamatuar sinyalizasyonun kronik biçimde güçlenmesi anlamına da gelmektedir. Bu açıdan incelendiğinde Nrf2/NF- κ B dengesi, biyolojik yaşlanma hızını belirleyen kritik moleküler eksenlerden biri olarak öne çıkmaktadır (Costa et al., 2026; Petsouki, Gerakopoulos, Gianniou, Heiss, & Trougakos, 2025).

Söz konusu dengenin bozulması yalnızca sistemik düzeyde değil, doku ve organ spesifik düzeyde de farklılaşan patolojik tablolar ortaya çıkarmaktadır. Nöronal dokuda NF- κ B hiperaktivasyonu mikrogliyal aktivasyonu tetiklemektedir. Aktive olan mikrogliyal TNF- α ve IL-1 β salgılayarak nöronal apoptoza ve sinaptik işlev kaybına zemin hazırlamaktadır (Anilkumar & Wright-Jin, 2024; Yang et al., 2025). Vasküler düzlemde ise NF- κ B bağımlı adezyon moleküllerinin aşırı ekspresyonu endotel disfonksiyonunu ve aterosklerotik sürecin ilerlemesini hızlandırır (Medina-Leyte et al., 2021). Karaciğer ve adipoz dokuda kronik NF- κ B aktivasyonu insülin sinyal yollarını bozarak metabolik inflamasyona ve insülin direncine yol açabilmektedir. Bu doku spesifik durumlar, Nrf2/NF- κ B dengesinin sistemik yaşlanma süreciyle bütünleşik bir ilişki içinde olduğunu açıkça ortaya koymaktadır (Petrascu, Matei, Olteanu, Barna, & Marian, 2025; Stafeev, Vorotnikov, Ratner, Menshikov, & Parfyonova, 2017).

Beslenmenin bu denge üzerindeki etkisi hem Nrf2 aktivasyonu hem de NF- κ B baskılanması kanallarından eş zamanlı olarak işlemektedir. Polifenolik yapıdaki fitokimyasallar Nrf2'yi

aktive ederken IKK inhibisyonu ve IκBα stabilitesinin artırılması yoluyla NF-κB aktivasyonunu doğrudan baskılamaktadır (Veres, 2012). Omega-3 yağ asitleri NF-κB bağımlı siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu inhibe ederek pro-inflamatuar eikozanoid üretimini kısıtlar (Calder, 2010). Bağırsak mikrobiyotasının lif fermentasyonu sonucunda ürettiği kısa zincirli yağ asitleri ise histon deasetilaz inhibisyonu aracılığıyla NF-κB bağımlı inflamatuvar gen ekspresyonunu epigenetik düzeyde baskılamaktadır. Bu çok kanallı etki profili, beslenmenin Nrf2/NF-κB dengesini yalnızca tek bir yolak üzerinden değil, birbirini tamamlayan mekanizmalar bütünü aracılığıyla şekillendirdiğini göstermektedir (Nshanian et al., 2025; J. Wang et al., 2026).

Nrf2/NF-κB çapraz konuşmasının beslenme bağlamında taşıdığı klinik önemi pekiştiren bir diğer boyut ise, bu iki yolağın redoks duyarlılığı üzerinden birbirine bağlanmasıdır. ROT düzeyleri düşük-orta aralıkta olduğunda Nrf2 aktive olmakta ve NF-κB üzerindeki baskılayıcı etki sürdürölür; bu koşullar adaptif bir hücreseel yanıtı temsil etmektedir. Ancak ROT birikimi kritik bir eşiği aştığında denge NF-κB lehine bozulmakta, pro-inflamatuar kaskat güçlenmekte ve hücreseel hasar boyutu artmaktadır (Buelna-Chontal & Zazueta, 2013). Beslenme alışkanlıklarının bu eşiği belirlemede oynadığı rol, Nrf2/NF-κB dengesini beslenme kaynaklı yaşlanma karşıtı stratejilerin odak noktalarından biri olarak konumlandırmaktadır (Ispas et al., 2026).

SONUÇ VE DEğERLENDİRME

Bu kitap bölümü kapsamında incelenen literatür, beslenme alışkanlıklarının hücreseel sağkalım üzerindeki etkisinin ekzojen antioksidan takviyesi paradigmasının çok ötesine geçtiğini tutarlı biçimde ortaya koymaktadır. Antioksidan paradoksunun biyokimyasal temeli, izole formda alınan moleköllerin elektron transfer zincirini tamamlayacak eşlikçilerden yoksun kaldığında pro-oksidan bir karaktere büründüğünü ve Nrf2 bağımlı endojen savunmayı zamanla atrofiye uğrattığını göstermektedir (Bouayed & Bohn, 2010; Traber & Stevens, 2011). Buna karşın bütünsel gıda formu, E vitamini/C vitamini/glutasyon/KoQ10 arasındaki kesintisiz elektron geri dönüşüm döngüsünü sürdürerek antioksidan etkinliğini kalıcı biçimde optimize etmektedir (Forman et al., 2009; Packer & Cadenas, 2011).

Bu araştırmanın özğün değeri, besin matrisinin üstünlüğünü yalnızca biyoyararlanım kinetiği düzeyinde değil, Nrf2/Keap1/HO-1 yolağının fitokimyasal aktivasyonu ve Nrf2/NF-κB antagonizması üzerinden işleyen inflamasyon kontrolü ekseninde mekanistik olarak temellendirmesinde yatmaktadır. Nrf2 aktivitesinin yaşla birlikte ilerleyici biçimde

gerilemesinin yalnızca antioksidan savunmanın zayıflaması değil, aynı zamanda NF-κB üzerindeki baskının kalkarak inflamasyonlu yaşlanma sürecinin hızlanması anlamına geldiği ortaya konmuştur (Costa et al., 2026; Petsouki et al., 2025). Polifenolik fitokimyasalların Keap1 sistein kalıntıları modifiye ederek Nrf2'yi serbest bırakması, HO-1 aracılı NF-κB inhibisyonu ve kısa zincirli yağ asitlerinin epigenetik düzeyde inflamatuvar gen ekspresyonunu baskılaması bu çok kanallı müdahale zemininin en güçlü biyokimyasal sebeplerindendir (Nshanian et al., 2025; Z. Wang et al., 2026).

Mevcut literatürün en belirgin sınırlılığı, Nrf2/HO-1 yolağının polifenolik moleküller tarafından koordineli biçimde nasıl aktive edildiğinin ve bu aktivasyonun hangi eşik değerlerin üzerinde klinik anlamlılık kazandığının yeterince aydınlatılamamış olmasıdır. Gelecek araştırmaların gıda matrisi bileşenlerinin sinerjik etkilerini kontrollü insan modellerinde test eden mekanistik çalışmalara ve Nrf2/NF-κB dengesinin epigenetik yaşlanma belirteçleri üzerindeki uzun vadeli etkilerini ölçen klinik denemelere yönelmesi, bu alandaki boşlukların doldurulması açısından bir gereklilik olarak değerlendirilmektedir (Castelli et al., 2026; Surh, 2025).

KAYNAKÇA

- Aguilera, J. M. (2019). The food matrix: implications in processing, nutrition and health. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 59(22), 3612-3629. doi:10.1080/10408398.2018.1502743
- Anilkumar, S., & Wright-Jin, E. (2024). NF- κ B as an Inducible Regulator of Inflammation in the Central Nervous System. *Cells*, 13(6). doi:10.3390/cells13060485
- Anwar, S., Alharbi, H. O. A., Babiker, A. Y., & Rahmani, A. H. (2026). Oxidative Stress in Health and Disease: Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(6), 2681.
- Atia, A., Alrawaiq, N., & Abdullah, A. (2014). A review of NAD(P)H: Quinone oxidoreductase 1 (NQO1); A multifunctional antioxidant enzyme. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 4, 118-122. doi:10.7324/JAPS.2014.41220
- Bárcena, C., Mayoral, P., & Quirós, P. M. (2018). Mitohormesis, an Antiaging Paradigm. *Int Rev Cell Mol Biol*, 340, 35-77. doi:10.1016/bs.ircmb.2018.05.002
- Barhoumi, T., Bouchareb, R., Alroqi, F., Nefzi, A., & Todryk, S. (2025). Editorial: Inflammaging and immunosenescence: role in aging-associated cardiovascular diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, Volume 12 - 2025. doi:10.3389/fcvm.2025.1616623
- Bellezza, I., Tucci, A., Galli, F., Grottelli, S., Mierla, A. L., Pilolli, F., & Minelli, A. (2012). Inhibition of NF- κ B nuclear translocation via HO-1 activation underlies α -tocopheryl succinate toxicity. *J Nutr Biochem*, 23(12), 1583-1591. doi:10.1016/j.jnutbio.2011.10.012
- Bjelakovic, G., Nikolova, D., Bjelakovic, M., Pavlov, C. S., Sethi, N. J., Korang, S. K., & Gluud, C. (2024). Effects of primary or secondary prevention with vitamin A supplementation on clinically important outcomes: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ Open*, 14(5), e078053. doi:10.1136/bmjopen-2023-078053
- Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, L. L., Simonetti, R. G., & Gluud, C. (2012). Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(3), Cd007176. doi:10.1002/14651858.CD007176.pub2
- Bohn, T., McDougall, G. J., Alegría, A., Alminger, M., Arrigoni, E., Aura, A. M., . . . Santos, C. N. (2015). Mind the gap-deficits in our knowledge of aspects impacting the bioavailability of phytochemicals and their metabolites--a position paper focusing on carotenoids and polyphenols. *Mol Nutr Food Res*, 59(7), 1307-1323. doi:10.1002/mnfr.201400745
- Bouayed, J., & Bohn, T. (2010). Exogenous antioxidants--Double-edged swords in cellular redox state: Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxid Med Cell Longev*, 3(4), 228-237. doi:10.4161/oxim.3.4.12858
- Bowry, V., Ingold, K., & Stocker, R. (1993). Vitamin E in human low-density lipoprotein. When and how this antioxidant becomes a pro-oxidant. *The Biochemical journal*, 288 (Pt 2), 341-344. doi:10.1042/bj2880341
- Buelna-Chontal, M., & Zazueta, C. (2013). Redox activation of Nrf2 & NF- κ B: a double end sword? *Cellular Signalling*, 25(12), 2548-2557.
- Buttari, B., Tramutola, A., Rojo, A. I., Chondrogianni, N., Saha, S., Berry, A., . . . Davinelli, S. (2025). Proteostasis decline and redox imbalance in age-related diseases: the therapeutic potential of NRF2. *Biomolecules*, 15(1), 113.
- Calder, P. C. (2010). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*, 2(3), 355-374. doi:10.3390/nu2030355
- Capuano, E., & Janssen, A. E. (2021). Food matrix and macronutrient digestion. *Annual review of food science and technology*, 12(1), 193-212.
- Castelli, S., Aiello, G., Aiello, V., Massimino, E., Pieri, M., Amoah, I., . . . Baldelli, S. (2026). Nutritional Strategies and Aging: Current Evidence and Future Directions. *Molecules*, 31(5), 756.
- Chen, Y. S., Tian, H. X., Rong, D. C., Wang, L., Chen, S., Zeng, J., . . . Zhou, H. H. (2025). ROS homeostasis in cell fate, pathophysiology, and therapeutic interventions. *Mol Biomed*, 6(1), 89. doi:10.1186/s43556-025-00338-8

- Chico, L., Schirinzi, E., Balestrini, L., Polzella, M., & Siciliano, G. (2026). Nrf2-Activating Natural Compounds in Neurodegenerative Diseases: Targeting Oxidative Stress and Protein Aggregation. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(3), 1592. Retrieved from <https://www.mdpi.com/1422-0067/27/3/1592>
- Churm, R., Sutton, E., Pitt, J. P., & Bracken, R. M. (2026). Evaluation of Organically Versus Synthetically Derived Multivitamin and Mineral Supplementation on Circulatory Concentration in Healthy Humans: A Single-Blinded Randomized Intervention Study. *Current Developments in Nutrition*, 10(4), 107676. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2026.107676>
- Coppé, J. P., Desprez, P. Y., Krtolica, A., & Campisi, J. (2010). The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*, 5, 99-118. doi:10.1146/annurev-pathol-121808-102144
- Corbi, G., Ali, S., Intrieri, M., Modaferrì, S., Calabrese, V., Davinelli, S., & Scapagnini, G. (2022). Association Between Beta-Carotene Supplementation and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Med (Lausanne)*, 9, 872310. doi:10.3389/fmed.2022.872310
- Costa, V. B., de Matos, I. A. F., Nogueira, I. R. G., de Godoi, M. A., Leite, F. R. M., & Guimarães-Stabili, M. R. (2026). Nrf2 Activation in Inflammatory Diseases: A Review of Natural and Synthetic Modulators. *Oxid Med Cell Longev*, 2026.
- Di Giosia, P., Stamerra, C. A., Giorgini, P., Jamialahamdi, T., Butler, A. E., & Sahebkar, A. (2022). The role of nutrition in inflammaging. *Ageing research reviews*, 77, 101596.
- Espinosa-Diez, C., Miguel, V., Mennerich, D., Kietzmann, T., Sánchez-Pérez, P., Cadenas, S., & Lamas, S. (2015). Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol*, 6, 183-197. doi:10.1016/j.redox.2015.07.008
- Fong, C. W. (2023). *Coenzyme Q 10 and Vitamin E synergy, electron transfer, antioxidation in cell membranes, and interaction with cholesterol*. Eigenenergy Adelaide South Australia Australia,
- Forman, H. J., & Zhang, H. (2021). Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 20(9), 689-709. doi:10.1038/s41573-021-00233-1
- Forman, H. J., Zhang, H., & Rinna, A. (2009). Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med*, 30(1-2), 1-12. doi:10.1016/j.mam.2008.08.006
- Gao, W., Guo, L., Yang, Y., Wang, Y., Xia, S., Gong, H., . . . Yan, M. (2021). Dissecting the Crosstalk Between Nrf2 and NF-κB Response Pathways in Drug-Induced Toxicity. *Front Cell Dev Biol*, 9, 809952. doi:10.3389/fcell.2021.809952
- Gladyshev, V. N. (2014). The free radical theory of aging is dead. Long live the damage theory! *Antioxid Redox Signal*, 20(4), 727-731. doi:10.1089/ars.2013.5228
- Halliwell, B., & Cheah, I. (2024). Are age-related neurodegenerative diseases caused by a lack of the diet-derived compound ergothioneine? *Free Radic Biol Med*, 217, 60-67. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2024.03.009
- Harman, D. (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 11(3), 298-300. doi:10.1093/geronj/11.3.298
- Hipp, M. S., Kasturi, P., & Hartl, F. U. (2019). The proteostasis network and its decline in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 20(7), 421-435. doi:10.1038/s41580-019-0101-y
- Hong, Y., Boiti, A., Vallone, D., & Foulkes, N. S. (2024). Reactive Oxygen Species Signaling and Oxidative Stress: Transcriptional Regulation and Evolution. *Antioxidants (Basel)*, 13(3). doi:10.3390/antiox13030312
- Ispas, V., Maggio, V., Hassan, H. S., Sayilgan, A. I., Hassan, F. M., Ispas, S., & Rizzo, M. (2026). Dietary Antioxidants and Redox Signaling in Cancer Prevention: Mechanistic Insights and Metabolic Inflammation. *Nutrients*, 18(10), 1552.
- Jamerson, L. E., Bradshaw, T. D., & Bradshaw, P. C. (2026). Changes in the brain [NAD⁺]/[NADH] and [NADPH]/[NADP⁺] with aging and anti-aging dietary restriction. *Frontiers in Aging Neuroscience, Volume 18 - 2026*. doi:10.3389/fnagi.2026.1689139
- Kagan, V., & Quinn, P. (2000). Coenzyme Q and vitamin E need each other as antioxidants. *Protoplasma*, 214, 11-18. doi:10.1007/BF02524257

- Karpuzoglu, E., Holladay, S. D., & Gogal, R. M. (2025). Inflammaging: triggers, molecular mechanisms, immunological consequences, sex differences, and cutaneous manifestations. *Frontiers in Immunology, Volume 16* - 2025. doi:10.3389/fimmu.2025.1704203
- Karras, A., Lioulios, G., Kantartzi, K., Fylaktou, A., Panagoutsos, S., & Stangou, M. (2025). Measuring the Senescence-Associated Secretory Phenotype. *Biomedicines, 13*(9), 2062. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2227-9059/13/9/2062>
- Kumar, P., Osahon, O. W., & Sekhar, R. V. (2022). GlyNAC (Glycine and N-Acetylcysteine) Supplementation in Mice Increases Length of Life by Correcting Glutathione Deficiency, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, Abnormalities in Mitophagy and Nutrient Sensing, and Genomic Damage. *Nutrients, 14*(5), 1114. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/5/1114>
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S. C. (2017). NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther, 2*, 17023-. doi:10.1038/sigtrans.2017.23
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell, 186*(2), 243-278. doi:10.1016/j.cell.2022.11.001
- Lu, S. C. (2009). Regulation of glutathione synthesis. *Mol Aspects Med, 30*(1-2), 42-59. doi:10.1016/j.mam.2008.05.005
- Marí, M., Morales, A., Colell, A., García-Ruiz, C., Kaplowitz, N., & Fernández-Checa, J. C. (2013). Mitochondrial glutathione: features, regulation and role in disease. *Biochim Biophys Acta, 1830*(5), 3317-3328. doi:10.1016/j.bbagen.2012.10.018
- Matsumaru, D., & Motohashi, H. (2021). The KEAP1-NRF2 System in Healthy Aging and Longevity. *Antioxidants (Basel), 10*(12). doi:10.3390/antiox10121929
- Medina-Leyte, D. J., Zepeda-García, O., Domínguez-Pérez, M., González-Garrido, A., Villarreal-Molina, T., & Jacobo-Albavera, L. (2021). Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *Int J Mol Sci, 22*(8). doi:10.3390/ijms22083850
- Mercola, J., & D'Adamo, C. R. (2023). Linoleic Acid: A Narrative Review of the Effects of Increased Intake in the Standard American Diet and Associations with Chronic Disease. *Nutrients, 15*(14). doi:10.3390/nu15143129
- Miller, E. R., 3rd, Pastor-Barriuso, R., Dalal, D., Riemersma, R. A., Appel, L. J., & Guallar, E. (2005). Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med, 142*(1), 37-46. doi:10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110
- Moqri, M., Herzog, C., Poganik, J. R., Justice, J., Belsky, D. W., Higgins-Chen, A., . . . Gladyshev, V. N. (2023). Biomarkers of aging for the identification and evaluation of longevity interventions. *Cell, 186*(18), 3758-3775. doi:10.1016/j.cell.2023.08.003
- Niki, E. (2015). Evidence for beneficial effects of vitamin E. *Korean J Intern Med, 30*(5), 571-579. doi:10.3904/kjim.2015.30.5.571
- Nshanian, M., Gruber, J. J., Geller, B. S., Chleilat, F., Lancaster, S. M., White, S. M., . . . Snyder, M. P. (2025). Short-chain fatty acid metabolites propionate and butyrate are unique epigenetic regulatory elements linking diet, metabolism and gene expression. *Nature Metabolism, 7*(1), 196-211. doi:10.1038/s42255-024-01191-9
- Packer, L., & Cadenas, E. (2011). Lipoic acid: energy metabolism and redox regulation of transcription and cell signaling. *J Clin Biochem Nutr, 48*(1), 26-32. doi:10.3164/jcbtn.11-005FR
- Pae, H. O., & Chung, H. T. (2009). Heme oxygenase-1: its therapeutic roles in inflammatory diseases. *Immune Netw, 9*(1), 12-19. doi:10.4110/in.2009.9.1.12
- Petrascu, F.-M., Matei, S.-C., Olteanu, G.-E., Barna, R., & Marian, C. (2025). Canonical NF-κB Pathway as a Central Regulator of Obesity-Associated Inflammation: A Narrative Review. *Biomedicines, 13*(12), 3050. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2227-9059/13/12/3050>
- Petsouki, E., Gerakopoulos, V., Gianniou, D. D., Heiss, E. H., & Trougakos, I. P. (2025). Involvement of NRF2 and AMPK signaling in aging and progeria: a digest. *Redox Biology, 85*, 103782. doi:<https://doi.org/10.1016/j.redox.2025.103782>
- Prisacaru, A. E. (2016). Effect of antioxidants on polyunsaturated fatty acids–review. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria, 15*(2), 121-129.

- Ramsey, C. P., Glass, C. A., Montgomery, M. B., Lindl, K. A., Ritson, G. P., Chia, L. A., . . . Jordan-Sciutto, K. L. (2007). Expression of Nrf2 in neurodegenerative diseases. *J Neuropathol Exp Neurol*, 66(1), 75-85. doi:10.1097/nen.0b013e31802d6da9
- Ryan, S. M., & Brayden, D. J. (2026). Food-derived molecules as regulators of intestinal tight junctions and barrier function: mechanisms and implications. *Frontiers in Drug Delivery*, 6, 1692219.
- Saha, S., Buttari, B., Panieri, E., Profumo, E., & Saso, L. (2020). An Overview of Nrf2 Signaling Pathway and Its Role in Inflammation. *Molecules*, 25(22). doi:10.3390/molecules25225474
- Saha, S., Buttari, B., Profumo, E., Tucci, P., & Saso, L. (2021). A Perspective on Nrf2 Signaling Pathway for Neuroinflammation: A Potential Therapeutic Target in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Front Cell Neurosci*, 15, 787258. doi:10.3389/fncel.2021.787258
- Saura-Calixto, F. (2011). Dietary fiber as a carrier of dietary antioxidants: an essential physiological function. *J Agric Food Chem*, 59(1), 43-49. doi:10.1021/jf1036596
- Shahidi, F., & Pan, Y. (2022). Influence of food matrix and food processing on the chemical interaction and bioaccessibility of dietary phytochemicals: A review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 62(23), 6421-6445.
- Spiteller, G. (2001). Peroxidation of linoleic acid and its relation to aging and age dependent diseases. *Mech Ageing Dev*, 122(7), 617-657. doi:10.1016/s0047-6374(01)00220-2
- Stafeev, I. S., Vorotnikov, A. V., Ratner, E. I., Menshikov, M. Y., & Parfyonova, Y. V. (2017). Latent Inflammation and Insulin Resistance in Adipose Tissue. *Int J Endocrinol*, 2017, 5076732. doi:10.1155/2017/5076732
- Sun, Y., Yang, T., Leak, R. K., Chen, J., & Zhang, F. (2017). Preventive and Protective Roles of Dietary Nrf2 Activators Against Central Nervous System Diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 16(3), 326-338. doi:10.2174/1871527316666170102120211
- Surh, Y.-J. (2025). Nutritional modulation of cellular redox signaling in the management of age-associated disorders: NRF2 as a prime target. *BIO Web of Conferences*, 187. doi:10.1051/bioconf/202518705006
- TeSlaa, T., Ralser, M., Fan, J., & Rabinowitz, J. D. (2023). The pentose phosphate pathway in health and disease. *Nat Metab*, 5(8), 1275-1289. doi:10.1038/s42255-023-00863-2
- Tkaczenko, H., & Kurhaluk, N. (2025). Antioxidant-rich functional foods and exercise: unlocking metabolic health through Nrf2 and related pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(3), 1098.
- Traber, M. G., & Stevens, J. F. (2011). Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med*, 51(5), 1000-1013. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017
- Veres, B. (2012). Anti-inflammatory role of natural polyphenols and their degradation products. *Severe Sepsis and Septic Shock-Understanding a Serious Killer*, 379-410.
- Wang, J., Zhao, Q., Zhang, S., Liu, J., Fan, X., Han, B., . . . Ai, X. (2026). Microbial short chain fatty acids: Effective histone deacetylase inhibitors in immune regulation (Review). *Int J Mol Med*, 57(1). doi:10.3892/ijmm.2025.5687
- Wang, Z., Feng, W., Li, X., Yun, X., Wu, S., Du, L., & Wang, H. (2026). Targeting the Nrf2/HO-1 axis: a therapeutic strategy against regulated cell death in Alzheimer's disease. *Ageing research reviews*, 103035.
- Wiciński, M., Erdmann, J., Nowacka, A., Kuźmiński, O., Michalak, K., Janowski, K., . . . Zabrzynski, J. (2023). Natural Phytochemicals as SIRT Activators—Focus on Potential Biochemical Mechanisms. *Nutrients*, 15(16), 3578. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/16/3578>
- Wierzba, T. H. (2005). [Unexpected failure of antioxidant clinical trials]. *Kardiol Pol*, 63(4 Suppl 2), S472-482.
- Wong, S. Q., Kumar, A. V., Mills, J., & Lapierre, L. R. (2020). Autophagy in aging and longevity. *Hum Genet*, 139(3), 277-290. doi:10.1007/s00439-019-02031-7
- Wu, Y. H., & Hsieh, H. L. (2022). Roles of Heme Oxygenase-1 in Neuroinflammation and Brain Disorders. *Antioxidants (Basel)*, 11(5). doi:10.3390/antiox11050923
- Yang, G., Xu, X., Gao, W., Wang, X., Zhao, Y., & Xu, Y. (2025). Microglia-orchestrated neuroinflammation and synaptic remodeling: roles of pro-inflammatory cytokines and

receptors in neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*, 19, 1700692.

doi:10.3389/fncel.2025.1700692

Yu, C., & Xiao, J. H. (2021). The Keap1-Nrf2 System: A Mediator between Oxidative Stress and Aging. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 6635460. doi:10.1155/2021/6635460

BÖLÜM 4

GEORGE EDWARD POST VE POST HERBARYUMU'NDAKİ (BEI) GAZİANTEP, ANTAKYA, MARAŞ VE VAN BİTKİ KOLEKSİYONLARI

M. A. Galip ALÇİTEPE¹, Emine ALÇİTEPE²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Tarih Bölümü, Manisa, Türkiye. ORCID: 0000-0002-7380-1277. E-posta: galipalcitepe@cbu.edu.tr

² Prof. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Akhisar Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Manisa, Türkiye. ORCID: 0000-0003-2569-3598. E-posta: emine.alcitepe@cbu.edu.tr

Dr. George Edward Post, çok yönlü bir kişiliğe sahiptir. Akademisyen, cerrah, botanikçi, dini içerikli metin yazarı ve eleştirmeni olmasının yanı sıra meteoroloji alanında da çalışmalar yapmıştır. Ancak taşıdığı tüm bu mesleki kimliklerin ötesinde onu tanımlayan asıl niteliği, kısa adı ABCFM olan American Board of Commissioners for Foreign Missions (Amerikan Yabancı Misyonlar Komiserleri Kurulu) teşkilatına bağlı bir rahip olarak görev yapmasıdır (Post, 2022). Yirmi beş yaşında tıp ve teoloji eğitimlerini tamamlamasının ardından eşiyle beraber Trablus'a yerleşen Post, burada geçirdiği dört yıl zarfında Arapça bilgisini önemli ölçüde geliştirmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. George Edward Post

Not. Görsel, https://aub.edu.lb/museum_archeo/Documents/Rev_George_Post.pdf adresinden alınmıştır. Kaynak: https://aub.edu.lb/museum_archeo/Documents/Rev_George_Post.pdf

Bu süreçte hem hekimlik mesleğini icra etmiş hem de dini vaazlarını sürdürmüştür. 1867 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlık sorunları nedeniyle tedavi altındayken, yeni faaliyetlerine başlayan Suriye Protestan Koleji'ne cerrahi profesörü olarak atanmıştır. İlerleyen yıllarda "Doğu'nun en yetkin cerrahı" sıfatıyla geniş bir ün kazanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. George Edward Post Beyrut'ta (ayakta, soldan ikinci)

Not. Görsel, https://aub.edu.lb/museum_archeo/Documents/Rev_George_Post.pdf adresinden alınmıştır. Kaynak: https://aub.edu.lb/museum_archeo/Documents/Rev_George_Post.pdf

Dr. Post, kolejdeki akademik ve tıbbi sorumluluklarının haricinde vaaz verme görevini de aksatmamış; faaliyetlerini yalnızca eğitim vermekle kısıtlamayarak üretken bir yazar kimliği de ortaya koymuştur. Bu doğrultuda; bir İncil sözlüğü, Arapça bir zooloji kitabı ve cerrahi alanındaki araştırmalarını derlediği eserler kaleme almıştır. Ayrıca, Hastings'in hazırladığı dâhil olmak üzere çeşitli İncil sözlükleri için doğa tarihi temalı pek çok makale yazmış ve bu üretkenliğini en önemli eseri olan Suriye, Filistin ve Sina Florası ile taçlandırmıştır. Döneminde bölge botanığının en saygın otoritelerinden biri olarak kabul edilen Post; İbranice, Yunanca ve Arapçayı anadili yetkinliğinde kullanabilmekteydi.

Başarıları sebebiyle Osmanlı Sultanı tarafından Osmaniye Nişanı'na, Alman Hükümeti tarafından ise Kızıl Kartal Nişanı'na layık görülmüştür. Kariyeri boyunca Londra, Edinburgh ve New York'ta bulunan prestijli bilimsel cemiyetlerin üyesi olmuştur. Babalarının izinden giderek tıp mesleğini seçen iki oğlundan biri Robert Koleji'nde hekim olarak görev almış, diğeri ise uzun yıllar Talas'ta ve Konya'da çalışmıştır. Suriye Protestan Koleji'ndeki cerrahlık görevi devam ederken, Beyrut'ta Arapça yayımlanan bir tıp dergisinin beş yıl süreyle editörlüğünü üstlenmiş; bununla birlikte Beyrut'taki Johanniter Alman Hastanesi'nde uzun yıllar boyunca düzenli bir klinik idare etmiştir. Dr. Post, 29 Eylül 1909 tarihinde Lübnan'ın Aley (Aleih) kentinde yaşamını yitirmiştir (American Board of Commissioners for Foreign Missions [ABCFM], t.y.). Vefatına ilişkin anma haberi daha sonra The Missionary Review of the World

dergisinin Kasım 1909 tarihli sayısında yayımlanmıştır (Obituary Notes: Dr. George E. Post of Syria, 1909).

Lutfi M. Sa'di ve George Sarton tarafından 1938 yılında kaleme alınan "The Life and Works of George Edward Post (1838-1909)" adlı makalede kısaca şu şekilde bahsedilmektedir: "Amerikan İç Savaşı sürecinde (1861-1863), New York Gönüllüleri 15. Alayı'nda din görevlisi (chaplain) sıfatıyla hizmet yürütmüştür. Aynı dönemde orduda doktor olarak da önemli sorumluluklar üstlenmiş; çatışmaların en yoğun yaşandığı ateş hatlarına girerek yaralı askerlere acil müdahalelerde bulunmuş ve mermi çıkarma operasyonlarını bizzat gerçekleştirmiştir. Görev yaptığı çadırın üzerinde dalgalanan ve üzerinde "Bethel" yazan mavi bayrak, mezhep veya inanç farkı gözetmeksizin tüm askerlere açık bir davet ve sığınak simgesi olarak kullanılmıştır.

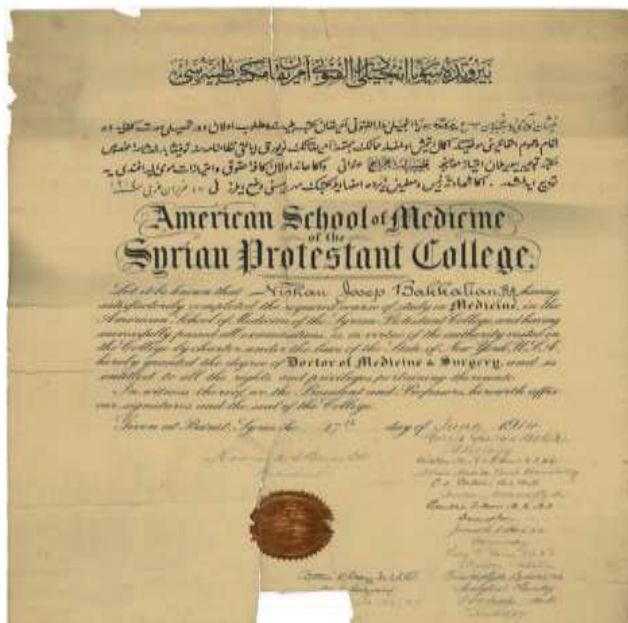
İç Savaş sırasında geçen iki yıllık hizmeti boyunca eğitimini sürdürme imkânı da bulan Post, 1863 yılında Baltimore College of Dental Surgery'den (Baltimore Diş Cerrahisi Koleji) Diş Cerrahisi Doktoru unvanıyla mezun olmuştur. Dr. Post, 28 Kasım 1863 tarihinde American Board of Commissioners for Foreign Missions (ABCFM/Amerikan Yabancı Misyonlar Komiserleri Kurulu) tarafından tıbbi misyoner olarak Suriye'ye gönderildi. Trablus'ta görevlendirilen Post, burada hemen hem tıbbi faaliyetlerine başladı hem de Arapça öğrenimine yoğunlaştı. Suriye'ye gelen yabancıların çoğu, kelime dağarcığı, deyim bilgisi ve telaffuz bakımından yerli halkın dil kullanım düzeyine ulaşamamaktaydı. Ancak Dr. Post bu konuda istisnai bir başarı göstermiştir. Hem günlük konuşma dilini hem de dilbilgisi açısından oldukça karmaşık olan yazı dilini büyük bir ciddiyetle çalışmış ve Arapçada ileri düzeyde yetkinlik kazanmıştır.

Trablus'ta beş yıl görev yapan Dr. Post'un sağlığı bu süreçte bozulmuş ve bu nedenle Amerika Birleşik Devletleri'ne dönerek bir süre tedavi görmesi gerekmiştir. Ertesi yıl Beyrut'taki Syrian Protestant College'da (Suriye Protestan Koleji) cerrahi ve botanik profesörlüğüne atanmıştır (Şekil 3, 4). Ancak bir hastane olmaksızın tıp ve cerrahi eğitimi vermenin güçlüğü kısa sürede ortaya çıkmıştır. Bunun üzerine kolej yakınlarında küçük bir ev kiralanarak ayakta tedavi hizmeti veren günlük bir poliklinik oluşturulmuş ve böylece öğrencilere klinik uygulama imkânı sağlanmaya çalışılmıştır. Öğrenciler bu hastalar için dönüşümlü olarak hemşirelik hizmeti de üstlenmişlerdir. Bununla birlikte, tüm bu uygulamalar ancak geniş ve donanımlı bir hastane kuruluncaya kadar sürdürülen geçici çözümler niteliğindedir.

1860 yılında St. John Şövalyeleri tarafından Beyrut'un batı kesiminde, oldukça elverişli bir konumda büyük ve modern bir hastane inşa edilmişti. Daha sonra ortaya çıkan bazı idari ve mali sorunlar üzerine harekete geçen Dr. Post, tıp fakültesinin ücretsiz hizmet sunması

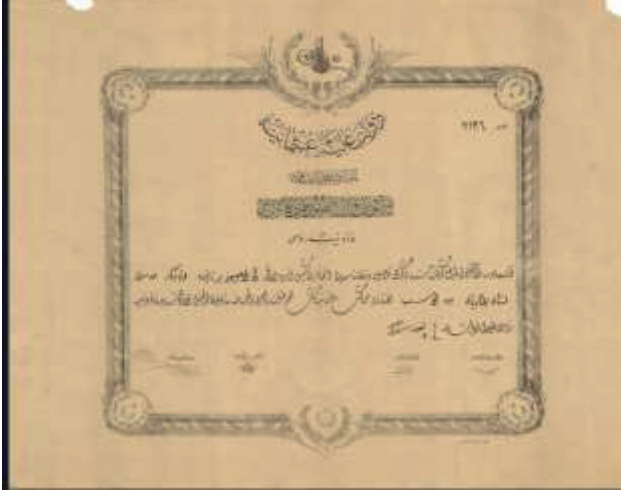
karşılığında, hastanenin poliklinik bölümündeki ayakta tedavi hastaları ile yataklı servisteki kamu hastalarının tıp öğrencilerinin klinik eğitimi için kullanılmasına yönelik bir anlaşma sağlamayı başardı. Dr. Post yalnızca tıp alanında değil, mimari ve yapı planlaması konularında da yoğun ilgi göstermiştir. Lojmanlar, üniversite yapıları, hastaneler ve müzeler gibi çeşitli binaların planlama ve inşaa süreçleriyle ilgilenmiş; Beyrut ve Aley'deki kendi konutlarını bizzat tasarlamıştır. Ayrıca kampüste yer alan Post Hall'un (Post Salonu) yapımını da denetlemiştir". Dr. Post, Syrian Protestant College Tıp Okulu mezunlarının Osmanlı Devleti nezdinde diploma denkliği almasında başaktör olmuştur. Marsovan ve Euphrates gibi diğer misyoner okulları katı denklik şartları sebebiyle tıp fakültesi açmaktan tamamen uzak dururken; Dr. Post bu bürokratik engeli aşmak için inisiyatif almıştır. Nitekim Amerikan elçiliği üzerinden yürütölen yazışmaların tıkanması üzerine doğrudan İstanbul'a giderek süreci bizzat yönetmiştir".

İlgili çalışmada ifade edildiği üzere (Sa'di & Sarton, 1938), İstanbul'daki söz konusu diplomatik girişimler kurumun devlet nezdinde yasal olarak tanınmasıyla sonuçlanmıştır. Alınan bu resmi onay sayesinde mezunlar, Mekteb-i Tıbbiye'deki kolokyum sınavlarına girme hakkı elde etmiş ve imparatorluk genelinde mesleki icra yetkisi veren resmi tıp diplomalarına sahip olmuşlardır.



Şekil 3. Nishan Hovsep Bakkalian'ın American School of Medicine of The Syrian Protestant College Diploması

Not. Belge, Suriye Protestan Koleji (Haziran 1914) tarafından verilmiştir. Alçıtepe kişisel arşivinden alınmıştır.



Şekil 4. Nishan Hovsep Bakkalian'ın American School of Medicine of The Syrian Protestant College Diploması'nın İstanbul tarafından verilen denklik belgesi

Not. Belge, Suriye Protestan Koleji (Haziran 1914) tarafından verilmiştir. Alçitepe kişisel arşivinden alınmıştır.

Tıp Fakültesi'nin kurumsal organizasyonunun tamamlanması ve eğitim faaliyetlerinin sürdürülebilir kılınması adına Arapça kaleme alınmış tıp literatürüne büyük bir ihtiyaç duyulmaktaydı. Bu eksikliği gidermek amacıyla Dr. Post; cerrahi, botanik, Materia Medica ve ilgili diğer tıp alanlarında Arapça ders kitapları hazırlama sorumluluğunu bizzat üstlenmiş; böylelikle Arapça tıp eğitiminin akademik altyapısının gelişmesine son derece kritik katkılar sunmuştur.

Adı geçen makalede (Sa'di & Sarton, 1938) Dr. Post'un idari başarılarının yanı sıra dini tutumuna da dikkat çekilmektedir. Mensubu olduğu Presbiteryen inancına derinden bağlı, kararlı bir misyoner olan Post, mesaisinin büyük kısmını tıbbi faaliyetler olsa da evangelizm idealine büyük önem atfediyordu. Kendi inancına olan bu katı bağlılığına rağmen, uzun yıllar yaşadığı coğrafyanın temel inancı olan İslamiyet'e karşı saygılı bir mesafe korumuştur. Chicago Dinler Parlamentosu'ndaki bir sunumunda elinde Kur'an-ı Kerim'i tutarak yaptığı şu konuşma, bu yaklaşımın en net göstergesidir:

"Elimde, iki yüz milyon insanın yıkanmamış ellerle asla dokunmadığı, belden aşağıda taşımadığı ve yere koymadığı bir kitap tutuyorum. Bu kitabın her kelimesi, bu iki yüz milyon insan tarafından Tanrı'nın doğrudan gökten indirdiği kelimeler olarak kabul edilmektedir. Şimdi bu kutsal kitaptan, herhangi bir yorum katmaksızın birkaç satır okuyacağım; değerlendirmeyi ise sizlere bırakıyorum".

Onun bu rasyonel tavrı, çalışmada (1938) oğlu Dr. Wilfred Post'un tanıklığıyla da doğrulanmaktadır. Oğlunun aktardığına göre Dr. Post, Hz. Muhammed'e özel bir hayranlık duymamakla birlikte gerek resmi vaazlarında gerekse sivil sohbetlerinde onun aleyhinde herhangi bir söylemde bulunmaktan kesinlikle kaçınmıştır."

1909 yılının yaz aylarında Adana'da patlak veren Türk-Ermeni olayları sırasında mağdurlara insani ve tıbbi yardım ulaştırmak amacıyla gösterdiği yoğun çaba ile yaşanan trajedilerden ruhsal olarak derin biçimde etkilenmesi, Dr. Post'un fiziksel direncini tamamen kırmıştır. Bu tükenmişliğin ardından geçirdiği şiddetli bir soğuk algınlığının zatürreye dönüşmesi, ölümcül bir seyre neden olmuştur. Dr. Post, 29 Eylül 1909 gecesi Lübnan Dağı'nın Aley bölgesinde yer alan yazlık evinde hayata veda etmiştir (ABCFM Arşivi, t.y.).

Cenaze merasimi, Beyrut'taki American Mission Church (Amerikan Misyon Kilisesi) bünyesinde halkın katılımına açık bir biçimde düzenlenmiştir. Kolej başkanı Dr. Howard S. Bliss'in riyasetinde yrtlen trene; Rahip Dr. Samuel Jessup, Rahip Dr. Hoskins ve Rahip O. J. Hardin de iştirak etmiştir. Tren sırasındaki anma konuşmaları hem İngilizce hem de Arapça olarak gerçekleştirilmiş; merasimin ardından Dr. Post'un naaşı misyona ait eski mezarlığa defnedilmiştir (Obituary notes: Dr. George E. Post of Syria, 1909).

Bilimsel çevrelerde geniş bir saygınlığa sahip olan Dr. Post; New York Academy of Medicine (New York Tıp Akademisi), New York Academy of Sciences (New York Bilimler Akademisi), Torrey Botanical Society (Torrey Botanik Derneği), Linnean Society of London (Londra Linne Derneği), Palestine Exploration Fund (Filistin Araştırma Fonu) ve American Palestine Exploration Society (Amerikan Filistin Araştırma Derneği) gibi sayısız prestijli bilimsel kuruluşun aktif bir yesi idi. Ayrıca New York College of Pharmacy (New York Eczacılık Koleji) ve Botanical Society of Edinburgh (Edinburgh Botanik Derneği) ile de yakın akademik ilişkiler sürdürmekteydi. Özel hayatında tek bir evlilik gerçekleştiren Post, 1863 yılında henüz yirmi beş yaşındayken Georgetown'da ikamet eden Frances ve Robert Read çiftinin kızı Sarah Read ile hayatını birleştirmiştir. iftin bu evlilikten altı çocuğu dünyaya gelmiştir (şekil 5) (Sa'di & Sarton, 1938).



Şekil 5. Dr. Post Ailesi ile Piknik Yaparken (ayakta, sakallı)

Not. Görsel, https://aub.edu.lb/museum_archeo/Documents/Rev_George_Post.pdf adresinden alınmıştır. Kaynak: https://aub.edu.lb/museum_archeo/Documents/Rev_George_Post.pdf

Dr. George Edward Post'un Eserleri

Dr. George Edward Post'un akademik ve bilimsel külliyatı, genel hatlarıyla dört temel kategori altında sınıflandırılmaktadır:

I. Tıp

Post'un tıp alanındaki şahsi telif eserlerine geçmeden önce, bölgedeki modern tıp literatürünün oluşumuna katkı sağlamak amacıyla bizzat editörlüğünü yürüttüğü süreli yayınlara değinmek elzemdir. Bu bağlamda 1874 yılında Beyrut'ta yayımlanan Akhbar Tibbiyyah dergisi ve onun devamı niteliğini taşıyan Al-Tıbb dergisi öne çıkmaktadır. Al-Tıbb, 1874-1876 yılları arasında kesintisiz olarak üç yıl boyunca yayımlanmış; kısa bir aranın ardından 1881'de bir yıl süreyle yeniden neşredilmiş ve 1882 yılının ilk sekiz aylık dilimi boyunca yayın hayatına devam etmiştir. Yazarın bu alandaki en önemli telif eseri ise 1873 yılında Beyrut'ta basılan Al-Misbah al-Wahid fi Sina'at al-Jarrada adlı çalışmasıdır.

-Akhbar Tibbiyyah (Dergi, Beyrut, 1874).

-Al-Misbah al-Wahid fi Sina'at al-Jarrada (Kitap, Beyrut, 1873).

II. Doğa Tarihi

Dr. Post'un bölge florası ve faunası üzerine yaptığı öncü çalışmalar bu kategoride yer alır.

Başlıca eserleri şunlardır:

-Kitab al-Halaqat Silsilat Hawat al-Faqarat (Beyrut, 1869).

-İlm al-Nabat (Beyrut, 1871).

-The Botanical Geography of Syria and Palestine: Being A Paper (Beyrut, 1895).

-Plantae Postianae (Lozan, 1890-1892); Bölüm V-X, Bulletin de l'Herbier Boissier (Cenevre, 1893-1900).

-Flora of Syria, Palestine and Sinai from the Taurus to Ras Muhammad and from the Mediterranean Sea to the Syrian Desert (Beyrut, 1896).

III. İlahiyat (Teoloji)

Misyoner kimliğinin bir yansıması olarak Post, Kutsal Kitap üzerine de kapsamlı referans eserleri kaleme almıştır. Bunlar arasında:

-Fihrist al-Muqaddas (Beyrut, 1873-1877).

-Qamus al-Kitab al-Muqaddas (Beyrut, 1894).

IV. Diğer Çalışmaları

Bu ana dalların dışında, yazarın sosyoloji ve meteoroloji gibi farklı disiplinlere temas eden çalışmaları da mevcuttur. Bunlar:

-Post, G. E. (1904). "Shepherd Life In The Bible Lands", The Songs of Our Syrian Guest içinde (Ed. William Allen Knight), Beyrut, s. 50-52.

-Post, G. E. (1887). "Notes on The Meteorology of Syria and Palestine", Journal of the Transactions of the Victoria Institute, Cilt 20, s. 279-290.

Dr. George Edward Post ve Botanik Çalışmaları

Howard A. Kelly (1914), *Some American Medical Botanists* adlı eserinde Dr. George Edward Post'un botaniğe yönelişini ve bu alandaki ilk adımlarını şu şekilde aktarmaktadır:

“Genç yaşlarda bir botanikçi arkadaşının yönlendirmesiyle hevesli bir bitki toplayıcısına dönüşen Post, henüz yirmi iki yaşında iken New York çevresinin florasını sistemli bir şekilde kayıt altına almıştır. Bu çalışmasının ardından New York Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne kaydolmuş ve 1860 yılında tıp eğitimini başarıyla tamamlamıştır”.

Dr. Post'un üstlendiği akademik ve mesleki sorumluluklar son derece yoğun ve meşakkatliydi; ders verme, hastane nöbetleri, özel klinik çalışmaları, misyonerlik görevleri ve bilimsel araştırmalar eşzamanlı olarak yürütülmekteydi. Derslerin Arapça işlenmesi onun için bir engel teşkil etmemiştir; zira Beyrut'a geçmeden önce Trablus'ta bulunduğu yıllarda bu dili zaten ileri düzeyde öğrenmiş bulunuyordu. Ayrıca, eğitim materyali ihtiyacını karşılamak üzere Arapça ders kitaplarının telif edilmesinde öncü bir rol üstlenmiştir. Bu eserlerden ilki Systematic Botany (Sistematik Bitki Bilimi), diğeri ise Suriye, Filistin, Sina ve Mısır Florası üzerine kaleme aldığı kitabıdır. Ancak Kelly, bu Arapça flora eserinin, yıllar sonra İngilizce olarak yayımlanacak olan daha kapsamlı flora başyapıtıyla karıştırılmaması gerektiğine bilhassa

dikkat çekmektedir. Suriye coğrafyasına adım attığı andan itibaren bölge bitkilerini toplamaya başlayan Post, yaşamının sonuna dek sürekli zenginleştirdiği ve nihayetinde 15.000'i aşkın türü barındıran devasa bir herbaryum koleksiyonu meydana getirmiştir. Bu geniş kapsamlı herbaryum koleksiyon, onun en büyük gurur kaynağı olmuş ve sonraki tüm botanik araştırmalarının bilimsel temelini oluşturmuştur.

Kelly'nin (1914) anlatımı ile ‘‘Dr. Post; asabi bir mizaca sahip olmakla birlikte oldukça dirençli bir bünyeli, orta boylu, kaslı, son derece enerjik ve usta bir biniciydi. Gelişmiş gözlem becerisi sayesinde hiçbir nadir bitkiyi gözden kaçırmaz; gün doğumundan gün batımına kadar dağlık arazilerde, vadilerde, sahil şeritlerinde ve çöllerde aralıksız bitki toplardı. Hatta arazide çoğu zaman atından inme gereği dahi duymadan, eyer üzerinden uzanarak ustalıkla numune aldığı belirtilmektedir.

Her bitki taksonundan çok sayıda eş örnek (duble) toplama prensibiyle hareket eder ve bu fazla numuneleri John Gilbert Baker (Kew Botanik Bahçesi), Pierre Edmond Boissier ve Joseph Friedrich Nicolaus Bornmüller gibi dönemin en seçkin botanikçileriyle takas ederek bilimsel ağını genişletirdi.

Botanik keşif gezileri esnasında oldukça pratik ve sistematik bir yöntem izlemekteydi. Suriye yapımı yün eyer heybelerinde çok miktarda kalın kurutma kâğıdı taşır ve arazide topladığı taze bitki örneklerini derhal bu kâğıtların arasına yerleştirirdi. Seyahat sırasındaki molalarda ise uzun yıllara dayanan tecrübesiyle bitkileri büyük bir süratle düzenler, uygun kalınlıklarda sıkıca paketleyerek yol arkadaşlarının eyer çantalarına dağıtırdı. Gün sonunda kamp kurulduğunda yapılan en mühim iş, bu paketlerin bitki preslerine özenle yerleştirilip bağlanması ve ertesi sabah yeniden yük hayvanlarına yüklenmesiydi. Gündüzleri sıcak Suriye güneşi ve rüzgârına maruz kalarak taşınan bu örnekler, ek bir işleme gerek duyulmaksızın seyahat esnasında doğal yollarla kurumaktaydı. Arazi çalışmalarında kimi zaman katırcıları ve yük hayvanlarını daha güvenli ve kolay rotalardan gönderir; kendisi ise sarp dağlara ve ıssız vadilere saparak kervanın katettiği mesafenin iki veya üç katına ulaşan zorlu güzergâhlardan geçirdi.

Günün sonunda kamp alanına döndüğünde, beraberinde daima çok sayıda yeni bitki numunesi getirirdi. Herbaryum ve bilimsel bitki kurutma süreçleri hakkında hiçbir fikri olmayan yerel Suriye gümrük memurları, bu devasa bitki balyalarına çoğunlukla şüpheyile yaklaşır ve zaman zaman koleksiyonlara el koymaya yeltenirlerdi. Buna karşın Post, Arap dili ve kültürüne olan derin hakimiyeti ile üstün ikna kabiliyetini kullanarak tüm koleksiyonlarını gümrüklerden sorunsuz bir biçimde geçirmeyi başarırdı.

Ne kadar dikenli veya ulaşılması güç olursa olsun, hiçbir bitki onu numune alma isteğinden alıkoyamamıştır. Bu bilimsel tutkusunun bir yansıması olarak, 1890 yılının bahar aylarında Palmira'ya (Tadmür/Palmyra) sırf bu amaçla özel bir botanik seferi düzenlemiştir.

Örneklerin yalnızca toplanması, yürütülen kapsamlı çalışmanın sadece bir boyutunu teşkil etmekteydi. Elde edilen tüm materyaller kendisi tarafından titizlikle incelenmiş ve tasnif edilmiştir. Nitekim her araştırma gezisinde toplanan bitkilerin listesi; her bir türün habitat ve tarih verileriyle birlikte, bilim dünyası için yeni olan tür ile varyetelerin tam Latince deskripsiyonlarını (betimlemelerini) içerecek şekilde, “Plantae Post-“başlıklı on monografiden oluşan bir seride literatüre kazandırılmıştır”.

Lytton John Musselman’a (2007) göre “George E. Post; kutsal metinlerin (İncil ve Kur’an-ı Kerim) botanik bilimiyle olan etkileşimi üzerine özgün araştırmalar yürütebilen ve bunları yorumlayabilen nadir bilim insanlarından biridir”.Post’un İncil üzerine kaleme aldığı tefsir/sözlük çalışması, Amerikan toplumunun metinlerde adı geçen bitkilere yönelik algısını kökten değiştirmiştir. Söz konusu çalışma akademik ve popüler alanda o denli başarılı olmuştur ki, güncelliğini koruyarak 2010 yılında da yeniden basılmıştır (Musselman, 2012; Rashid Rida &D-Din, 1960).

Fanny Shepard ve Dr. George Edward Post Etkileşimi

Fanny Shepard, Dr. Post ile eşi Dr. Fred Douglas Shepard vasıtasıyla tanışma fırsatı bulmuştur (**Şekil 6, 7**). Kendisi, Anadolu coğrafyasında sistematik bitki koleksiyonculuğu yapan ilk kadın araştırmacılardan biri olarak literatürde kabul görmektedir. Central Turkey College (Merkezi Türkiye Koleji) bünyesinde görev aldığı yıllarda, öğrencilerini de sürece dâhil ederek Antep ve civarında düzenli arazi çalışmaları yürütmüş; her bir öğrencisinden yaklaşık otuz ila kırk farklı familyayı temsil eden bitki numuneleri toplamasını talep etmiştir. Bu disiplinli yaklaşım sayesinde hem bölgenin floristik biyoçeşitliliğinin kayıt altına alınmasına büyük bir katkı sağlamış hem de öğrencilerine uygulamalı botanik eğitimini sahada bizzat vererek onları yetiştirmiştir (Alçıtepe & Alçıtepe, 2019; Bulletin of Central Turkey College at Aintab, 1910; Central Turkey College, 1901; General Catalogue of Central Turkey College, 1906; Ünsal, 2015).



Şekil 6.Fanny Shepard

Not. Görsel, <http://www.ayfertzcuunsal.com/2015/02/fanny-andrews-shepard.html> adresinden alınmıştır.

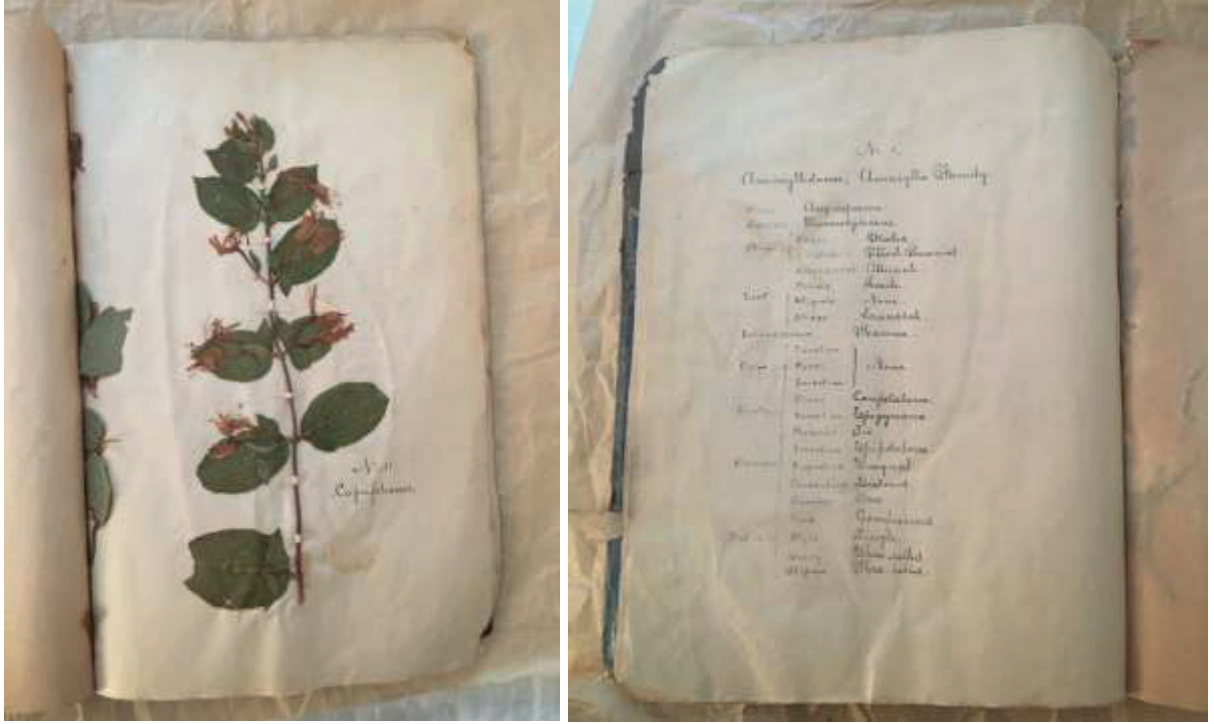


Şekil 7. Fanny D. Shepard'ın eşi Dr. Fred Douglas Shepard ile arazide bitki toplarken çekilmiş fotoğrafı

Not. Görsel, Alçitepe koleksiyonunda yer alan Shepard aile albümü arşivinden (t.y.) alınmıştır.

Bu öğrenciler arasında yer alan Hovsep Nishan Bakkalian'ın hazırladığı bitki kayıt defteri, günümüze ulaşabilmiş tek örnek olarak dikkat çekmektedir (Şekil 8). Söz konusu çalışma, dönemin botanik eğitimi ve arazi araştırmaları açısından önemli bir belge niteliği taşımaktadır.

Öğrencilerin sistemli biçimde bitki toplamaya yönlendirilmesinde ve bu çalışmaların bilimsel bir çerçevede yürütülmesinde Dr. George Edward Post'un etkisinin bulunduğu ise açıkça anlaşılmaktadır.



Şekil 8. Nishan Hovsep Bakkalian'ın Fanny Shepard'ın yönetiminde topladığı bitkileri içeren defterden

Not. Görsel, Alçıtepe koleksiyonundaki Bakkalan (t.y.) arşivinden alınmıştır.

Dr. George Edward Post ile Fanny Shepard'ın zaman zaman birlikte arazi çalışmaları gerçekleştirdikleri anlaşılmaktadır. Nitekim 1885 yılı temmuz ayında Aynab'da (günümüzde Suriye'de bir yerleşim) birlikte topladıkları *Sedum album* L. / ak dam koruğu buna ilişkin somut örneklerden biridir. Fanny Shepard, özellikle 1918 sonrasında savaş ortamının yarattığı güvensizlik ve tedirginlik nedeniyle topladığı bitki örneklerinin tamamını Dr. Post'a göndermiştir. Bu koleksiyonlardan bir bölümü günümüzde Post Herbariumu'nda korunmaktadır (Alçıtepe & Alçıtepe, 2019). Post Herbariumu'nda günümüze ulaşan bu örnekler Tablo 1'de sunulmuştur (Shepard, t.y.).

Tablo 1. Post Herbariumu'nda Korunan Fanny Shepard Koleksiyonuna Ait Bitki Örnekleri

Familiya	Tür	Alttür	Toplandığı Yer	Toplama Tarihi	Adet
Caryophyllaceae	<i>Dianthus stictus</i> Banks	subsp. <i>multi-punctatus</i> Ser.	Beylan	Haziran 1886	1
Caryophyllaceae	<i>Silene compacta</i> Fisch.	-	Amanos	Temmuz 1891	2
Fabaceae	<i>Trifolium physodes</i> Stev.	-	Beylan	Haziran 1886	2
Fabaceae	<i>Trifolium boissieri</i> Guss.	-	Antep	Nisan 1889	1
Fabaceae	<i>Lathyrus gorgoni</i> Parl.	-	Beylan	Haziran 1886	4
Crassulaceae	<i>Sedum album</i> L.	-	Antep	Temmuz 1885 Post ile	7
Lamiaceae	<i>Micromeria graeca</i> (L.) Benth.ex Rchb.	-	Amanos	Temmuz 1903.	1
Lamiaceae	<i>Prunella oreintalis</i> Bornm.	-	Beylan	Haziran 1885	2
Lamiaceae	<i>Lamium striatum</i> (L.)	-	Beylan	30 Mayıs 1885	1
Lamiaceae	<i>Phlomis chrysophylla</i> Boiss.	-	Nabatiye	Haziran 1885	1
Polygonaceae	<i>Rumex acetosella</i> L.	-	Gavur Dağı	08.07.1892	2

Post Herbariumu:

Syrian Protestant College (Suriye Protestan Koleji) tarafından yayımlanan 1896 yılına ait kurumsal yıllıkta verilenlere göre, herbarium envanterinde o dönem itibarıyla yaklaşık on bin farklı bitki türü yer almaktaydı (**Şekil 9, 10, 11**).

Arşivde, Dr. George Edward Post'un bizzat topladığı bitki örneklerinin haricinde iki spesifik özel koleksiyon daha muhafaza edilmektedir:

- 1- Mrs. D. Stuart Dodge Koleksiyonu: Hindistan, Çin, Japonya, Sandwich Islands (Sandwich Adaları), Güney Afrika ve Yeni Zelanda florasına ait çeşitli eğreli otu örneklerinden meydana gelmektedir.
- 2- Alcott Koleksiyonu: Massachusetts eyaletinin Boxford bölgesinden Rahip Wm. P. Alcott'a ait olan bu kişisel arşiv, Amerika Birleşik Devletleri coğrafyasından toplanmış yaklaşık iki bin farklı bitki türünü ihtiva etmektedir (Syrian Protestant College, 1896/2026).



Şekil 9. Post Herbaryumu'ndan Bir Görünüm (1896) Not. Görsel, Syrian Protestant College (1896/2026) arşivinden alınmıştır.



Şekil 10. Post Herbaryumu'ndan Bir Görünüm (1896) Not. Görsel, Syrian Protestant College (1896/2026) arşivinden alınmıştır.



Şekil 11. Post Herbaryumu'ndan Bir Görünüm (1896) Not. Görsel, Syrian Protestant College (1896/2026) arşivinden alınmıştır.

George Edward Post'un araştırmaları, Osmanlı dönemi florasının kayıt altına alınmasında mihenk taşlarından biridir. Post Herbaryumu'nda (BEI) yer alan ve bilhassa Gaziantep, Antakya, Maraş ve Van'dan toplanan toplam 1.005 taksonluk bitki envanteri (Shepard, t.y.) (**Tablo 2**), bölgenin geniş ekolojik yelpazesini gözler önüne serer. Tablodaki verilere göre örneklerde özellikle Fabaceae (111), Asteraceae (110), Brassicaceae (79) ve Lamiaceae (72) familyalarının sayısal yoğunluğu dikkat çekmekte olup; bu durum yöreye özgü step, dağ ve Akdeniz bitki örtüsünün doğrudan bir yansımasıdır. Post'un bu çalışmaları, bölgenin tarihi botanik araştırmalarına nicel ve ekolojik açıdan önemli bir referans oluşturmaktadır.

Tablo 2. Post Herbaryumu'ndaki (BEI) Gaziantep, Antakya, Maraş ve Van Yöresi Bitkilerinin Sayısal Dağılımı

Familiya	Tür	Alttür	Varyete	Toplam
Acanthaceae	1	-	-	1
Amaranthaceae	4	-	1	5
Amaryllidaceae	5	-	-	5
Anacardiaceae	1	-	2	3
Apiaceae	44	3	1	48
Apocynaceae	6	-	-	6
Araceae	5	-	-	5
Aristolachaceae	5	-	-	5
Aspleniaceae	5	-	-	5
Asteraceae	102	-	8	110

Berberidaceae	3	-	-	3
Boraginaceae	46		2	48
Brassicaceae	65	10	4	79
Buxaceae	1	-	-	1
Campanulaceae	3	-	-	3
Capparidaceae	2	-	2	4
Caprifoliaceae	2	-	-	2
Caryophyllaceae	33	1	3	37
Cistaceae	2	2	1	5
Convolvulaceae	11		2	13
Crassulaceae	1	-	-	1
Cucurbitaceae	1	-	-	1
Cupressaceae	2	-	-	2
Cyperaceae	5	-	-	5
Dioscoreaceae	1	-	-	1
Dipsaceae	7	-	5	12
Dryopteridaceae	-	1	1	2
Elaegnaceae	2	-	-	2
Equisetaceae	1	-	-	1
Euphorbiaceae	12	2	-	14
Fabaceae	95	1	15	111
Fagaceae	3	1	-	4
Geraniaceae	7	-	-	7
Globulariaceae	1	-	-	1
Hypericaceae	15	-	1	16
Iridaceae	6	-	1	7
Lamiaceae	64	2	6	72
Lauraceae	1	-	-	1
Liliaceae	32		4	36
Linaceae	3	-	1	4
Lythraceae	2	-	-	2
Malvaceae	3	-	-	3
Meliaceae	1	-	-	1

Oleaceae	1	-	-	1
Onagraceae	1	-	1	2
Orchidaceae	7	-	-	7
Orobanchaceae	4	-	-	4
Papaveraceae	17	1	8	25
Phytolacaceae	2	-	-	2
Plantaginaceae	18	-	-	18
Poaceae	26	-	5	31
Polygalaceae	2	-	-	2
Polygonaceae	1	-	-	1
Potamogetonaceae	1	-	-	1
Primulaceae	4	-	-	4
Pteridaceae	-	-	1	1
Punicaceae	1	-	-	1
Ranunculaceae	39	-	10	49
Resedaceae	6	-	-	6
Rhamnaceae	2	-	2	4
Rosaceae	20	-	2	22
Rubiaceae	11	-	11	22
Rutaceae	3	-	-	3
Salicaceae	1	-	-	1
Scrophulariaceae	32	-	-	32
Solanaceae	5	-	1	6
Tamaricaceae	-	2	-	2
Thymelaeaceae	1	-	-	1
Ulmaceae	1	-	-	1
Urticaceae	2	-	-	2
Valerianaceae	8	-	-	8
Verbenaceae	5	-	-	5
Violaceae	5	-	-	5
Vitaceae	2	-	-	2
Zygophyllaceae	2	-	-	2
Toplam	878	26	101	1.005

Koleksiyonda yer alan 1.005 taksonun coğrafi dağılımı incelendiğinde, toplanan örneklerin oransal olarak homojen bir dağılım göstermediği; ağırlık merkezinin açık ara Gaziantep (%77,81) olduğu görülmektedir (Tablo 3). Gaziantep'i sırasıyla Antakya (%11,54) ve Maraş (%9,95) izlerken, Van bölgesinden alınan kayıtlar (%0,70) oldukça sınırlı kalmıştır. Bu rakamsal dağılım, Dr. Post'un saha çalışmalarında Gaziantep ve çevresini ana üs olarak konumlandığına, Antakya ve Maraş hattında da yoğun mesai harcadığına işaret etmektedir. Van yöresinden gelen düşük sayıdaki örnek ise bölgeye yapılan kısa süreli bir ekspedisyondan veya dışarıdan sağlanan kısıtlı bir materyal akışının göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Tablo 3. Post'un Gaziantep, Antakya, Maraş ve Van'dan Topladığı Bitkilerin Coğrafik Dağılımı

Yer İsmi	Adet	%
Gaziantep	782	77,81
Antakya	116	11,54
Maraş	100	9,95
Van	7	0.70
Toplam	1.005	100

Gaziantep, Antakya, Maraş ve Van sahalarından toplanan ve günümüzde Post Herbaryumu (BEI) bünyesinde koruma altında tutulan tip (type) örnekleri şu şekildedir:

Ranunculaceae: *Adonis aestivalis* L. var. *longiras* Post (Gaziantep 16.05.1882)

Fabaceae: *Trigonella noeana* Boiss. var. *minor* Post (Gaziantep Mayıs 1886)

Apiaceae: *Turgenia latifolia* L. var. *unifera* Post (Gaziantep 15.06.1882)

Asteraceae: *Centaurea doddsii* Post (Antakya 12.06.1884)

Sonuç ve Değerlendirme

Bu araştırmada incelenen Dr. George Edward Post'un çalışmaları, Doğu Akdeniz ve Anadolu florasının tarihi arka planını aydınlatan önemli bir referans niteliği olarak değerlendirilmiştir. Tıp, botanik ve bilim tarihini harmanlayan Post'un çok yönlü vizyonu, Türkiye'nin ilk kadın bitki toplayıcısı Fanny D. Shepard'ın gayretleriyle birleşerek dikkat çekici akademik mirasa dönüşmüştür. İşgal yıllarının zorlu koşullarında Shepard'ın kendi şahsi koleksiyonunu koruma amacıyla Post'a devretmesi ve o dönemin öğrencilerinden günümüze ulaşan tek orijinal arazi kayıt defterinin bulunması, bölgenin bilimsel tarihine dair benzersiz veriler sunmaktadır.

Elde edilen nicel veriler değerlendirildiğinde; Post Herbaryumu'nda (BEI) muhafaza edilen ve araştırma sahalarımızı kapsayan koleksiyonun 74 familyaya mensup 878 tür, 26 alttür ve 101

varyete olmak üzere toplam 1.005 taksondan oluştuğu tespit edilmiştir. Örneklerin lokasyon bazlı dağılımı analiz edildiğinde, koleksiyonun ağırlık merkezinin açık ara Gaziantep (782 örnek) yöresinde olduğu görülmüş; bunu sırasıyla Antakya (116), Maraş (100) ve Van (7) sahaları izlemiştir.

Sonuç olarak; Post Herbaryumu'nda korunan bu külliyyat ve barındırdığı tip (type) örnekleri, yalnızca tarihi birer arşiv belgesi olmanın çok ötesindedir. Bu koleksiyon, Anadolu ekosistemlerinin geçmişteki durumunu, bitki coğrafyasını ve biyoçeşitliliğini modern bilimsel yöntemlerle kıyaslayabilmemiz adına günümüzde dahi geçerliliğini koruyan, en güçlü tarihsel referans noktasıdır.

Kaynakça

- Alçıtepe, E. & Alçıtepe, G. (2019). *Anadolu'nun kaybolan renklerinden bir doğa bilimci: J. J. Manissadjian*. Paros Yayıncılık.
- American Board of Commissioners for Foreign Missions. (t.y.). *Personal card: George Edward Post*. American Research Institute in Turkey Digital Library. <http://dlir.org/archive/orc-exhibit/items/show/collection/12/id/17373>
- Bakkalan, N. H. (t.y.). *Nishan Hovsep Bakkalan şahsi esnaf ve ticaret defteri* (M. Sardis, Ed.). Paros Yayınevi.
- Bulletin of Central Turkey College at Aintab*. (1910). Official announcements and academic curricula. Aintab.
- Central Turkey College. (1901). *Annual financial report and statement of trustees to the Aintab Vilayet of Aleppo*. Mission Press.
- General Catalogue of Central Turkey College*. (1906). Register of graduates and students in Turkey, Asia. Beirut.
- Kelly, H. A. (1914). George Edward Post. *Some American medical botanists içinde* (s. 192–202). Troy Press.
- Musselman, L. J. (2007). *Plants in the Bible, plants in the Qur'an*. Timber Press.
- Musselman, L. J. (2012). *A dictionary of Bible plants*. Cambridge University Press.
- Obituary notes: Dr. George E. Post of Syria. (1909). *The Missionary Review of the World*, 32(11), 876.
- Post, G. E. (2022). *The hidden stories of the Archaeological Museum*. American University of Beirut Archaeological Museum. https://aub.edu.lb/museum_archeo/Documents/Rev_George_Post.pdf
- Rashid Rida, M. & Sharafu'd-Din, R. A. S. (Ed.). (1960). *The revelation to Muhammed*. Mission Press.

- Sa'di, L. M. & Sarton, G. (1938). The life and works of George Edward Post (1838–1909). *Isis*, 28(2), 385–417.
- Shepard, B. (t.y.). *Fred ve Fanny Andrews Shepard aile albümü arşiv fotoğrafları* [Kişisel Fotoğraf Arşivi]. Alçitepe Kişisel Arşivi.
- Shepard, F. D. (t.y.). *Post Herbaryumu (BEI) bünyesinde korunan Fanny D. Shepard floristik koleksiyon envanter listesi* (N. S. Saoud, Ed.). American University of Beirut Natural History Museum George Post Herbarium.
- Suriye Protestan Koleji. (1914). *Nishan Hovsep Bakkalian'a ait tıp/eczacılık diploması* [Diploma]. Alçitepe Kişisel Arşivi.
- Syrian Protestant College. (1896/2026). *Syrian Protestant College, Beirut, Syria, 1896* (s. 36–38). Forgotten Books.
- Ünsal, A. T. (2015). Fanny Andrews Shepard. *Ayfer Tuzcu Ünsal Yerel Tarih ve Kültür Çalışmaları*. <http://www.ayfertuzcuunsal.com/2015/02/fanny-andrews-shepard.html>

BÖLÜM 5

İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ VE SEÇİLMİŞ PESTİSİT GRUPLARININ ARILAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Buket ARICI¹

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

GİRİŞ

İklim değışikliği, bitkiler ve tozlayıcı organizmalar da dâhil olmak üzere çok sayıda ekosistemin ve canlının dağılımı ile popölasyon dinamiklerini etkileyen küresel ve çok yönlü bir olgudur. Özellikle ortalama hava sıcaklıklarındaki sürekli artış ve artan kuraklık olayları, böcek tozlayıcılara bağımlı doğal ve tarımsal ekosistemlerin sürdürülebilirliği açısından önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Tozlayıcı organizmalar arasında arılar, birçok ekosistemde temel hayvansal tozlayıcılar olarak öne çıkmakta; bal arıları (*Apis mellifera* L.) ise bitki biyoçeşitliliğinin korunması ve ekosistem hizmetlerinin devamlılığının sağlanmasında kritik rol üstlenmektedir (Vercelli ve ark., 2021).

Arıların yaşam döngüsü, popölasyon dinamikleri ve koloni performansı; çiçek çeşitliliği, arazi kullanım şekilleri ve habitat yapısı gibi çevresel faktörlerin yanı sıra iklimsel koşullardan da büyük ölçüde etkilenmektedir. Bu kapsamda, bal arılarının değışen iklim koşullarına karşı yüksek düzeyde duyarlılık gösterdiği ve iklim değışikliğinin koloni sağlığı ile tozlaşma hizmetleri üzerinde belirgin etkiler oluşturduğu ve bunun sonucunda arı popölasyonlarında ve biyolojik çeşitlilikte belirgin azalmaların meydana geldiği bildirilmektedir (Vercelli ve ark., 2021; Czekońska ve ark., 2023).

Bal arıları, insanlara yüksek besin değeriine sahip çeşitli ürünler sunmalarının yanı sıra, sağladıkları ekosistem hizmetleri bakımından da büyük önem taşımaktadırlar. Özellikle tarımsal ekosistemlerde yürüttükleri tozlaşma faaliyetleri sayesinde bitkisel üretimin sürdürülebilirliği ve biyolojik çeşitliliğinin korunmasında kritik bir rol üstlenmektedirler. Ayrıca, çevresel biyogösterge olarak işlev görmeleri nedeniyle ekosistem sağlığının değerlendirilmesinde de önemli bir yere sahiptirler. Nitekim arılar, çevrede bulunan pestisit kalıntılarının varlığını ortaya koyabilmeleri bakımından etkili biyolojik izleme araçları olarak kabul edilmektedirler (Abati ve ark., 2021).

Tüketici bilincinin artması ve bu alandaki teknolojik gelişmelerin hız kazanmasıyla birlikte, gıda kontrol otoriteleri arıcılık ürünlerinde tespit edilen zararlı kalıntı sorunlarına daha fazla odaklanmaya başlamıştır. Tarımsal üretimde kimyasal maddelerin kullanımı, üretim verimliliği açısından önemli bir gereklilik olarak kabul edilmektedir. Pestisitler olarak adlandırılan bu kimyasal grup; insektisitler, fungisitler, herbisitler, rodentisitler, mollusisitler ve nematisitleri kapsamaktadır. Yapılan çalışmalar, yabancı otlar ve zararlı organizmaların kontrolü amacıyla uygulanan pestisitlerin toplam miktarının %1'inden daha azının hedef organizmalara ulaşabildiğini göstermektedir. Kullanılan pestisit türüne bağılı olmakla birlikte, uygulanan kimyasalların büyük bir kısmının hedef organizma üzerinde etkili olmaktan ziyade çevresel kirletici unsur olarak davrandığını bildirilmektedir (Margaoan ve ark., 2025).

Tarımın yoğunlaşması ve pestisitlere olan bağımlılığın artması, tozlayıcıların da sürekli olarak tarım kimyasalları karışımlarına maruz kalması anlamına gelmektedir. Küresel iklimde öngörülen

değişikliklerin, bu tür sorunları gelecekte daha da kötüleştirmesi muhtemeldir. Bu bağlamda, bu bölümde iklim değişikliği ile seçilmiş pestisit gruplarının bal arıları üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

İklim Değişikliğinin Arılar Üzerindeki Etkileri

Arılar, ekosistemdeki en önemli böcek tozlayıcı gruplarından biri olarak kabul edilmekte olup, günümüzde iklim değişikliğinin etkileri nedeniyle ciddi tehditlerle karşı karşıya bulunmaktadır. Tozlaşma faaliyetleri sayesinde habitatlardaki biyolojik çeşitliliğin korunmasına önemli katkılar sağlayan arılar, aynı zamanda tarımsal üretimde verim ve kaliteyi artırarak gıda güvenliği ve ekonomik sürdürülebilirlik açısından kritik bir rol üstlenmektedirler (Kędzior ve ark., 2025).

Bal arıları (*Apis mellifera*), tozlaşma hizmetlerinin yanı sıra bal, polen, arı ekmeği, arı sütü, arı zehiri, propolis ve balmumu gibi ekonomik değeri yüksek çeşitli arı ürünlerinin üretimini de sağlamaktadır. Arı popülasyonlarının büyüklüğü ve sürekliliği, tür farklılıklarından bağımsız olarak, büyük ölçüde çiçekli bitkilerden sağlanan besin kaynaklarının miktarı ve sürekliliğine bağlıdır (Klein ve ark., 2017).

İklim değişikliği, arılar için önemli nektar ve polen kaynakları arasında yer alan *Robinia pseudoacacia*, *Prunus avium*, *Tilia* türleri ve *Vaccinium* türleri gibi bitkilerin yayılış alanlarını ve popülasyon yoğunluklarını önemli ölçüde etkilemektedir. Özellikle yaz aylarında artan su kıtlığı, bu bitki türlerinin dağılımını sınırlandırarak tozlayıcılar için besin kaynaklarının erişilebilirliğini azaltmaktadır. Arıların yaşamlarını sürdürebilmeleri için yalnızca besin kaynaklarının miktarı ve kalitesi değil, aynı zamanda koloniye besin tedarikinin kesintisiz olarak sağlanabilmesi de büyük önem taşımaktadır (Kędzior ve ark., 2025).

Larva ve ergin bireylerin yeterli ve dengeli beslenmesi; normal büyüme, gelişme, fizyolojik işlevlerin devamlılığı ve hastalıklara karşı direnç açısından temel bir gerekliliktir (Parreño ve ark., 2022). Ancak iklim değişikliği ve çevresel koşullardaki dönüşümler nedeniyle arıların besin kaynaklarına erişimi giderek zorlaşmakta ve bu durum yıllar içerisinde daha belirgin hale gelmektedir (Goulson ve Nicholls, 2022; Puchałka ve ark., 2023). Artan sıcaklıklar ve uzun süreli kuraklık olayları, nektar ve polen kaynaklarının mevcudiyetini azaltırken, arıların besin toplama verimliliğini ve günlük aktivite sürelerini de olumsuz yönde etkilemektedir. Bu durum, besin kaynaklarının miktarı, kalitesi ve çeşitliliğinde meydana gelen azalmalarla birlikte arıların büyüme ve gelişme süreçlerinin bozulmasına, koloni performansının zayıflamasına ve popülasyon yoğunluğunun düşmesine neden olmaktadır (Kędzior ve ark., 2025). Ayrıca, küresel ısınmanın bitki ve hayvan türlerinin fenolojik özelliklerini değiştirmesi, tozlayıcılar ile çiçeklenme dönemleri arasındaki eşzamanlılığın bozulmasına ve ekolojik uyumsuzluk riskinin artmasına yol açmaktadır (Villagomez ve ark., 2021).

Hegland ve ark. (2009) ve Reddy ve ark. (2012), yükselen sıcaklıkların bitki-tozlayıcı etkileşimlerini nasıl etkilediğini inceleyerek, tozlaşma hizmetlerinin çiçek-tozlayıcı ilişkilerindeki bozulmalar, habitat değişiklikleri ve besin kıtlığı nedeniyle tehdit altında olduğunu vurgulamışlardır (Hegland ve ark., 2009; Reddy ve ark., 2012).

İklim değişikliği, bal arılarıyla ilişkili zararlı ve hastalık etmenlerinin yayılımını, yaşam döngülerini ve zarar verme potansiyellerini artıran önemli çevresel faktörlerden biri olarak değerlendirilmektedir. Artan sıcaklıklar ve değişen iklim koşullarının, birçok zararlı ve patojenin hayatta kalma, çoğalma ve yayılma kapasitesini artırdığı çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Bal arılarında görülen en önemli zararlılardan biri olan *Varroa destructor*, dünya genelinde arıcılık faaliyetlerini tehdit eden başlıca biyotik stres faktörleri arasında yer almaktadır. Bu ektoparazit, kolonilerin zayıflamasına, yaşam sürelerinin kısalmasına ve yüksek koloni kayıplarına neden olarak arıcılık sektöründe önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Landaverde ve ark., 2023). İklim değişikliğinin etkilerinin belirgin şekilde hissedildiği bölgelerde yapılan gözlemler, yükselen sıcaklık ve nem koşullarının *V. destructor* popülasyonlarının gelişimini desteklediğini göstermektedir. Nitekim El Salvador'daki arıcılar, iklim değişikliğine bağlı olarak *V. destructor* enfestasyonlarında artış gözlemlendiğini bildirmiş olup, bu durum sıcaklık ve nem artışının söz konusu zararlının aktivitesini artırdığına ilişkin ulusal raporlarla da desteklenmektedir (Garcia ve Rodriguez, 2011).

İklim değişikliğine bağlı olarak artan kuraklık koşullarının önemli sonuçlarından biri de orman yangınlarının sıklığında ve şiddetinde meydana gelen artışlardır. Bu durum, özellikle orman ekosistemlerinde yuvalanan tozlayıcıların yaşam döngülerini, üreme başarılarını ve hayatta kalma oranlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Ulyshen ve ark., 2024). Orman habitatları, arılar için geniş yapraklı ağaçlardan sağlanan nektar, polen ve bal özü gibi zengin besin kaynaklarının yanı sıra çok sayıda otsu orman tabanı bitkisini de barındırarak önemli beslenme alanları oluşturmaktadır (Käpylä ve Niemelä, 1979; Donkersley, 2019). Ancak kuraklık ve buna bağlı olarak artan yangınlar, bu kaynakların miktarında ve sürekliliğinde azalmaya neden olarak tozlayıcı popülasyonlarının sürdürülebilirliğini tehdit etmektedir.

İklim değişikliğinin olumsuz etkilerini azaltmak ve kuraklığın tozlayıcılar üzerindeki baskısını hafifletmek amacıyla çeşitli koruma ve yönetim stratejileri geliştirilmektedir. Bu stratejilerin etkin bir şekilde uygulanabilmesi için mevcut besin kaynaklarının niceliksel ve zamansal açıdan değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu kapsamda, nektar ve polen üretiminin fenolojisinin, farklı arı türlerinin besin gereksinimlerinin zamansal dağılımı ile karşılaştırılması, kaynak arzı ve talebi arasındaki uyumsuzlukların belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Böylece, besin kaynaklarının arıların ihtiyaçlarını karşılamada yetersiz kaldığı dönemler ortaya konularak, tozlayıcıların

korunmasına yönelik daha etkili uygulamaların geliştirilmesi mümkün olabilmektedir (Kędzior ve ark., 2025).

Bazı Pestisit Gruplarının Arılar zerindeki Etkileri

Gelişmekte olan ülkelerde artan gıda talebinin karşılanması ve tarımsal üretim maksimum düzeye çıkarılması amacıyla pestisit kullanımında önemli artışlar meydana gelmiştir (Atreya, 2007). Pestisitler, üreticiler tarafından yabancı otların, böcek zararlılarının, mantar, kf ve pas hastalıklarının kontrolü ile kemirgen mücadelesi ve veterinerlik uygulamaları gibi çeşitli amaçlarla yaygın olarak kullanılmaktadır (Kalayou ve Amare, 2015). Tarımsal retim sistemlerinde pestisitler, ürün kayıplarının azaltılması ve verimliliğin artırılması açısından önemli bir araç olarak kabul edilmektedir. Nitekim pestisit uygulamalarının olmadığı koşullarda, böcek zararları, yabancı ot rekabeti ve bitki hastalıkları nedeniyle ürün veriminde ciddi düşüşlerin meydana gelebileceği bildirilmektedir (Ortelli ve ark., 2006). Bu nedenle pestisitler, modern tarımın vazgeçilmez girdileri arasında yer almakla birlikte, çevresel sürdürülebilirlik ve hedef dışı organizmalar üzerindeki etkileri açısından da dikkatle değerlendirilmesi gereken kimyasallar olarak öne çıkmaktadırlar.

Tarımda modern üretim sistemlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte pestisit kullanımı önemli ölçüde artmış ve bu durum bal arıları ile arıcılık faaliyetleri üzerinde çeşitli olumsuz etkilerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Tarımsal zararlılar, yabancı otlar, vektör organizmalar ve diğer hedef organizmaların kontrolü amacıyla kullanılan pestisitler, bal arısı kolonilerindeki hassas ekolojik dengenin bozulmasına yol açabilmektedir. Pestisit maruziyeti; arı ölümlerinin artması, besin kaynaklarının azalması, koloni üretkenliğinin düşmesi, polen ve diğer arı ürünlerinin kontaminasyonu ile bilişsel, davranışsal ve fizyolojik işlevlerde bozulmalar gibi çok yönlü olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir (Fikadu, 2020).

Arılar açısından önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilen pestisit kirliliği, özellikle yoğun tarımsal faaliyetlerin yürütüldüğü alanlarda yaygın olarak görülmektedir. Nitekim birçok çalışma, tarımsal ekosistemlerde bulunan nektar ve polenin çeşitli pestisit kalıntıları ile kontamine olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca arılar, besin toplama faaliyetleri sırasında bu pestisit kalıntılarını kovana taşıyabilmekte ve böylece koloniler, aynı anda birden fazla pestisite maruz kalabilmektedir. Bu durum, pestisitlerin bireysel etkilerinin yanı sıra sinerjistik ve kümülatif etkilerinin de ortaya çıkmasına neden olarak arı sağlığı açısından ciddi tehditler oluşurmaktadır (Xiao ve ark., 2022).

İnsektisit kullanımı ve bu kimyasalların çevrede oluşturduğu kirlilik, arı popülasyonlarını etkileyen başlıca faktörler olarak kabul edilir. Arılar, besin toplama faaliyetleri sırasında insektisit kalıntıları ile kontamine olmuş çiçekler, nektar ve polenlerle temas ederek bu kimyasallara doğrudan maruz kalabilmektedir. Bal arıları (*Apis mellifera*), diğer birçok böcek türüne kıyasla daha sınırlı

detoksifikasyon enzim sistemlerine sahip olmaları nedeniyle pestisitlere karşı yüksek duyarlılık göstermektedir. İnsektisitler her zaman doğrudan ölümlere neden olmasa da, arıların yön bulma, öğrenme, hafıza ve uçuş performansı gibi yaşamsal davranışlarını olumsuz etkileyebilmektedir. Bu durum, işçi arıların kovanlarına geri dönüş oranlarını azaltmakta, koloni içerisinde besin akışını sekteye uğratmakta ve pestisit kalıntılarının kovana taşınması yoluyla tüm koloninin etkilenmesine neden olabilmektedir. Sonuç olarak, koloni gücünde azalma, üretkenlik kayıpları ve hatta koloni çöküşleri meydana gelebilmektedir (Abati ve ark., 2021)

2000'li yılların başlarından itibaren arı popülasyonlarında gözlenen azalmalar ve koloni kayıpları, tozlayıcıların karşı karşıya olduğu tehditlerin daha kapsamlı biçimde araştırılmasına yol açmıştır. Bu kapsamda yürütülen çalışmaların önemli bir bölümü, pestisit maruziyeti ve koloni çökme bozukluğu arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Özellikle neonikotinoid grubu insektisitlerin bal arıları üzerindeki etkileri, bilimsel araştırmalarda en fazla incelenen konular arasında yer almıştır. Elde edilen bulgular, bu sistemik ve kalıcı pestisitlerin tozlayıcılar üzerinde ölümcül ve ölümcül olmayan çok sayıda olumsuz etkiye neden olabileceğini ortaya koymuş; bunun sonucunda bazı neonikotinoidlerin kullanımına yönelik çeşitli yasal kısıtlamalar ve yasaklamalar uygulanmıştır (Iwasaki ve Hogendoorn, 2021).

Neonikotinoidler, günümüzde yaygın olarak kullanılan insektisit grupları arasında yer almakta olup, arı popülasyonlarında gözlenen azalmalarla en sık ilişkilendirilen pestisit sınıflarından biri olarak kabul edilmektedir. Bu bileşikler, böceklerin merkezi sinir sistemini hedef alan nörotoksik etkiye sahip olup, postsinaptik nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanarak sinir iletiminde bozulmalara neden olmaktadır. Sonuç olarak sinir sisteminde aşırı uyarılma meydana gelmekte, bunu felç ve ölüm izlemektedir (Goulson ve ark., 2015).

Neonikotinoidler çoğunlukla tohum kaplama uygulamaları şeklinde kullanılmakta ve sistemik özellikleri sayesinde bitkinin tüm dokularına taşınabilmektedir. Bu nedenle, özellikle kanola gibi çiçekli tarım bitkilerinin polen ve nektarında kalıntılara rastlanabilmektedir. Ayrıca suda yüksek çözünürlükleri ve toprakta uzun süre kalıcılık gösterebilmeleri nedeniyle, tarım alanlarının çevresinde bulunan yabani bitkilerin polen ve nektarlarında da biyolojik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda tespit edilmişlerdir (Krupke ve ark., 2012). Bu durum, arıların nektar ve polen toplama faaliyetleri sırasında neonikotinoidlere maruz kalmaları için önemli bir maruziyet yolu oluşturmaktadır. Özellikle oral yolla alınan neonikotinoidlerin arılar için yüksek toksisiteye sahip olduğu bildirilmektedir.

Neonikotinoidlerin ölümcül etkilerinin yanı sıra, ölümcül olmayan (subletal) etkilerinin de arı sağlığı üzerinde önemli sonuçlar doğurduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, bu pestisit grubuna maruz

kalan bal arıları ve bombus arılarında öğrenme kapasitesi, hafıza, yön bulma, besin arama ve yuvaya geri dönüş davranışlarında bozulmalar meydana geldiğini ortaya koymuştur (Yang ve ark., 2008; Han ve ark., 2010). Söz konusu davranışsal ve fizyolojik değişiklikler, bireysel arıların performansını azaltmakla kalmayıp koloni düzeyinde besin temini, koloni gelişimi ve uzun dönemli koloni sürdürülebilirliği üzerinde de olumsuz etkiler oluşturabilmektedir.

Herbisitler, tarımsal üretim sistemlerinde yabancı otların kontrol altına alınmasında yaygın olarak kullanılan ve ürün verimliliğinin artırılmasına önemli katkılar sağlayan pestisit gruplarından biridir. Bu kimyasallar, yabancı ot baskısını azaltarak üreticilere daha homojen ve yüksek verimli üretim alanları oluşturma olanağı tanımaktadır. Ancak herbisit kullanımı, tarım ekosistemlerinde bulunan çiçekli bitkilerin çeşitliliğini ve bolluğunu azaltarak tozlayıcılar için gerekli olan nektar ve polen kaynaklarının önemli ölçüde azalmasına neden olabilmektedir. Sonuç olarak, besin kaynaklarının kısıtlanması arıların beslenme olanaklarını olumsuz etkilerken, tarımsal alanların tozlayıcılar açısından daha az uygun habitatlar haline gelmesine de yol açmaktadır (Goulson ve ark., 2015).

Fungisitler, uzun yıllar boyunca arılar açısından düşük riskli pestisitler olarak değerlendirilmiş olsa da, son yıllarda yapılan çalışmalar bu bileşiklerin arı sağlığı üzerinde çeşitli olumsuz etkiler oluşturabileceğini ortaya koymuştur. Fungisitlerin doğrudan ölümcül etkileri genellikle insektisitlere kıyasla daha sınırlı olmakla birlikte, koloni düzeyinde önemli fizyolojik ve davranışsal değişikliklere yol açabildikleri bildirilmektedir. Özellikle yavru gelişiminin ve yaşam oranlarının azalması, koloni yenilenmesinde önemli rol oynayan kraliçe değişim süreçlerinin aksaması, işçi arıların metabolik aktivitelerinin zayıflaması ve viral enfeksiyonların görülme sıklığının artması gibi etkiler, fungusitlerin koloni sağlığı üzerindeki başlıca olumsuz sonuçları arasında yer almaktadır (Iwasaki ve Hogendoorn, 2021).

Fungisitlerin arılar üzerindeki etkileri yalnızca doğrudan toksisite ile sınırlı değildir. Bu kimyasalların insektisitler veya formülasyonlarda bulunan yardımcı maddeler gibi diğer tarım kimyasallarıyla birlikte kullanılması durumunda, sinerjistik veya etkileşimsel etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu tür etkileşimler, tek başına düşük toksisiteye sahip olduğu düşünölen fungusitlerin arılar üzerindeki olumsuz etkilerini artırarak toksisite düzeyinin yükselmesine neden olabilmektedir (Iwasaki ve Hogendoorn, 2021). Bu nedenle fungusitlerin, özellikle çoklu pestisit maruziyetinin yaygın olduğu modern tarım sistemlerinde, arı sağlığı açısından göz ardı edilmemesi gereken bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir.

Tarımsal üretimde mantar kaynaklı hastalıkların kontrol altına alınması amacıyla fungusit kullanımında son yıllarda önemli artışlar meydana gelmiştir. Fungisitlerin hem tohum ilaçlamasında hem de vejetasyon dönemi boyunca yaprak uygulamaları şeklinde yaygın olarak kullanılması,

tozlayıcıların bu kimyasallara maruz kalma olasılığını artırmaktadır. Fungisitler genel olarak bal arıları için düşük toksisiteye sahip pestisitler olarak değerlendirilse de, son yıllarda elde edilen bulgular bu kimyasalların arı sağlığı üzerinde dolaylı ve subletal etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Nitekim yüksek düzeyde fungusit kalıntısı içeren polenlerle beslenen arılarda, parazitik mantar enfeksiyonlarına karşı duyarlılığın arttığı ve hastalık görülme riskinin yükseldiği bildirilmiştir (Hladik ve ark., 2016). Bu durum, fungusitlerin doğrudan öldürücü etkilerinin sınırlı olmasına rağmen, arıların bağışıklık sistemi ve hastalıklara karşı direnç mekanizmaları üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla fungusitlerin arı sağlığı üzerindeki etkilerinin yalnızca akut toksisite açısından değil, aynı zamanda bağışıklık sistemi, hastalık etmenleriyle etkileşimleri ve koloni sağlığı üzerindeki uzun vadeli sonuçları bakımından da değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç

İklim değişikliği ve pestisit kullanımı, bal arılarının sağlığı, koloni sürdürülebilirliği ve arıcılık faaliyetlerinin ekonomik devamlılığı üzerinde önemli baskılar oluşturmaktadır. Artan sıcaklıklar, kuraklık ve değişen iklim koşulları; nektar ve polen kaynaklarının miktarını ve sürekliliğini etkileyerek arıların beslenmesini, koloni gelişimini ve tozlaşma hizmetlerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bunun yanı sıra, pestisitlerin bilinçsiz ve yoğun kullanımı, arıların davranışları, fizyolojileri ve koloni sağlığı üzerinde doğrudan veya dolaylı riskler oluşturmaktadır. Bu durum yalnızca arıcılık faaliyetlerinin verimliliğini azaltmakla kalmamakta, aynı zamanda tarımsal üretimin devamlılığı ve biyolojik çeşitliliğin korunması açısından da önemli sonuçlar doğurmaktadır.

Bu sorunların etkin şekilde yönetilebilmesi için iklim değişikliğinin bal arıları üzerindeki etkilerinin uzun dönemli ve geniş ölçekli izleme çalışmalarıyla ortaya konulması büyük önem taşımaktadır. Bölgesel, ulusal ve uluslararası düzeyde oluşturulacak kovan izleme ağları, iklimsel değişimlerin koloni dinamikleri üzerindeki etkilerinin gerçek zamanlı olarak değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır. Ayrıca, iklim değişikliğinin arı hastalıkları, zararlılar, bağışıklık sistemi ve koloni yaşam döngüsü üzerindeki etkilerini açıklayan daha kapsamlı bilimsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Diğer taraftan, pestisit kaynaklı risklerin azaltılması amacıyla entegre zararlı yönetimi uygulamalarının yaygınlaştırılması, kimyasal olmayan mücadele yöntemlerinin geliştirilmesi ve üreticiler ile arıcılar arasında etkin iş birliğinin sağlanması gerekmektedir. Pestisitlerin temini, kullanımı ve denetlenmesine yönelik mevzuatın güçlendirilmesi, eğitim faaliyetlerinin artırılması ve arılar için güvenli üretim alanlarının oluşturulması da sürdürülebilir arıcılık açısından kritik öneme sahiptir. Tüm bu yaklaşımlar birlikte değerlendirildiğinde, bal arılarının korunması yalnızca arıcılık

sektörü için değil, biyolojik çeşitliliğin devamlılığı, tarımsal üretimin sürdürülebilirliği ve ekosistem sağlığının korunması açısından da stratejik bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKÇA

- Abati, R., Sampaio, A. R., Maciel, R. M. A., Colombo, F. C., Libardoni, G., Battisti, L., ... & Potrich, M. (2021). Bees and pesticides: the research impact and scientometrics relations. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(25), 32282-32298.
- Atreya, K. (2007). Pesticide use knowledge and practices: A gender differences in Nepal. *Environmental Research*, 104(2), 305-311.
- Czekońska, K., Łopuch, S., & Miścicki, S. (2023). The effect of meteorological and environmental variables on food collection by honey bees (*Apis mellifera*). *Ecological Indicators*, 156, 111140.
- Donkersley, P. (2019). Trees for bees. *Agriculture, ecosystems & environment*, 270, 79-83.
- Fikadu, Z. (2020). Pesticides use, practice and its effect on honeybee in Ethiopia: a review. *International Journal of Tropical Insect Science*, 40(3), 473-481.
- Garcia, M. L., & Rodriguez, B. I. (2011). Evaluation of the Use of Different Concentrations of Commercial Acaricide in the Control of Varroa (*Varroa destructor*). *Infested Apiary. Bachelor's Thesis, University of El Salvador, San Salvador, El Salvador*.
- Goulson, D., & Nicholls, E. (2022). Anthropogenic influences on bee foraging. *Science*, 375(6584), 970-972.
- Goulson, D., Nicholls, E., Botías, C., & Rotheray, E. L. (2015). Bee declines driven by combined stress from parasites, pesticides, and lack of flowers. *Science*, 347(6229), 1255957.
- Han, P., Niu, C. Y., Lei, C. L., Cui, J. J., & Desneux, N. (2010). Quantification of toxins in a Cry1Ac+CpTI cotton cultivar and its potential effects on the honey bee *Apis mellifera* L. *Ecotoxicology*, 19(8), 1452-1459.
- Hegland, S. J., Nielsen, A., Lázaro, A., Bjerknes, A. L., & Totland, Ø. (2009). How does climate warming affect plant-pollinator interactions?. *Ecology letters*, 12(2), 184-195.
- Hladik, M. L., Vandever, M., & Smalling, K. L. (2016). Exposure of native bees foraging in an agricultural landscape to current-use pesticides. *Science of the Total Environment*, 542, 469-477.
- Iwasaki, J. M., & Hogendoorn, K. (2021). Non-insecticide pesticide impacts on bees: A review of methods and reported outcomes. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 314, 107423.
- Kalayou, H. G., & Amare, A. A. (2015). Assessment of pesticide use, practice and environmental effects on the small holder farmers in the North Shoa Zone of Amhara National Regional State of Ethiopia. *Res. J. Agric. Environ. Sci*, 2(2), 16-24.
- Käpylä, M., & Niemelä, P. (1979). Flowers visited by honey bee in southern Finland. *Agricultural and Food Science*, 51(1), 17-24.
- Kędzior, R., Ziernicka-Wojtaszek, A., Czekońska, K., & Łopuch, S. (2025). Impact of climate change and drought threat on the honey bees food collection. *Science of the Total Environment*, 1004, 180761.
- Klein, S., Cabirol, A., Devaud, J. M., Barron, A. B., & Lihoreau, M. (2017). Why bees are so vulnerable to environmental stressors. *Trends in ecology & evolution*, 32(4), 268-278.

- Krupke, C. H., Hunt, G. J., Eitzer, B. D., Andino, G., & Given, K. (2012). Multiple routes of pesticide exposure for honey bees living near agricultural fields. *PLoS one*, 7(1), e29268.
- Landaverde, R., Rodriguez, M. T., & Parrella, J. A. (2023). Honey production and climate change: Beekeepers' perceptions, farm adaptation strategies, and information needs. *Insects*, 14(6), 493.
- Margaoan, R., Papa, G., Nicolescu, A., Cornea-Cipcigan, M., Kösoğlu, M., Topal, E., & Negri, I. (2025). Environmental pollution effect on honey bees and their derived products: A comprehensive analysis. *Environmental Science and Pollution Research*, 32(16), 10370-10391.
- Ortelli, D., Edder, P., & Corvi, C. (2004). Multiresidue analysis of 74 pesticides in fruits and vegetables by liquid chromatography–electrospray–tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 520(1-2), 33-45.
- Parreño, M. A., Alaux, C., Brunet, J. L., Buydens, L., Filipiak, M., Henry, M., ... & Leonhardt, S. D. (2022). Critical links between biodiversity and health in wild bee conservation. *Trends in Ecology & Evolution*, 37(4), 309-321.
- Puchałka, R., Paż-Dyderska, S., Woziwoda, B., & Dyderski, M. K. (2023). Climate change will cause climatic niche contraction of *Vaccinium myrtillus* L. and *V. vitis-idaea* L. in Europe. *Science of the Total Environment*, 892, 164483.
- Reddy, P. R., Verghese, A., & Rajan, V. V. (2012). Potential impact of climate change on honeybees (*Apis* spp.) and their pollination services. *Pest Management in Horticultural Ecosystems*, 18(2), 121-127.
- Ulyshen, M. D., Horn, S., Fair, C., Forrester, E. J., Reynolds, S. K., Young, A., & Schmidt, C. (2024). Forest pollinator richness declines with distance into burned areas. *Forest Ecology and Management*, 565, 122049.
- Vercelli, M., Novelli, S., Ferrazzi, P., Lentini, G., & Ferracini, C. (2021). A qualitative analysis of beekeepers' perceptions and farm management adaptations to the impact of climate change on honey bees. *Insects*, 12(3), 228.
- Villagomez, G. N., Nürnberger, F., Requier, F., Schiele, S., & Steffan-Dewenter, I. (2021). Effects of temperature and photoperiod on the seasonal timing of Western honey bee colonies and an early spring flowering plant. *Ecology and Evolution*, 11(12), 7834-7849.
- Xiao, J., He, Q., Liu, Q., Wang, Z., Yin, F., Chai, Y., ... & Cao, H. (2022). Analysis of honey bee exposure to multiple pesticide residues in the hive environment. *Science of The Total Environment*, 805, 150292.
- Yang, E. C., Chuang, Y. C., Chen, Y. L., & Chang, L. H. (2008). Abnormal foraging behavior induced by sublethal dosage of imidacloprid in the honey bee (Hymenoptera: Apidae). *Journal of economic entomology*, 101(6), 1743-1748.