

SAĞLIK BİLİMLERİ

ALANINDA ARAŞTIRMALAR VE DEĞERLENDİRMELER

MART 2026

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Engin ŞAHNA

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU

İmtiyaz Sahibi / Yaşar Hız
Yayına Hazırlayan / Gece Kitaplığı

Birinci Basım / Mart 2026 - Ankara
ISBN / 978-625-7904-10-0

© 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

**SAĞLIK BİLİMLERİ
ALANINDA ARAŞTIRMALAR VE
DEĞERLENDİRMELER**

MART 2026

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Engin ŞAHNA

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU

gece
kitaplığı

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

İYONİZE RADYASYONUN GÖZ SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ VE RADYASYONA BAĞLI KATARAKT

Selin ÖZDEN 7

BÖLÜM 2

ESANSİYEL YAĞLARI KOZMETİKTE KULLANILAN BİTKİLER

Merve METLİ, Serap BİNNETOĞLU 21

BÖLÜM 3

TİP 2 DİYABETTE KARDİYOVASKÜLER RİSK AZALTIMI: KÜRESEL EPİDEMİYOLOJİDEN GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTİ VE SGLT2 İNHİBİTÖRÜ BAZLI TEDAVİ STRATEJİLERİNE

Gülebe KARADUMAN AYKIN 39

BÖLÜM 4

POSTNATAL DÜNYA'YA ATILAN İLK ADIM VE SONRASINDA YAŞANAN NÖROGELİŞİMSEL DEĞİŞİM

Mustafa TAŞTAN, Özge Kübra ESİN, Rukiye YALAP 61

BÖLÜM 5

ZAYIFLAMA AMACIYLA TÜKETİLEN BİTKİ ÇAYLARI VE ÖZELLİKLERİ

Şule ÇAKIR, Fulya TAŞÇI 83

BÖLÜM 6

SAĞLIK HİZMETLERİNDE YAPAY ZEKA KULLANIMI

İbrahim YILDIZ, Ali YILMAZ 115

BÖLÜM 7

MİTOKONDRIYAL EPIGENETİK MEKANİZMALAR VE İNSAN HASTALIKLARI

Nermin AKÇALI..... 137

BÖLÜM 8

DENEYSEL DİYABET MODELLERİ

Gülebe KARADUMAN AYKIN..... 157

BÖLÜM 9

İNFERTİLİTE VE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

Zişan TAŞDEMİR YAMAN..... 171

BÖLÜM 1

İYONİZE RADYASYONUN GÖZ SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ VE RADYASYONA BAĞLI KATARAKT

Selin ÖZDEN¹

1. GİRİŞ

Uluslararası Radyasyondan Korunma Komisyonu (ICRP), kemik iliği, üreme organları ve göz merceği gibi bazı insan vücudu dokularının radyasyon hasarına karşı özellikle duyarlı olduğunu 50 yılı aşkın bir süredir kabul etmektedir. Bu dokuların, özellikle düşük doğrusal enerji transferine (düşük-LET) sahip radyasyona karşı artmış duyarlılığı, çeşitli hücresel ve moleküler mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir. Örneğin, göz merceği, farklı biyolojik süreçler aracılığıyla düşük-LET radyasyona karşı belirgin bir hassasiyet gösterdiği ortaya koyulmuştur (ICRP, 2008). İyonize radyasyon, radyasyon ile çalışan sağlık çalışanları için önemli bir mesleki risk oluşturmaktadır. Uzun süreli maruziyet, kuru göz sendromunun gelişimine yol açabilmekte, kornea epiteline zarar vererek gözde irritasyona ve ileri durumlarda ülserasyona neden olabilmektedir. Radyasyona bağlı kataraktlar en sık lensin arka subkapsüler bölgesinde gelişmektedir ve uygulamalar sırasında asimetrik radyasyon maruziyeti nedeniyle sol gözde daha yaygın olarak görülebilmektedir (Ngetu ve ark, 2019). İnsan hücrelerine dayalı çalışmalar ile fare ve tavşan gibi hayvan modelleri kullanılan çalışmalar, radyasyona bağlı lens epitel hücresi (LEC) proliferasyonu olgusuna dair kanıtlar sunmaktadır. Diğer dokularla karşılaştırıldığında, göz merceği yüksek doğrusal enerji transferine (yüksek-LET) sahip radyasyona karşı olağandışı derecede yüksek bir duyarlılık göstermektedir. Merceğin düşük oksijen içeriği, yüksek azot içeriği ve hücresel durgunluk durumu, bu artmış duyarlılığa katkıda bulunan olası faktörler arasında yer almaktadır (ICRP, 2008). Radyasyon güvenliğinin sağlanması ve radyasyona maruz kalma olasılığı bulunan alanlarda insan sağlığının korunması için radyasyonun oluşturduğu olası etkileri değerlendirmek ve tartışmak oldukça önemlidir.

2. İYONİZE RADYASYON

Çekirdeğinde dengeli sayıda proton ve nötron içermeyen atomlar radyoaktif atom olarak tanımlanmaktadır. Bu atomlar dengeli sayıda proton ve nötron sayısına ulaşmak için ortama enerji yayarlar. Bu enerjiye radyasyon denilmektedir. Radyasyon; iyonize ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadır. İyonize radyasyon; geçtiği maddeden elektron koparabilecek kadar yüksek enerjiye sahip olup, atom veya molekülden elektron kopararak iyon oluşmasına neden olan radyasyon türüdür. İyonlaştırıcı radyasyon kendi içinde parçacık ve dalga tipi olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Parçacık tipi olanlar nötronlar, alfa (α) ve beta (β) parçacıklarıdır. Dalga tipi olanlar ise γ -ışınları ve x-ışınlarıdır (Özden ve Aközcan, 2023).

X-ışınlarının keşfinden bu yana iyonize radyasyon, başta radyoterapi gibi yaşam kurtarıcı veya yaşam süresini uzatan tedaviler olmak üzere nükleer tıp uygulamalarında ve tanısal tıbbi görüntüleme topluma büyük faydalar sağlamıştır. İyonize radyasyonun kullanımı, tıbbi tanı ve tedavide önemli ilerlemelere yol açsa da, uzun süreli ve çok sayıda maruz kalınması durumunda hem hastalar hem de sağlık personeli nispeten yüksek dozlarla maruz kalabilmekte, bu durum da radyasyona bağlı yan etki riskini artırabilmektedir.

İnsan gözü, görsel spektrumun yanı sıra ultraviyole, kızılötesi, mikrodalga ve iyonize radyasyon dâhil olmak üzere geniş bir yelpazede ışınım enerjisine maruz kalmaktadır. Bunlar arasında iyonize radyasyon, göz merceği, konjonktiva ve korneada en ciddi ve uzun süreli oküler hasara yol açabilen radyasyon türlerinden biridir.

2.1. İyonize Radyasyonun Göz Dokuları Üzerindeki Biyolojik Etkileri

Radyasyona bağlı hasar, radyasyona maruziyetin hemen ardından gözlenen değişikliklerle ortaya çıkan akut etkiler şeklinde olabileceği gibi; maruziyetten aylar ya da yıllar sonra gelişen geç etkiler şeklinde de görülebilmektedir. İyonize radyasyon, birden fazla mekanizma yoluyla hasara neden olmaktadır. İyonize radyasyona maruziyet sonucunda DNA moleküllerinde doğrudan hasar oluşabilmektedir. Bu durum hücre hasarına ve ardından hücre ölümüne yol açabilmektedir. Ayrıca su veya diğer moleküller dolaylı olarak enerjilenerek serbest radikaller oluşturabilmekte ve bu serbest radikaller hücresel yıkıma ve nekroza neden olabilmektedir (Desouky ve ark, 2015).

İyonize radyasyona bağlı komşu hücre etkileri doğrudan ışınlanmamış ancak ışınlanan hücrelere komşu olan hücrelerde radyasyon etkilerinin görülmesi durumudur ve bu süreç DNA moleküler hasarı ile sonuçlanır. İyonize radyasyonun etkileri stokastik veya deterministik olabilmektedir. Stokastik etkilerin eşik dozu yoktur ve kanserler, genetik anomaliler ve katarakt oluşumu bu gruba dahildir. Deterministik etkiler ise bir eşik doza sahiptir ve ciltte meydana gelen değişiklikler bu etkilere örnek olarak verilebilmektedir. Gözler, radyasyona son derece duyarlı organlardır ve yeterli düzeyde iyonize radyasyona maruz kalındığında gözün her bir anatomik yapısı etkilenebilmektedir (Brown ve Rzuclidlo, 2011).

Dünya genelinde ciddi görme kaybı ve körlüğün başlıca nedeni olan kataraktlar, risk faktörlerinin belirlenmesine yönelik çok sayıda araştırmaya konu olmuştur (Seddon ve ark, 1995; Ainsbury ve ark, 2009). Katarakt, normalde saydam olan gözün kristalin merceğinin bulanıklaşması veya opaklaşması olup, yaşla ilişkili tipik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Kataraktlar özellikle gündüz saatlerinde görmeyi olumsuz etkilemektedir. Katarakt, dünya

genelinde görme bozukluğunun birinci önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. İyonize radyasyon, insanlarda katarakt gelişimine neden olduğu kanıtlanmış bir kataraktoiddir (Jeggo ve ark, 2020; Little, 2013). Radyasyona bağlı kataraktlar, radyasyonun kullanılmaya başlandığı ilk dönemlerden bu yana bilinmektedir. X-ışınlarının 1895 yılının sonlarında keşfedilmesini takiben, ilk radyasyon kataraktı olgusu 1897 yılında deneysel hayvanlarda (tavşanlarda), 1903 yılında ise insanlarda rapor edilmiştir (Rollins, 1903). ICRP, 2012 yılında yaptığı değerlendirmede, göz merceğinde oluşan katarakt dışında kalan diğer göz hastalıklarının, 5–20 Gy arasında değişen akut ya da bölünmüş radyasyon maruziyetlerinden sonra ortaya çıkabildiğini belirtmiştir (Stewart ve ark, 2012).

Göz kapaklarının yüksek doz iyonize radyasyona maruz kalmasının ardından ortaya çıkan erken değişiklikler arasında inflamatuvar bulgular, kapak çevresinde kıl kaybı ve ciltte eritem yer almaktadır. Kalıcı göz kapağı değişiklikleri ise pigmentasyon bozuklukları, persistan madarozis (kirpik kaybı) ve punktal oklüzyonu içermektedir. Telanjiektatik damarların gelişimi, geç dönemde ortaya çıkan ve kalıcı konjonktival enjeksiyonun bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Ayrıca konjonktival goblet hücrelerinin kaybı, kuru göz sendromunun gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Brady ve ark, 2012).

Radyasyona bağlı hasar, göz kapağı ve konjonktivada gözyaşı üretimi ve drenajı ile ilişkili yapıların zarar görmesi yoluyla gözyaşı filminin kalitesini dolaylı olarak etkilemektedir. Hasarlı kornea epiteli, gözyaşı filminin oküler yüzeye tutunma yeteneğini de olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca, iyonize radyasyon, korneal sinir pleksusunu doğrudan zedeleyerek kornea duyarlılığında azalmaya neden olabilmektedir. Şiddetli olgularda bu durum, oküler yüzey keratinizasyonu, korneada dejeneratif pannus oluşumu ve hatta kornea perforasyonu ile sonuçlanabilmektedir (Brady ve ark, 2012).

Göz merceği, yaşam boyunca sürekli aktivite göstermesi ve hasarlı hücreleri uzaklaştıramaması nedeniyle yüksek derecede radyosensitiftir. Kronik düşük doz iyonize radyasyona maruziyet durumunda, katarakt oluşumunun radyasyon maruziyeti ile deterministikten ziyade stokastik bir ilişki gösterdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Kleiman, 2012). Kataraktlar kortikal, nükleer veya arka subkapsüler tipte olabilmektedir. İyonize radyasyona bağlı kataraktlar en sık posterior subkapsüler katarakt (PSC) bölgesi ile ilişkilidir.

Radyasyona bağlı olarak vasküler yataklarında meydana gelen hasar, kan–oküler bariyerin bütünlüğünü bozarak gözün immün ayrıcalıklı durumunu zayıflatmaktadır. Bu durum intraoküler inflamasyona yol açabilmektedir. Sonuç olarak üveitik glokom gelişebilir ve bu

tablo ciddi ve potansiyel olarak yıkıcı görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Skleradaki protein yapılarının değişimi ise, scleromalacia ile sonuçlanabilen bir süreci başlatabilmektedir (Zamber ve Kinyoun, 1992; Little, 2013).

ICRP, iyonize radyasyona mesleki maruziyet için yıllık doz sınırlarına ilişkin öneriler sunmaktadır. Buna göre etkin doz sınırı, beş ardışık yılın ortalaması alınarak yılda 20 mSv olup, tek bir yılda en fazla 50 mSv olacak şekilde belirlenmiştir. Etkin doz sınırlarına ek olarak, deri ve göz gibi belirli organlar için eşdeğer doz sınırları da tanımlanmıştır. Göz merceği için doz sınırları ilk kez 1977 yılında ICRP Yayın 26'da değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede, meslek yaşamı boyunca biriken 15 Sv'lik eşdeğer dozun, görmeyi bozacak opasiteler oluşturmayacağı belirlenmiş ve yıllık doz sınırı 300 mSv olarak kabul edilmiştir. Ancak birkaç yıl sonra, 1980 ICRP toplantısı ve ICRP Yayın 41'in yayımlanması sonrasında bu sınır düşürülmüştür. Görmeyi bozan kataraktlar için eşik dozun, tek seferlik akut maruziyetlerde 5 Sv, bölünmüş veya uzun süreye yayılmış maruziyetlerde ise 8 Sv'den büyük olduğu tahmin edilmiştir. Görmeyi bozmayacak ancak saptanabilir opasiteler için bu eşiklerin biraz daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu doğrultuda, göz için yıllık mesleki doz sınırının 150 mSv olarak belirlenmesi önerilmiştir. Gözün radyasyona maruziyeti daha sonra 1990 yılında ICRP Yayın 60'ta ve 2007 yılında ICRP Yayın 103'te yeniden değerlendirilmiştir. Her iki yayında da 150 mSv/yıl sınırı korunmuştur. Bununla birlikte, ICRP 103'te daha düşük dozlarda katarakt oluşumuna ilişkin yeni verilerin ortaya çıktığı kabul edilmiştir. Katarakt oluşumu için eşik doz, düşük doğrusal enerji transferine (LET) sahip radyasyona maruziyet sonucunda soğurulan doz olarak 0,5 Gy'ye düşürülmüş, yani önceki değerlere göre 10 kat azaltılmıştır. Göz için önerilen eşdeğer doz sınırı, yıllık 150 mSv değerinden daha düşük bir seviyeye indirilmiş ve güncel durumda etkin doz sınırlarıyla aynı olacak şekilde belirlenmiştir; buna göre beş yılın ortalaması alınarak yılda 20 mSv, tek bir yılda ise en fazla 50 mSv maruziyete izin verilmektedir (Thome ve ark., 2018; ICRP 2008).

Nakashima ve arkadaşları, atom bombası sağ kalanları arasında yaptıkları çalışmada, kortikal kataraktlar için 0,6 Sv, posterior subkapsüler opasiteler için ise 0,7 Sv eşik doz tahminleri bildirmiştir (Nakashima ve ark., 2006). Neriishi ve arkadaşları, yine atom bombası sağ kalanlarını analiz etmiş ve ameliyat gerektiren katarakt prevalansı için eşik dozun 0,1 Gy olduğunu, üst sınırın ise 0,8 Gy'ye kadar çıkabildiğini raporlamıştır (Neriishi ve ark., 2007). Worgul ve arkadaşları ise Çernobil temizlik çalışanları arasında yaptıkları çalışmada, Evre 1 posterior subkapsüler ve kortikal kataraktlar için eşik dozu 0,35 Gy olarak tahmin etmiştir (Worgul ve ark., 2007). Bu epidemiyolojik çalışmalar temel alınarak, 2011 yılında ICRP, göz

merceği için eşik soğurulan dozun 0,5 Gy'ye düşürülmesini (akut, fraksiyone, uzun süreli ve kronik maruziyetlerin tümü için geçerli olacak şekilde) ve mercek için mesleki eşdeğer doz sınırının yılda 20 mSv olarak belirlenmesini önermiştir (Stewart ve ark., 2012). Ancak, radyasyon ile katarakt mekanizması hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca, iyonize radyasyonun etkisiyle göz merceğinde kataraktın oluşma ve gelişme süreci ile doz hızı bağımlılığı gösterip göstermediği konusu da tartışmalıdır. McCarron ve arkadaşları, fare deneylerinde mercek opasifikasyonu için belirgin doz hızı etkileri gözlemlemiştir (McCarron ve ark., 2022). Buna karşılık Hamada, çok sayıda epidemiyolojik çalışmayı değerlendirerek, düşük doğrusal enerji transferine (LET) sahip radyasyonlarda insanlarda iyonize radyasyonun etkisiyle göz merceğinde kataraktın oluşma ve gelişme süreci için ters doz hızı etkisinin görülebileceğini ileri sürmüştür (Hamada, 2017). Hamada'nın bu görüşüyle uyumlu olarak Barnard ve arkadaşları, göz merceğinde kalıcı DNA hasarı açısından ters doz hızı etkisi raporlamıştır (Barnard ve ark., 2019).

3. RADYASYONA BAĞLI KATARAKT

Katarakt, göz merceğinin bulanıklaşarak görme bozukluğuna yol açması olarak tanımlanır. Katarakt, özellikle cerrahi tedavinin çoğu zaman erişilemez olduğu gelişmekte olan ülkelerde, dünya genelinde körlüğün önde gelen nedenidir (Shichi, 2004). Elektromanyetik radyasyona bağlı kataraktlar, elektromanyetik spektrumun kendisine ilişkin bilginin neredeyse hiç var olmadığı 18. yüzyıl gibi erken bir dönemde klinik olarak tanımlanmıştır (Shoch ve Puntenney, 1954). Yaşlanma, diyabet, göz travmaları ve radyasyon katarakt gelişiminde önemli rol oynamaktadır. İyonize radyasyonun katarakt gelişimindeki rolü uzun yıllardır bilinmektedir. Katarakt oluşturabilecek doz oldukça değişkendir (Karel ve ark., 1997). Kısa dalga boyu ve yüksek enerjili olan ultraviyole radyasyon da retina hücrelerinde hasara yol açabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan araştırmalarda, 16 milyon insanın %20'sinin ultraviyole radyasyona maruz kalma sonucunda katarakt nedeni ile kör olduğu raporlanmıştır (World Health Organization, 2007). 60 yaş üzerindeki nüfusun %96'sından fazlasında mercek opasitesi bulguları saptanmıştır (Luntz, 1992).

Katarakt gelişimi sırasında görsel değişiklikler yavaş yavaş ortaya çıkar ve saptanması zordur. Üç temel katarakt tipi bulunmaktadır: arka subkapsüler, kortikal ve nükleer. Nükleer kataraktlar, yaşlanma ile en sık görülen katarakt tipidir ve merceğin merkezinde gelişir. Buna karşılık, arka subkapsüler kataraktlar, iyonlaştırıcı radyasyona maruziyetle en sık ilişkilendirilen katarakt tipidir ve merceğin arka kısmında oluşur (Waisberg ve ark., 2024).

Göz, özellikle radyasyona bağlı katarakt gelişimi nedeniyle nispeten radyosensitif bir organ olarak kabul edilmektedir. Genellikle radyasyon kataraktı, başlangıçta merceğin arka subkapsüler yüzeyinin yüzeysel kısmında saydamlık kusuru olarak ortaya çıkmaktadır. Bu durum, mercek epitelinin germinatif hücrelerinin anormal farklılaşmış yavru hücrelerinin birikmesi sonucunda gelişir. Epitel hücrelerinin çoğalması ve anormal hücrelerin merceğin arka kısmına göç etmesi, subkapsüler opasitelerin oluşumundan sorumludur ve bu süreç, radyasyona bağlı mercek opasifikasyonunun erken evresinin temelini oluşturmaktadır. Radyasyona bağlı mercek opasiteleri, alınan doz ile ters orantılı bir latent dönemden sonra ortaya çıkar; yani doz arttıkça katarakt daha erken gelişmektedir. Radyasyon, mercek epitel hücrelerinde anormal bölünmesine ve farklılaşmasına neden olmaktadır. Bu bozuk hücrelerin merceğin arka kısmında birikmesi subkapsüler opasite oluşumuna yol açmaktadır (Worgul ve ark., 1976). Mesleki radyasyon maruziyeti ile ilişkili kataraktların, göz merceğinin en sık arka subkapsüler (PSC) bölgesinde ortaya çıktığı bildirilmektedir; ancak son veriler, bu durumun kortikal bölgede de gelişebileceğini göstermektedir. Radyasyona bağlı kataraktlar, sağ göze kıyasla sol gözde daha sık görülmektedir ve bu durum, hekimin X-ışını demetine göre çalışma pozisyonu ile ilişkilidir (Stahl ve ark., 2016).

Kataraktın biyolojisi son derece karmaşıktır ve kataraktlar çeşitli içsel ya da dışsal faktörlerden kaynaklanabilir. Mercek kristalinlerinin hatalı düzenlenmesi, membran iyon kanalı işlev bozukluğu ile osmotik veya oksidatif stres katarakt gelişimini tetikleyen mekanizmalar arasında gösterilmektedir. Buna ek olarak, merceğe yönelik birden fazla hasarın sinerjik etkileri ve altta yatan etki mekanizmalarını birbirine bağlayan ortak yollar karışık tipte kataraktların ortaya çıkmasına yol açabilir. Diyabet, glukokortikoid steroidlere maruz kalma, sigara kullanımı, ırksal ve cinsiyete bağlı farklılıkların kortikal ve/veya arka subkapsüler katarakt ile ilişkili olduğu bilinmektedir; ancak bunların iyonlaştırıcı radyasyona bağlı katarakt riskini değiştirici faktörler olup olmadığına dair neredeyse hiç veri yoktur. Ultraviyole radyasyon maruziyeti, arka subkapsüler kataraktlardan ziyade kortikal kataraktlarla daha fazla ilişkili görünmektedir (Blakely ve ark., 2010).

Radyasyona bağlı kataraktın şiddeti dozla doğru orantılı iken, latent dönemi dozla ters orantılıdır (Ciraj-Bjelac ve ark., 2010). İnsanlarda katarakt oluşturabilecek en düşük doz ve kataraktın doz-yanıt ilişkisi hâlâ tam olarak belirlenmiş değildir. Uzun süre boyunca radyasyona bağlı katarakt, yalnızca bireyin nispeten yüksek iyonlaştırıcı radyasyon dozlarına maruz kalmasından sonra ortaya çıkan deterministik bir etki olarak kabul edilmiştir; ancak son çalışmalar, düşük doz maruziyet sonrası bile mercek opasiteleri riskinin arttığını göstererek bu

görüğe meydan okumuştur (Chodick ve ark., 2008; Mrena ve ark., 2011). Bu bulgulara göre, mercek tarafından uzun bir zaman dilimi boyunca soğurulan küçük kümülatif iyonlaştırıcı radyasyon dozları ilerleyici bir katarakta yol açabilmektedir. Öne sürülen hipoteze göre katarakt, DNA hasarıyla ilişkili, potansiyel olarak stokastik bir olgu olabilir ve bu durum düşük radyasyon maruziyet düzeylerinde gözlenen artmış riskleri açıklayabilir. Son epidemiyolojik çalışmalar, daha düşük dozlarda radyasyona bağı katarakt oluşumuna dair yeni kanıtlar sağlamış ve bu da ICRP maruziyet sınırını 0,5 Gy'e düşürmesine yol açmıştır (Boal ve Pinak, 2015; Cornacchia ve ark., 2019). Göz merceğinin, uzun yıllar boyunca yıllık olarak 0.1 Sv'in üzerinde bir doza maruz kalması gözde fark edilebilir bir opasiteye neden olmaktadır (Gökharman ve ark., 2016). Düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmayı takiben uzun zaman dilimlerinde katarakt oluşma riskini analiz edebilmek için uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

1 Gy veya daha yüksek doza maruz kalan atom bombası sağ kalanlarında radyasyona bağı katarakt üzerine yapılan erken dönem çalışmalar, mercek opasitelerinin gelişimi için ortalama latent sürenin göze alınan doza bağı olarak yaklaşık 2–3 yıl olduğunu göstermiştir (8, 10). Bununla birlikte, uzun süreli radyum ışınlaması ile tedavi edilen bebekler üzerine yapılan bir çalışma, daha düşük dozlar için katarakt oluşumuna ait latent sürenin muhtemelen daha uzun olduğunu ve 30–45 yıla kadar ulaşabileceğini düşündürmektedir (Wilde ve Sjöstrand, 1997; Chodick ve ark., 2008).

Radyasyona bağı kataraktın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Mercek epitel hücrelerinde gözlenen hücresel değışikliklerin genomik hasarla ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Hücrelerde meydana gelen genomik hasarın; hücre bölünmesinde, transkripsiyonda veya mercek lif hücrelerinin farklılaşmasında bozulmaya yol açması, iyonlaştırıcı radyasyonun iyi bilinen genotoksik etkisi ile uyumlu olduğu belirtilmiştir. Germinatif bölgede bulunan epitel hücreleri, DNA'da radyasyona bağı hasarın en olası hedefleri olarak kabul edilmektedir. Oksidatif strese yol açan metabolik değışiklikler, radyasyona bağı kataraktın patogenezindeki en erken olaylardan biri gibi görünmektedir. Oksidatif strese bağı olarak mercek epitelinde oluşan ve onarılamayan DNA hasarının, katarakt oluşum sürecinden sorumlu olabileceği öne sürülmektedir (Worgul ve ark., 1989; Jacob ve ark., 2012).

Hayvan modelleri, iyonlaştırıcı radyasyonun DNA hasarı onarımı üzerindeki etkisini doğrulamaktadır. DNA hasarı onarımında rol alan Atm, Brca1 ve Rad9 gibi genlerde mutasyon bulunan hayvanlar radyasyona maruz bırakılmış ve bu çalışmalar, söz konusu hayvanların

radasyona bağlı katarakt oluşumuna karşı artmış duyarlılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Farelerde 100 mGy gibi düşük dozlarda bile radasyona bağlı kataraktların gözlenmesi, katarakt oluşumu için eşik dozun insanlarda da beklenenden çok daha düşük olabileceğini düşündürmektedir (Worgul ve ark., 2007; Worgul ve ark., 2005).

Tek bir hasarlı hücrenin katarakta yol açabileceğine dair doğrudan bir kanıt bulunmamaktadır. Buna karşılık, katarakt oluşumunda hücre bölünmesi ve proliferasyonunun önemine dair kanıtlar mevcuttur. Radyasyona bağlı katarakt oluşumunun, mercekteki tekil progenitör epitel hücrelerinde meydana gelen başlangıç hasarının, hücre bölünmesi ve farklılaşma sonrasında kusurlu mercek lif hücrelerinden oluşan gruplara yol açmasıyla açıklanabileceği öne sürülebilir (ICRP, 2007).

Radyasyona bağlı katarakt başlangıcı için yüksek bir doz eşiğinin varlığı net olmadığından, merceğe birim doz başına düşen fazla riskin büyüklüğünü ve doz eşik düzeyini belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca merceğin aldığı radyasyon dozlarının hassas biçimde belirlenmesine ve olası karıştırıcı faktörlerin kontrol edilmesine ihtiyaç vardır. Çernobil çalışmaları ve dolaylı olarak en güncel atom bombası sağ kalanları çalışması, katarakt ilerlemesinin radyasyon dozu için bir eşik değere sahip olup olmadığı konusunda belirsizlik ortaya koymaktadır. Bu nedenle, görmeyi bozan kataraktlara ilişkin riskin daha iyi tahmin edilebilmesi için katarakt şiddetinin dikkatle belirlenmesi önemlidir. Buna bağlı olarak, gözün radasyona maruziyeti sonrası görsel fonksiyon kaybının nihai şiddetini öngörebilecek ölçütlerin geliştirilmesi gerekmektedir (Yeltokova, 2013).

4. SONUÇ

Çalışmalar, düşük dozlarda iyonlaştırıcı radasyona maruz kalmanın göz merceği üzerinde zararlı etkiler oluşturabileceğini ve uzun vadede katarakt gelişme riskini artırdığını göstermektedir. İyonlaştırıcı radasyona maruziyet arttıkça katarakt oluşma olasılığının belirgin bir eşik doz olmaksızın yükseldiğine işaret etmektedir. Bu durum, radasyona bağlı mercek hasarının değerlendirilmesinde düşük doz maruziyetlerin de dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Katarakt gelişiminin azaltılmasında yaşam tarzı değişiklikleri temel ve önleyici bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir. Sağlıklı yaşam alışkanlıkları, genel göz sağlığının korunmasına katkı sağlamakta ve katarakt gelişme riskinin azaltılmasına destek olmaktadır. İyonlaştırıcı radasyona maruz kalan kişilerde, gözlerde hasarı azaltmak amacıyla radyasyon güvenliği önlemleri uygulanmalı, teşvik edilmeli ve etkin biçimde denetlenmelidir.

KAYNAKÇA

- Ainsbury, E. A., Bouffler, S. D., Dörr, W., Graw, J., Muirhead, C. R., Edwards, A. A., & Cooper, J. (2009). Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. *Radiation research*, 172(1), 1-9.
- Brady, L. W., Jakobiec, F. A., Abramson, D. H., Heilmann, H. P., Al-Mudamgha, M. A., Amendola, B. E., ... & Zografos, L. (2012). *Radiotherapy of intraocular and orbital tumors*. Springer Science & Business Media.
- Barnard, S. G., McCarron, R., Moquet, J., Quinlan, R., & Ainsbury, E. (2019). Inverse dose-rate effect of ionising radiation on residual 53BP1 foci in the eye lens. *Scientific reports*, 9(1), 10418.
- Blakely, E. A., Kleiman, N. J., Neriishi, K., Chodick, G., Chylack, L. T., Cucinotta, F. A., ... & Shore, R. E. (2010). Radiation cataractogenesis: epidemiology and biology. *Radiation research*, 173(5), 709-717.
- Boal, T. J., & Pinak, M. (2015). Dose limits to the lens of the eye: International Basic Safety Standards and related guidance. *Annals of the ICRP*, 44(1_suppl), 112-117.
- Brown, K. R., & Rzcudlo, E. (2011). Acute and chronic radiation injury. *Journal of vascular surgery*, 53(1), 15S-21S.
- Chodick, G., Bekiroglu, N., Hauptmann, M., Alexander, B. H., Freedman, D. M., Doody, M. M., ... & Sigurdson, A. J. (2008). Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. *American journal of epidemiology*, 168(6), 620-631.
- Ciraj-Bjelac, O., Rehani, M. M., Sim, K. H., Liew, H. B., Vano, E., & Kleiman, N. J. (2010). Risk for radiation-induced cataract for staff in interventional cardiology: Is there reason for concern?. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 76(6), 826-834.
- Cornacchia, S., Errico, R., La Tegola, L., Maldera, A., Simeone, G., Fusco, V., ... & Guglielmi, G. (2019). The new lens dose limit: implication for occupational radiation protection. *La radiologia medica*, 124(8), 728-735.
- Desouky, O., Ding, N., & Zhou, G. (2015). Targeted and non-targeted effects of ionizing radiation. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, 8(2), 247-254.

- Gökharman, D. F., Aydın, S., & Koşar, P. N. (2016). Radyasyon güvenliğinde mesleki olarak bilmemiz gerekenler. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(2), 35-40.
- Hamada, N. (2017). Ionizing radiation sensitivity of the ocular lens and its dose rate dependence. *International Journal of Radiation Biology*, 93(10), 1024-1034.
- ICRP (2007) The 2007 Recommendations of International Commission on Radiological Protection. In: ICPR Publication 103. Oxford: Elsevier.
- ICRP (2008). 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann. Icrp*, 37, 2-4.
- Jacob, S., Michel, M., Brézin, A. P., Laurier, D., & Bernier, M. O. (2012). Ionizing radiation as a risk factor for cataract: what about low-dose effects. *J Clin Exp Ophthalmol* S, 1.
- Jeggo, P. A., Martin, S. G., Williams, K. J., & Prise, K. M. (2020). Advances in Radiation Biology—Highlights from the 16th ICRR special feature: introductory editorial. *The British journal of radiology*, 93(1115), 20209006.
- Karel, F., Işıkçelik, Y., & Takmaz, T. (1997). Lens metabolizması ve katarakt gelişim mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*, 6(1), 50-56.
- Kleiman, N. J. (2012). Radiation cataract. *Annals of the ICRP*, 41(3-4), 80-97.
- Little, M. P. (2013). A review of non-cancer effects, especially circulatory and ocular diseases. *Radiation and environmental biophysics*, 52(4), 435-449.
- Luntz, M.H., 1992. Clinical types of cataract. In: Tasman, W., Jaeger, E.A. (Eds.), *Duane's Clinical Ophthalmology*, Vol. 1. J.B. Lippincott and Co., Philadelphia, PA, p. 9 (Ch. 73).
- McCarron, R. A., Barnard, S. G. R., Babini, G., Dalke, C., Graw, J., Leonardi, S., ... & Ainsbury, E. A. (2022). Radiation-induced lens opacity and cataractogenesis: a lifetime study using mice of varying genetic backgrounds. *Radiation research*, 197(1), 57-66.
- Mrena, S., Kivelä, T., Kurttio, P., & Auvinen, A. (2011). Lens opacities among physicians occupationally exposed to ionizing radiation—a pilot study in Finland. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 237-243.
- Nakashima, E., Neriishi, K., & Minamoto, A. (2006). A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000–2002: a threshold analysis. *Health physics*, 90(2), 154-160.

- Neriishi, K., Nakashima, E., Minamoto, A., Fujiwara, S., Akahoshi, M., Mishima, H. K., ... & Shore, R. E. (2007). Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. *Radiation research*, 168(4), 404-408.
- Ngetu, L., Rae, W. I., Rose, A., & Marais, W. (2019). Ophthalmic manifestations of ionising radiation among interventionalists. *African Vision and Eye Health*, 78(1), 1-6.
- Özden, S. & Aközcan, S. (2023). Nükleer Enerji ve Hayatımızdaki Yeri. In: Gürbüz, F. (ed.), *Matematik ve Fen Alanlarında Akademik Araştırmalar*. Özgür Yayınları.
- Rollins, W. (1903). This effect of X-Light on the crystalline lens. *The Boston Medical and Surgical Journal*, 148(14), 364-365.
- Seddon, J., Fong, D., West, S. K., & Valmadrid, C. T. (1995). Epidemiology of risk factors for age-related cataract. *Survey of ophthalmology*, 39(4), 323-334.
- Shoch, D., & Puntenney, I. (1954). Ionizing radiation cataracts. *Quarterly Bulletin of the Northwestern University Medical School*, 28(4), 359.
- Shichi, H. (2004). Cataract formation and prevention. *Expert opinion on investigational drugs*, 13(6), 691-701.
- Stahl, C. M., Meisinger, Q. C., Andre, M. P., Kinney, T. B., & Newton, I. G. (2016). Radiation risk to the fluoroscopy operator and staff. *American Journal of Roentgenology*, 207(4), 737-744.
- Stewart, F. A., Akleyev, A. V., Hauer-Jensen, M., Hendry, J. H., Kleiman, N. J., Macvittie, T. J., ... & Wallace, W. H. (2012). ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs—threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Annals of the ICRP*, 41(1-2), 1-322.
- Thome, C., Chambers, D. B., Hooker, A. M., Thompson, J. W., & Boreham, D. R. (2018). Deterministic effects to the lens of the eye following ionizing radiation exposure: is there evidence to support a reduction in threshold dose?. *Health physics*, 114(3), 328-343.
- Waisberg, E., Ong, J., & Lee, A. G. (2024). Space radiation and the potential for early cataract development. *Eye*, 38(3), 416-417.

- Wilde, G., & Sjöstrand, J. (1997). A clinical study of radiation cataract formation in adult life following γ irradiation of the lens in early childhood. *British journal of ophthalmology*, 81(4), 261-266.
- Worgul, B. V., Kundiyeu, Y. I., Sergiyenko, N. M., Chumak, V. V., Vitte, P. M., Medvedovsky, C., ... & Shore, R. E. (2007). Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. *Radiation research*, 167(2), 233-243.
- Worgul, B. V., Merriam, G. R., Szechter, A., & Srinivasan, B. D. (1976). Lens epithelium and radiation cataract: I. Preliminary studies. *Archives of Ophthalmology*, 94(6), 996-999.
- Worgul, B. V., Merriam Jr, G. R., & Medvedovsky, C. (1989). Cortical cataract development--an expression of primary damage to the lens epithelium. *Lens and eye toxicity research*, 6(4), 559-571.
- Worgul, B. V., Smilenov, L., Brenner, D. J., Vazquez, M., & Hall, E. J. (2005). Mice heterozygous for the ATM gene are more sensitive to both X-ray and heavy ion exposure than are wildtypes. *Advances in Space Research*, 35(2), 254-259.
- World Health Organization. (2007). *Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: Action Plan 2006-2011*.
- Yeltokova, M. H. (2013). Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*, (3 (29)), 58-61.
- Zamber, R. W., & Kinyoun, J. L. (1992). Radiation retinopathy. *Western journal of medicine*, 157(5), 530.

BÖLÜM 2

ESANSİYEL YAĞLARI KOZMETİKTE KULLANILAN BİTKİLER

Merve METLİ¹, Serap BİNNETOĞLU²

¹ Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

² Doç. Dr. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı ORCID: 0000-0002-2011-1117 E-posta: ssunar@erzincan.edu.tr

GİRİŞ

Esansiyel yağlar, bitkisel materyallerden elde edilen bazı biyolojik aktivitelere sahip olan keskin kokulu, hafif molekül ağırlıklı, yağimsı yapıda bileşiklerdir. Bitki hücrelerinde savunma mekanizmasında rol alma, hormon ve benzeri birçok temel bileşenin yapısına katılmak gibi önemli görevleri vardır. Sabit yağlardan farklı olarak uçucu ve buharlaşabilen yapıya sahiptirler (Bayaz, 2014), (Bolouri, Salami, Kouhi, Kordi, Asgari Lajayer, Hadian, & Astatkie, 2022), (Erdoğan, 2012). İlk kullanımları orta çağlara dayanan bu yağlar antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antiparaziter olarak kullanılmıştır. Ayrıca günümüzde bu etkinlikleri sayesinde ilaç, kozmetik, gıda ve temizlik endüstrilerinde sıkça tercih edilmektedir (Erdoğan, 2012). Esansiyel yağlar bitkilerin birçok yapısından çeşitli yöntemlerle elde edilebilir. Bitkilerin esansiyel yağ eldesinde kullanılan kısımları şunlardır: meyve, yaprak, kabuk, kök, çiçek, tomurcuk, dal, gövde ve tohum (Çelik & Çelik, 2007). Elde etme yöntemleri ise şu şekildedir: destilasyon, ekstraksiyon ve presyon yöntemleri. Destilasyon yönteminin esası, bir karışım içindeki iki veya daha fazla sıvının kaynama noktası farkına dayanır. Bu karışım kaynama noktası düşük olan maddenin buharlaştığı ısıya kadar ısıtılır daha sonra buharlaşan madde yoğunlaştırarak karışımdan ayrılmış olur. Ekstraksiyon yönteminde kimyasal çözücüler kullanılır ve çözünürlük farkı esasına dayanır. Presyon işleminde ise soğuk hidrolik presler kullanılarak bitkinin uçucu yağ eldesinde kullanılacak kısma bir baskı uygulanır ve uçucu yağ elde edilir (Kaya & Ergönül, 2015).

Yaklaşık 5.000 yıl önce ilk kozmetik ürünler Mısırlılar tarafından kullanılmıştır. Eski medeniyetlerden günümüze kadar her dönemde kullanılan kozmetik ürünlerin günümüzdeki tanımı şu şekildedir: vücudun dış bölgelerine (saçlar, epiderma, kıllar, tırnaklar, dudaklar, ağız mukozası, dişler ve dış genital organlar gibi) uygulanan, temel amacı bu vücut kısımlarının temizlenmesi, görünümünün değiştirilmesi veya düzeltilmesi, vücut kokularının giderilmesi olan preparatlar kozmetik ürün olarak değerlendirilmektedir (Türkiye Cumhuriyeti. (2005). Kozmetik Kanunu, Kanun No. 5324. 30 Mart 2005, Resmî Gazete, 25771), (Azak Sungur, Sözen Şahne, & Yeğenoğlu, 2018). Bitkilerin kozmetik endüstrisinde kullanılmaya başlaması ise sahip oldukları hoş kokuların ve bazı biyolojik aktivitelerin fark edilmesiyle olmuştur. Bir dönem kimyasal ürünlerin kozmetikteki kullanımı yaygınlaşmış fakat bu kimyasalların zararları fark edildikten sonra yerini bitkisel ürünlere bırakmıştır. Çünkü bitkisel kaynaklı ürünlerin kimyasal kaynaklı ürünlere göre toksisitesi daha düşüktür ve insan vücudu ile daha uyumludur. Uçucu yağların kullanıldığı kozmetik preparatlar; şampuan, saç kremi, saç maskesi, saç boyaları, duş jeli, tırnak bakım ürünleri, nemlendirici, tonik, yüz maskeleri, yüz temizleme

jelleri, cilt serumları, ter önleyiciler, diş macunu, ağız bakım suyu, parfüm ve benzeri ürünlerdir (Üstündağ Okur et al., 2020).

1. KOZMETİK PREPARATLARDA KULLANILAN ESANSİYEL YAĞLAR

Rosmarinus officinalis (Biberiye) uçucu yağı:

Lamiaceae familyasına ait bu bitki daha çok Akdeniz bölgesinde yetişir ve çok yıllık çalı türü bir bitkidir. Boyu 2 metreye kadar ulaşabilen *Rosmarinus officinalis* bitkisinin yaprakları ince ve koyu yeşil renklidir. Biberiyenin tarihteki ilk kullanımı MÖ 5000'lere kadar dayanır. Antik mısır, Yunanlılar ve Romalılar tarafından farklı amaçlara yönelik kullanıldığı bilinir. Günümüzde ise *Rosmarinus officinalis* bitkisinin uçucu yağı birçok sektörde sıklıkla tercih edilmektedir. Bu yağ, *Rosmarinus Officinalis* bitkisinin yapraklarından buhar distilasyonu yoluyla elde edilir. Yapısında birçok bileşeni bulunduran bu yağın içeriği şu şekildedir: 1,8-sineol, α -pinen, kafur, bornil asetat, borneol, kamfen, α -terpineol, limonen, β -pinen, β -karyofilen ve mirsen. Bu bileşenlerin miktarı *Rosmarinus officinalis* bitkisinin yetiştiği bölgeye ve çevre şartlarına bağlı olarak değişmektedir. Biberiye yağının cilt ve saç sağlığı üzerine olumlu etkilerinden dolayı birçok kozmetik preparatın formülasyonuna girmektedir (Borges, Ortiz, Pereira, Keita, & Carvalho, 2019).

Rosmarinus Officinalis uçucu yağının kullanıldığı kozmetik preparatlar:

Cilt bakım ürünleri: Fareler üzerine yapılan çeşitli deneyler sonucunda *Rosmarinus officinalis* bitkisinin esansiyel yağı, yara iyileşme sürecini hızlandırmıştır. Bu etkisinden dolayı birçok nemlendirici, tonik, yıkama jeli, maske vb. kozmetik preparatın formülasyonuna girmektedir. Ayrıca cilt emilimini arttıran monoterpenoidler açısından zengin olduğu için kozmetik preparattaki diğer etkili bileşiklerin emilimini arttırmada kullanılmaktadır. Biberiye yağı, deri altı dokusunun topografik bozukluğu olarak tanımlanan selülit probleminde sorunlu bölgedeki kan dolaşımını hızlandırarak ve ödemi azaltarak selülitin azalmasını sağlamaktadır. Buna ek olarak içerisindeki fenolik bileşiklerin antioksidan özelliğinden dolayı anti-aging serumlarda, kremlerde kullanılmaktadır. Güneş ışığına maruziyet sonucu oluşan cilt hasarlarını gidermede biberiye yağı etkindir. Antiseptik ve anti-enflamatuvar özelliğinden kaynaklı akne tedavisinde ve sedef hastalığında kullanılmaktadır. Ayrıca biberiye yağı kozmetik ürünlerde stabilizatör görevi görerek ürünün raf ömrünü uzatmaktadır (de Macedo, Santos, Militão, Tundisi, Ataide, Souto, & Mazzola, 2020).

Saç bakım ürünleri: Aşırı stres ve diyete bağlı olarak ortaya çıkan, alopesi olarak tanımlanan saç dökülmesinde kan kılcal damarlarında testosteron birikmektedir. *Rosmarinus officinalis* uçucu yağı ise bu testosteronun reseptörlerine bağlanmasını engellemektedir.

Bundan dolayı *Rosmarinus Officinalis* uçucu yağı bazı şampuan, saç serumu, saç toniği, saç maskesi gibi birçok kozmetik preparatın formülasyonuna girmektedir (de Macedo, Santos, Militão, Tundisi, Ataide, Souto, & Mazzola, 2020).

İrritasyon/toksisite: Uzun süreli doğrudan temas sonucu ciltte hassasiyet yaratabilir ama genel olarak güvenli kabul edilmektedir (Borges vd., 2019).

***Helichrysum italicum* (Ölmez çiçek) uçucu yağı:**

Asteraceae familyasına ait ‘ölmez çiçek’ bitkisi Akdeniz bölgesine ait, sarı çiçekli, çok yıllık, çalı bitkisidir. Koparıldıktan sonra çiçeklerini dökmemesinden dolayı adına ‘ölmez otu’ denilmiştir. Boyu 1 metreye kadar ulaşabilen bu bitkinin kökeni eski Mısırlılara ve Yunanlılara dayanmaktadır. Bu toplumlar *Helichrysum italicum* bitkisini sağlık alanında birçok amaçla kullanmışlardır. Günümüzde ise anti-inflamatuvar, antimikrobiyal ve yara iyileştirici özelliklerinden dolayı geleneksel tıpta ve kozmetik endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Saraiva et al., 2023), (Gismondi, Di Marco, & Canini, 2020). *Helichrysum italicum* uçucu yağı soluk sarıdan kırmızıya dönük renge sahiptir ve çiçeklerin baş kısımlarının distilasyonu ile elde edilir ve bu esansiyel yağın içeriği şu şekildedir: nerol, neril asetat, α -pinen, limonen, linalool, geraniol ve seskiterpenler: γ -kurkumen, β -selinen, nerolidol, β -karyofilen ve rosifoliol (Węglarz et al., 2022).

***Helichrysum italicum* uçucu yağının kullanıldığı kozmetik preparatlar:**

Parfüm: Güçlü bal benzeri aroması sayesinde parfümeride tercih edilmektedir (Sharmeen et al., 2021, s. 3).

Cilt bakım ürünleri: Anti-inflamatuvar ve antibakteriyel özelliğinden dolayı mikroorganizmaların sebep olduğu akne ve enflamasyon durumlarında kullanılmaktadır. Yara iyileşmesini ve cilt dokusunun kendini yenilemesini hızlandırmaktadır. Cilt alt dokusunda kan dolaşımını hızlandırdığı, cilt yenilenmesini arttırdığı, ince çizgilerin ve kırışıklıkların görünümünü azalttığı için anti-aging nemlendiricilerde, toniklerde, yüz maskelerinde, serumlarda ve göz altı preparatlarında sıklıkla tercih edilmektedir (Bezek, Kramberger ve Barlič-Maganja, 2022, s. 5). Ayrıca UV kaynaklı oksidatif strese koruduğu için güneş kremleri formülasyonuna girmektedir (Combes, Legrix, Rouquet, Rivoire, Grasset, Cenizo, ... & Portes, 2017, s. S221).

***Citrus sinensis* (Portakal) uçucu yağı:**

Citrus sinensis bitkisi Rutaceae (Sedefotugiller) familyasına ait çiçekli ve çok yıllık bir bitkidir. Dünyanın birçok bölgesinde yetişen bu bitki gıda endüstrisinde, kozmetik sektöründe, parfümeride, farmasötik ve aromaterapi sektöründe sıklıkla tercih edilmektedir. Kozmetik sektöründe tercih edilen uçucu yağı açık sarı-turuncu renklidir ve meyvenin taze kabuklarından

soğuk presleme yöntemi ile elde edilir. Citrus sinensis uçucu yağı monoterpen hidrokarbonlardan oluşan karışımdır ve bu bileşenler ise şunlardır: Limonen (%90–95), myrcene (%1–2), α -Pinene (%0,3–1), β -Pinene (%0,2–0.6), Linalool (%0,5–1.5), sabinene (%0,2–0.5), neral (citral B) (%0,1–0.3), geranial (citral A) (%0,1–0.3). Citrus sinensis uçucu yağı içeriğindeki bu bileşenler sayesinde antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve sitotoksik aktivite göstermektedir (Fisher & Phillips, 2008).

Citrus sinensis uçucu yağının kullanıldığı kozmetik preparatlar:

Parfüm: parfümlerde ferah narenciye kokusu nedeniyle üst nota olarak tercih edilmektedir (Sharmeen et al., 2021).

Cilt bakım ürünleri: Uçucu yağın yapısında bulunan limonen bileşeninden kaynaklı olarak anti-inflamatuvar etki göstermektedir. Bu özelliği sayesinde ciltte irritasyon, kızarıklık ve makrofaj/keratinosit kaynaklı iltihabi yanıtların azaltılmasına yardımcı olacağından bazı formülasyonların yapısına eklenebilir. Yapılan çalışmalarda Citrus sinensis uçucu yağının elastaz enzimlerini inhibe ettiği belirlenmiştir. Bu etkisi sayesinde elastikiyet kaybının sebep olduğu yaşlanma belirtilerini azaltmaktadır. Ayrıca pigmentasyondan sorumlu tirozinaz enzimini de inhibe ettiği için hiperpigmentasyonun önüne geçmekte ve düzensiz cilt rengi oluşmasını önlemektedir. Antioksidan özelliği sayesinde cildi çevresel stres faktörlerinden ve UV ışınlarından korumaktadır. Cilt bakımında önemli dermatoprotektif potansiyeli sayesinde cildin sağlığını ve görünümünü iyileştirmek için doğal, antioksidan açısından zengin ve çok işlevli bir yaklaşım sunar. Bu potansiyelinden dolayı yüz yıkama jeli, tonik, serum, maske, nemlendirici kremler, anti-aging preparatlar gibi ürünlerin formülasyonuna eklenir (El Hachlafi et al., 2024).

Saç bakım ürünleri: Citrus sinensis uçucu yağı, Malassezia ve Staphylococcus aureus gibi saç derisinde sorun oluşturan mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Bu kepek ve kabuklanma oluşumuna eğilimli saçlarda yardımcı etki sağlayabilir bundan dolayı şampuan formülasyonuna eklenir (Bolouri et al., Molecules, 2022).

Diğer ürünler: hoş kokusundan dolayı ve antioksidan özelliğinden dolayı bazı sabun ve duş jellerinin yapısına eklenmektedir (Sharmeen et al., 2021).

İrritasyon/toksisite: Genel olarak toksisitesinin olmadığı kanısına varılsa da elde edilme yöntemine göre bazı toksik etkiler belirtilmiştir. Damıtılmış yağlar fototoksik değildir, ancak sıkılmış yağlar furanokumarinlerin varlığı nedeniyle düşük ila orta düzeyde fototoksisite riski taşır. Bu sebepten dolayı esansiyel yağın maksimum dermal kullanım dozundan daha fazla kullanıldığı durumlarda güneş ışığına maruz kalmaktan kaçınılmalıdır (Dosoky & Setzer, 2018).

Boswellia serrata (Akgünlük) uçucu yağı:

Burseraceae familyasına ait bu bitki Hint günlük ağacı veya olibanum ağacı olarak bilinir. Genellikle 10-15 metre yüksekliğe ulaşabilen orta veya büyük boylu bir ağaçtır. Gövdesi kalın, dalları seyrek ve düzensiz biçimde yayılır. Gövdesi açık gri ya da açık kahverengi tonlardadır. Kabuğu ince ve soyulabilir yapıdadır. Bu kabuğun altında yaralanma veya doğal kırılma sonrası reçine salgılayan kanallar bulunur. Antik çağlardan beri insanlar, Hint günlük ağacı gibi tıbbi bitkileri ilaç olarak kullanmışlardır. *Boswellia serrata*, öncelikle Hindistan, Asya ve Afrika'da yetişmektedir (Alraddadi & Shin, 2022). *Boswellia serrata* reçinesinin buhar distilasyonu elde edilen uçucu yağı genellikle monoterpen bileşikleri içermektedir ve koyu sarı renklidir. Bu bileşikler ise şunlardır: α -tujen, 3- δ -karen, limonen, p-simen, tetrahidro-linalool, α -terpineol, benzil tiglata, epi-kübenol, 10-epi- γ -eudesmol, metil izoöjenol ve eudesmol. Günümüzde anti-inflamatuvar, anti-aging, antibakteriyel özelliklere sahip olduğu için birçok kozmetik preparatın formülasyonuna girmektedir (Gupta et al., 2016).

Boswellia serrata uçucu yağının kullanıldığı kozmetik preparatlar:

Cilt bakım ürünleri: *Boswellia serrata* uçucu yağı, akne ve lekeye meyilli cilt, yaşlanan cilt ve kuru cilt gibi tüm cilt tipleri için anti-inflamatuvar ve antibakteriyel etkilerini gösterir. Özellikle akneye meyilli ciltler için kullanılan kozmetik preparatların bileşimine eklenmektedir. Yağlı ve akneye meyilli cildin sebum dengesini kontrol altında tutar. Ayrıca elastikiyetini kaybeden ciltler için lipit desteği sağlar. Cilt tonunu eşitler ve gözeneklerin azalmasına yardımcı olan doğal bir toniktir. Güçlü bir büzücüdür ve ciltteki kırışıklıkları, ince çizgileri, yara izlerini veya çatlakları azaltmada son derece etkilidir. Akgünlük uçucu yağı yeni hücre oluşumunu destekler, cilt elastikiyetini korur ve kuru ve çatlaklı cildi yatıştırır. Güneş lekelerinin, yaşla birlikte artan lekelerin görünümünü azaltır veya önler, böylece cilt tonunu eşitler. Cilt kızarıklığını ve tahrişini azaltarak cilt tonunun eşitlenmesini sağlar. Morluklar ve enfekte yaralar anti-inflamatuvar özelliği kullanılır. Bahsedilen özelliklerinden dolayı yüz yıkama jeli, tonik, serum, maske, nemlendirici, anti-aging ürünler gibi birçok kozmetik preparatın formülasyonuna girmektedir (Alraddadi & Shin, 2022).

Saç bakım ürünleri: Şampuan formülasyonlarında antifungal özelliğinden dolayı saç derisinde kepeklenmeye ve sebum artışına sebep olan bazı fungus türlerini karşı kullanılır (Gnaneswaran et al., 2024).

İrritasyon/toksisite: Kullanılması gereken maksimum miktar aşılmadığı sürece herhangi bir toksik etkisi belirtilmemiştir (Gnaneswaran et al., 2024).

Mentha piperita (Nane) uçucu yağı:

Lamiaceae familyasına ait bu bitki çok yıllık, yer altı sürgünleri olan, aromatik, otsu bir bitkidir. Boyu 30-90 santim olan bu bitkinin çiçekleri açık mor veya eflatun rengindedir. Yüzyıllardır geleneksel tıpta tedavi amacıyla kullanılan bu bitki günümüzde ise ilaç sektöründe, kozmetik sektöründe, gıda sektöründe, aromaterapide, parfümeride sıklıkla kullanılmaktadır. Mentha piperita bitkisinin toprak üstü kısmından yani çiçekli dallarından veya taze yapraklarından su buharı distilasyon yöntemi ile uçucu yağ elde edilir. Soluk sarı veya renksiz olan uçucu yağ içerisinde barındırdığı mentolden kaynaklı çok keskin, ferah bir kokuya sahiptir. Mentha piperita uçucu yağının başlıca bileşenleri şunlardır: (-)-mentol, (-)-menton, (+)-izomenton, (-)-mentil asetat, (+)-mentofuran ve 1,8-sineol. Mentha uçucu yağ antimikrobiyal, antioksidan ve derma-koruyucu, güzel kokulu, ferahlatıcı gibi özelliklere sahip olduğundan dolayı bazı kozmetik preparatların formülasyonuna girmektedir (Saharkhiz et al., 2012).

Mentha piperita uçucu yağının kullanıldığı kozmetik preparatlar:

Parfüm: Ferah, tatlı, mentol benzeri karakteristik kokusu sayesinde parfümlerde üst nota olarak tercih edilmektedir (Sharmeen et al., 2021).

Cilt bakım ürünleri: Ferahlatıcı, soğutucu, sakinleştirici, yatıştırıcı, rahatlatıcı, arındırıcı, anti-enflamatuar ve antioksidan özelliklerinden dolayı nemlendiricilerde, yüz yıkama jellerinde, toniklerde, serumlarda ve maskelerde tercih edilmektedir (Pires et al., 2024).

Saç bakım ürünleri: Sahip olduğu mentolden dolayı saç derisinde ferahlık hissi oluşturur ve kan dolaşımını hızlandırır. Böylelikle artan kan dolaşımıyla saç kökleri beslenir ve saç dökülmesinin önüne geçilir. Ayrıca saçların uzamasına katkıda bulunur (Park et al., 2021).

Ağız bakım ürünleri: Mentha piperita uçucu yağında bulunan mentol bileşenin antibakteriyel özelliğinden ve ağızda ferah ve temiz bir his bırakan serinletici etkisinden dolayı diş macunlarında sıklıkla tercih edilmektedir. Ayrıca diğer aktif bileşenlerle ilişkili hoş olmayan tatları maskeleymeye yardımcı olur. Ferahlatıcı etkisinden dolayı ağız çalkalama sularının formülasyonuna eklenmektedir. Bunlara ek olarak ağız kokusunu maskelediği için nefes bantlarının yapısında bulunur (Truong, 2023)

Ayak bakım ürünleri: Mentha piperita uçucu yağ antibakteriyel, antifungal ve hoş koku özelliğinden dolayı ayak spreyi, deodorantlarında veya kremlerinde formülasyona eklenmektedir (Kumar & Kumar, 2022).

İrritasyon/toksisite: Mentha piperita uçucu yağının gözde ve ciltte lokal tahrişe neden olduğu belirtilmiştir. Bundan dolayı dikkatli kullanımı önerilmektedir (Malekmohammad et al., 2019).

Matricaria chamomilla (papatya) uçucu yağı:

Asteraceae familyasına ait bir bitkidir. Günümüzde halk arasında ve geleneksel tıpta sıklıkla kullanılır. Papatya eski Mısır, Yunanistan ve Roma gibi geçmiş dönemlerden günümüze kadar kullanılmış olup 26 ülkenin farmakopesinde yerini almıştır. İngilizler tarafından geçmiş dönemlerde tanrı tarafından kutsal sayılan 9 bitki arasında olduğuna inanılmıştır. Bugün ise aromaterapide, geleneksel tıpta, kozmetik endüstrisinde, gıda endüstrisinde ve parfümeride sıklıkla kullanımına rastlanmaktadır. Alman papatyası, mavi yağın (uçucu yağ) doğal bir kaynağıdır. Buhar distilasyonu yöntemi ile çiçek ve çiçek başlarından uçucu yağ üretimi yapılmaktadır. Matricaria chamomilla uçucu yağı yüksek oranda seskiterpen bileşiklerini içerirken düşük oranda monoterpen bileşiklerini içerir. Bu uçucu yağın bileşenleri ise şu şekildedir: (E)- β -farnesen, terpen alkol (farnesol), kamuzulen, α -bisabolol, α -bisabolol oksitler (A ve B türleri). Diğer yağlardan farklı olarak bu uçucu yağın rengi mavidir ve bu mavi rengin sebebi seskiterpen sınıfına dahil olan kamazulen bileşiğidir. Yağın rengi kalitesi hakkında yorum yapmamıza yardımcı olur yani yağ ne kadar mavi ise kalitesi o kadar yüksektir. Papatya uçucu yağı anti-inflamatuvar, yatıştırıcı, antioksidan, antimikrobiyal, cilt onarıcı ve hoş koku özelliklerinden dolayı kozmetik preparatlara sıklıkla eklenmektedir (Singh, Khanam, Misra, & Srivastava, 2011).

Matricaria chamomilla (papatya) uçucu yağının kullanıldığı kozmetik preparatlar:

Parfümeri: Sıcak ve meyveli bir kokudur. Ayrıca bu tatlı otsu koku parfümlerde orta nota olarak, vücut spreylерinde, sabun ve duş jellerinde hoş kokusundan dolayı tercih edilir (Sharmeen et al., 2021).

Cilt bakım ürünleri: Uçucu yağın yapısında bulunan seskiterpenler (kamazulen, α -bisabolol) enflamasyonu tetikleyen sinyalleri (NO, TNF- α , IL-6 gibi) baskıladığı için anti-inflamatuvar olarak kullanılır. Ciltteki kızarıklığı, tahrişi, inflamasyonu azaltır. Ayrıca oksidatif stres altında oluşan serbest radikalleri azaltan antioksidan enzimlerin aktivitesini artırır ve cilt yaşlanmasını engeller bu sebepten dolayı yaşlanma karşıtı kozmetik preparatların formülasyonuna eklenmektedir (De Cicco, Ercolano, Sirignano, Rubino, Rigano, Ianaro, & Formisano, 2023). Bozulmuş cilt bariyerinin onarımında etkili olmasından dolayı onarıcı nemlendiricilerde ve serumlarda tercih edilmektedir. Bu sayede cilt bariyeri onarılır ve cilt yatıştırılmış olur (Lin, Zhong, & Santiago, 2017). Hafif antimikrobiyal etkisinden dolayı akneye eğilimli ciltler için tasarlanan ürünlerin formülasyonuna eklenmektedir (Pezantes-Orellana, Bermúdez, Montalvo, Packer, & Orellana-Manzano, 2025).

Saç bakım ürünleri: Papatya uçucu yağı saçların rengini açmak için sarı boya olarak veya saç ağartıcı olarak kullanılmıştır (El Mihyaoui, Esteves da Silva, Charfi, Candela Castillo, Lamarti, & Arnao, 2022). Ayrıca saç derisini yatıştırma, kepek ve irritasyonu azaltma gibi özelliklerinden dolayı şampuanların ve saç bakım serumlarının içerisine eklenmektedir (Kumar, 2022).

Ayak bakım ürünleri: Papatya uçucu yağı antifungal aktivitesinden dolayı ayak mantarlarında etkili olmuştur (Jamalian, Shams-Ghahfarokhi, Jaimand, Pashootan, Amani, & Razzaghi-Abyaneh, 2012). Ayrıca aromaterapide papatya yağının ayak masajında kullanımının yorgunluğu azaltması ve yaşam kalitesini artırmasından dolayı tercih edilmektedir (Habibzadeh, Wosoi Dalavan, Alilu, Wardle, Khalkhali, & Nozad, 2020).

İrritasyon/toksisite: Konsantre olmayan, uygun şekilde formüle edilmiş papatya yağı içeren ürünlere irritasyon veya alerji riski düşüktür (Garbuio, Zamarioli, Melo, Campos, Carvalho, & Freitas, 2018).

Thymus vulgaris (Kekik) uçucu yağı:

Lamiaceae familyasına ait bir bitkidir. Yeşil yaprakları ve açık mor renkli, küçük çiçeklere sahip çalıdır. Antik Mısır ve Yunan topluluklarından bu yana kullanılan bitki günümüzde ise gıda endüstrisinde baharat olarak, ilaç endüstrisinde ve kozmetik endüstrisinde kullanımına rastlanmaktadır. Kozmetik endüstrisinde hem preparatların stabilitesini korumak amaçlı hem de insan üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı tercih edilmektedir. Bu olumlu etkiler anti-inflamatuvar, anti-oksidan, anti-bakteriyel, anti-fungal özellikler olarak sıralanabilir. Uçucu yağ bitki yapraklarından buhar distilasyonu yöntemi ile elde edilir. Bileşenleri ise şu şekildedir: timol, p -simen, 1,8-sineol, γ -terpinen ve karvakrol (Galovičová et al., 2021).

Parfümeri: Keskin, baharatlı, kendine özgü kokusu sayesinde parfümeride hammadde olarak kullanılır (Waheed et al., 2024).

Cilt bakım ürünleri: Kekik uçucu yağı staphylococcus aureus bakterisine karşı antibakteriyel etki göstererek neden olduğu akneleri azaltmada kullanılır (Silva et al., 2021). Bu etki timol ve karvakrol bileşiklerinin patojen hücre zarına yapışıp geçirgenliğini bozması ile sağlanır. Ayrıca bu uçucu yağ akne kaynaklı iltihabı azaltmada oldukça etkilidir. İçeriğindeki timol bileşiği yüksek oranda cilt yenileme özelliğine sahiptir. Bu sebepten hücre çoğalmasını arttırarak yara iyileşme sürecini hızlandırır ve cilt canlılığını arttırır. Cilt yenileme özelliği sayesinde akne izlerinin giderilmesinde de fayda sağlamaktadır. Uzun vadede ek bir nemlendirici bileşik ile kullanıldığında cilt bariyerini onarmaktadır. Bahsedilen anti-

mikrobiyal, anti-inflamatuvar, anti-oksidan özelliklerinden dolayı birçok kozmetik preparatın formülasyonuna eklenmektedir (Folle et al., 2024).

Saç bakım ürünleri: Alopesi areata hastalığında yani bağışıklık sisteminin saç köklerine saldırması sonucu gözlenen dökülmelerde *Thymus vulgaris* uçucu yağının etkili olduğu belirtilmiştir ve şampuanların formülasyonuna eklenmektedir (Hay, Jamieson, & Ormerod, 1998).

Ağız bakım ürünleri: *Thymus vulgaris* uçucu yağının ağızda önemli patojen mikroorganizmalar üzerinde güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği özelliklerle çürüklere sebep olan streptococcus mutans bakterisine karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu antiseptik özelliğinden dolayı ağız gargaralarının formülasyonuna ve diş macunlarına eklenmektedir (Fani & Kohanteb, 2017).

Ayak bakım ürünleri: Antifungal özelliğinden dolayı ayak mantarı bakımında kullanılan kremlerin formülasyonuna eklenmektedir (Stojanović-Radić et al., 2025).

İrritasyon/toksisite: İçerisindeki timol kaynaklı hipersensitivite (alerji) ve cilt irritasyonu gözlenmektedir (Basch et al., 2004).

Cananga odorata (Ylang-Ylang) uçucu yağı:

Annonaceae ailesine ait bir bitkidir. Çok yıllık tropikal bir ağaçtır. Uzun sarkık dalları, büyük yeşil yaprakları ve hoş kokulu sarı çiçekleri vardır. Uçucu yağ üretiminde çok sık kullanılan bu bitki kozmetik endüstrisinde, gıda endüstrisinde, parfümeride ve aromaterapide sıklıkla kullanılmaktadır. Aromaterapide depresyon ve anksiyeteyi azaltma yeteneğinden dolayı kullanımı vardır. Ylang-ylang uçucu yağı bitki çiçeğinden su veya su ve buhar damıtımı yöntemiyle elde edilir. Açık sarı veya koyu renkli, hoş kokulu bir yapısı vardır. Uçucu yağ bileşenleri ise şunlardır: Prenil asetat, p -kresil metil eter, metil benzoat, linalool, benzil asetat, geraniol, geranil asetat, (E)-sinnamil asetat, β-karyofillen, germakren-D, (E-E)-α-farnesen, (E,E)-farnesol, benzil benzoat, (E,E)-farnesil asetat ve benzil salisilatıdır (Tan et al., 2015).

Cananga odorata uçucu yağının kullanıldığı kozmetik preparatlar:

Parfümeri: Ylang-ylang uçucu yağının taze, çiçeksi ve hafif meyvemsi kokuya sahiptir. Parfümlerde orta ila güçlü bir başlangıç notası olarak kullanılır. Ayrıca, çiçeğin yasemine benzer yoğun tatlı bir kokuya sahip olduğu da belirtilmiştir. Bahsedilen bu hoş ve güçlü kokusu sayesinde parfümlerde çok sık tercih edilmektedir (Tan et al., 2015).

Cilt bakım ürünleri: Yapısında bulunan monoterpenler ve seskiterpenler sayesinde anti-bakteriyel özellik gösterir. Bu özelliği sayesinde bakteriyel kaynaklı akne tedavisinde kullanılabilir. Anti-oksidan etkinliği sayesinde serbest radikallerin cilde verdiği zararı azaltır ve daha canlı daha parlak bir cilt görünümünü sunar. Bahsedilen özelliklerinden dolayı yüz

yıkama jeli, serum ve nemlendirici gibi ürünlerin formülasyonuna eklenmektedir (Mrani et al., 2024). Yaşlanma karşıtı etkisi sayesinde gece bakım kremlerinin formülasyonuna eklenmektedir (Isnaini et al., n.d.).

Saç bakım ürünleri: Ylang-Ylang uçucu yağı, antimikrobiyal, anti-inflamatuvar ve antioksidan özelliklerinden dolayı kepeklenme probleminde kullanılabilir. Ayrıca saç korumasını sağlar ve büyümesini hızlandırır. Bu özelliklerinden dolayı birçok şampuan ve saç derisi serum ve toniklerinin formülasyonuna eklenmektedir (Alam et al., 2024).

İrritasyon/toksisite: Ylang ylang uçucu yağının cilt alerjisi ve dermatitine neden olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle, dermal hassasiyet oluşturuca olarak kabul edilir. Uçucu yağın seyreltilmeden direkt cilde uygulanması tehlikelidir. Kozmetik ürünlerde ise kullanım konsantrasyonlarına uyulmalıdır (EFSA Panel on Additives, Products or Substances used in Animal Feed [FEEDAP], 2022).

Calendula officinalis (Aynısefa) uçucu yağı:

Asteraceae ailesine aittir. Aynısefa bitkisi sarı veya turuncu çiçekli, otsu yapıda, tek yıllık, tıbbi ve aromatik bir bitkidir. Genellikle Akdeniz ülkelerinde yetişen bu bitkinin geleneksel tıpta ciltteki kızarıklık, yara iyileşmesi ve yanık gibi durumlarda kullanımı vardır. Bazı ülkelerde ise ilaç olarak kullanımı mevcuttur. Calendula officinalis uçucu yağının, özellikle yara iyileşmesi, hücre yenilemesi, anti-oksidan ve anti-inflamatuvar etkileri sebebiyle kozmetik alanında birçok üründe tercih edilmesine sebep olmuştur. Uçucu yağ eldesi Calendula officinalis bitkisinin çiçeklerinde CO₂ süperkritik ekstraksiyon yöntemi veya buhar distilasyonu yöntemi ile elde edilir. Esansiyel yağda bulunan bileşikler ise şunlardır: gama-kadinen, delta-kadinen, alfa-muurolen, beta-muurolen, beta-karyofilen, germakren D, spatulenol, alfa-kadinol, karyofilen oksit, viridiflorol, aromadendren, alloaromadendren, alfa-selinen, leden oksit ve alfa-kubeben (Ak et al., 2021) (Mur et al., 2022).

Calendula officinalis uçucu yağının kullanıldığı kozmetik preparatlar:

Cilt bakım ürünleri: Aynısefa bitkisinin uçucu yağı anti-oksidan etkinlik gösterir. Bu sayede cilt bariyerinin hızlı yenilenmesi ve buna bağlı olarak da yaraların hızlı iyileşmesi, yara izlerinin kısa zamanda yok olması gibi yeteneklere sahiptir. İnflamasyonun sebep olduğu akne, cilt hassasiyeti gibi etkileri anti-inflamatuvar etkinliği sayesinde azaltarak daha sağlıklı bir cilt görünümüne olanak sağlar. Ayrıca yatıştırma ve yumuşatma özelliğinden dolayı hassas ciltlerde kullanılabilir. İnflamasyon ve oksidatif stres sonrası oluşan hiperpigmentasyon durumlarında anti-oksidan ve anti-inflamatuvar özelliklerinden faydalanılarak ciltteki lekelenmeyi azaltabilir. UV kaynaklı hasarın azaltılmasında görev alarak cildi güneş ışınlarından korur. Ciltte bulunan kolajenin özelliklerini değiştirerek yaşlanma karşıtı etki gösterir. Bahsedilen etkilerinden dolayı

cilt bakım serumu, tonik, nemlendirici, gece bakım kremi, maske ve güneş koruyucuların formülasyonunda sıklıkla tercih edilmektedir (Mur et al., 2022).

İrritasyon/toksisite: Dermal kullanımı genellikle güvenli kabul edilir ("Final Report on the Safety Assessment of Calendula officinalis", 2001).

2. SONUÇ

Esansiyel yağların başlıca monoterpenler, seskiterpenler, alkoller, aldehit, ve fenol türevlerden oluşan kompleks fitokimyasal yapılara sahip olduğu ve bu bileşenlerin antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antioksidan, anti-aging ve deodorize edici mekanizmalar üzerinden kozmetik ürünlerde fonksiyonel rol üstlendiği görülmektedir. Özellikle akneye eğilimli ciltlerde mikrobiyal proliferasyonun baskılanması, saçlı deride antifungal aktivite ile kepek kontrolü, ağız bakım ürünlerinde antibakteriyel etki, kötü kokunun azaltılması ve ayak bakımında koku kontrolü gibi etkiler literatürde sıklıkla vurgulanmaktadır. Bununla birlikte bu biyolojik aktivitelerin önemli bir kısmının in vitro veya deneysel modellere dayanması, klinik etkinliğin genellenebilirliği ve uzun dönem sonuçları açısından daha yüksek kanıt düzeyine sahip çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

KAYNAKÇA

- Ak, G., Zengin, G., Ceylan, R., Fawzi Mahomoodally, M., Jugreet, S., Mollica, A., & Stefanucci, A. (2021). *Calendula officinalis* L. çiçek ve yapraklarından elde edilen uçucu yağların kimyasal bileşimi ve biyolojik aktiviteleri. *Lezzet ve Koku Dergisi*, 36(5), 554–563.
- Alam, P., Imran, M., Ali, A., & Majid, H. (2024). Saç derisi sedef hastalığı ve kepeğin topikal tedavisi için nanoemuljel içeren *Cananga odorata* (ylang-ylang) esansiyel yağı. *Gels*, 10(5), 303. <https://doi.org/10.3390/gels10050303>
- Alraddadi, B. G., & Shin, H.-J. (2022). *Commiphora myrrha* ve *Boswellia serrata*'nın biyokimyasal özellikleri ve kozmetik kullanımları. *Cosmetics*, 9(6), 119. <https://doi.org/10.3390/cosmetics9060119>
- Azak Sungur, S., Sözen Şahne, B., & Yeğenoğlu, S. (2018). Kozmetik ürünlerin tarihçesi, ürün tanıtımlarının yasal durumu ve tüketici davranışı açısından değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 8(3), 191–197. <https://doi.org/10.31020/mutftd.432259>
- Basch, E., Ulbricht, C., Hammerness, P., Bevins, A., & Sollars, D. (2004). Thyme (*Thymus vulgaris* L.), thymol. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 4(1), 49–67.
- Bayaz, M. (2014). Esansiyel yağlar: Antimikrobiyal, antioksidan ve antimutajenik aktiviteleri. *Akademik Gıda*, 12(3), 45–53.
- Bezek, K., Kramberger, K., & Barlič-Maganja, D. (2022). *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don hidrosolünün antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri. *Antibiotics*, 11(8), 1017. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081017>
- Bolouri, P., Salami, R., Kouhi, S., Kordi, M., Asgari Lajayer, B., Hadian, J., & Astatkie, T. (2022). Esansiyel yağların ve bitki ekstraktlarının farklı endüstrilerdeki uygulamaları. *Molecules*, 27(24), 8999. <https://doi.org/10.3390/molecules27248999>
- Borges, R. S., Ortiz, B. L. S., Pereira, A. C. M., Keita, H., & Carvalho, J. C. T. (2019). *Rosmarinus officinalis* essential oil: A review of its phytochemistry, anti-inflammatory activity, and mechanisms of action involved. *Journal of ethnopharmacology*, 229, 29–45

- Combes, C., Legrix, M., Rouquet, V., Rivoire, S., Grasset, S., Cenizo, V., ... & Portes, P. (2017). Helichrysum italicum essential oil prevents skin lipids peroxidation caused by pollution and UV. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(10), S221.
- Çelik, E., & Çelik, G. Y. (2007). Bitki uçucu yağlarının antimikrobiyal özellikleri. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, 5(2), 1–6.
- De Cicco, P., Ercolano, G., Sirignano, C., Rubino, V., Rigano, D., Ianaro, A., & Formisano, C. (2023). Chamomile essential oils exert anti-inflammatory effects involving human and murine macrophages: Evidence to support a therapeutic action. *Journal of Ethnopharmacology*, 311, 116391. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116391>
- Dosoky, N. S., & Setzer, W. N. (2018). Biological activities and safety of Citrus spp. essential oils. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(7), 1966. <https://doi.org/10.3390/ijms19071966>
- EFSA Panel on Additives, Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), Bampidis, V., Azimonti, G., Bastos, M. D. L., Christensen, H., Fašmon Durjava, M., ... & Dusemund, B. (2022). Safety and efficacy of a feed additive consisting of an essential oil from the flowers of *Cananga odorata* (Lam.) Hook. f. & Thomson (ylang-ylang oil) for use in all animal species. *EFSA Journal*, 20(2), e07159.
- El Hachlafi, N., Elbouzidi, A., Batbat, A., Taibi, M., Jeddi, M., Addi, M., Naceiri Mrabti, H., & Fikri-Benbrahim, K. (2024). Citrus sinensis (L.) Osbeck esansiyel yağı ve başlıca bileşiği limonene'nin kimyasal bileşimi ve biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi. *Pharmaceuticals*, 17(12), 1652. <https://doi.org/10.3390/ph17121652>
- El Mihaoui, A., Esteves da Silva, J. C. G., Charfi, S., Candela Castillo, M. E., Lamarti, A., & Arnao, M. B. (2022). Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): A review of ethnomedicinal use, phytochemistry and pharmacological uses. *Life*, 12(4), 479. <https://doi.org/10.3390/life12040479>
- Erdoğan, E. A. (2012). Bitki uçucu yağlarının kullanım alanları ve muhtemel genetik etkileri. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 2(2), 21–24.

- Fani, M., & Kohanteb, J. (2017). In vitro antimicrobial activity of *Thymus vulgaris* essential oil against major oral pathogens. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 22(4), 660–666. <https://doi.org/10.1177/2156587217700772>
- Fisher, K., & Phillips, C. (2008). Potential antimicrobial uses of essential oils in food: Is citrus the answer? *Trends in Food Science & Technology*, 19(3), 156–164.
- Folle, C., Díaz-Garrido, N., Mallandrich, M., Suñer-Carbó, J., Sánchez-López, E., Halbaut, L., Marqués, A. M., Espina, M., Badia, J., Baldoma, L., Calpena, A. C., & García, M. L. (2024). Cilt iltihaplarının tedavisi için tasarlanmış kekik-yağ-PLGA nanopartiküllerinin hidrojeli. *Gels*, 10(2), 149. <https://doi.org/10.3390/gels10020149>
- Garbuio, D. C., Zamarioli, C. M., Melo, M. O., Campos, P. M. B. G. M., Carvalho, E. C., & Freitas, L. A. P. (2018). Safety of a formulation containing chitosan microparticles with chamomile: Blind controlled clinical trial. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 26, e3075. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2648.3075>
- Galovičová, L., Borotová, P., Valková, V., Vukovic, N. L., Vukic, M., Štefániková, J., Ďúranová, H., Kowalczewski, P. Ł., Čmiková, N., & Kačániová, M. (2021). *Thymus vulgaris* essential oil and its biological activity. *Plants*, 10(9), 1959. <https://doi.org/10.3390/plants10091959>
- Gismondi, A., Di Marco, G., & Canini, A. (2020). *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don essential oil: Composition and potential antineoplastic effect. *South African Journal of Botany*, 133, 222–226.
- Gnaneswaran, T., Fotouhi, A., Lynam, K., Utz, S., & Daveluy, S. (2024). Essential oils in dermatology. *Journal of Integrative Dermatology*.
- Gupta, M., Rout, P. K., Misra, L. N., Gupta, P., Singh, N., Darokar, M. P., ... Bhakuni, R. S. (2016). *Boswellia serrata* Roxb. uçucu yağının kimyasal bileşimi ve biyoaktivitesi. *Plant Biosystems*, 151(4), 623–629. <https://doi.org/10.1080/11263504.2016.1187681>
- Habibzadeh, H., Wosoi Dalavan, O., Alilu, L., Wardle, J., Khalkhali, H., & Nozad, A. (2020). Effects of foot massage on severity of fatigue and quality of life in hemodialysis patients. *International Journal of Community Based Nursing and Midwifery*, 8(2), 92–102. <https://doi.org/10.30476/IJCBNM.2020.81662.0>

- Hay, I. C., Jamieson, M., & Ormerod, A. D. (1998). Randomized trial of aromatherapy: Successful treatment for alopecia areata. *Archives of Dermatology*, 134(11), 1349–1352. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.11.1349>
- Isnaini, N., Faradhila, J., Maysarah, H., Prajaputra, V., Harnelly, E., Zulkarnain, Z., ... & Haditiar, Y. *Journal of Patchouli and Essential Oil Products*.
- Jamalian, A., Shams-Ghahfarokhi, M., Jaimand, K., Pashootan, N., Amani, A., & Razzaghi-Abyaneh, M. (2012). Chemical composition and antifungal activity of *Matricaria recutita* flower essential oil. *Journal de Mycologie Médicale*, 22(4), 308–315.
- Kaya, D., & Ergönül, P. G. (2015). Uçucu yağları elde etme yöntemleri. *Gıda*, 40(5), 303–312.
- Kumar, A. (2022). *International Journal of Research Publication and Reviews*.
- Kumar, G. P., & Kumar, P. P. (2022). Foot spray journal: Natural blend of essential oil which helps prevent bacterial/fungal infections.
- Lin, T. K., Zhong, L., & Santiago, J. L. (2017). Anti-inflammatory and skin barrier repair effects of topical application of some plant oils. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 70. <https://doi.org/10.3390/ijms19010070>
- Malekmohammad, K., Rafieian-Kopaei, M., Sardari, S., & Sewell, R. D. E. (2019). *Mentha × piperita*'nın toksikolojik etkileri: Bir inceleme. *Toxin Reviews*, 40(4), 445–459. <https://doi.org/10.1080/15569543.2019.1647545>
- Mrani, SA, Zejli, H., Azzouni, D., Fadili, D., Alanazi, MM, Hassane, SOS, Sabbahi, R., Kabra, A., Moussaoui, AE, Hammouti, B., & Taleb, M. (2024). Ylang-Ylang (*Cananga odorata*) Esansiyel Yağının Kimyasal Bileşimi, Antioksidan, Antibakteriyel ve Hemolitik Özellikleri: Dermatolojide Potansiyel Terapötik Uygulamalar. *Pharmaceuticals* , 17 (10), 1376. <https://doi.org/10.3390/ph17101376>
- Mur, R., Langa, E., Pino-Otín, M. R., Urieta, J. S., & Mainar, A. M. (2022). *Calendula officinalis*'ten antioksidan bileşiklerin konsantrasyonu. *Antioxidants*, 11(1), 96. <https://doi.org/10.3390/antiox11010096>

- Park, Y., Choi, K., Kim, H., Lee, J., Park, G., & Kim, J. (2021). Saç dökülmesi belirtilerini hafifletmek için yeni bir aktif kozmetik bileşen bileşimi. *Cosmetics*, 8(3), 63. <https://doi.org/10.3390/cosmetics8030063>
- Pezantes-Orellana, C., German Bermúdez, F., Montalvo, J., Packer, T., & Orellana-Manzano, A. (2025). Evaluating efficacy, safety, and innovation in skin care applications of essential oils. *Frontiers in Medicine*, 12, 1589691. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1589691>
- Pires, P. C., Motallebi, M., Marques, M. P., Correia, M., Sharma, A., Damiri, F., ... & Paiva-Santos, A. C. (2024). *Mentha aquatica* as a source of active pharmaceutical and cosmetic ingredients. *Phytotherapy Research*, 38(12), 5806–5839.
- Saharkhiz, M. J., Motamedi, M., Zomorodian, K., Pakshir, K., Miri, R., & Hemyari, K. (2012). Chemical composition and antifungal activities of *Mentha piperita* L. essential oil. *International Scholarly Research Notices*, 2012, 718645.
- Saraiva, S. M., Crespo, A. M., Vaz, F., Filipe, M., Santos, D., Jacinto, T. A., Paiva-Santos, A. C., Rodrigues, M., Ribeiro, M. P., Coutinho, P., & Araujo, A. R. T. S. (2023). *Helichrysum italicum* essential oil loaded chitosan nanoparticles. *Cosmetics*, 10(1), 8. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10010008>
- Sharmeen, J. B., Mahomoodally, F. M., Zengin, G., & Maggi, F. (2021). Essential oils as natural sources of fragrance compounds for cosmetics and cosmeceuticals. *Molecules*, 26(3), 666. <https://doi.org/10.3390/molecules26030666>
- Silva, A. S., Tewari, D., Sureda, A., Suntar, I., Belwal, T., Battino, M., ... & Nabavi, S. F. (2021). The evidence of health benefits and food applications of *Thymus vulgaris* L. *Trends in Food Science & Technology*, 117, 218–227.
- Singh, O., Khanam, Z., Misra, N., & Srivastava, M. K. (2011). Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): An overview. *Pharmacognosy Reviews*, 5(9), 82–95. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.79103>
- Stojanović-Radić, Z., Stojković, O., Radulović, N., Dimitrijević, M., Randelović, M., & Otašević, S. (2025). Antifungal activity of *Thymus vulgaris* L. essential oil against *Candida* species causing otomycosis. *Chemistry & Biodiversity*.

- Tan, L. T. H., Lee, L. H., Yin, W. F., Chan, C. K., Abdul Kadir, H., Chan, K. G., & Goh, B. H. (2015). Traditional uses, phytochemistry, and bioactivities of *Cananga odorata*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 896314.
- Truong, P. Q. H. (2023). A comparison of capsaicin and menthol as trigeminal modulators of salivary composition for oral care applications.
- Üstündağ Okur, N., ve ark. (2020). Kozmetik etki potansiyeline sahip bitkiler ve kullanım amaçları. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*, 9(3), 292–303.
- Waheed, M., Hussain, M. B., Saeed, F., Afzaal, M., Ahmed, A., Irfan, R., Akram, N., Ahmed, F., & Hailu, G. G. (2024). Phytochemical profiling and therapeutic potential of thyme (*Thymus spp.*). *Food Science & Nutrition*, 12(12), 9893–9912.
- Węglarz, Z., Kosakowska, O., Pióro-Jabrucka, E., Przybył, J. L., Gniewosz, M., Kraśniewska, K., Szyndel, M. S., Costa, R., & Bączek, K. B. (2022). *Helichrysum italicum*'un antioksidan ve antibakteriyel aktivitesi. *Pharmaceuticals*, 15(6), 735. <https://doi.org/10.3390/ph15060735>

BÖLÜM 3

TİP 2 DİYABETTE KARDİYOVASKÜLER RİSK AZALTIMI: KÜRESEL EPİDEMİYOLOJİDEN GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTİ VE SGLT2 İNİHİTÖRÜ BAZLI TEDAVİ STRATEJİLERİNE

Gülebe KARADUMAN AYKIN¹

Kardiyovasküler Hastalıkların Küresel Yükü ve Tip 2 Diyabet ile İlişkisi

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), çoğunlukla aterosklerotik süreçler sonucunda gelişen kalp ve damar sistemi bozukluklarını kapsamaktadır. Klinik olarak stabil veya unstabil anjina, miyokard infarktüsü (Mİ) öyküsü, akut koroner sendrom (AKS), koroner veya diğer arteriyel revaskülarizasyon girişimleri, iskemik inme, geçici iskemik atak (GİA) ve periferik arter hastalığı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) spektrumu içerisinde değerlendirilmektedir (1–3). Bu tablo, aterosklerozun sistemik ve progresif doğasını yansıtır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2021 yılında yayınladığı rapora göre kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde en önde gelen ölüm nedenidir. 2019 yılında yaklaşık 17,9 milyon ölüm KVH'ye bağlı olarak gerçekleşmiştir bu sayının 2030 yılında 23 milyonun üzerine çıkması öngörülmektedir (4, 5). Nüfus yaşlanması, kentleşme, sedanter yaşam tarzı ve metabolik risk faktörlerindeki artış bu yükün önemli belirleyicileridir (6). Küresel Hastalık Yükü (GBD) analizleri, iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalıkların küresel ölçekte hem mortalite hem de engelliliğe ayarlanmış yaşam yılı (DALY) kaybı açısından en yüksek yükü oluşturduğunu göstermektedir. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde bu yükün daha belirgin olması, küresel sağlık eşitsizliklerini vurgulamaktadır (7).

Ulusal veriler de küresel tablo ile paralellik göstermektedir. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yürütülen TEKHARF çalışması, Türk erişkin popülasyonunda hem kardiyovasküler mortalite hem de koroner olay insidansının beklenenden yüksek olduğunu ortaya koymuştur (8). Ayrıca Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre dolaşım sistemi hastalıkları Türkiye'de ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almakta olup total ölümlerin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (9).

Kardiyovasküler hastalık yükü, tip 2 diyabet mellitus (T2DM) prevalansındaki artışla yakından ilişkilidir. International Diabetes Federation (IDF) 2021 raporu, dünya genelinde 500 milyondan fazla yetişkinin diyabetli olduğunu ve bu sayının önümüzdeki yıllarda daha da artmasının beklendiğini bildirmektedir (10). T2DM tanılı bireylerde kardiyovasküler hastalık riski, diyabeti olmayan bireylere göre yaklaşık 2–3 kat daha yüksek olarak tanımlanmıştır (11). Kardiyovasküler risk sadece diyabet tanısından sonra değil, prediyabet aşamasından itibaren yükselmektedir (12). Ayrıca, hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyindeki her %1'lik artışın koroner

arter hastalığı riskini anlamlı şekilde artırdığı birçok prospektif kohort çalışmada gösterilmiştir (11, 13).

CAPTURE çalışması, 2018–2019 yılları arasında yürütülen çok merkezli ve çok uluslu bir çalışma olup yaklaşık 9.823 T2DM tanılı bireyi kapsamaktadır. Bu çalışmada T2D hastalarında global kardiyovasküler hastalık prevalansı %34,8 olarak saptanmıştır (14). Bu bulgular, diyabetli bireyler arasında kardiyovasküler komorbiditenin yaygınlığını ve bu popülasyonda risk yönetiminin ne denli kritik olduğunu göstermektedir.

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, kardiyovasküler hastalıkların günümüzde yalnızca kardiyoloji pratiğinin değil, aynı zamanda kardiyometabolik risk yönetiminin merkezinde yer aldığı açıktır. Modern diyabet yönetimi, yalnızca glisemik kontrolü değil; geniş ölçekli kardiyovasküler risk azaltım stratejilerini ve multidisipliner yaklaşımı içermelidir.

1. Tip 2 Diyabette kardiyovasküler Hastalık Patogenezi

Tip 2 diyabet yalnızca bir hiperglisemi durumu değil; sistemik inflamasyon, metabolik disregülasyon ve vasküler hasarla karakterize kompleks bir kardiyometabolik sendromdur. Tip 2 diyabette KVH gelişimi; insülin direnci, endotel disfonksiyonu, kronik inflamasyon, aterosklerotik plak progresyonu ve miyokardiyal yeniden yapılanma süreçlerinin birbirini tetiklediği çok faktörlü bir patofizyolojik ağ sonucunda ortaya çıkar (15, 16).

İnsülin direnci, tip 2 diyabetin temel patofizyolojik bileşenidir ve kardiyovasküler risk artışının erken belirleyicisidir. Normal fizyolojide insülin, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) üzerinden nitrik oksit (NO) üretimini artırarak vazodilatasyonu destekler. Ancak insülin direnci durumunda PI3K–Akt (Fosfatidilinositol 3-kinaz- Protein Kinaz B) yolunun baskılanması ve MAPK (Mitogen-activated protein kinase) yolunun göreceli aktivasyonu sonucunda vazodilatasyon azalır, endotelin-1 üretimi artar ve vazokonstriktif yanıt güçlenir (17). Buna ek olarak artmış serbest yağ asitleri, lipotoksisite, hepatik VLDL üretim artışı ve aterojenik dislipidemi (yüksek trigliserid, düşük HDL, küçük yoğun LDL partikülleri) gelişir. Bu lipid profili aterosklerotik süreci hızlandıran temel faktörlerden biridir (18). İnsülin direnci ayrıca sempatik aktiviteyi artırarak hipertansiyona katkıda bulunur ve böylece kardiyovasküler yükü daha da artırır (16).

Endotel disfonksiyonu, diyabette aterosklerozun erken ve belirleyici basamağıdır. Hiperglisemi; artmış reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu, poliol yolu artışı ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE) birikimi yoluyla endotelyal hücre hasarına yol açar (19). AGE'lerin reseptörleri (RAGE) üzerinden aktive olan sinyal yolları, oksidatif stres ve inflamatuvar gen ekspresyonunu artırır. Bunun sonucunda adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1) artar, monosit adezyonu kolaylaşır ve subendotelyal inflamasyon başlar (19, 20). NO biyoyararlanımının azalması, trombosit aktivasyonunun artması ve protrombotik eğilim, diyabetik hastalarda hem makrovasküler hem mikrovasküler komplikasyonların temelini oluşturur (17).

T2DM, kronik düşük dereceli inflamasyon ile karakterizedir. Yağ dokudan salınan proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-6) ve azalmış adiponektin düzeyleri sistemik inflamatuvar yanıtı güçlendirir (21). İnflamasyon, aterosklerotik plak oluşumunda ve instabilitesinde kritik rol oynar. Nitekim C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin artışı kardiyovasküler olaylarla bağımsız ilişkilidir (22). Ayrıca NLRP3 (NACHT, LRR ve pirin alanı içeren protein 3) inflamamazom aktivasyonu ve makrofaj infiltrasyonu diyabetik damar duvarında progresif hasara neden olur (20). Bu inflamatuvar ortam yalnızca ateroskleroza değil, aynı zamanda miyokardiyal fibrozis ve diyabetik kardiyomiyopati gelişimini de destekler.

Diyabetik bireylerde aterosklerotik plaklar daha diffüz, daha inflamatuvar ve daha instabildir. Küçük yoğun LDL partiküllerinin oksidasyonu kolaydır ve makrofajlar tarafından hızla fagosite edilerek köpük hücre oluşumuna yol açar (18). Hiperglisemi ayrıca vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve ekstrasellüler matriks birikimini artırır. Diyabetik plaklarda lipid çekirdeği daha geniş ve fibröz kap daha incedir; bu durum plak rüptürü ve trombotik olay riskini artırır (23). Bu nedenle diyabet, yalnızca ateroskleroz prevalansını artırmakla kalmaz; aynı zamanda daha erken yaşta ve daha ağır seyirli koroner arter hastalığına neden olur (16). T2DM'de kalp yetersizliği riski, aterosklerotik olaylardan bağımsız olarak artmıştır (24). Diyabetik kardiyomiyopati; miyokardiyal lipotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon, artmış oksidatif stres ve interstisyel fibrozis ile karakterizedir (25). Hiperglisemi ve insülin direnci, kardiyomiyositlerde enerji substrat kullanımını değiştirerek glukoz oksidasyonu yerine yağ asidi oksidasyonunu artırır. Bu metabolik kayma, oksijen tüketimini artırırken mekanik verimliliği azaltır (25). AGE birikimi ve TGF- β aracılı fibrotik süreçler miyokardiyal sertliği artırarak diyastolik disfonksiyona yol açar. Bu nedenle diyabetik hastalarda kalp yetersizliği sıklıkla korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (HFpEF) fenotipte görülür (24).

Tip 2 diyabette kardiyovasküler hastalık gelişimi; insülin direnci ile başlayan, endotel disfonksiyonu ve kronik inflamasyonla ilerleyen, ateroskleroz ve miyokardiyal yeniden yapılanma ile sonuçlanan çok katmanlı bir patofizyolojik süreçtir. Bu mekanizmalar birbirini besleyen bir döngü oluşturarak hem aterosklerotik olayları hem de kalp yetersizliğini artırır. Günümüzde kardiyometabolik tedavi stratejilerinin yalnızca glisemik kontrolü değil, bu patofizyolojik yolları hedef almasının önemi buradan kaynaklanmaktadır.

2. Kardiyovasküler Güvenlilikten Kardiyovasküler Korunmaya: CVOT (Cardiovascular Outcome Trials) Çağının Başlangıcı

Tip 2 diyabetli bireylerde kardiyovasküler riskin belirgin şekilde artmış olduğunun ortaya konması, uzun yıllar boyunca glisemik kontrolün kardiyovasküler sonlanımlar üzerindeki etkisinin sorgulanmasına yol açmıştır. Bununla birlikte, 2000'li yılların başında bazı antihiperglisemik ajanlara ilişkin kardiyovasküler güvenlik tartışmaları, düzenleyici otoritelerin daha katı bir yaklaşım benimsemesine neden olmuştur. Özellikle rosiglitazon ile ilişkili kardiyovasküler risk sinyalleri sonrasında, 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), yeni geliştirilen tüm antidiyabetik ilaçlar için kardiyovasküler güvenliliğin randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmesini zorunlu kılmıştır (26, 27).

Bu düzenleme, başlangıçta yalnızca “non-inferiority”yi (eş değerlik/ aşağı kalmama hipotezi) kanıtlama amacı taşısa da beklenmedik biçimde kardiyovasküler fayda gösteren sonuçların ortaya çıkmasına zemin hazırlamıştır. Nitekim takip eden yıllarda yürütülen büyük ölçekli kardiyovasküler sonuç çalışmaları (Cardiovascular Outcome Trials, CVOT), bazı ilaç sınıflarının yalnızca güvenli olmadığını, aynı zamanda majör advers kardiyovasküler olayları (MACE), kalp yetersizliğinden hastaneye yatışı ve renal sonlanımları anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir (28, 29). Böylece diyabet tedavisinde yönetim değişmiş; yalnızca glisemik kontrol odaklı yaklaşım yerini organ koruma ve kardiyometabolik risk azaltımını merkeze alan bütüncül bir stratejiye bırakmıştır. CVOT çağı, tip 2 diyabet yönetiminde yalnızca güvenliliğin değil, aynı zamanda kardiyovasküler üstünlüğün hedeflendiği yeni bir dönemin başlangıcını temsil etmektedir.

3. Glukagon-Like Peptid-1 Reseptör Agonistleri ve Kardiyoprotektif Etki: CVOT Analizi

Glukagon-like peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA), başlangıçta glisemik kontrol ve kilo kaybı üzerine etkileri nedeniyle geliştirilen ajanlar olmakla birlikte, son yıllarda yürütülen büyük ölçekli CVOT çalışmaları bu ilaç sınıfının kardiyovasküler olayları azaltabileceğini göstermiştir. GLP-1RA'ların kardiyovasküler etkileri özellikle MACE'i değerlendiren randomize kontrollü çalışmalarla ortaya konmuştur (30). Bu çalışmalar arasında LEADER, SUSTAIN-6, REWIND ve SELECT çalışmaları kardiyovasküler sonuçlar açısından en güçlü kanıtları sağlayan araştırmalar arasında yer almaktadır.

3.1. LEADER Çalışması

LEADER çalışması, liraglutidin kardiyovasküler güvenlilik ve etkinliğini değerlendirmek amacıyla yürütülen çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmadır. Çalışmaya 9340 tip 2 diyabetli hasta dâhil edilmiş ve katılımcıların yaklaşık %81'i mevcut ASKVH sahip bireylerden oluşmuştur (29). Çalışmanın primer sonlanımı; kardiyovasküler ölüm, Ölümle sonuçlanmayan miyokard infarktüsü ve ölümle sonuçlanmayan inmeden oluşan 3-noktada MACE (3P-MACE) bileşik sonlanımıdır.

Liraglutid tedavisi, primer sonlanım açısından anlamlı bir azalma sağlamıştır (HR 0.87; %95 GA 0.78–0.97), bu da yaklaşık %13 relatif risk azalmasına (RRR) karşılık gelmektedir. Ayrıca kardiyovasküler mortalitede de anlamlı azalma bildirilmiştir. LEADER çalışması ağırlıklı olarak sekonder korunma popülasyonunu içermektedir. Bu nedenle elde edilen kardiyovasküler fayda özellikle mevcut ASKVH bulunan hastalarda belirgin olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada inme insidansında azalma eğilimi gözlenmiş olsa da bu sonlanım istatistiksel olarak belirgin değildir (29). Liraglutidin kardiyovasküler faydası; kilo kaybı, kan basıncında azalma, antiinflamatuvar etkiler ve aterosklerotik plak stabilizasyonu gibi çok faktörlü mekanizmalarla açıklanmaktadır (31).

3.2. SUSTAIN-6 Çalışması

SUSTAIN-6 çalışması, haftalık semaglutidin kardiyovasküler güvenliliğini değerlendirmek amacıyla yürütülmüş randomize kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya 3297 tip 2 diyabetli hasta dahil edilmiş ve katılımcıların yaklaşık %83'ünde mevcut kardiyovasküler hastalık veya yüksek kardiyovasküler riskli bulunmuştur. Primer sonlanım yine 3P-MACE olarak tanımlanmıştır (32).

Semaglutid tedavisi, primer sonlanım açısından anlamlı bir azalma göstermiştir (HR 0.74; %95 GA 0.58–0.95), bu da yaklaşık %26 relatif risk azalmasına karşılık gelmektedir. SUSTAIN-6 çalışması da ağırlıklı olarak yüksek riskli veya mevcut ASKVH'li hastaları içermektedir. Bu çalışmanın dikkat çekici bulgularından biri ölümcül olmayan inme riskinde anlamlı azalma görülmesidir (HR 0.61) (32). Bu durum GLP-1RA'ların serebrovasküler olaylar üzerindeki potansiyel koruyucu etkisini destekleyen önemli bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Semaglutidin gözlenen kardiyovasküler faydası; glisemik kontrol iyileşmesi, kilo kaybı, kan basıncı düşüşü ve endotelial fonksiyon iyileşmesi gibi mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca anti-aterosklerotik ve anti-inflamatuar etkilerin de rol oynadığı düşünülmektedir (33).

3.3. REWIND Çalışması

REWIND çalışması, dulaglutidin kardiyovasküler etkilerini değerlendiren büyük ölçekli bir randomize çalışmadır. Çalışmaya 9901 tip 2 diyabetli birey dahil edilmiş olup, katılımcıların yalnızca %31'inde mevcut ASKVH bulunmakta; geri kalan büyük çoğunluğu primer korunma popülasyonunu oluşturmaktadır. Primer sonlanım yine 3P-MACE bileşik sonlanımıdır (34).

Dulaglutid tedavisi primer sonlanım açısından anlamlı azalma sağlamıştır (HR 0.88; %95 GA 0.79–0.99), bu da yaklaşık %12 relatif risk azalması anlamına gelmektedir. REWIND çalışmasının en önemli özelliklerinden biri, primer korunma popülasyonunun geniş şekilde temsil edilmesidir. Bu bulgu, GLP-1RA'ların kardiyovasküler faydasının yalnızca mevcut ASKVH bulunan bireylerle sınırlı olmayabileceğini göstermektedir. Çalışmada inme riskinde anlamlı azalma bildirilmiştir; bu durum GLP-1RA sınıfının serebrovasküler koruma potansiyelini destekleyen bir diğer kanıt olarak değerlendirilmektedir (34). Dulaglutidin

kardiyovasküler etkileri; metabolik parametrelerde iyileşme, kilo kaybı, inflamasyonun azalması ve endotelial fonksiyonun iyileşmesi ile ilişkilendirilmektedir (31).



Figür 1: GLP-1RA'ların Kardiyoprotektif Mekanizmaları

3.4. SELECT Çalışması

SELECT çalışması, GLP-1RA sınıfının kardiyovasküler faydasını diyabeti olmayan bireylerde değerlendiren ilk büyük ölçekli randomize çalışmadır. Haftada bir semaglutid enjeksiyonu ile yapılan bu çalışmaya 17.000'den fazla diyabet tanısı olmayan ve kardiyovasküler hastalığı bulunan obez veya fazla kilolu birey dahil edilmiş bulunmaktadır. Primer sonlanım yine 3P-MACE bileşik sonlanımıdır (35). Semaglutid tedavisi, primer sonlanım açısından anlamlı azalma sağlamıştır (HR 0.80), bu da yaklaşık %20 relatif risk azalması anlamına gelmektedir. SELECT çalışması tamamen sekonder korunma popülasyonunda, ancak diyabeti olmayan bireylerde yürütülmüştür. Semaglutid tedavisinin özellikle inme ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (35).

LEADER, SUSTAIN-6, REWIND ve SELECT çalışmalarından elde edilen bulgular, GLP-1 reseptör agonistlerinin yalnızca glisemik kontrol sağlayan ajanlar olmadığını, aynı

zamanda majör kardiyovasküler olayları azaltabilen kardiyoprotektif tedavi seçenekleri olduğunu göstermektedir. Özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan bireylerde belirgin fayda gözlenmekle birlikte, REWIND ve SELECT çalışmalarının sonuçları bu etkinin primer korunmanın diyabet dışı popülasyonlarda da ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular doğrultusunda güncel kılavuzlar, kardiyovasküler risk taşıyan tip 2 diyabetli bireylerde GLP-1RA tedavilerinin kardiyovasküler risk azaltımı stratejilerinin önemli bir parçası olduğunu vurgulamaktadır (36).

4. Sodyum-Glukoz Kotransporter-2 İnhibitörleri ve Kardiyoprotektif Etki: CVOT Analizi

Sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT2i), başlangıçta tip 2 diyabette glisemik kontrolü iyileştirmek amacıyla geliştirilen bir ilaç sınıfıdır. Ancak son yıllarda yürütülen büyük ölçekli CVOT çalışmaları, bu ajanların yalnızca glisemik kontrol sağlamadığını, aynı zamanda kardiyovasküler ve renal olaylar üzerinde belirgin koruyucu etkiler oluşturduğunu ortaya koymuştur (37). Özellikle kalp yetersizliğinde hastaneye yatışın belirgin şekilde azalması ve böbrek fonksiyonunun korunmasına yönelik etkiler, SGLT2 inhibitörlerini kardiyometabolik hastalık yönetiminde önemli bir tedavi seçeneği haline getirmiştir. Bu bağlamda EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program ve DECLARE-TIMI 58 çalışmaları SGLT2 inhibitörlerinin kardiyovasküler ve renal etkilerini değerlendiren temel klinik araştırmalar arasında yer almaktadır.

4.1. EMPA-REG OUTCOME Çalışması

EMPA-REG OUTCOME çalışması, empagliflozinin kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yürütülen randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya 7020 tip 2 diyabetli hasta dahil edilmiş olup tüm katılımcılarda mevcut ASKVH bulunmaktadır. Bu nedenle çalışma popülasyonu ağırlıklı olarak sekonder korunma grubunu temsil etmektedir. Çalışmanın primer sonlanım noktası, kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve ölümcül olmayan inmeden oluşan 3P-MACE bileşik sonlanımıdır (38).

Empagliflozin tedavisi, primer sonlanım açısından anlamlı bir azalma sağlamıştır (HR 0.86; %95 GA 0.74–0.99). EMPA-REG OUTCOME çalışmasının en dikkat çekici bulgularından biri kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskinde belirgin azalmadır. Empagliflozin tedavisi bu sonlanımı %35 oranında azaltmıştır (HR 0.65) (38). Bu etki erken dönemde ortaya çıkmış olup, SGLT2 inhibitörlerinin hemodinamik ve renal mekanizmalar üzerinden hızlı kardiyoprotektif etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir. Çalışmada ayrıca böbrek fonksiyonunun korunmasına yönelik belirgin faydalar gözlenmiştir. Empagliflozin tedavisi: yeni veya kötüleşen nefropati gelişimini %39, serum kreatinin düzeyinde iki kat artış riskini %44 ve renal replasman tedavisi ihtiyacını %55 oranında azaltmıştır (39).

Empagliflozinin gözlenen kardiyovasküler faydaları yalnızca glisemik kontrol ile açıklanamamaktadır. Olası mekanizmalar arasında: osmotik diürez, natriürez ile preload ve afterload azalması, kan basıncı ve vücut ağırlığında düşüş, miyokardiyal enerji metabolizmasında iyileşme ve renal hemodinamiklerin düzelmesi yer almaktadır (40).

4.2. CANVAS Programı

CANVAS Programı, kanagliflozinin kardiyovasküler güvenlilik ve etkinliğini değerlendiren iki büyük randomize çalışmanın (CANVAS ve CANVAS-R) birleşik analizidir. Toplam 10.142 tip 2 diyabetli hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların yaklaşık %66'sında mevcut ASKVH bulunurken geri kalan kısmı yüksek kardiyovasküler risk taşıyan bireylerden oluşmaktadır. Primer sonlanım yine 3P-MACE olarak tanımlanmıştır (41).

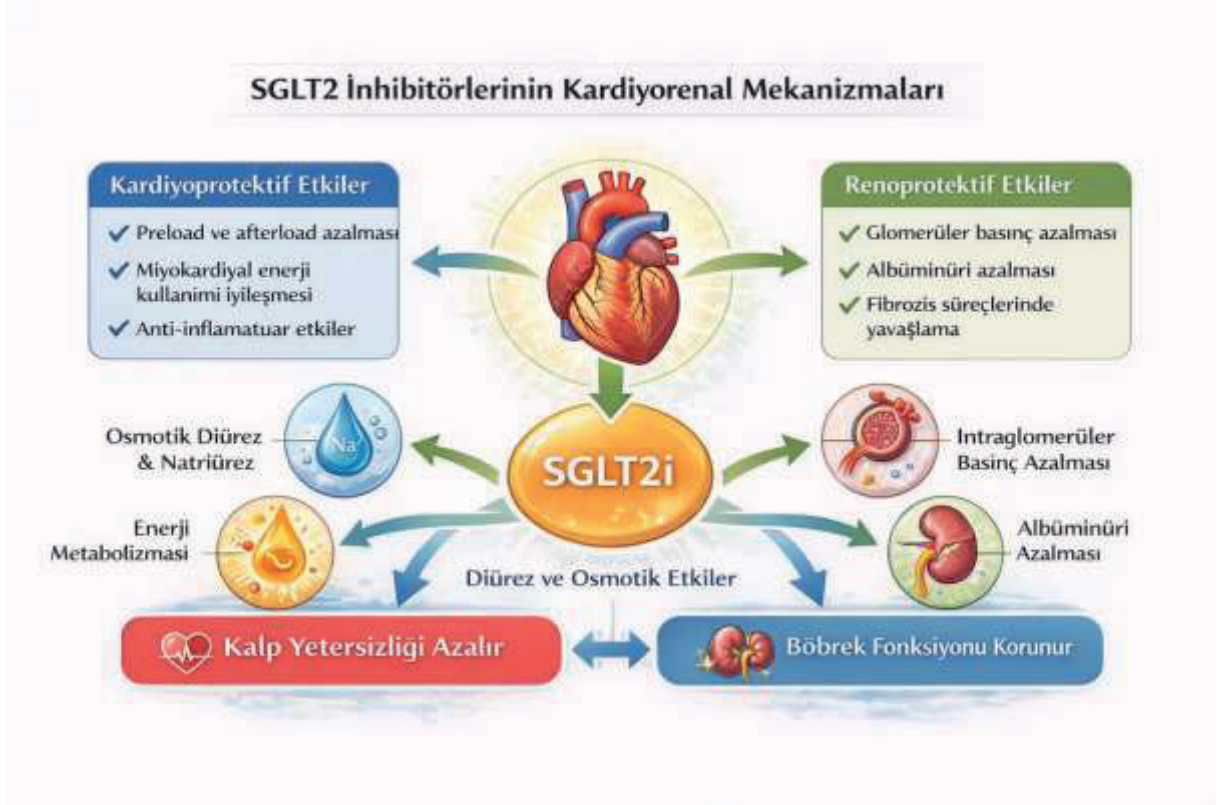
Kanagliflozin tedavisi bu sonlanım açısından anlamlı azalma sağlamıştır (HR 0.86; %95 GA 0.75–0.97). CANVAS Programında kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riski %33 oranında azalmıştır (HR 0.67) (41). Bu bulgu, EMPA-REG OUTCOME çalışmasında gözlenen kalp yetersizliği faydası ile uyumludur ve SGLT2 inhibitörlerinin kalp yetersizliği üzerindeki sınıf etkisini desteklemektedir. Renal analizler, kanagliflozinin böbrek fonksiyonunun korunmasında da önemli etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışmada: albuminüride ilerleme riskinde azalma, eGFR düşüş hızında yavaşlama ve renal sonlanımların birleşik analizinde anlamlı iyileşme bildirilmiştir (41, 42). CANVAS Programında gözlenen kalp yetersizliği ve renal faydaların yalnızca mevcut aterosklerotik hastalıkla açıklanamayabileceği ve yüksek kardiyovasküler riskli bireylerde de ortaya çıkabileceği gösterilmiştir.

4.3. DECLARE-TIMI 58 Çalışması

DECLARE-TIMI 58 çalışması, dapagliflozinin kardiyovasküler sonuçlarını değerlendiren en geniş CVOT çalışmalarından biridir. Çalışmaya 17.160 tip 2 diyabetli birey dahil edilmiştir. Katılımcıların yalnızca %40'ında mevcut ASKVH bulunmakta olup geri kalan büyük çoğunluğu primer korunma popülasyonunu oluşturmaktadır. DECLARE-TIMI 58 çalışmasında iki eş primer sonlanım değerlendirilmiştir: 3P-MACE ve kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış (43).

Dapagliflozin tedavisi 3P-MACE sonlanımında anlamlı bir azalma sağlamazken, kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış bileşik sonlanımını anlamlı şekilde azaltmıştır (HR 0.83). Çalışmada kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış yaklaşık %27 oranında azalma gözlenmiştir (HR 0.73) (43). Bu sonuç, SGLT2 inhibitörlerinin kalp yetersizliği üzerindeki güçlü koruyucu etkisini destekleyen önemli kanıtlardan biridir. DECLARE-TIMI 58 çalışmasında renal sonlanımlar açısından da anlamlı fayda bildirilmiştir. Dapagliflozin tedavisi: renal fonksiyon kaybı, son dönem böbrek hastalığı ve renal mortalite gibi birleşik renal sonlanımları anlamlı şekilde azaltmıştır (44).

DECLARE-TIMI 58 çalışmasının en önemli bulgularından biri, kalp yetersizliği ve renal faydanın mevcut ASKVH varlığından bağımsız olarak ortaya çıkabilmesidir (43). Bu durum SGLT2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etkilerinin yalnızca aterosklerotik süreçler üzerinden gerçekleşmediğini göstermektedir. EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program ve DECLARE-TIMI 58 çalışmalarının sonuçları birlikte değerlendirildiğinde SGLT2 inhibitörlerinin kardiyovasküler ve renal koruma üzerinde belirgin ve tutarlı etkiler gösterdiği görülmektedir. Özellikle kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışın anlamlı şekilde azalması, bu ilaç sınıfının en dikkat çekici klinik faydalarından biridir. Ayrıca böbrek fonksiyonunun korunmasına yönelik etkiler, SGLT2 inhibitörlerini diyabet yönetiminde kardiyorenal koruyucu tedaviler arasında ön plana çıkarmaktadır. DECLARE-TIMI 58 çalışmasında geniş primer korunma popülasyonunda gözlenen faydalar ise bu etkilerin ASKVH varlığından bağımsız olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir.



Figür 2: SGLT2 İnhibitörlerinin Kardiyorenal Mekanizmaları

Bu bulgular doğrultusunda güncel klinik kılavuzlar, özellikle kalp yetersizliği veya kronik böbrek hastalığı riski taşıyan tip 2 diyabetli bireylerde SGLT2 inhibitörlerinin erken dönemde tedavi algoritmalarına dahil edilmesini önermektedir (36).

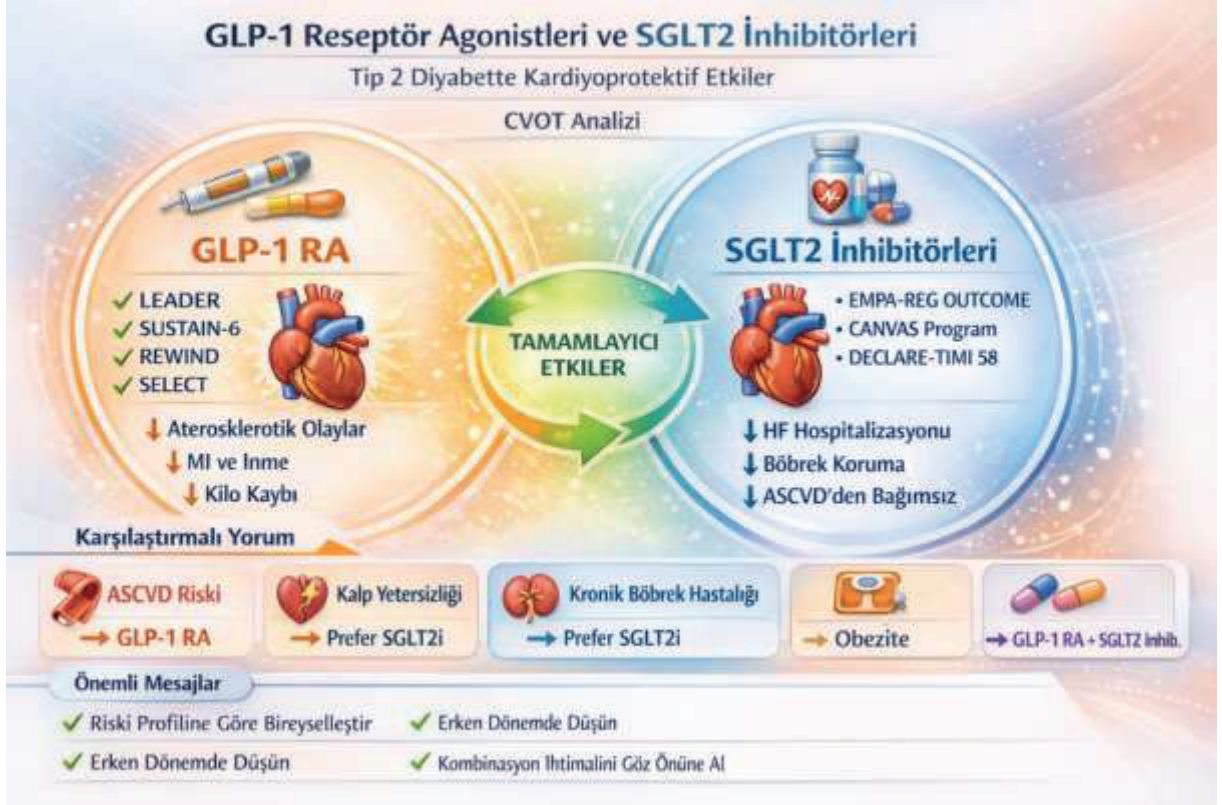
5. Kıyas: GLP-1 RA ve SGLT2 İnhibitörlerinin Kardiyovasküler Etkilerinin Karşılaştırmalı Yorumu

Tip 2 diyabet tedavisinde CVOT çalışmalarının ortaya koyduğu veriler, antihiperglisemik tedavi yönetiminde önemli bir değişimine yol açmıştır. GLP-1RA ve SGLT2 inhibitörleri, sadece glisemik kontrol sağlamakla kalmayıp kardiyovasküler olayların azaltılmasında da anlamlı faydalar göstermiştir. Bununla birlikte bu iki ilaç sınıfının kardiyovasküler etkileri tamamen örtüşmemekte, farklı klinik sonuçlanımlarda belirginleşen tamamlayıcı faydalar ortaya koymaktadır (36, 45).

GLP-1RA sınıfına ait çalışmalar incelendiğinde, özellikle ASCVD üzerine belirgin bir etkiden söz etmek mümkündür. LEADER, SUSTAIN-6 ve REWIND çalışmalarında 3P-MACE bileşik sonlanımında anlamlı azalmalar bildirilmiştir (29, 32, 34). Bu çalışmaların meta-analizleri GLP-1RA tedavisinin özellikle miyokard infarktüsü ve iskemik inme riskini azaltma yönünde güçlü kanıt sunduğunu göstermektedir (46). SELECT çalışması ise diyabeti olmayan ancak obezitesi bulunan bireylerde dahi semaglutid tedavisinin kardiyovasküler olayları azaltabileceğini göstererek, GLP-1RA'ların aterosklerotik süreç üzerindeki etkisinin glisemik kontrolün ötesine geçtiğini ortaya koymuştur (35). Bu durum GLP-1RA'ların anti-aterojenik etkileri, endotelial fonksiyon iyileşmesi, inflamasyonun azalması ve kilo kaybı ile ilişkili metabolik iyileşmeler gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır (31).

Buna karşılık SGLT2 inhibitörleri ile yürütülen EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program ve DECLARE-TIMI 58 çalışmaları, kardiyovasküler faydanın farklı bir profil sergilediğini ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda en dikkat çekici sonuçlardan biri kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskindeki belirgin azalmadır. EMPA-REG OUTCOME çalışmasında kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış %35 oranında azalırken, benzer bir eğilim CANVAS ve DECLARE-TIMI 58 çalışmalarında da gözlenmiştir (38,43,47). Ayrıca SGLT2 inhibitörlerinin renal sonlanımlar üzerindeki koruyucu etkileri dikkat çekicidir ve bu faydaların önemli ölçüde ASCVD varlığından bağımsız olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir (48). Bu durum SGLT2 inhibitörlerinin hemodinamik etkileri, natriürez ve ozmotik diürez, intraglomerüler basınç azalması ve miyokardiyal enerji metabolizmasındaki değişiklikler gibi mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir (40).

Bu iki ilaç sınıfı arasındaki farklı kardiyovasküler etki profili, klinik pratikte tamamlayıcı bir tedavi yaklaşımının gündeme gelmesine neden olmuştur. GLP-1RA'ların aterosklerotik olaylar üzerindeki güçlü etkisi ile SGLT2 inhibitörlerinin kalp yetersizliği ve böbrek hastalığı üzerindeki belirgin faydaları birlikte değerlendirildiğinde, bu ajanların kombinasyonunun teorik olarak daha geniş bir kardiyovasküler koruma sağlayabileceği düşünülmektedir. Gözlemsel çalışmalar ve bazı klinik analizler, iki ilaç sınıfının birlikte kullanımının metabolik kontrolü iyileştirmenin yanı sıra kardiyorenal sonuçlarda da ek faydalar sağlayabileceğini düşündürmektedir (49).



Figür 3: GLP-1RA ve SGLT2 İnhibitörleri

Bu bağlamda tedavi seçiminin hastanın kardiyovasküler risk profiline göre bireyselleştirilmesi önerilmektedir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın baskın olduğu bireylerde GLP-1RA tedavisi öncelikli seçenek olarak öne çıkarken, kalp yetersizliği veya kronik böbrek hastalığı riski yüksek olan hastalarda SGLT2 inhibitörleri tercih edilmektedir (36, 45). Güncel ulusal ve uluslararası kılavuzlar da bu yaklaşımı desteklemekte ve antihiperglisemik tedavi seçiminde kardiyovasküler ve renal komorbiditelerin belirleyici rolünü vurgulamaktadır.

Sonuç olarak GLP-1RA ve SGLT2 inhibitörleri, tip 2 diyabet tedavisinde kardiyovasküler risk azaltımında birbirini tamamlayan iki önemli tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir. GLP-1RA'lar daha çok aterosklerotik olayların önlenmesi ile ilişkilendirilirken, SGLT2 inhibitörleri kalp yetersizliği ve kardiyorenal korunma açısından belirgin avantaj sağlamaktadır.

Tablo 1: GLP-1RA ve SGLT2 İnhibitörleri Karşılaştırması

Özellik	GLP-1RA	SGLT2 İnhibitörleri
Aterosklerotik olaylar	Güçlü	Orta
Stroke	Belirgin etki	Zayıf
Kalp Yetersizliğinde hospitalizasyon	Minimal	Çok güçlü
Renal koruma	Var	Çok güçlü
Kilo kaybı	Belirgin	Hafif-orta
ASCVD baskın hastada	İlk tercih	Alternatif / kombine
Kalp yetmezliği baskın hastada	Destekleyici	İlk tercih

6. Birinci Basamağa Yansıma: Kardiyometabolik Risk Yönetiminde Klinik Uygulamaya Yansımalar

Tip 2 diyabet yönetiminde son yıllarda elde edilen CVOT verileri, antihiperglisemik tedavi seçiminde yalnızca glisemik kontrolün değil aynı zamanda kardiyovasküler ve renal risk profilinin de belirleyici olması gerektiğini ortaya koymuştur. Özellikle GLP-1RA ve SGLT2 inhibitörleri, tip 2 diyabetli bireylerde kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltma potansiyeli nedeniyle güncel tedavi algoritmalarında merkezi bir konuma yerleşmiştir (36,45). Bu nedenle birinci basamak hekimlerinin hastalarını değerlendirirken hastanın kardiyometabolik risk profilini bütüncül olarak değerlendirmesi önem taşımaktadır.

Birinci basamak sağlık hizmetleri, tip 2 diyabetin uzun dönemli yönetiminde merkezi bir rol oynamaktadır. Ülkemizde her ne kadar diyabet tedavi kararı hususunda yetkileri olmasa da aile hekimlerinin hastaları bilgilendirip ikinci basamağa yollarken sadece glisemik hedeflere odaklanmak yerine hastanın kardiyovasküler risk profili, kalp yetersizliği riski, böbrek fonksiyonları ve obezite durumu gibi faktörleri bütüncül olarak değerlendirmesi gerekmektedir. Güncel kanıtlar doğrultusunda GLP-1RA ve SGLT2 inhibitörlerinin uygun hasta gruplarında

erken dönemde kullanılması, diyabete bağlı kardiyovasküler yükün azaltılmasında önemli bir fırsat sunmaktadır.

Sonuç olarak tip 2 diyabet tedavisinde kardiyometabolik risk yönetimi, giderek daha fazla hasta merkezli ve fenotip odaklı bir yaklaşım gerektirmektedir. GLP-1RA ve SGLT2 inhibitörleri farklı kardiyovasküler risk spektrumlarında belirgin faydalar sağlayarak tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesine olanak tanımaktadır. Bu ajanların doğru hasta grubunda ve uygun zamanda kullanılması, sağlık politikalarında ilaçların uygun endikasyonda ödenir hale getirilmesi, birinci basamak sağlık hizmetlerinin tedavi karar ve takibi hususunda daha etkin bir konuma getirilmesi diyabete bağlı kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılmasında kritik bir rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

TEMED Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 15. Baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar, 2021.

Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., Tokgözoğlu, L., & Lewis, E. F. (2019). Atherosclerosis. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>

Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, vd. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 10 Eylül 2019;140(11).

Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, Drozda JP, Saldivar F, Wilson SR, vd. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues. *J Am Coll Cardiol*. Aralık 2012;60(25):S1-49.

World Health Organization. (2025). Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

Francula-Zaninovic S, Nola IA. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr Cardiol Rev*. 07 Ağustos 2018;14(3):153-63.

GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)*, 396(10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)

Altan ONAT E, Günay CAN D, Yüksel H, Ademoğlu E, Erginel-Ünaltuna N, Ayşem KAYA D, vd. TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük.

Akman M, Family SCTJ of T, 2022 undefined. Dünyada ve Türkiye’de kardiyovasküler hastalıkların sıklığı ve riskin değerlendirilmesi. turkishfamilyphysician.com [Internet]. [a.yer 26 Haziran 2024]; Erişim adresi: <http://turkishfamilyphysician.com/makaleler/derleme/dunyada-ve-turkiyede-kardiyovaskuler-hastaliklarin-sikligi-ve-riskin-degerlendirilmesi/>

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10 th ed. 2021. Available from: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf.

- Henning RJ. Type-2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Future Cardiol.* 09 Kasım 2018;14(6):491-509.
- Huang, Y., Cai, X., Mai, W., Li, M., & Hu, Y. (2016). Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 355, i5953. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5953>
- Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Hu G. HbA1c and heart failure risk among diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb;99(2):E263-7. doi: 10.1210/jc.2013-3325. Epub 2013 Jan 1. PMID: 24297797; PMCID: PMC5393471.
- Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, Bayram F, Darmon P, Davis TME, vd. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol.* 27 Aralık 2021;20(1):154.
- Low Wang, C. C., Hess, C. N., Hiatt, W. R., & Goldfine, A. B. (2016). Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*, 133(24), 2459–2502. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194>
- Beckman, J. A., Creager, M. A., & Libby, P. (2002). Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 287(19), 2570–2581. <https://doi.org/10.1001/jama.287.19.2570>
- Rask-Madsen, C., & King, G. L. (2007). Mechanisms of Disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*, 3(1), 46–56. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0366>
- Taskinen M. R. (2002). Diabetic dyslipidemia. *Atherosclerosis. Supplements*, 3(1), 47–51. [https://doi.org/10.1016/s1567-5688\(01\)00006-x](https://doi.org/10.1016/s1567-5688(01)00006-x)
- Brownlee M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 54(6), 1615–1625. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>

- Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature reviews. Immunology*, 11(2), 98–107. <https://doi.org/10.1038/nri2925>
- Hotamisligil G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
- Ridker P. M. (2007). C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(21), 2129–2138. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.052>
- Libby P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420(6917), 868–874. <https://doi.org/10.1038/nature01323>.
- Rosano, G. M., Vitale, C., & Seferovic, P. (2017). Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Cardiac failure review*, 3(1), 52–55. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016:20:2>.
- Jia, G., Hill, M. A., & Sowers, J. R. (2018). Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circulation research*, 122(4), 624–638. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311586>
- Nissen, S. E., & Wolski, K. (2007). Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *The New England journal of medicine*, 356(24), 2457–2471. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>
- Regier, E. E., Venkat, M. V., & Close, K. L. (2016). More Than 7 Years of Hindsight: Revisiting the FDA's 2008 Guidance on Cardiovascular Outcomes Trials for Type 2 Diabetes Medications. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association*, 34(4), 173–180. <https://doi.org/10.2337/cd16-0005>
- Zinman, B., Lachin, J. M., & Inzucchi, S. E. (2016). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 374(11), 1094. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1600827>
- Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F., Nauck, M. A., Nissen, S. E., Pocock, S., Poulter, N. R., Ravn, L. S., Steinberg, W. M., Stockner, M., Zinman, B., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., LEADER Steering Committee, & LEADER Trial Investigators

- (2016). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 375(4), 311–322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
- Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tsapas, A., Wexler, D. J., & Buse, J. B. (2018). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 41(12), 2669–2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
- Ma, X., Liu, Z., Ilyas, I., Little, P. J., Kamato, D., Sahebka, A., Chen, Z., Luo, S., Zheng, X., Weng, J., & Xu, S. (2021). GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. *International journal of biological sciences*, 17(8), 2050–2068. <https://doi.org/10.7150/ijbs.59965>
- Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., Lingvay, I., Rosenstock, J., Seufert, J., Warren, M. L., Woo, V., Hansen, O., Holst, A. G., Pettersson, J., Vilsbøll, T., & SUSTAIN-6 Investigators (2016). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 375(19), 1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
- Drucker D. J. (2018). Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell metabolism*, 27(4), 740–756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
- Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R., Diaz, R., Lakshmanan, M., Pais, P., Probstfield, J., Riesmeyer, J. S., Riddle, M. C., Rydén, L., Xavier, D., Atisso, C. M., Dyal, L., Hall, S., Rao-Melacini, P., Wong, G., Avezum, A., Basile, J., Chung, N., Conget, I., ... REWIND Investigators (2019). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 394(10193), 121–130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
- Lincoff, A. M., Brown-Frandsen, K., Colhoun, H. M., Deanfield, J., Emerson, S. S., Esbjerg, S., Hardt-Lindberg, S., Hovingh, G. K., Kahn, S. E., Kushner, R. F., Lingvay, I., Oral, T. K., Michelsen, M. M., Plutzky, J., Tornøe, C. W., Ryan, D. H., & SELECT Trial Investigators (2023). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *The New England journal of medicine*, 389(24), 2221–2232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee (2024). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes care*, 47(Suppl 1), S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>

- Zelniker, T. A., & Braunwald, E. (2018). Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(15), 1845–1855. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.040>.
- Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., Inzucchi, S. E., & EMPA-REG OUTCOME Investigators (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 373(22), 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- Wanner, C., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M., Fitchett, D., von Eynatten, M., Mattheus, M., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., Zinman, B., & EMPA-REG OUTCOME Investigators (2016). Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 375(4), 323–334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
- Verma, S., & McMurray, J. J. V. (2018). SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*, 61(10), 2108–2117. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>
- Neal, B., Perkovic, V., & Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 377(21), 2099. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1712572>
- Perkovic, V., de Zeeuw, D., Mahaffey, K. W., Fulcher, G., Erond, N., Shaw, W., Barrett, T. D., Weidner-Wells, M., Deng, H., Matthews, D. R., & Neal, B. (2018). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 6(9), 691–704. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4)
- Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Silverman, M. G., Zelniker, T. A., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Ruff, C. T., Gause-Nilsson, I. A. M., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A. M., Sabatine, M. S., ... DECLARE-TIMI 58 Investigators (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 380(4), 347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>

- Mosenzon, O., Wiviott, S. D., Cahn, A., Rozenberg, A., Yanuv, I., Goodrich, E. L., Murphy, S. A., Heerspink, H. J. L., Zelniker, T. A., Dwyer, J. P., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Kato, E. T., Gause-Nilsson, I. A. M., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A. M., Sabatine, M. S., ... Raz, I. (2019). Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(8), 606–617. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9)
- Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., Gabbay, R. A., Green, J., Maruthur, N. M., Rosas, S. E., Del Prato, S., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tankova, T., Tsapas, A., & Buse, J. B. (2022). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 45(11), 2753–2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
- Kristensen, S. L., Rørth, R., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Sattar, N., Preiss, D., Køber, L., Petrie, M. C., & McMurray, J. J. V. (2019). Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(10), 776–785. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
- Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondur, N., Shaw, W., Law, G., Desai, M., Matthews, D. R., & CANVAS Program Collaborative Group (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 377(7), 644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Zelniker, T. A., Wiviott, S. D., Raz, I., Im, K., Goodrich, E. L., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Furtado, R. H. M., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., & Sabatine, M. S. (2019). SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet (London, England)*, 393(10166), 31–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
- Gourdy, P., Darmon, P., Dievart, F., Halimi, J. M., & Guerci, B. (2023). Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Cardiovascular diabetology*, 22(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01798-4>

BÖLÜM 4

POSTNATAL DÜNYAYA ATILAN İLK ADIM VE SONRASINDA YAŞANAN NÖROGELİŞİMSEL DEĞİŞİM

Mustafa TAŞTAN¹, Özge Kübra ESİN², Rukiye YALAP³

¹ Assist. Prof. Dr., Cappadocia University, School of Health Science, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Nevşehir, Turkey
e-mail: mustafa.tastan@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-1465-3681

² Research Assistant, Cappadocia University, School of Health Science, Department of Child Development, Nevşehir, Turkey, ozge.esin@kapadokya.edu.tr, ORCID: 0000-0003-2728-7358

³ Assist. Prof. Dr., Cappadocia University, School of Health Science, Department of Nursing, Nevşehir, Turkey e-mail: Rukiye.yalap@kapadokya.edu.tr, ORCID: 0000-0001-6485-8741

Canlılığın temel döngüsünde ölüme kadar uzanan yolculukta doğma, büyüme, gelişme, yaşlanma dönemlerinin her birinde fizyolojik olarak dönüşümler ve değişimler kaçınılmazdır. Bu süreci araştıran, inceleyen ve açıklayan bilim alanı embriyoloji'dir. Hücresel fazda zigot oluşumundan doğuma kadar vücutta meydana gelen değişimler embriyolojik olarak yenidoğan bir bireyde üç gelişimsel germ tabakasında incelenmektedir. Bunlar; ektoderm, mezoderm ve endoderm'dir. Vücut yapılarından epidermis, unguis ve capilli ektoderm kökenlidir. Ektoderm'den köken alan nöral tüp ve nöral crista, cerebrum ve medulla spinalis ile bunları terk eden 12 çift kranial sinir ve 31 çift spinal siniride meydana getirir (Elshazzly, 2018). Sağlıklı bir yetişkinin kafa iskeleti içerisinde beyin hemisferleri, diencephalon, mesencephalon, pons, bulbus (medulla oblongata) ve cerebellum yer almaktadır. Üzerinde girinti (sulcus) ve çıkıntılar (gyrus) bulunan anatomik yapı telencephalon duygu-durum, karar verme, görme-işitme, motor uyarı üretimi gibi birçok görevi bulunan bir bölümdür. Telencephalon'da sinirsel uyarı (impuls) oluşturan sinir hücrelerinin bulunduğu gri cevher bölümü ve sinir hücrelerine ait uzantılardan akson ve dendritlerin yer aldığı beyaz cevher kısmı yer alır (Kolb 1999). Beyni omuriliğe bağlayan beyin sakı (sapı) olarak bilinen truncus cerebri (encephali) hayati fonksiyona sahip bir yapıdır. Truncus cerebri yukarıdan aşağıya doğru mesencephalon, pons ve medulla oblongata'dan oluşmaktadır. Beyin sakı solunum ve kardiyopulmoner sisteminin düzenlenmesi, uyku-uyanıklık durumunda kritik role sahip merkezleri içermektedir (Iordanova, 2019). Bu anatomik yapılar ve merkezler sinir sistemine ait diğer yapılarla impuls'lar yardımıyla sürekli bağlantı durumundadır.

Sinir sisteminde yer alan nöron gövdesi ve çekirdeği substantia grisea'yı meydana getirirken, nöron uzantıları akson ve dendritler substantia alba'yı oluşturmaktadırlar. Substantia grisea beyinde cortex'te yerleşim gösterirken, medulla spinalis'te merkezde yer almaktadır. Beyne ait yollar sinir hücrelerinin akson ve dendritleri tarafından meydana getirilen substantia alba olarak tanımlanan tractuslar yani sinir lifleridir. Merkezi sinir sistemi içerisinde sinir hücresi akson ve dendritleri cerebrum'da subkortikal bölümde yer alırken, medulla spinalis'te periferde yerleşim göstermektedir. Doğumdan sonra sinir sistemi içerisinde yer alan bu sinir yolları (tractus) fiziksel ve biyolojik olarak kortikal ve subkortikal yapılar arasındaki bağlantıyı sağlayabilmek için kaçınılmaz bir yeniden şekillenme, değişim ve gelişim içerisindedir (Jernigan 2011).

Evvelde beyin gelişiminin genetik özelliklere göre belirlendiği ve beynin biyolojik olarak bir büyüme kapasitesi olduğu üzerinde ortak bir konsensus mevcut iken sinir sisteminde bu gelişimsel süreç gebelikten başlayıp yetişkinliğin başlangıcına kadar devamlıdır ve beraberinde çocuklarda davranışsal gelişim ve değişimi de ortaya çıkarmaktadır. Bu karmaşık kompleks

gelişim süreci genotipik etkiden kaynaklı olabileceği gibi beslenme, ebeveynlerin duyarlılığı, günlük fiziksel aktivite miktarı ve sevgi gibi fenotipik özellikler ve periferik yaşam alanı etkileşimlerinden de kaynaklanabilmektedir. Bir bebek beyni anne teni kokusu, ebeveyn sesi, parlak ilginç oyuncak görme ve onu eliyle tanıma, besinlerin tadının tanınması gibi fiziksel ve içgüdüsel deneyimler dış ortamın tanınması ve buna entegre bir şekilde beyin yolları ve sinir hücrelerinin sinaps yeteneklerini değiştirebilmektedir (Jernigan 2011, Brotherson 2005).

Beyin Anatomik Yapılarında Oluşan Değişimler

Postnatal ve takip eden yaşam periyodunda insan vücudunu meydana getiren sistemlerde görülen değişim ve dönüşümler eş zamanlı bir şekilde sinir sistemi oluşumlarında da gözlenmektedir. Bu gelişim dönemi her bireyde farklılık gösterebildiğinden dolayı beyin gelişim süreci araştırmacılar için geçmişten günümüze değin merak konusu olmuştur. Farklı yaşlara göre beyin farklı bölümlerde meydana gelen değişimler çalışmalarda değişik metotlar ile değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Bu gelişimsel süreci nicel olarak değerlendiren beyin-görüntüleme yöntemleri ile analiz eden literatürde çalışmalar yer almaktadır. Literatürde magnetik rezonans görüntüleri kullanılarak yapılan güncel çalışmalar çocuk beyinin biyolojik gelişiminin yetişkinliğe kadar devam ettiğini doğrulamakta olup sinir sistemi gelişiminin farklı olgunlaşma sürelerinden geçtiğini açıklayan kanıtlar ortaya çıkarmışlardır (Gogtay ve ark., 2004, Lebel ve ark., 2008, Westlye ve ark., 2010). Değişen yaşa bağlı psikobecerisel davranışlar ile beyin tractus'larında oluşan değişimlerin korelasyon gösterdiği literatürde belirtilmektedir (Madsen ve ark., 2010, Schmithorst ve Yuan 2010, Tamnes ve ark., 2010, Vestergaard ve ark., 2010). Okul çağında bulunan çocuklarda beyin projeksiyon, assosiasyon ve komissural liflerinde gözlenen gelişim ve değişimin çarpıcı sonuçlar ortaya koyduğu bildirilmiştir (Lebel 2008).

Fizyolojik olarak yaşamın ilk yılında yenidoğan reflekslerinin ortadan kalkması, keşfetme, tanıma, korku duygusunun oluşması, belleğin gelişmesi ve bakımını yapan bireyden ayrılmaktan veya çevresel aşırı uyaranlardan irkilme durumları ortaya çıkmaktadır. Yetişkinliğe doğru geçişte zamanla korteks ve beyin sakı refleks inhibisyon becerileri artarmakta, bazı refleksler kaybolmakta, karar verme, kişilik ve karakter tayininde rol alan beyin frontal lobunda prefrontal korteks ve hipokampus'te çevre ve vücut ile ilgili verilerin depolanması ve gerekli olduğunda tekrar kullanılmasına imkan tanıyan limbik sistem ve cortex cerebri arasındaki bağlantılar güçlenmektedir (Herschkowitz, 2000).

Ortalama 3 aylık bir bebekte beyin suplemer motor korteks sahasında pyramidal nöronların değişiminden kaynaklı zamanla el kavrama yetisi kaybolmaya başlar. Normal impuls iletimi beyin sakı ve beyin korteksi arasındaki internöronlar ile sağlanmaktadır. GABA nörotransmitterler vasıtasıyla motor nöronlarda inhibisyon gerçekleşir ve el gross kavrama kaslarında refleks hareketler kaybolmaya başlar. Bu tractus'larda myelinleşme süreci hızlanır ve impuls iletim hızı artar. Bu durumla korelasyon gösterecek şekilde solunum ve kardiyak merkezleri içeren beyin sakında mekanizmalar gelişmez ise artan impuls iletim inhibisyonu ani bebek ölüm sendromuna yol açabilir (Kennard MA ve ark. 1934; Touwen BC 1971).

Aynı gelişim sürecinde bebeklerde tanıma yetisine yönelik çalışan bellekte hızlı bir ilerleme ve gelişme gözlenir. Durumu destekleyecek bir şekilde 2 farklı objeden birisi defalarca gösterilip saklandığında sornasında 2 obje aynı anda gösterilirse defalarca gösterilen obje'ye daha dikkatli ve odaklanmış bir bakış gözlenmektedir. Bu tanıma süresi için beyine hipokampus'un rol aldığı bildirilmektedir. Bu dönemde insan beyninde hipokampus gelişimi oldukça hızlı olduğu bilinmektedir (Cumes JT, 2000; Bachevalier J, 1990; Diamond A, 1990).

Beyinde frontal lob elektriksel aktivitelerinde meydana gelen değişimler A not B testi ile örneklendirilmektedir. Gelişim çağında olan 6 aylık bir bebek oyuncağın A noktasından B noktasına saklandığını gördüğünde oyuncağı halen A noktasında aramaya devam etmesi ve 7 aylık bir bebekte aynı durumun gözlenmeden B noktasında bebeğin oyuncak araması bu durumu açıklamaktadır (Diamond A, 1990).

Gelişimin 7. ayından 10. ayına ilerlendiğinde frontal lob prefrontal cortex'te ciddi değişim ve farklılaşmalar görülebilmektedir. Pyramidal nöronlar ve GABAerjik inhibe edici internöronlarda meydana gelen değişim ve farklılaşması süreçte bir devrime yol açabilmektedir. Vücut glikoz seviyelerinde ve glikoz mekanizmasındaki oluşan değişim gelişime eşlik etmektedir. Gelişimin bu süreçleri içerisinde beyin hipokampus bellek boyutu da bir yetişkine benzer seviyelere ulaşmaya başlamıştır (Mrzljak L ve ark., 1990; Huttenlocher ve ark. 1997, Chugani HT, 1994; Seress L ve Mrzljak L., 1992).

Beyinde korku, endişe, stres ve kaygı durumlarında aktivasyon gösterdiği bilinen bazal çekirdeklerden corpus amygdaloideum'a bebek annesinden ayrılma durumunda thalamus yoluyla bu bölge olaya duygusal anlam katmaktadır. 7 ve 10 aylar arasında gelişen bu durumda bebekte aslında bebekte hafıza ile bütünleşik bir şekilde anne yokluğunun algılanmasının karşılığıdır (Kagan J ve ark. 1978, Kagan J, 1994).

2 yaşına gelmiş bebekte ise etrafındaki değişimleri anlam yüklediği bir periyot takip eder ve lügatındaki kelime sayısında dil intrinsik ve ekstrinsik kasları yardımıyla patlayıcı bir gelişme gözlenir. Çalışan bellek ile hafızada ortalama 50-100 kelime derlenmesiyle kısa ve öz cümleler ağızdan çıkmaya başlar. Takriben bu süreci takip eden 15. ile 24. aylarda kendi vücudunu fark etme çabası beraberinde gelir. Çevresinde sık gördüğü bireylerin isimlerinin telaffuzu da gözlenebilmektedir (Elman JL ve ark. 1997; Case R, 1991; Goldman-Rakic PS, 1987).

2 yaşından itibaren beyin içerisinde anatomik yapıları farklı yapılar ile bağlayan ön-arka yönde uzanan assosiasyon lifleri, sağ-sol yönde uzanan komissural lifler ve yukarı-aşağı yönde uzanan projeksiyon lifler ve sinaptik bağlantılar güçlenir. Bu bağlantıların çoğunluğu ekseriyetle prefrontal cortex ile limbik sistem yapıları, hipokampus, corpus amygdaloideum, thalamus, basal ganglionlar, ve cerebellum arasında gerçekleşmektedir. Diamond A ve Goldman-Rakic 1989; Goldman-Rakic PS, 1987, Herschkowitz ve ark., 1999; Huttenlocher PR, 1997, Simonds RJ, 1989, Schmahmann JD, 1997).

2 yaş sonunda nöroplastisite'deki hız ve yoğunluk emsal bir yetişkinle mukayese edildiğinde yaklaşık %150'sine tekabül etmektedir. 1909 yıllarında Broadmann'ın Nissl boyama tekniğini kullanarak beyni 52 farklı bölgeye ayırdığı Broca (44 ve 45 numaralı alan, Frontal lob) ve Wernicke (22 numaralı alan, Temporal lob) olarak tanımlanan alanlar konuşmanın planlı, anlamlı, akıcı ve düzgün gerçekleşmesinde rol oynamaktadır. Konuşma aktivitelerinin yoğunlaştığı bu bölgelerde 2 yaş sonlarına doğru artan sinaptik bağlantı sayısı oldukça dikkat çekicidir (Schmahmann JD, 1997; Huttenlocher PR, 1997, Herschkowitz ve ark., 1999. Simonds RJ, 1989).

Statik ve dinamik denge, koordinasyon, konuşma, istemli hareketlerin sinerjist uyumunu gerektiren durumlarda görev alan cerebellum'daki sinaptik bağlantılar 2 yaş sonunda myelinleşerek bilişsel aktivitelerde bilginin kolay işlenmesine yardımcı olacak şekilde gelişme göstermektedir. Bebeğin ayakta durma çabaları ve düşse dahi kalkarak bir yere ulaşma çabaları da bu süreçte cerebellum bağlantıları ile birlikte gelişim göstermektedir (Schmahmann JD, 1997).

Her iki beyin hemisferinin ayrı ayrı görevlerini anlama çabası literatürde de bu anlamda araştırmacılar için ilgi çekici bir alan olmuştur. Beyin hemisferlerinde bu durumu ortaya çıkaracak asimetri oluşmaya başlar. Doğumu takip eden süreçlerde sol hemisferde temporal lob konuşma sırasında çıkan seslere, sağ hemisferde ise temporal lob konuşma dışı seslere daha güçlü bir verilecek tepkileri beraberinde getirmektedir. Bu durumu kanıtlar bir şekilde sağ beyin hemisferinde lezyonu bulunan çocuklarda jest ve mimikleri algılamadaki yaşadıkları zorluklar,

duygusal olarak anlam çıkarmada sağ beyin hemisferinin baskın olduğunu sunmaktadır (Molfese DL, 1975, Voeller KK, 1988; Herschkowitz, 2000).

Sonuç

Doğumla başlayan zorlu bir yaşam mücadelesi beraberinde değişim ve dönüşümleri getirmektedir. Tüm vücudu etkileyen büyüme döneminde vücut farkındalığını oluşturan, doku, organ ve oluşumları uyaran ve buralarda oluşan değişimleri kontrol eden beyinde yapısal ve özellikle de fonksiyonel olarak farklılaşma eğilimindedir. Beyinde meydana gelen yapısal değişim ve dönüşümlere en fazla kortikal ve subkortikal yapılar arasındaki nöronlar arasındaki bağlantılarda karşılaşılmaktayken, fonksiyonel olarak ortaya çıkan değişimler yapısal değişimlere nazaran daha dikkat çekici olup ve dış çevre tarafından kolaylıkla fark edilebilmektedir. Beyin hücresel olarak değişim ve dönüşümlerini sadece çocukluk dönemi ile sınırlı kalmayıp ergenlik, yetişkinlik ve yaşlılıkla beraber değişimlerini bilgi işleme ve kaydetme sırasında sürdürmektedir. Kapalı bir kutu gibi tabir edilebilen cranium kemikleri tarafından çepeçevre sarılan beyin geçmişten günümüze değin birçok araştırmacı için ilgi odağı olmuş ve halihazırda günümüzde de bazı beyin fonksiyonlarının tam olarak net sunulamamasından kaynaklı araştırmacılar için merak uyandırmaktadır. Evvelde yaşanan olay, durumlar veya travma öncesi-sonrası karşılaştırmalar ile entegre bir şekilde beyin fonksiyon tanımlamaları yapılabilirken geçmişten günümüze birçok bilim insanının katkıları ve teknolojinin gelişmesi ile özellikle EEG (Elektroensefalografi) ve modern magnetik görüntüleme analizleri ile beynin yapısal farklılıkları ve fonksiyonları ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır.

Doğum Sonrası Dönemde Bilişsel Gelişim

Bilişsel gelişim, anlama, hatırlama, öğrenme, problem çözme, değerlendirme ve karar verme gibi zihinsel süreçlerin çalışma şekli ve sürecini incelemektedir (Artar, 2013). Jean Piaget'ye göre bilişsel gelişim, biyolojik olgunlaşma ile bireyin çevreye uyum çabasının etkileşiminden doğmaktadır. Bu etkileşim sürecinde çocuk, çevreyi olduğu gibi kopyalamamakta, kendi bilişsel süreçleri ile bilgiyi yeniden inşa etmektedir. Bu kuramda şema, çocuğun dünyayı anlamak için kullandığı temel bilgi ve eylem yapılarıdır. Çocuk yeni bir durumla karşılaştığında onu mevcut şemalarına dâhil ederek özümser ancak deneyim mevcut şemaya uymadığında şemayı dönüştürerek uyum sağlar. Özümseme ve uyum arasındaki dengeyi kuran dengeleme ise öğrenmeyi ilerleten ve çocuğun bir düşünme düzeyinden diğerine geçişini mümkün kılan

temel mekanizma olarak görülmektedir (Aydın, 2016). Örneğin çocuk köpek şemasını dört ayaklı, tüylü, kuyruğu olan *hayvan* özellikleriyle kurmuş olsun. İlk kez bir kedi gördüğünde, yeni uyarıyı elindeki en yakın kategoriye dâhil ederek ‘Bu da köpek’ diye adlandırabilir. Bu durum özümsemeye karşılık gelir. Çünkü çocuk, yeni bilgiyi var olan şema içine yerleştirerek dünyayı açıklamaya çalışmaktadır. Ancak yetişkinin ‘Bu kedi; köpek değil’ şeklindeki geri bildirim ve kedinin miyavlaması, tırmalaması ya da yüz-gövde yapısındaki farklılıkların fark ettirilmesiyle çocuk, mevcut şemasının yetersiz kaldığını deneyimler. Bu noktada çocuk ‘köpek’ şemasını dönüştürür, ‘kedi’ için ayrı bir kategori oluşturur ve böylece uyum gerçekleşir. Başlangıçta ortaya çıkan bu kısa süreli bilişsel çatışma, şemalar yeniden düzenlendiğinde ortadan kalkar. Çocuk artık kedi ve köpeği daha tutarlı biçimde ayırt edebilir. Piaget’ye göre özümseme ve uyum süreçleri arasındaki bu dengeleme süreci öğrenmeyi ilerleten ve çocuğun bir düşünme düzeyinden daha gelişmiş bir düzeye geçişini mümkün kılan temel mekanizmadır.

Jean Piaget dört temel evrede açıklamaktadır (Lindberg, 2012). Gelişimin ilk basamağı olan 0-2 yaş duyuşal-motor dönemde, bebek dünyayı duyuşları ve motor eylemleri yolu ile keşfetmektedir. Bu evrenin en kritik bilişsel kazanımı nesne sürekliliğidir. *Nesne sürekliliği*, bebeğin bir nesnenin dış dünyadaki varlığını, o nesne algı alanının dışına çıksa dahi koruduğunu kavramasıdır. Nesne sürekliliğinin inşası, çocuğun nesnelere zihinsel olarak temsil etmeye başlamasına olanak tanıyarak, gelecekteki akıl yürütme süreçlerinin temel taşıını oluşturmaktadır (Sandtrook, 2014).

Gelişimin ikinci evresi olan 2-7 yaş işlem öncesi dönem, sembolik işlevlerin ve dil becerilerinin dramatik bir hızla geliştiği aşamadır. Bu dönemde çocuk, bir nesneyi veya olayı temsil etmek için kelimeleri ve imgeleri kullanma yetisi (sembolik düşünme) kazansa da bilişsel süreçleri halen benmerkezcilik kısıtlamalarının etkisi altındadır (Senemoğlu, 2013). Mantıksal işlemler henüz tam olarak yapılandırılmadığı için çocuk, olayları tersine çevirme ya da korunum gibi karmaşık zihinsel işlemleri gerçekleştirmekte güçlük çekmektedir.

7-11 yaş somut işlemler döneminde zihinsel işlemler daha sistematik bir yapıya dönüşmektedir. Bu dönemde çocuk somut nesnelere ve olaylara üzerinden mantıksal çıkarımlar yapma becerisi sergilemektedir. Bu evrede, nesnelere miktarının şekil değişikliğinden etkilenmediğini anlatan korunum ilkesi, nesnelere belirli kriterlere göre organize etmeyi sağlayan sınıflama ve sıralama ile düşünceyi geriye doğru işletebilme yetisi olan tersine çevrilebilirlik becerileri kazanılmaktadır (Sandtrook, 2014).

11 yaş ve sonrasını kapsayan soyut işlemler döneminde, birey somut gerçekliğin ötesine geçerek hipotetik ve tümdengelmisel düşünme kapasitesine ulaşmaktadır. Bu üst düzey bilişsel evrede, ergenler soyut kavramlar üzerine analiz ve sentez yapabilir, değişkenleri sistematik olarak test ederek karmaşık problem çözme stratejileri geliştirebilirler (Bayhan & Artan 2007). Böylece bilişsel gelişim, somut duyuşsal deneyimlerden evrensel ve soyut mantık ilkelerine uzanan evrimini tamamlamaktadır.

Yaş	Evre	Ayırt Edici Özellik	Örnek Göstergeler
0-2	Duyu motor	Düşünme ve eylem iç içedir, nesne sürekliliği gelişir.	Arama davranışı, amaçlı eylemler, taklit
2-7	İşlem öncesi	Simgesel düşünme artar, mantıksal işlemler sınırlıdır.	Benmerkezcilik, tek boyutluluk; sembolik oyun
7-11	Somut işlemler	Somut durumlarda mantıksal düşünme; korunum ve sınıflama.	Korunum, tersine çevrilebilirlik, matematik becerileri
11+	Soyut işlemler	Soyut, olasılıklı ve varsayımsal düşünme.	Akıl yürütme, sistematik problem çözme

Lev Vygotsky'nin sosyokültürel yaklaşımı, bilişsel gelişimin merkezine sosyal etkileşimi ve kültürel araçları konumlandırmaktadır (Çeçen, 2000). Piaget'nin aksine Vygotsky, sosyal etkileşimin bilişsel işlevleri dönüştürdüğünü savunmuştur. Bu kuramın merkezinde yer alan *yakınsak gelişim alanı*, çocuğun tek başına sergileyebildiği bağımsız performans düzeyi ile bir yetişkinin ya da kendisinden daha yetkin bir akranının rehberliği eşliğinde ulaşabileceği potansiyel gelişim düzeyi arasındaki mesafeyi ifade etmektedir. Bu alan, öğrenmenin en verimli şekilde gerçekleştiği *duyarlı bölge* olarak kabul edilir (Senemoğlu, 2013).. Benzer şekilde *yapı iskelesi* kavramı, çocuğun yeni bir beceri kazanımı sürecinde ihtiyaç duyduğu desteğin, bir yetişkin ya da kendisinden daha yetkin olan bir akran tarafından sistematik bir biçimde sunulması ve çocuk yetkinleştikçe bu desteğin kademeli olarak geri çekilmesi sürecidir (Nicolopoulou, 2004). Bu rehberlik biçimi, karmaşık görevlerin çocuğun bilişsel kapasitesine uygun parçalara bölünmesini sağlayarak öğrenmeyi kolaylaştırmaktadır. Çevresel destek unsurları ve sosyal diyaloglar, çocuğun zihinsel dış dünyasındaki bilgiyi alıp kendi düşünce sistemine entegre etmesine olanak tanır. Sonuç olarak, Vygotsky'ye göre bilişsel gelişim, sosyal iş birliği ve kültürel rehberlik yoluyla sürekli olarak yukarıya doğru ivmelenen dinamik bir etkileşimin ürünüdür. Zihinsel şemaların bu şekilde yapılanması, beynin derinlerinde gerçekleşen hiyerarşik bir ağ organizasyonuna dayanmaktadır. Modern fMRI araştırmaları,

bebek beyninin doğumdan itibaren yerel ve yakın bağlantılardan, yetişkin tipine benzer dağıtılmış fonksiyonel sistemlere doğru evrildiğini göstermektedir. Özellikle birinci yaş civarında, dikkat ve karar verme gibi yüksek düzey bilişsel işlevlerden sorumlu olan *Default Mode Network* ve yürütücü kontrol ağlarının prototipleri şekillenerek bebeğin dünyayı daha sistemli algılamasını sağlamaktadır (Sandrock, 2014). Bu nörolojik altyapı üzerinde yükselen *yürütücü işlevler* bebeğin dikkatini odaklamasını, bilgiyi belleğinde tutmasını ve dürtülerini kontrol etmesini sağlamaktadır. Bebeklik döneminde başlayan bu süreç, çalışma belleği, inhibitör kontrol ve bilişsel esneklik olmak üzere üç temel boyutta gelişmektedir.

Çalışma belleği, çocuğun bilgiyi kısa süreli olarak akılda tutup kullanabilmesidir. Örneğin, bir bebeğin "ce-ee" oyununda kimin saklandığını hatırlaması çalışma hafızasını çalıştırmaktadır.

İnhibitör kontrol, dürtüleri durdurma, dikkat dağıtıcıları filtreleme ve uygun olmayan tepkileri erteleyebilme becerisidir. Bu beceri, duygu düzenlemesinin de temelini oluşturmaktadır.

Bilişsel esneklik, değişen koşullara uyum sağlama, farklı bakış açıları arasında geçiş yapma ve gerektiğinde strateji değiştirebilme kapasitesidir. Örneğin çocuk bir yapbozda işe yaramayan bir deneme yaptığında başka bir parçayı denemeye geçebiliyorsa ya da bir oyunun kuralı değiştiğinde yeni kurala hızla uyum sağlayabiliyorsa bilişsel esneklik sergilemektedir.

Bu üç bileşen birlikte çalıştığında çocuk, hedef belirleme, plan yapma, hatasını fark edip düzeltme ve uzun süreli bir görevi sürdürebilme gibi daha karmaşık becerileri daha etkili biçimde yerine getirebilmektedir. Yürütücü işlev becerileriyle doğmasak da bu becerileri geliştirme potansiyeliyle dünyaya geliriz. Bu gelişim süreci bebeklikten başlayıp yetişkinliğin erken dönemlerine kadar devam eden yavaş bir transformasyondur. Sosyal etkileşim ve oyun, bu becerilerin şekillenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Yetişkinlerin çocuklara sunduğu yapı iskelesi, çocukların bu süreçleri bağımsız olarak yönetmeyi öğrenmelerine yardımcı olur. Örneğin 6-18 aylık dönemde oynanan saklama oyunları, taklit oyunları ve karşılıklı konuşmalar, dikkati odaklama ve öz kontrol becerilerini güçlendirmeye yardımcı olmaktadır.

Doğum Sonrası Dönemde Psikomotor Gelişim

Psikomotor gelişim, fiziksel büyüme ve merkezi sinir sisteminin gelişimine paralel olarak organizmanın isteme bağlı hareketlilik kazanmasıdır (Bayhan & Artan, 2007). Bireyin psikomotor gelişiminde üç temel ilke bulunmaktadır (Duman, 2015).

- *Gelişim* baştan ayağa doğrudur. Yenidoğanın ve önce başı, sonra omuzlar ve kolları, en son bacaklar ve ayaklar gelişir.

- *Hareket* gelişimi merkezden dışa doğrudur. Önce merkezde olan beden ve omuz hareketleri, sonra kol hareketleri, sonra el hareketleri ve en son merkezden en uzak noktada yer alan parmak hareketleri gelişir.
- *Motor gelişim* doğal bir sıra izler. Çocuk önce durağandır, sonra emekler, yürür ve koşar.

Motor gelişim, hareketin ortaya çıkması, daha etkili hâle gelmesi ve farklı durumlara uyarlanması ile ilgili tüm değişimleri kapsamaktadır. Bu değişim sürecinde büyüme, olgunlaşma, hazırbulunuşluk, denge, koordinasyon, algı, motivasyon, dikkat, çevresel düzenlemeler ve öğrenme fırsatları birlikte rol oynamaktadır (Gallahue & Ozmun, 2006). Erken çocukluk döneminde çocuk önce temel duruş ve denge kontrolünü kurar, ardından yer değiştirme ve nesne kontrolü gerektiren becerilerini çeşitlendirir. Psikomotor gelişim, *kaba* ve *ince* motor gelişim olmak üzere iki bileşenden oluşmaktadır .

Kaba motor becerileri, büyük kas gruplarının koordineli kullanımını gerektirmektedir. Yürüme, koşma, dönme, vurma, yakalama gibi becerilerden oluşmaktadır. Bu beceriler genellikle erken çocukluk döneminde kazanılmaktadır. Kaba motor becerileri, lokomotor hareketler, lokomotor olmayan hareketler ve nesne kontrolü gerektiren hareketler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (Gallahue, Ozmun & Goodway, 2012).

Lokomotor Hareketler	Lokomotor Olmayan Hareketler	Kaba Manipülatif Hareketler
Yürüme, koşma, sıçrama, sekme, galop vb.	Dönme, eğilme, sallanma, duruşu koruma vb	Fırlatma, yakalama, vurma, tekmeleme vb

Lokomotor hareketler, vücudun ağırlık merkezinin bir noktadan diğerine dikey ya da yatay düzlemde taşınmasını sağlayan dinamik becerilerdir. Yürüme ve koşma gibi temel becerilerle başlayan bu süreç, sıçrama, sekme, galop ve kayma gibi daha karmaşık koordinasyon gerektiren varyasyonlara evrilir. Bu hareketlerin temelinde, bedenin yerçekimine karşı koyarak ritmik bir biçimde bir noktadan diğerine aktarılması ve bu esnada dengenin korunması yer almaktadır (Gabbard, 2012). Lokomotor beceriler, çocuğun çevresini keşfetme kapasitesini artırarak bilişsel ve sosyal gelişimi için de bir temel hazırlamaktadır.

Lokomotor olmayan hareketler, çocuğun yer değiştirmeden beden pozisyonunu koruyarak yaptığı denge içeren becerilerdir. Bu becerilerin özünde, statik ve dinamik dengenin sürdürülmesi yatmaktadır (Payne & Isaacs, 2005). Dönme, sallanma, eğilme kıvrılma gibi hareketler sırasında beden pozisyonunun sürdürülmesi önemlidir.

Kaba manipülatif hareketler, nesnelerin vücudun belli bölümleri ile kontrol edilmesidir. Fırlatma, yakalama, tekmeleme ve vurma gibi hareketler sırasında hedefe ulaşılması önemlidir. Manipülatif beceriler, nesne kontrolü sağlama sürecinde el-göz ve ayak-göz koordinasyonuna dayandığı için doğası gereği ince motor kontrolü de içermektedir (Duman, 2015).

İnce motor becerileri, el, parmak ve bilek gibi küçük kas gruplarının manipülatif hareketlerinden oluşmaktadır (Payne & Isaacs, 2005). Kaşık kullanımı ile başlayan bu süreç, düğme ilikleme gibi özbakım becerilerine ve nihayetinde yazma gibi karmaşık akademik becerilere evrilmektedir. İnce motor gelişimi bebeklikten itibaren başlar, okul öncesi ve ilkokula geçiş dönemlerinde kritik bir ivme kazanır. Bir çocuğun nesne kontrolünde uzmanlaşması için baş ve işaret parmağı ile tutma, kalem tutma, tüm parmaklar ile kavrama ve baş, işaret parmağı ve orta parmak ile tutma becerilerinin gelişmesi gerekmektedir. 6-12 yaş dönemde çocuğun bu becerilerde uzmanlaşmış olması beklenmektedir. Ancak ince motor gelişim bu yaş dönemi ile sınırlı değildir. Bireyin mesleği, müzik aleti çalması, spor yapması ya da cerrahi müdahale gibi tekrarlayan mikroskobik hassasiyet gerektiren aktivitelerle ömür boyu uzmanlaşmaya devam eder (Gallahue ve ark., 2012).

Motor hareketlerin niteliği, çocuğun sinir-kas sistemi gelişimine bağlı olarak üç aşamalı bir hiyerarşide incelenmektedir.

Başlangıç Evresi (2-3 Yaş): Bu aşamada çocuk, belli bir gaye ile hareket denemeleri yapmaya başlar. Ancak vücut kullanımı kısıtlıdır ve hareketler oldukça kaba bir görünüm sergiler. Hareketlerin ritmi yavaş, zamanlaması zayıf ve mekân kullanımı verimsizdir. Örneğin, bir nesneyi yakalamaya çalışırken tüm vücuduyla aşırı bir tepki verebilir.

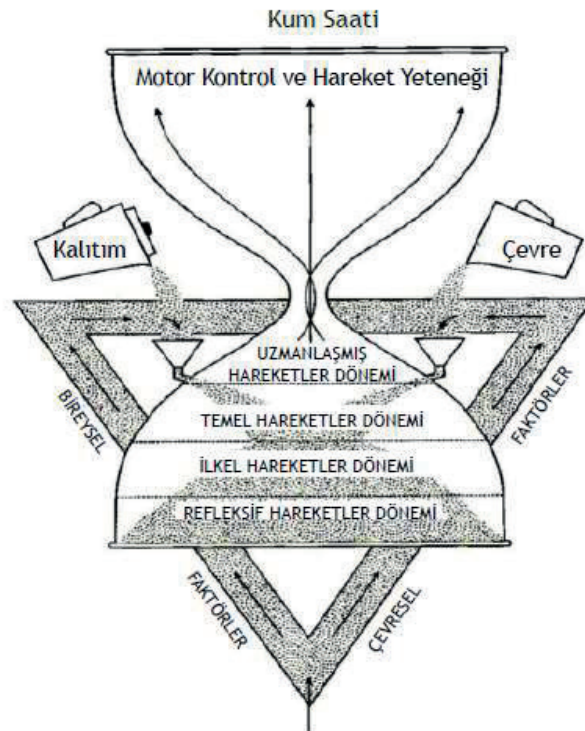
İlk Evre (4-5 Yaş): Çocuk bu dönemde daha iyi bir kontrol becerisi ve ritim yakalar. Zamanlama ve mekân kullanımı önceki evreye göre iyileşmiştir. Bununla birlikte, karmaşık koordinasyon öğeleri tam olarak yerleşmediği için hareketlerde hala aksaklıklar ve zayıf yönler mevcuttur.

Olgunluk Evresi (6-7 Yaş ve Üzeri): Bu evrede çocuk, gerekli koordinasyona ve kontrol becerisine tamamen sahiptir. Hareketi doğru tamamlayacak kuvvet, zamanlama, akıcılık gibi bileşenler sergilenir. Olgunluk evresine erişen çocuk, kaba ve ince motor becerileri entegre ederek karmaşık fiziksel görevleri başarıyla tamamlar.

Çocuklarda motor beceriler olgunlaşma, sinir sistemi, fiziksel özellikler ve çevre ile etkileşim sonucu gelişmektedir (Miller, 2002). Motor gelişimi açıklayan kuramlardan biri olan *Dinamik*

Sistemler Teorisi, gelişimin merkezi bir komuta sistemi tarafından değil, sistemin kendi içindeki alt bileşenlerin bir araya gelmesiyle şekillendiğini savunmaktadır. Sistemi içerisindeki parçalar *bileşenler*, *bileşenler arasındaki ilişki örüntüleri*, *bileşenlerin birbirini ile etkileşime girmesi sonucu oluşan işlemler* ve *sonuçtur* (Thomas, 2001). Örneğin, bir bebeğin emeklemesi için sadece sinir sisteminin gelişmesi yeterli değildir. Bebeğin yeterli kas kuvvetine sahip olması, motivasyonunun (bir oyuncuğa ulaşma isteği) bulunması ve üzerinde bulunduğu zeminin bu harekete izin vermesi gerekir. Bu bileşenler bir araya geldiğinde, bebek kendi çözümünü üretir ve hareket belirir (Thelen & Smith, 1998). Dinamik sistemler teorisinde gelişim, her zaman düz bir çizgi üzerinde ilerlemez. Aksine doğrusal olmayan ve bazen kesintili bir yapıdadır. Organizma, belirli bir hareket formunu en verimli ve güvenilir yol olarak seçtiğinde, buna öncelikli hareket formu denir. Ancak çocuk büyüdükçe ya da çevresel şartlar değiştiğinde sistemdeki denge bozulur. Bu kararsızlık dönemleri, çocuğun daha karmaşık ve etkili bir hareket biçimine (örneğin yürümeden koşmaya) geçiş yapmasını sağlar. Dolayısıyla gelişim boyunca görülen sakarlıklar ya da gerilemeler, aslında sistemin yeni ve daha gelişmiş bir yapıya uyum sağlama çabasıdır.

David L. Gallahue tarafından geliştirilen ve Ozmun ile Goodway'in katkılarıyla genişletilen *Kum Saati Modeli*, motor gelişimi yaklaşık yaş dönemleri ve gelişimi etkileyen faktörler olarak ele alan bütüncül bir yaklaşımdır. Bu model, gelişimi görselleştirmek için kum saati metaforunu kullanır ve insan hareket yeteneğini saate dolan kum olarak temsil eder.



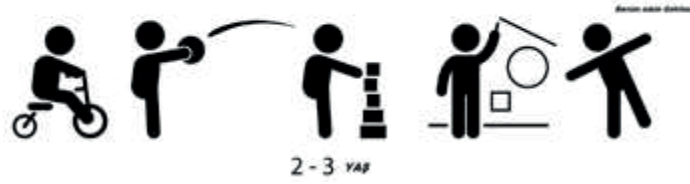
Kum saati modelinde yaş, bireyin motor gelişim düzeyini ve o düzeye eşlik eden gelişimsel özellikleri anlamada bir referans noktasıdır. Model, kum saatine dolan kumu yaşam maddesi olarak tanımlar ve bu yaşam maddesinin iki ayrı kaynaktan beslenerek saate aktığını vurgular. Kaynaklardan biri kapaklı bir hazne olarak betimlenir ve kalıtımı temsil eder. Çünkü genetik aktarım yoluyla gelen özellikler değiştirilemez ve bireyin biyolojik potansiyelini belirli bir çerçeveye sınırlar. Diğer kaynak ise çevreyi simgeler ve kapağının olmaması, çevresel girdilerin (fırsatlar, deneyimler, destek ve yönlendirme gibi) artırılabilir niteliğine işaret eder. Başka bir ifade ile, kum saatine çevre haznesinden akan kumun miktarı ve sürekliliği, büyük ölçüde bireyin karşılaştığı imkânlar ve bu imkânların ne kadar etkin kullanıldığıyla ilişkilidir (Gallahue & Ozmun, 2006). Sonuç olarak kum saatinde biriken yaşam maddesi, yalnızca kalıtsal özelliklerin değil, çevresel deneyimlerin de katkısıyla oluşan ortak bir bileşimdir. Model, motor gelişimi hiyerarşik bir sıra izleyen dört ana döneme ayırmaktadır.

Refleksif Hareketler Dönemi (0-1 Yaş): Bebeklerin dünyaya geldiğinde sergilediği ilk hareketler, omurilik ve aşağı beyin merkezleri yönettiği istemsiz tepkiler olan reflekslerdir. Bu dönem, bebeğin çevresi hakkında bilgi topladığı ve hayatta kalmasını sağladığı (emme, arama gibi) kritik bir süreçtir. Bu dönem, bilgi toplama ve bilgi çözme olmak üzere iki evreden oluşur. *Bilgi toplama evresi*, doğum öncesinden 4. aya kadar sürmektedir. Bebek refleksler yoluyla dış dünyadan bilgi toplar, besin arar ve kendini korur. *Bilgi çözme evresi*, yaklaşık 4. ayda başlar, beyin korteksinin gelişmesiyle refleksler kademeli olarak baskılanır ve yerini ilk istemli hareketlere bırakmaya başlar.

İlkel Hareketler Dönemi (1-2 Yaş): İstemli hareketlerin ilk biçimlerinin görüldüğü bu dönem, doğumdan başlayarak 2 yaşın sonuna kadar devam eder. İlkel hareketler; baş, boyun ve gövde kontrolü, sürünme, emekleme, yürüme ile uzanma, yakalama ve bırakma becerilerini kapsar. Bu dönem iki evrede incelenir. *Reflekslerin ortadan kalktığı evre*, doğumdan 1 yaşına kadar amaçlı, koordinasyonsuz ve kaba hareketler dönemidir. *İlk kontrol evresi* ise, 1-2 yaş arasında, duyu ve motor sistemlerin bütünleşmesiyle hareketlerin daha kontrollü ve doğru formunun geliştiği dönemdir .



Temel Hareketler Dönemi (2-7 Yaş): Bu dönem, çocukların yürüme, koşma, zıplama, fırlatma ve yakalama gibi tüm sağlıklı çocuklarda ortak olan becerileri kazandığı dönemdir. Hareket gelişimi başlangıç evresi, ilk evre ve olgunluk evresinden oluşmaktadır. Başlangıç evresi, 2-3 yaş döneminde çocuğun ilk amaçlı çabalarını içermektedir. Ancak hareketler sırasında vücut abartılı ya da sınırlı kullanılır, ritim ve koordinasyon zayıftır (Gallahue & Ozmun, 2006). İlk evre, 4-5 yaş döneminde çocuğun kontrol ve koordinasyonun artışı ile hareketlerin daha uyumlu hale geldiği dönemdir. *Olgunluk evresi*, 6-7 yaş döneminde mekanik yönden etkili, kontrollü ve akıcı bir şekilde hareket edildiği dönemdir. Olgunluk evresine erişim hem büyüme hem de uygun alıştırma olanakları ve eğitimle mümkün olmaktadır.



Uzmanlaşmış (Sporla İlişkili) Hareketler Dönemi (7 Yaş ve Sonrası): Temel hareketlerin mükemmelleştirilip birleştirilerek oyun, spor ve günlük yaşam aktivitelerine araç olarak uygulandığı dönemdir. Bu dönemin başarısı, önceki temel hareketlerin olgunluk düzeyinde kazanılmasına bağlıdır. Dönem üç evreye ayrılmaktadır. *Geçiş evresi*, 7-10 yaş döneminde temel becerilerin birleştirilerek daha kompleks formlara dönüştürüldüğü dönemdir. Örneğin çocuk atlama ve sekme hareketlerini ip atlama, futbol oynama gibi becerilere dönüştürmektedir. *Uygulama evresi*, 11-13 yaş döneminde fiziksel kapasitenin ve sınırlılıklarının farkına vararak belirli spor branşlarına geçildiği dönemdir. *Yaşam boyu kullanma evresi*, 14 yaş ve sonraki yılları kapsamaktadır (Özer & Özer, 2002). Bu dönemde kazanılmış olan tüm motor beceriler yaşam boyu profesyonel amaçlarla kullanılarak en üst düzeye çıkabilmektedir.

Motor gelişimin bu evrensel sırası genetik olarak belirlenmiş olsa da becerilerin kazanılma hızı ve kalitesi bireysel, çevresel ve göreve ait faktörlerin sürekli etkileşimiyle şekillenmektedir. Refleksif ve ilkel hareketler döneminde, kum saatindeki kalıtımsal hazneden akan yaşam maddesi, motor gelişimin temel hattını belirler. Gelişimin hangi sırayla ilerleyeceğine ve hangi biyolojik altyapı üzerinde yükseleceğine dair bir çerçeve sunar. Buna karşılık çevresel koşullar, bu becerilerin ne kadar hızlı edinileceğini ve kazanımların ne ölçüde pekişeceğini belirleyen başlıca etkidir. Nitekim çocuklar evrensel olarak önce oturma kontrolünü sağlar, ardından desteksiz ayakta durma becerisi gelişir ve bunu yürüme izler (Payne & Isaacs, 2005). Ancak çocuğun hareket etmeyi teşvik eden bir ortamda bulunması, uygun materyal ve alanlara erişmesi, tekrar ve uygulama fırsatı yakalaması, bu basamakların daha işlevsel ve akıcı biçimde kazanılmasına katkı sağlamaktadır. Başka bir ifade ile, destekleyici çevre ve yeterli pratik imkânı olduğunda çocuk hem mevcut beceride daha hızlı ustalaşır hem de bir sonraki motor beceriye geçişi daha sağlıklı biçimde gerçekleştirebilir.

SONUÇ

Bilişsel gelişim; anlama, hatırlama, öğrenme ve problem çözme gibi zihinsel süreçleri kapsar ve Jean Piaget'ye göre bu süreç biyolojik olgunlaşma ile bireyin çevreye uyum çabasının etkileşiminden doğmaktadır. Çocuklar dünyayı anlamlandırmak için şemalar oluşturur, yeni durumları mevcut şemalarına dahil ederek özümser veya deneyimleri mevcut şemalarına uymadığında şemalarını dönüştürerek uyum sağlarlar. Piaget, bu gelişimi dört temel evrede açıklar. 0-2 yaş arasındaki duyuşal-motor dönemde bebekler dünyayı duyuları ve motor eylemleriyle keşfederken en kritik kazanım olan nesne sürekliliğini elde ederler. 2-7 yaş arasındaki işlem öncesi dönemde sembolik düşünme ve dil becerileri hızla gelişse de çocuklar hala benmerkezcidir ve korunum gibi karmaşık işlemleri gerçekleştirmekte güçlük çekerler. 7-11 yaş arasındaki somut işlemler döneminde mantıksal çıkarımlar başlar, korunum, sınıflama ve tersine çevrilebilirlik becerileri kazanılır. 11 yaş ve sonrası kapsayan soyut işlemler döneminde ise birey, hipotetik ve tümdengelimsel düşünme kapasitesine ulaşarak soyut kavramlar üzerinde analiz yapabilir hale gelir. Lev Vygotsky, bilişsel gelişimin merkezine sosyal etkileşimi koyar ve yakınsak gelişim alanı kavramı ile çocuğun bir yetişkin rehberliğinde ulaşabileceği potansiyeli vurgular. Bu süreçte sunulan sistematik desteğe yapı iskelesi denir ve çocuk yetkinleştikçe bu destek geri çekilir. Modern nörolojik araştırmalar, bu gelişimsel süreçlerin temelinde yürütücü işlevlerin yer aldığını ve bu işlevlerin bebeklikten yetişkinliğe kadar yavaş bir transformasyonla geliştiğini göstermektedir.

Psikomotor gelişim ise organizmanın fiziksel büyüme ve sinir sistemi gelişimine paralel olarak istemli hareketlilik kazanmasıdır. Bu gelişim; baştan ayağa, merkezden dışa doğru ve doğal bir sıra izler. Motor gelişim, büyük kas gruplarının koordinasyonunu gerektiren kaba motor beceriler ve küçük kas gruplarını içeren ince motor beceriler olarak iki bileşenden oluşur. Motor hareketlerin niteliği; başlangıç (2-3 yaş), ilk evre (4-5 yaş) ve olgunluk evresi (6-7 yaş ve üzeri) şeklinde hiyerarşik bir sıra izler. Gelişimi açıklayan Dinamik Sistemler Teorisi, hareketin sadece sinir sistemiyle değil, kas kuvveti, motivasyon ve çevresel koşullar gibi pek çok bileşenin etkileşimiyle ortaya çıktığını savunur. David L. Gallahue tarafından geliştirilen Kum Saati Modeli ise motor gelişimi kalıtım ve çevrenin ortak bir ürünü olarak betimler. Bu modele göre gelişim; 0-1 yaş arası istemsiz tepkileri içeren refleksif hareketler, 1-2 yaş arası istemli hareketlerin ilk biçimlerini kapsayan ilkel hareketler, 2-7 yaş arası temel becerilerin kazanıldığı temel hareketler ve 7 yaş sonrasında bu becerilerin spor ve günlük yaşama uyarlandığı uzmanlaşmış hareketler dönemi olmak üzere dört ana aşamadan geçer. Kalıtım gelişimin temel

hattını belirlese de destekleyici bir çevre ve uygulama fırsatları motor becerilerin kazanılma hızını ve kalitesini doğrudan etkileyen kritik unsurlardır.

Kaynakça

- Ahioğlu Lindberg, E. (2011). Piaget ve ergenlikte bilişsel gelişim. *Kastamonu Eğitim Dergisi*, 19(1), 1–10.
- Artar, M. (2013). Bilgi işlem süreci ve bilişsel öğrenme kuramları. İçinde R. E. Slavin, *Eğitim psikolojisi: Kuram ve uygulama (Educational Psychology: Theory and Practice)*. Nobel Yayıncılık.
- Aydın, A. (2016). *Eğitim psikolojisi*. Pegem Akademi.
- Bachevalier, J. (1990). Ontogenetic development of habit and memory formation in primates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 608, 457–477.
- Bayhan, P., & Artan, İ. (2007). *Çocuk gelişimi ve eğitimi*. Morpa Kültür Yayınları.
- Brotherson, S. E. (2005). *Understanding brain development in young children* (Vol. 8). NDSU Extension Service.
- Cumes, J. T., Burger, P. C., Djang, W. T., Boyko, O. B. (2000). MR imaging of compact white matter pathways. *American Journal of Radiology*, 9, 1061–1068.
- Çeçen, A. R. (2000). Vygotsky'nin sosyokültürel perspektifi ışığında bilişsel gelişime katkıları. *Çanakkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2(18), 21–25.
- Chugani, H. T. (1994). Development of regional brain glucose metabolism. İçinde G. Dawson & K. Fischer (Ed.), *Human behavior and the developing brain* (ss. 153–175). Guilford Press.
- Diamond, A. (1990). Rate of maturation of the hippocampus and the developmental progression of children's performance on the delayed nonmatching to sample and visual paired comparison tasks. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 608, 394–426.
- Diamond, A., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's AB task: Evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*, 74, 24–40.
- Duman, G. (2015). *Beden eğitimi ve oyun*. Eğiten Kitap.
- Elshazzly, M., Lopez, M. J., Reddy, V., & Caban, O. (2018). Embryology, central nervous system.
- Gabbard, C. (2012). *Lifelong motor development*. Pearson.

- Gallahue, D. L., & Ozmun, J. C. (2006). *Understanding motor development* (6th ed). McGraw-Hill.
- Gallahue, D. L., Ozmun, J. C., & Goodway, J. D. (2012). *Understanding motor development: Infants, children, adolescents, adults* (7th ed.). McGraw-Hill.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., et al. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*, 8174–8179.
- Goldman-Rakic, P. S. (1987a). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. İçinde *Handbook of physiology* (Vol. 5, ss. 373–417). American Physiological Society.
- Goldman-Rakic, P. S. (1987b). Development of cortical circuitry and cognitive function. *Child Development*, *58*, 601–622.
- Herschkowitz, N. (2000). Neurological bases of behavioral development in infancy. *Brain and Development*, *22*(7), 411–416.
- Herschkowitz, N., Kagan, J., & Zilles, K. (1999). Neurobiological bases of behavioral development in the 2nd year. *Neuropediatrics*, *30*, 221–230.
- Huttenlocher, P. R., & Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, *387*, 167–178.
- Iordanova, R., & Reddivari, A. K. R. (2019). Neuroanatomy, medulla oblongata.
- Jernigan, T. L., Baaré, W. F. C., Stiles, J., & Madsen, K. S. (2011). Postnatal brain development: Structural imaging of dynamic neurodevelopmental processes. *Progress in Brain Research*, *189*, 77–92.
- Kagan, J. (1994). *Galen's prophecy*. Basic Books.
- Kagan, J., Kearsley, R., & Zelazo, P. (1978). *Infancy: Its place in human development*. Harvard University Press.
- Kennard, M. A., Viets, H. R., & Fulton, J. F. (1934). The syndrome of premotor cortex in man: Impairment of skilled movements, forced grasping, spasticity and vasomotor disturbance. *Brain*, *57*, 69–84.
- Kolb, B. (1999, January). Neuroanatomy and development overview. İçinde *The role of early experience in infant development: Summary of a conference held in January* (ss. 5–14).

- Lebel, C., Walker, L., Leemans, A., Phillips, L., & Beaulieu, C. (2008). Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *NeuroImage*, 40, 1044–1055.
- Madsen, K. S., Baaré, W. F. C., Vestergaard, M., Skimminge, A., Ejersbo, L. R., Ramsøy, T. Z., et al. (2010). Response inhibition is associated with white matter microstructure in children. *Neuropsychologia*, 48, 854–862.
- Miller, P. H. (2002). *Theories of developmental psychology* (4th ed.). Worth Publishers.
- Molfese, D. L., Freeman, R. B., Jr., & Palermo, D. S. (1975). The ontogeny of brain lateralization for speech and nonspeech stimuli. *Brain and Language*, 2, 356–368.
- Mrzljak, L., Uylings, H. B. M., Van Eden, C. G., & Judas, M. (1990). Neuronal development in human prefrontal cortex in prenatal and postnatal stages. *Progress in Brain Research*, 85, 185–222.
- Nicolopoulou, A. (2004). Oyun, bilişsel gelişim ve toplumsal dünya: Piaget, Vygotsky ve sonrası. *Ankara University Journal of Faculty of Educational Sciences (JFES)*, 37(2), 137–169.
- Özer, D., & Özer, K. (2002). *Çocuklarda motor gelişim*. Nobel Yayınları.
- Payne, V. G., & Isaacs, L. D. (2005). *Human motor development: A life span approach* (6th ed.). McGraw-Hill.
- Sandtrock, J. W. (2014). *Yaşam boyu gelişim*. Nobel Yayıncılık.
- Schmahmann, J. D., & Pandy, D. N. (1997). Anatomic substrates: The cerebrocerebellar system. İçinde J. D. Schmahmann (Ed.), *The cerebellum and cognition* (ss. 31–55). Academic Press.
- Schmithorst, V. J., & Yuan, W. (2010). White matter development during adolescence as shown by diffusion MRI. *Brain and Cognition*, 72, 16–25.
- Senemoğlu, N. (2013). *Gelişim, öğrenme ve öğretim: Kuramdan uygulamaya*. Yargı Yayınevi.
- Seress, L., & Mrzljak, L. (1992). Postnatal development of mossy cells in the human dentate gyrus: A light microscopic Golgi study. *Hippocampus*, 2, 127–142.
- Simonds, R. J., & Scheibel, A. B. (1989). The postnatal development of the motor speech area: A preliminary study. *Brain and Language*, 37, 42–58.

- Tamnes, C. K., Ostby, Y., Walhovd, K. B., Westlye, L. T., Due-Tønnessen, P., & Fjell, A. M. (2010). Intellectual abilities and white matter microstructure in development: A diffusion tensor imaging study. *Human Brain Mapping, 31*, 1609–1625.
- Thelen, E., & Smith, L. B. (1994). *A dynamic systems approach to the development of cognition and action*. MIT Press.
- Thomas, R. M. (2001). Connectionism and dynamic systems. İçinde *Recent theories of human development*. Sage.
- Touwen, B. C. (1971). A study on the development of some motor phenomena in infancy. *Developmental Medicine & Child Neurology, 13*, 435–446.
- Vestergaard, M., Madsen, K. S., Baaré, W. F. C., Skimminge, A., Ejersbo, L. R., Ramsøy, T. Z., et al. (2010). White matter microstructure in superior longitudinal fasciculus associated with spatial working memory performance in children. *Journal of Cognitive Neuroscience, 22*(10).
- Voeller, K. K., Hanson, J. A., & Wendt, R. N. (1988). Facial affect recognition in children: A comparison of the performance of children with right and left hemisphere lesions. *Neurology, 38*, 1744–1748.
- Westlye, L. T., Walhovd, K. B., Dale, A. M., Bjornerud, A., Due-Tønnessen, P., Engvig, A., et al. (2010). Life-span changes of the human brain white matter: Diffusion tensor imaging (DTI) and volumetry. *Cerebral Cortex, 20*, 2055–2068.

BÖLÜM 5

ZAYIFLAMA AMACIYLA TÜKETİLEN BİTKİ ÇAYLARI VE ÖZELLİKLERİ¹

Şule ÇAKIR², Fulya TAŞÇI³

¹ Bu makale "Zayıflama Amacıyla Tüketilen Bitki Çaylarının Çeşitli Yönleriyle Ürün Kalitesinin Belirlenmesi" isimli yüksek lisans tezinden üretilmiştir ve Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0961-YL-23 proje numarası ile desteklenmiştir.

² Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye, sulem0916@gmail.com, Orcid: 0009-0000-9110-1584

³ Prof. Dr. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye, fulya-tasci@mehmetakif.edu.tr, Orcid: 0000-0002-4117-7406

1. GİRİŞ

Obezite, vücut kitle indeksinde (VKİ) bir artışa yol açan ve yağ dokularında aşırı veya anormal yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, sağlık ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek çeşitli hastalıklar ile ilişkilidir. Dünya genelinde obezite oranı 1975 yılından bu yana neredeyse üç katına çıkmıştır. Ayrıca, obezite önlenemez bir durum olmasına rağmen, dünya nüfusunun büyük bir kısmı, düşük kiloya kıyasla aşırı kilo ve obezitenin daha fazla ölüme neden olduğu ülkelerde yaşamaktadır (Paul ve ark., 2022). Yeşil çay ve bitki çaylarının kilo verme amacıyla kullanımı, obezite oranlarıyla paralel olarak dünya çapında artış göstermektedir (Henning ve ark., 2018; Yang ve ark., 2016a). Bu ürünler, erişim açısından kolay, güvenilir, kullanımı basit, ucuz ve modern ilaçlara kıyasla daha güvenli olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenler bitki çaylarının sağlık açısından sağladığı faydaların giderek daha fazla fark edilmesine ve bu tür çayların tüketiminin artışına yol açmıştır (Farrington ve ark., 2019; Teye ve ark., 2017). Bitki infüzyonları, çaylar da dahil olmak üzere, yaygın olarak tüketilen içeceklerdir. Bu içeceklerin önemi sadece vücut hidrasyonuna katkıları yanı sıra sağlık açısından faydalı özelliklerinde bulunmaktadır (Benelam ve Wyness, 2010; Herrera ve ark., 2018). Diğer birçok çay türünün aksine, bitki çayları kafein içermez. Ayrıca, mükemmel bir lezzete sahip olup içimi oldukça kolaydır. Çoğu bitki çayı, genellikle tek bir ana bitkisel bileşen veya belirli bir amaca hizmet eden (rahatlama, yenilenme, belirli bir durumu hafifletme gibi) bitkisel bileşen karışımından oluşur (Aoshima ve ark., 2007). Tüketimi uzun bir tarihe sahip olan çay bazı Asya, Güney Amerika ve Avrupa ülkelerinde hem içecek hem de bitkisel ilaç olarak yaygın olarak tercih edilmektedir. Son yıllarda çay, diyet antioksidanlarının önemli bir kaynağı olarak öne çıkmıştır ve bu etkiler hem *in vitro* hem de *in vivo* yöntemlerle incelenmektedir (Yang ve ark., 2016b). Çay, flavonoidleri içermesi sayesinde de serbest oksijen radikallerine karşı etkili bir şekilde savaşan güçlü antioksidan özellikler taşımaktadır (Zhang ve ark., 2013). Bitkiler ve türev ürünleri birçok yararlı özelliğe sahiptir ve bu özellikler, özellikle fenolik bileşikler gibi ikincil metabolitlerin varlığıyla ilişkilidir (Carabajal ve ark., 2017). Fenolik bileşikler, antimutajenik, antioksidan ve antikanserojenik gibi biyokimyasal aktivitelerinin yanı sıra gen ekspresyonunu değiştirme yeteneğine sahip birçok biyolojik aktif madde içermektedir (Marinova ve ark., 2005).

Çay üretiminde kullanılan hammaddenin bitkiler, mikrobiyel kontaminasyona neden olabilmektedir. Bu kontaminasyon, hasattan önce toprak, su, gübre, kanalizasyon, hayvan atıkları ve kalıntılar yoluyla ve üretim sürecinin çeşitli aşamalarında (hasat, kurutma,

sınıflandırma, öğütme, işleme, paketlenme ve depolama) gerçekleştirilebilir. Bu yüzden, bitki çaylarının depolama koşulları ve hazırlama yöntemleri oldukça önemlidir. Çayın kaynar su ile hazırlanması, çoğu mikroorganizma ve patojeni nispeten azaltabilirken, *Bacillaceae* ailesine ait bakteri sporları ısıya karşı direnç gösterebilir. Ayrıca, termal işlem uygulanmadan yapılan maserasyon yöntemiyle hazırlanan bitki çayları, önemli miktarda mikroorganizma içerebilir **(Doğanay ve ark., 2024)**. Belirli seviyelerde mikroorganizmaların varlığı, bu tür ürünlerin kalitesiz olduğunu göstermektedir **(Kosalec ve ark., 2009)**. Türkiye'de, gıdalarda bulunabilecek mikroorganizma düzeylerine ilişkin bilgilendirme Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği'nde yer almakta olup, bitki çaylarında bulunmasına izin verilen maya küf sayısı 10^5 kob/g, *Salmonella* sayısı ise 0/25 g-mL olarak sınırlandırılmıştır **(TGK, 2011)**. Avrupa Birliği Farmakopesi'nde kullanımdan önce kaynar su ilave edilen bitkisel tıbbi ürünler için (bir veya daha fazla ürün halinde; bütün, parçalanmış veya toz formunda) verilen mikrobiyal kontaminasyon sınırları toplam aerobik bakteri 10^7 kob/g, küf-maya 10^5 kob/g, kullanımdan önce kaynar su ilave edilmeyen bitkisel tıbbi ürünler için ise toplam aerobik bakteri 10^5 kob /g, küf-maya 10^4 kob /g şeklindedir **(EDQM, 2023)**.

Çayda bulunan temel mineraller de önemli bileşenlerdir **(Kolackova ve ark., 2021)**. Genellikle bitki çayları ve tıbbi bitkiler, çinko (Zn), mangan (Mn), sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), demir (Fe), magnezyum (Mg) ve fosfor (P) gibi yüksek miktarda esansiyel mineraller içermektedir. Ancak, bu minerallerin konsantrasyonları kullanılan bitkisel materyale bağlı olarak geniş bir aralıkta değişiklik gösterebilmektedir. Tıbbi bitkilerden elde edilen bitki çaylarında, mineraller organik matriks bileşenleriyle birlikte sıvı ortama ayrı ayrı geçer ve böylece bitki çayı, insan diyetinde önemli sağlık etkileri sağlayabilecek majör, minör ve eser minerallerin kaynağı haline gelmektedir. Minerallerin çoğu, ilk 2-3 dakika içinde sıvıya geçmektedir **(Pohl ve ark., 2016)**. Bazı bitkiler ve bu bitkilerden yapılan çayların mineral içerikleri hakkında çeşitli çalışmalar mevcuttur **(Başgel ve Erdemoğlu, 2006; Malik ve ark., 2013)**. Çaydaki iz elementler, toprağın ve suyun doğal yapısından ya da insan faaliyetlerinin neden olduğu emisyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu elementlerin fizikokimyasal özellikleri, insan sağlığı üzerinde hem faydalı hem de zararlı etkiler yaratabilir. Çinko, demir ve bakır gibi bazı metaller, insan vücudunda temel işlevler için gereklidir ve yalnızca yüksek konsantrasyonlarda toksik hale gelirken; kurşun ve kadmiyum düşük seviyelerde bile tamamen toksiktir ve hiçbir yararlı özelliği bulunmamaktadır. Çay yapraklarındaki bakır kontaminasyonu, çay üretiminde hâlâ bir sorun teşkil etmekte ve Cu kontaminasyonundan kaynaklanan gıda güvenliğini sağlamak için gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir

(Podwika ve ark., 2018). Bitki çaylarını ağır metal içerikleri açısından değerlendiren çalışmalarda, bu çayların bakır (Cu), kobalt (Co), çinko (Zn), mangan (Mn) ve demir (Fe) gibi insan sağlığı için gerekli olan metallerin yanı sıra, belirli seviyelere ulaştıklarında toksik etkiler gösteren nikel (Ni), kurşun (Pb), kadmiyum (Cd), arsenik (As) ve cıva (Hg) gibi ağır metalleri de içerdiği bildirilmektedir (Bedir, 2010; Özcan, 2004).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Biberiye, Yeşil Çay ve Mate Çaylarının Özellikleri

Biberiye (*Rosmarinus officinalis L.*), *Lamiaceae* ailesine mensup, Asya ve Avrupa'da yaygın olarak yetiştirilen ve sağlık üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle gıda endüstrisinde sıkça tercih edilen bir bitkidir (Harach ve ark., 2010). Sağlığa yararlı etkileri, içeriğinde bulunan uçucu yağlar ve fenolik bileşiklerden kaynaklanmaktadır (Mulinacci ve ark., 2011). Yapılan çalışmalarda biberiyenin kilo kaybını desteklediği tespit edilmiştir (Gaya ve ark., 2013; Harach ve ark., 2010; Mulinacci ve ark., 2011). Antiobezite etkisi, hormon duyarlı lipaz ve pankreatik lipaz üzerinde inhibitör etkisi göstermesi nedeniyle besin alımını azaltması ve fekal yağ atımını artırmasından kaynaklanmaktadır (Harach ve ark., 2010; Ibarra ve ark., 2011).

Yeşil çay, Asya ülkelerinde sudan sonra en yaygın olarak tüketilen içecektir. Ayrıca, Asya'daki insanlar yeşil çayın sağlık üzerindeki olumlu etkilerini yüzlerce yıldır bilmektedir. Yeşil çay, *Camellia sinensis*'in taze yapraklarından yapılır ve fermente olmasını önlemek için bu yapraklar hızlı bir şekilde buharda işlenir (Shixian ve ark., 2006). Yeşil çayda bulunan polifenoller, örneğin epigallokateşin gallat (EGCG), epigallokateşin ve epikateşin gallat antioksidan potansiyelleri ve anti-mütajenik kapasiteleri sayesinde sağlık üzerindeki faydalı etkilerden sorumludur (Wolfram ve ark., 2006). Yeşil çay 1990'lardan bu yana, ayrıca enerji harcanmasını ve yağ oksidasyonunu artırarak kilo kaybına yol açabilecek doğal bir bitki olarak görülmektedir (Diepvens ve ark., 2007; Westerterp-Plantenga ve ark., 2006).

Mate, subtropikal bölgelerde yaygın olarak yetiştirilen ve tüketilen bir bitkidir; başlıca Uruguay, Kuzeydoğu Arjantin, Paraguay ve Güney Brezilya'da üretilmektedir (Bracesco ve ark., 2011). Yerli halklar tarafından çeşitli tıbbi amaçlarla kullanılan matenin geleneksel hazırlama yöntemi, suyun 65°C ile 80°C arasında bir sıcaklıkta dökülüp birkaç dakika bekletilmesini içerir (Gawron-Gzella ve ark., 2021; Heck ve de Mejia, 2007). Avrupa'da da

giderek daha çok popülerleşen bu içecek içerdiği besin maddelerinin yanı sıra, purin alkaloidleri (kafein, teobromin ve teofilin gibi), terpenler, polifenoller, mineraller ve vitaminlerin de kaynağıdır (**Berté ve ark., 2011; Heck ve de Mejia, 2007**). Matenin metabolik etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca, antienflamatuvar ve antioksidan özelliklere de sahiptir. Bu olumlu fizyolojik etkiler nedeniyle, diyabet ve obezite gibi kronik hastalıkların önlenmesi ve destekleyici tedavi için kullanılmaktadır (**Manuela ve ark., 2023**). Matenin sağlık açısından faydalı özellikleri bulunmaktadır. Mate çayı tüketimi, dislipidemili hastalarda plazma ve kan antioksidan korumasını artırabilir (**Boaventura ve ark., 2012**), sağlıklı ve dislipidemik bireylerde lipid profili biyomarkerlerini iyileştirebilir (**de Morais ve ark., 2009**), hayvanlarda yüksek yağlı diyetlerin aterojenik etkisini azaltabilir (**Bravo ve ark., 2014**) ve hiperlipidemik ratlarda damar endotel fonksiyonunu iyileştirerek ateroskleroz risk faktörlerini de düşürebilir (**Gao ve ark., 2013**). Mate, yüksek yağlı diyetle indüklenen obez farelerde de anti-obezite özellikleri göstermektedir (**Arçari ve ark., 2009**).

2.2. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Gelişen teknoloji, artan çevre kirliliği, zirai ilaçların kullanımı, sigara ve alkol tüketimi ve ultraviyole (UV) ışınlar gibi birçok faktör canlıların özellikle de insanların, çeşitli zararlı etkenlere maruz kalmasına yol açmaktadır. İş ve yaşam koşulları, stres seviyelerinin yükselmesine sebebiyet vermektedir. Çevresel ve psikolojik faktörler, insanlarda serbest radikal (SR) oluşumunu tetiklemekte ve bu radikallerin artışıyla birlikte çeşitli hastalıkların görülme sıklığı da artarak insan sağlığı üzerinde olumsuz etkiler doğurmaktadır. Bu sağlık sorunlarına çözüm bulmak, öncelikle zararlı faktörlerin ortadan kaldırılması ve hastalıkların önlenmesi ile mümkündür. Bu durumun kontrol altına alınmasında, ilaç kullanımının yerine doğal gıda ve besinlerin tüketimi giderek daha fazla önem kazanmaktadır (**Benzie, 2003; Hochstein ve Atallah, 1988**).

Serbest radikallerin sebep olduğu oksidasyonları engelleyen, serbest radikalleri yakalayıp stabilize etme yeteneği olan maddelere antioksidan denilmektedir (**Elliot, 1999**). Antioksidanlar metabolizma düzenleyici ve besleyici özelliklerinin yanı sıra insan sağlığına da olumlu etkisi bulunan en önemli maddelerdir (**Andlauer ve Fürst, 1998; Fernandez-Pancho ve ark., 2008**). Gıdaların antioksidan içerikleri ve antioksidanların biyoyararlılığı; ürünün cinsi, hasat zamanı ve yöntemi, depolama koşulları (sıcaklık, ışık, nem, iklim), hazırlama şekli ve toplumların tüketim alışkanlıklarına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (**Cornelli, 2009**;

Moure ve ark., 2001). Antioksidanlar, gıda maddelerini ve bu gıdaları tüketen canlıları nitrojen türü ve reaktif oksijen gibi serbest radikal moleküllerin oksidatif zararlarına karşı koruyan kimyasallar olup bunların en önemli kaynağının da bitkisel gıdalar olmasından dolayı diyetle alınan antioksidanlar genellikle fitokimyasal antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır (**Lee ve ark., 2004**). Canlılardaki serbest radikalleri nötralize edip hücrelerin onlardan etkilenmesini engelleyen veya kendini yenilemesini sağlayan maddeler serbest radikallerle reaksiyona girerek tümör gelişimini önlemektedir (**Başer, 2002; Gök ve Serteser, 2003**). Bitkisel kaynaklı birçok gıda, en güçlü antioksidan olan fenolik fitokimyasalları içermektedir ve oksidatif zararlara karşı da vücut savunmasına katkıda bulunmaktadır. Bu bileşikler hem gıdaları bozulmalara karşı korur hem de tüketilmeleri sonucunda vücudumuza antioksidan madde sağlamaktadırlar. Bitkisel gıdalardaki fenolik maddeler; lignanlar, fenolik asitler, stilbenler ve flavonoidler gibi alt gruplara ayrılmaktadır. Bunlardan antioksidan olarak önem taşıyanlar, fenolik asitler ve flavonoidlerdir. Antioksidan özelliğinden dolayı flavonoidler, diyetteki en önemli antikarsinojenlerden biridir (**Anıl, 2006; Fernandez-Panchon ve ark., 2008; Kim ve Lee, 2004; Scalbert ve ark., 2005**). Antioksidan aktivite özelliği gösteren fenolik maddelere çay fenolikleri ve biberiye fenolikleri örnek verilebilir (**Anıl, 2006**). Geleneksel tıpta antioksidanlar, iltihaplanma, diyabet, kanser ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde önleyici terapiler olarak kullanılmaktadır. Kozmetik preparatlarda anti-aging ajanı olarak, gıda ve içeceklerde ise koruyucu olarak ve ürünün stabilitesini sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (**Zhao ve ark., 2022**).

Kurutulmuş mate yapraklarında; mineraller, ksantinler, flavonoidler, antosiyanidinler ve proantosiyanidinler, fenolik asitler, rutinler ve saponinler dahil yaklaşık 200 bileşen ve yüksek seviyelerde antioksidan bulunur (**Ollani ve ark., 2024**). Bu belirtilen tüm özellikler, bu türü gıda koruyucuları, gıda takviyeleri, renk maddeleri, hijyen ürünleri ve kozmetik ürünler için ham madde olarak potansiyel olarak yararlı kılmaktadır (**Cardozo Junior ve Morand, 2016**). Ayrıca bu bitki, güçlü antioksidan ve antimikrobiyal etkiye sahiptir (**Burris ve ark., 2012; Mendes ve Carlini, 2007**). Mate yapraklarındaki yüksek alkaloid seviyeleri, enerji içeceklerinde kullanılmasını ve kahve tüketimine alternatif içecek olmasını sağlamaktadır (**Bergottini ve ark., 2017**).

Biberiye, gıda sektöründe ticari olarak mevcut olan tek doğal antioksidan bitkidir. Biberiyenin antioksidan aktivitesinden sorumlu ana bileşiklerin, karnosik asit, karnosol ve rozmarinik asidin varlığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (**Frankel ve ark., 1996**). *Rosmarinus*

officinalis olarak bilinen biberiye, nane familyasına (*Lamiaceae*) aittir. Farsça adı "dağ çelengi"dir ve bu bitki, bodur ve sürekli yeşil bir yapıya sahiptir. Akdeniz bölgesine özgü olan bu bitki, ılıman iklimlerde yaygın olarak yetiştirilir. İran'da, birçok bölgede yetiştirilmektedir. Son yıllarda, tokoferol, flavonoidler gibi doğal antioksidanların gıda koruma amacıyla kullanımını konusunda ilgi artmaktadır ve rosemary ekstraktları gıda endüstrisinde doğal bir antioksidan kaynağı olarak değerlendirilmektedir (**Latif ve ark., 2024**). Biberiyenin antioksidan etkisi, metilkarnozat, karnosik asit ve fenolik asitler (kafeik asit ve rozmarinik asit gibi) gibi fenolik diterpenlerle ilişkilidir (**Puangsonbat, 2010**).

Yeşil çay, antioksidan, anti-kanserojen, anti-diyabetik, antibakteriyel, antiviral, nöroprotektif, immünstimülan, anti-osteoporotik, diüretik ve antiprotozoal etkiler gibi vücuda çeşitli faydalar sağlamaktadır (**Zhao ve ark., 2022**). Toplum tarafından en çok kullanılan ve faydası çok olan yeşil çay çok yüksek antioksidan gücüne sahiptir (**Anjarsari, 2016**). Bu sayede serbest radikal süreçlerini önleyebilmektedir (**Hsu ve ark., 2014**). Yapılan bir çalışmada, dört çay yaprağı ekstraktında en yüksek içeriğe sahip bileşenlerin kateşin gallat (KG), gallat kateşin (GC), epigallokateşin (EGC), epikateşin gallat (ECG), epikateşin (EC) ve epigallokateşin gallat (EGCG) olduğu tespit edilmiştir. Bu bileşenlerin en yüksek oranda etanol ekstraktında bulunduğu belirtilmiştir (**Hung ve ark., 2021**). Etanol ile elde edilen çay yaprağı ekstraktı, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikal süpürme yöntemi kullanılarak yapılan ölçümde $16,97 \pm 0,52$ oranında çok güçlü bir antioksidan güce sahip olup, ferrik iyon azaltma potansiyeli (FRAP) yöntemiyle $4,15 \pm 0,32$ mmol antioksidan aktivite göstermiştir. Ayrıca, toplam fenolik içeriği $457,89 \pm 28,94$ g GAE/kg (gallik asit eşdeğeri) olarak bulunmuştur (**Gadkari ve ark., 2014**). Yeşil çayın toplam fenolik içeriği $33469 \pm 0,89$ mg GAE/100g, toplam flavonoid içeriği ise $0,34 \pm 0,01$ mg GAE/100g'dir ve IC_{50} (İnhibitör Konsantrasyonu) değeri $21,44$ µg/mL'dir (**Kusmiyati ve ark., 2015**). Görüldüğü üzere çeşitli bitkiler ve çayları potansiyel antioksidan aktiviteye sahip yüzlerce bileşik içermektedir ve bu nedenle bu gıdalardaki doğal antioksidanların kimyasal yapılarını ve aktivitelerini ayrı ayrı belirlemek oldukça zordur. Bundan dolayı yararlı etkilerinin belirlenebilmesi için toplam antioksidan aktivite tanımlanmakta ve bu değer genellikle farklı bitkilerin karşılaştırılmasında kullanılmaktadır (**Craig, 1997**).

2.3. Antioksidanların Yapılarına Göre Sınıflandırılması

2.3.1. Fenolik Antioksidanlar

Fenol grubu içerenler ve dihidroksi türevleri en önemli antioksidanlardandır. Bunların temel örneği hidrokinondur ve tersinir bir şekilde kinona dönüşebilmektedir. Antioksidan özellikleri özellikle orto ve para konfigürasyonlarındaki polifenollerle ilişkilidir, ancak meta konfigürasyonundaki bazı polifenoller de antioksidan özellikler gösterebilmektedir. Bazı flavonoidler, bitkilerde bulunan fenolik antioksidanlardır. Doğal fenolik antioksidanlardan bir diğer grubu, tokoferoller diğer adıyla E vitaminleri oluşturmaktadır. δ -tokoferol antioksidan özelliği en fazla olanıdır. Sentetik antioksidanlardan fenolik yapıda olanlar propil gallat, oktil gallat, dodesil gallat, nordihidroguayaretik asit (NDGA), butillenmiş hidroksi anisol (BHA), butillenmiş hidroksi toluen (BHT) ve tersiyer butil hidrokinondur (TBHQ) (**Keskin ve Erkmen, 1987**).

2.3.2. Aromatik Antioksidanlar

Hidroksi gruplarının kısmen veya tamamen amino gruplarıyla yer değiştirmiş olmasına rağmen, aromatik amino antioksidanlar genellikle fenollü antioksidanlara benzemektedir. Bu gruba örnek olarak para-izo-butil-amino-fenol verilebilir (**Keskin ve Erkmen, 1987**).

2.3.3. Organik Sülfür Bileşikleri

Kuvvetli antioksidanlardan bir diğer grubu ise kükürtlü organik bileşikler oluşturur. β , β' -ditiyopropiyonik asit ve esterleri, özellikle dilauril ve distearil ditiyopropiyonatlar, oldukça etkili antioksidanlardır (**Keskin ve Erkmen, 1987**).

2.4. Antioksidanların Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması

2.4.1. Primer Antioksidanlar

Bu antioksidanlar elektron vererek serbest radikal zincir reaksiyonunu kıran ve çoğunlukla fenolik yapıdaki bileşiklerdir. Serbest radikallerle reaksiyona girmesiyle, daha kararlı ürünler oluşturup, hidroperoksit oluşumunu önler. Sentetik olarak üretilebilir veya doğal olarak bulunurlar. Tokoferoller, flavonoidler, alkali gallatlar, butil grubu içeren hidroksianisol

(BHA), butillenmiş hidroksitoluen (BHT) ve tersiyer butil hidrokinon (TBHQ) en önemlileridir **(Keskin ve Erkmen, 1987)**.

2.4.2. Sekonder Antioksidanlar

Sekonder antioksidanlar, oksidasyon hızını düşürebilmektedirler. Metal iyonlarını yakalamak, oksijen molekülünü tutmak, hidroperoksitleri radikal olmayan bileşiklere parçalamak, ultraviyole ışınlarını soğurmak veya oksijen atomunu etkisiz hale getirmek gibi etki mekanizmaları bulunmaktadır. Antioksidan etkileri tek başlarına oldukça düşüktür. Ortamda iki antioksidan madde bulunması ile etkileri artmaktadır. Askorbik asit, limon asidi, birçok aminoasit, polifosfatlar ve tartarik asit gibi maddeler fenollü antioksidanların etkilerini arttırmaları **(Keskin ve Erkmen, 1987)**.

2.5. Doğal Antioksidanlar ve Antioksidan Aktiviteleri

2.5.1. C Vitamini (Askorbat, Askorbik asit)

Askorbik asit meyve ve sebzelerde bulunan suda çözünebilir güçlü bir antioksidan kaynağı olup besinlerde acıma, ekşime gibi durumları önlemesi ile bilinmektedir **(Hudson, 1990)**.

2.5.2. E Vitaminleri (Tokoferoller)

E Vitaminleri (Tokoferoller) bitkisel gıdalarda bulunur **(Keskin ve Erkmen, 1987)**. Tokoferollerin antioksidan etkilerinin altı numaralı karbon atomuna bağlı “-OH” grubundan kaynaklanmaktadır **(Rizvi ve ark., 2014)**.

2.3.3. Polifenoller

Polifenolik maddeler, genellikle fenolik asit ve fenolik alkollerde olduğu gibi bir veya birden fazla fenol halkası içerir **(D'Archivio ve ark., 2007)**. Güçlü antioksidan özelliklere sahip olmalarının yanı sıra, aktiviteleri kimyasal yapılarına bağlıdır **(Aydın, 2012)**. Polifenoller fitokimyasalların en geniş kategorilerinden birini oluşturan ve insan yaşamında gerekli olan bileşiklerdir. Besin fenolikleri; flavonoidleri, fenolik asitleri ve fenolik polimerleri içermektedir **(Rice-Evans ve ark., 1996)**.

2.5.4. Flavonoidler

Flavonoidler; önemli antioksidan ve şelatlama özelliğine sahip, düşük molekül ağırlıklı ve en geniş bitki fenolikleri sınıfıdır. Doğada, birçoğu yaprak, çiçek ve kökte bulunan 4000'den fazla flavonoid çeşidi mevcuttur. Meyve, sebze, şarap, kakao ve çayda bol miktarda bulunurlar **(Heim ve ark., 2002)**.

2.5.5. Fenolik Asitler

Bitkilerde bol miktarda bulunan fenolik asitler, diğer adıyla fenil propanoidler, hidroksi sinnamik ve hidroksi benzoik asitleri içeren iki gruptan oluşur. Fenolik asitlerin çoğunu hidroksi sinnamik asitler oluşturur **(Cadenas ve Packer, 2002)**. Bitki dokularında en yaygın olarak bulunan fenilpropanoidler arasında, L-fenilalanin veya L-tirozinden şikimat yolu ile üretilen hidroksisinnamik asitler, p-kumarik asit, kafeik ve ferulik asitler yer almaktadır. L-fenilalanin veya L-tirozin, p-kumarik asit, ferulik asit, kafeik, sinapik ve klorojenik asitlerin oluşumunda rol oynar **(Rice-Evans ve ark., 1996)**.

2.5.6. Fenolik Polimerler (Tanenler)

Fenolik polimerler, yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Yoğunlaşmış tanenler bu gruba girerler. Bugün besin tanenleri denilince genellikle kateşin ve epikateşinin polimerleri anlaşılmaktadır. Koyu renkli ve tadı buruk bileşiklerdir. Kırmızı ve beyaz üzümde, elma ve nar suyunda mevcuttur **(Cadenas ve Packer, 2002)**.

2.5.7. Karotenoidler

Bitkilerde yaygın bir şekilde görülen karotenoidler, yağda çözünen doğal renk veren bileşiklerdir **(Akagün, 2009)**. İçerdiği konjuge çift bağları antioksidan etkilerini belirlemektedir **(Bağdathoğlu ve Demirbükür, 1999)**. Karotenoid çeşitleri α -karoten, β -karoten, lutein, likopen ve kriptoksantin bileşiklerini kapsamaktadır **(Tünek, 2015)**.

2.6. Antioksidanların Sağlık Üzerine Etkileri

Antioksidanlar, serbest radikallerin sebebiyet verdiği oksidatif stresi önlemede önemli bir rol üstlenmektedir. Hücre hasarlarını engellemektedirler. Vücutta doğal olarak üretilen

veya dışardan alınabilen antioksidanlar serbest radikaller üzerinde temizleyici etki göstererek bağışıklık sistemine destek olmaktadır. Böylece hastalık riskleri de azalmaktadır (**Shinde ve ark., 2012**). Yapılan bir çalışmada flavonoid bileşiklerinin kanser riskini düşürdüğü ve antikanser etkileri belirtilmiştir (**Wang ve ark., 2009**). Başka bir çalışmada ise, proantosiyanidinler ve diğer flavonoidlerin, proantosiyanidine zengin meyve tüketen kişilerde pankreas kanserine yakalanma riskini %25 oranında azalttığı bildirilmiştir (**Rossi ve ark., 2012**). İnsan vücudunu zararlı serbest radikallerden koruyan temel doğal antioksidanlar, esasen vitaminler (A, C ve E vitaminleri), karotenoidler, flavonoidler ve polifenollerdir. Sebze ve meyve tüketimiyle belirli kalp ve kanser hastalıklarının oluşumları arasında ters orantı bulunmaktadır (**Güçlü ve ark., 2009**).

2.7. Fenolik Bileşiklerin Sağlık Üzerine Etkileri

Fenolik bileşiklerin sağlık üzerine olumlu etkileri antioksidan aktivitelerinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle fenolik bileşiklerin *in vitro* yöntemlerle lipit ve sulu fazdaki antioksidan aktiviteleri özellikle çay, kırmızı ve beyaz şarap gibi maddelerde yoğun olarak araştırılmıştır (**Cao ve ark., 1996; Ivanova ve ark., 2005; Katalinic ve ark., 2006; Makris ve ark., 2003**). Fenolik bileşikler, nörodejeneratif hastalıklar, kanser, diyabet tipleri, kardiyovasküler bozukluklar, inflamatuvar hastalıklar ve yaşlanma gibi geniş çaplı hastalıklara karşı potansiyel tedavi bileşeni olarak düşünülmektedir. Fenolikler ayrıca antibakteriyel, anti-inflamatuvar, antialerjik, hepaprotektif, antitrombotik, antiviral, antikarsinojenik ve vasodilatör gibi geniş çapta biyolojik etkiler göstermektedir. Fenolikler ayrıca öncelikli olarak ateroskleroz ve kanser gibi birkaç önemli insan hastalığına karşı korumada varsayılan rolleri nedeniyle özel olarak dikkat çeken bileşenlerdir (**Srinivasan ve ark., 2007**). Klorojenik ve kafeik asit, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu inhibe ederek kardiyovasküler hastalıklara karşı koruma sağlamaktadır (**Olthof ve ark., 2001**). Obez farelerde klorojenik asidin vücut yağını değiştirmedeki etkinliğini, kafeik asitle karşılaştıran bir çalışmada klorojenik asitin fareler üzerinde anti obezite etkisi kafeik asitten daha yüksek bulunmuştur (**Cho ve ark., 2010**). Yapılan bir çalışmada mate tozunun yüksek seviyelerde toplam polifenol içerdiği belirlenmiştir ve bu antioksidan bileşiklerin varlığı, mate tozunu önemli bir potansiyel bileşen haline getirmiştir (**Vieira ve ark., 2008**). Mate, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu farmakolojik olumlu etkinliklerden bazıları antioksidan, anti-inflamatuvar, kardiyoprotektif etkiler ve anti-obezite etkileridir. Ancak özellikle ağız boşluğunda belirli kanser türleriyle de ilişkili olumsuz etkileri de bulunmaktadır (**Arçari ve ark., 2009; Baeza ve ark., 2016; Bravo ve ark.,**

2014; de Mejía ve ark., 2010; Pimentel ve ark., 2013). Kahve (**Redeuil ve ark., 2011; Stalmach ve ark., 2009**) veya çay (**Rodríguez-Mateos ve ark., 2014**) gibi popüler içeceklerle kıyasla matede fenolik bileşenlerin biyoyararlanımı ile ilgili *in vivo* çalışmalara rastlanmamaktadır. Mate, belirli miktarda metilksantinler içerir; bunların başında kafein (%0,32-0,86 kuru madde bazında) ve daha az miktarda teobromin (%0,04-0,15) bulunmaktadır. Bu bileşikler, matenin sağlık üzerindeki etkileri ve uyarıcı özellikleriyle ilişkilidir (**Borré ve ark., 2010; Cardozo ve ark., 2007**). Mate ayrıca triterpenik saponinler içerir; bunlar, bir veya daha fazla şeker zincirine sahip triterpenoid aglikonlar (ursolik ve oleanolik asitler) ile oluşur ve bu bileşiklerin içeriği %4 (ağırlık/ağırlık) civarındadır (**Borré ve ark., 2010**). Ancak, matenin sağlığa faydalı etkilerinin çoğu, fenolik fraksiyonuyla ilişkilidir. Bu fenolik bileşikler, antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-kanserojen etkileri ile gen ekspresyonunu düzenleme kapasitesine sahip olmaları nedeniyle önemli bir rol oynamaktadır (**Bravo, 1998**). Hidroksisinamatlar, kinik asidi ile bir veya daha fazla hidroksisinamik asidin (kafeik asit, ferulik asit ve kumarik asitler) oluşturduğu esterlerden oluşan bir ailedir. Kafeik asit, ana hidroksisinamik bileşen olup, mono- ve dikafeoylkinik asit izomerleri oluşturarak toplam fenolik içeriğin %90'ından fazlasını temsil etmektedir. Klorojenik asit (5-kafeoylkinik asit) ise matedeki ana hidroksisinamat bileşiğidir. Ayrıca, matenin fenolik fraksiyonunda başlıca glikozillenmiş flavonoller olan kuersetin ve kempferol gibi bileşikler de yer almaktadır (**Bravo ve ark., 2007**).

Son zamanlarda biberiye çayının fitokimyasal karakterizasyonunu gerçekleştirilmiş ve bu infüzyonun polifenolik bileşikler açısından zengin olduğu ortaya koyulmuştur. Flavonoid, fenolik asitler, fenolik terpenler, jasmonat, fenolik glikosidler ve lignanlar tespit edilmiş, rozmarinik asidin ana fenolik bileşik olarak, kafeik asit ve luteolin ile birlikte bulunduğunu belirlenmiştir (**Achour ve ark., 2018a**). Biberiye fenollerini kullanan *in vitro* model hücre sistemleri veya hayvan modelleri üzerinde çok az biyoyararlanım çalışması yapılmış ve biberiye fenollerinin etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışma olduğu bilinmektedir (**Achour ve ark., 2018b; Baba ve ark., 2004; Doolaege ve ark., 2011; Konishi ve Kobayashi, 2005; Wang ve ark., 2017**).

Yeşil çay yaprakları, özellikle antioksidan aktiviteye sahip fenolik bileşenler açısından zengin biyoaktif bileşenler içerir. Kateşinlerin yüksek oranı biyolojik işlevsellik ile ilişkilendirilirken, özellikle flavonlar ve fenolik asitler gibi daha düşük konsantrasyonda bulunan diğer fenolik bileşenleri de tanımlamıştır (**Carlioni ve ark., 2013; Du ve ark., 2012**).

Yeşil çay, çay fenollerinin en bol kaynağıdır ve çoğunlukla gallik asit ve onun kateşin türevleri şeklindedir. Ana yeşil çay kateşinleri, epigallokateşin-3-gallat (EGCG), epigallokateşin (EGC), epikateşin-3-gallat (ECG) ve epikateşin (EC) olarak sıralanabilir. Genel olarak, yeşil çayın kuru ağırlığının yaklaşık %10'u kateşinlerden oluşur (**Yang ve ark., 1998**). Ayrıca, yeşil çay basit hidroksi benzoik asitler de içermektedir ve bunlar arasında gallik asit ve propil gallat bulunmaktadır. Çay fenollerinin yapısındaki en yaygın yapı birimlerinden biri, hidroksil gruplarının yanı sıra, gallik asit yapısıdır. Yeşil çay kateşinleri ve fenolik asitlerin, antioksidan aktiviteler, kanserojen metabolizmasının modülasyonu ve hücre proliferasyonunun inhibisyonu gibi derin biyokimyasal ve farmakolojik aktiviteler göstermektedir (**Ahmad ve ark., 1997; Lin ve ark., 1999**).

2.8. Mineraller ve Ağır Metallerin Sağlığa Etkileri

Beslenmede mineraller, organizmaların ve insanların yaşam için gerekli işlevleri yerine getirebilmesi için ihtiyaç duyduğu zorunlu inorganik elementlerdir. İnsan vücudundaki beş ana mineral (inorganik elementler) kalsiyum, sodyum, magnezyum, fosfor ve potasyumdur. İnsan vücudunda belirli biyokimyasal işlevlere sahip olan eser elementler arasında çinko, manganez, molibden, iyot, selenyum, kükürt, demir, klor, kobalt ve bakır bulunur (**Awuchi ve ark., 2020**). İnsanlarda bazı mineraller biyoyararlanımlarına bağlı olarak kemik ve dişlerin oluşumu, normal kalp atışının, kas kasılmasının ve sinir sisteminin iletiminin korunması, asit-baz dengesi, hücrel metabolizmayı düzenleyerek, hücrel aktiviteleri kontrol eden enzimler ve hormonların kontrolü gibi olumlu etkileri bulunmaktadır. Buna karşı insanlarda bazı mineraller olumsuz etkileriyle belirli koşullar altında patolojik sonuçlara yol açabilmektedir. Bu durumlar, potansiyel olarak toksik minerallere farklı maruz kalmaların bir sonucu olarak ortaya çıkabilir ve hastalıkların şiddeti, esas olarak doz ve maruz kalma süresine bağlıdır. Kurşun (Pb) ve cıva (Hg) minerallerinin vücutta aşırı birikmesi sonucu sırasıyla plumbizm (saturnizm) ve mercürozis (hidragirizm) adı verilen hastalıklara neden olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, mineral toksisitesinin, özellikle kadmiyum (Cd) gibi minerallere aşırı maruz kalma ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu mineral, gıda ve içme suyunda bulunarak kadmiyozis hastalığına yol açabilmektedir. Hastalıkların şiddeti, esas olarak doz ve maruz kalma süresine bağlı olarak değişmektedir (**Gomes ve Silva, 2021**).

2.8.1. Fosfor (P)

Fosfor kemik ve dişlerde oldukça yoğun bulunmaktadır. Kalsiyumdan sonra vücutta en çok bulunan mineraldir. Kan damarları ve kasların sağlığı açısından önemli olmasının yanı sıra, hücredeki Deoksiribonükleik Asit (DNA) ve Ribonükleik Asit (RNA) yapılarının bir parçası olması nedeniyle de büyük bir öneme sahiptir. Kemiklerin ve dişlerin güçlenmesinde, kalp ve böbreğin fonksiyonlarında, hücrelerde enerji depolanmasında, enzimlerin sentezlenmesinde, enerji oluşumunda ve hormonal dengenin sağlanmasında önemli görevleri bulunmaktadır. Kalsiyum ve D vitamini ile birlikte fonksiyonlarını göstermektedir. Fosforun yetersiz olduğu durumlarda kemik ağrıları, diş sorunları, kaslarda zayıflık ve yorgunluk, sinirsel sorunlar, kalp rahatsızlıkları görülebilmektedir. Beyaz etler, yoğurt, kırmızı mercimek, fıstık, kuru incir, kabak çekirdeği, badem, ay çekirdeği, süt, fındık, susam, kinoa, fasulye, soya, deniz ürünleri, kaju fıstığı ve kuru baklagiller fosfor açısından zengin gıdalardır (**Şahin ve Şahin, 2022**).

2.8.2. Sodyum (Na)

İnsanlık tarihinin ilk dönemlerinden bu yana tuz, gıdanın dayanıklılığı ve lezzetini artırabilmek için kullanılmıştır. Tuz, yapısında bulunan sodyumla vücutta elektrolit ve sıvı dengesinin sağlanması ve kan basıncının düzenlenmesi konusunda önemli rolü bulunmasına karşın fazla tüketildiği zaman kalp hastalıkları başta olmak üzere birçok önemli rahatsızlığa neden olmaktadır. Günümüzde günlük olarak ortalama tüketilen tuz seviyeleri tavsiye edilen miktarların (maksimum 5 gram) üstündedir. Bu tuzun çoğu işlenmiş gıdalardan gelmektedir (**Akgün ve ark., 2018; WHO, 2021**). Besinlerdeki doğal minerallerden olan sodyum, hücre dışı sıvının temel katyonudur. Vücutta bulunan sodyumun yaklaşık olarak %60'ı hücre dışı sıvıda, %30-40'ı kemik kristallerinin yüzeyindedir ve gerektiğinde hızlı bir şekilde çözünerek kana karışmaktadır. Geri kalanı (yaklaşık olarak %10'u) plazmada, kas ve sinir dokusunda bulunmaktadır (**Ayaz, 2008**). Sodyum, sıvı dengesi ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Ancak fazla tuz tüketimiyle idrarla kalsiyum atımını da arttırmaktadır. Bu durum kemiklerden kalsiyum kaybına neden olarak kemiklerden kalsiyum kaybının artması osteoporoz ve kemiklerin kırılma riskinin artmasına sebebiyet vermektedir. Tuz tüketiminin mide kanseriyle de yakından ilişkili olduğu görülmektedir. Birçok hazır ve işlenmiş çorbalar ve soya sosu gibi hazır gıdalardaki tuz konsantrasyonu mide tahriş edici unsurdur. Yüksek tuz alımı, primer böbrek hastalığı olmayan kişilerde albuminüriyi; böbrek hastalığı olanlarda ise protein ve albümin atımını artırır (**Sağlık Bakanlığı, 2011**).

2.8.3. Potasyum (K)

Potasyum, yaşam için temel bir elementtir. Bütün hayvanlar yüksek miktarlarda ihtiyaç duydukları potasyumu bitkiler aracılığıyla temin ederler; bitkiler ise potasyumu topraktan alırlar. Hayvanlar, potasyum ihtiyaçlarını ya doğrudan bitkileri ya da bitkilerle beslenen diğer hayvanlar ve hayvansal ürünler aracılığıyla karşılamaktadırlar (**Dawson, 2014**). Potasyum hücre içinde en önemli katyondur. Toplam vücut potasyumunun %98'i hücre içerisinde olup özellikle karaciğer, iskelet kasları, eritrosit ve kemikler potasyum açısından zengin dokulardır. Optimal enzim fonksiyonu, hücre bölünmesi, DNA asit-baz dengesi ve volüm düzenlenmesi gibi fonksiyonlar için gereklidir. Özellikle kas ve sinirler üzerine olan uyarıcı etkisi potasyumun önemini göstermektedir (**Aygençel, 2018**). Alınan potasyumun çoğu, ince bağırsaklardan emilerek vücuda dağıtılmaktadır. Depolandığı yer ise iskelet kaslarıdır. Emilen potasyum, böbreklerde distal tüplerde hidrojen ve sodyum iyonlarıyla değişerek atılmaktadır. Bu değişim, aldosterondan önemli ölçüde etkilenmektedir (**Boyacı, 1992**).

2.8.4. Kalsiyum (Ca)

Kalsiyumun çoğunlukla diş ve kemiklerin yapısında, bir kısmı da yumuşak doku ve vücut sıvılarında bulunmaktadır. Kalsiyum ile beraber kemiğin yapısında flor, magnezyum, sodyum ve çinko gibi mineraller de bulunmaktadır. Besinlerle alınan kalsiyumun %30-40'ı emilmektedir. Emilemeyen kısımlar dışkı, idrar, saç ve deriyle atılmaktadır (**Rakıcıoğlu, 2012**). Kemik mineralizasyonu, sinirsel uyarı, kasların kasılması kan pıhtılaşması, hormonal etkide aracılık, membran transport gibi işlevleri bulunmaktadır (**Kuzu, 2019; Özkesici, 2006**). Kalsiyum, vücut ağırlığının üzerinde yağ asitleriyle ince bağırsakta bağlanarak çözünemeyen sabunlara dönüşür. Bu durum, absorbe edilememesi ve dolayısıyla yağ asitlerinin kalsiyum tuzları formunda fekal yağ atımının artmasına yol açar. Diğer taraftan düşük kalsiyum alımının adipoz dokuda trigliserit deposunu artırmakta ve yüksek alınan kalsiyum ise lipid oksidasyonunu artırmaktadır (**Yanovski ve ark., 2009**).

2.8.5. Magnezyum (Mg)

Magnezyum, 3000'den fazla enzimin fonksiyonelliği için gerekli esansiyel bir mineral maddedir (**Görmüş ve Ergene, 2004**). Genellikle koyu yeşil renkli sebzelerde bulunan bu mineral çekirdekler, kuruyemişler, yer fıstığı, soya fasulyesi, rafine edilmemiş tahıllar, tavuk

ve balık eti, yumurta ve peynirde de bulunmaktadır. İnsanların vücudunda ATP (Adenozin triosfat) yapısından DNA-RNA yapısı kadar önemli yapılarda bulunan magnezyuma günlük ihtiyacımız 200-300 mg kadardır. Vücuttaki magnezyumun %60'ı kemiklerde, %39'u intrasellüler ve %1'i de ekstrasellüler alanda bulunmaktadır (**Kanbay ve ark., 2012**).

2.8.6. Demir (Fe)

Canlılar için hayati önemi olan bir iz elementtir. Demirin beslenme fizyolojisindeki önemi, 17. yüzyılın ortalarında İngiliz hekim Sydenham tarafından, kadınlarda görülen ve kandaki demir miktarının düşmesi sonucu hipokromik eritrositlerin ortaya çıkmasıyla karakterize edilen bir anemik durum olan kloroz (chlorosis) tedavisinde demir tuzlarının kullanılmasıyla anlaşılmıştır (**McDowell, 2003; Yaramış, 2007**). Hemoglobin ve miyoglobin gibi kromoproteinlerin, sitokrom oksidaz, ksantin oksidaz, peroksidaz ve katalaz gibi çeşitli enzimlerin yapısında bulunan demir minerali hemoglobin aracılığı ile dokulara oksijen taşıma ve depolama, hücre büyümesi ve çoğalması, elektron taşınması ve esansiyel reaksiyonların katalizinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca miyoglobindeki demir, kas kontraksiyonu sırasında oksijenizasyonu da sağlamaktadır (**İmamoğlu, 2005**). Aşırı demir alımı, hemokromatozis (fibroza ve organ yetmezliğine yol açan, aşırı demir emilimi sonucu çeşitli organlarda demir birikimi) ve kabızlık gibi sağlık sorunlarına neden olmakta, ayrıca bağırsak, karaciğer ve böbreklerde hasar oluşturmakta ve çinko emilimini azaltmaktadır. Kandaki serbest demir seviyesinin yüksekliği ise erkeklerde ve menopoz sonrası kadınlarda zararlı oksidan maddelerin oluşumuna, kalp-damar hastalıklarına ve kolon kanserine yol açabilmektedir (**McDowell, 2003**).

2.8.7. Bakır (Cu)

Metabolizmanın çalışması için gerekli olan ve karaciğerde depolanan esansiyel bir iz elementtir (**Akın, 2004**). Bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde, kalp fonksiyonlarında, doku pigmentasyonunda ve enzim aktivasyonunda etkin rol oynamaktadır. Ayrıca, kan kolesterolünün düzenlenmesinde gereklidir (**Altınışık, 2009**). Bakır, bağ dokusunun yenilenmesinde gerekli olan birçok enzimin (sitokrom, dopamin, oksidaz) yapısında bulunur (**Akın, 2004**). Glikoz metabolizması, hemoglobin ve fosfolipitlerin sentezini içeren enzimlerin kofaktörü olarak da görev yapmaktadır (**Altınışık, 2009**). Hemoglobine bağlı demirin korunması, kullanılması, C vitamininin oksitlenmesinde de rol oynar (**Akın, 2004; Altınışık,**

2009). Bakır eksikliği demir miktarı yeterli olduğunda bile kansızlığa neden olmaktadır. Bakırın eksikliğinde motor nöronlar sitokrom oksidaz aktivitesini kaybetmekte ve ataksi gelişebilmektedir. İnsanlar için düşük miktarlarda toksik olmamasına rağmen yüksek miktarlarda önemli sağlık problemlerine yol açabilmektedir (**McDowell, 2003**). İnsanlarda bakır metabolizmasının en önemli bozukluğu Wilson hastalığıdır. Bu hastalık, kronik bakır zehirlenmesi olup, bakırın karaciğer, beyin, böbrek ve korneada birikmesi sonucu oluşur. Sonuç olarak, nörolojik bozukluklar ve karaciğer sirozu görülmektedir (**Aluçlu, 2007**).

2.8.8. Çinko (Zn)

Çinko, insan vücudu için gerekli olan temel bir iz elementtir ve sağlıklı bir yaşam için kritik öneme sahiptir (**Jin ve ark., 2024**). İnsan vücudunda yaklaşık 2-3 gram (g) çinko bulunur ve bu miktar vücut ağırlığının yaklaşık %0,003'ünü oluşturur (**Kiouri ve ark., 2023**). Çinko, vücutta en bol bulunan ikinci geçiş metalidir ve 300'den fazla enzimin yapısında ve fonksiyonunda rol oynar (**Jin ve ark., 2024**). Çinko, hücre büyümesi ve bölünmesi, bağışıklık fonksiyonu, protein sentezi, yara iyileşmesi, DNA sentezi ve hücre bölünmesi gibi birçok biyolojik görevi bulunmaktadır (**Kiouri ve ark., 2023**). Ayrıca, antioksidan savunma sistemlerinde, hormon metabolizmasında ve nörotransmisyon süreçlerinde de görev alır (**Jin ve ark., 2024**). Vücuttaki çinko seviyesi, çinko alımı ve atılımı arasındaki denge ile korunur (**Kiouri ve ark., 2023**). Çinko, esas olarak gastrointestinal sistemden atılır ve az miktarda idrar, ter ve saç dökülmesi yoluyla da kaybedilir (**Jin ve ark., 2024**). Günlük çinko kaybı yaklaşık 2-3 mg'dır ve bu kayıp diyetle alınan çinko ile dengelenmelidir (**Kiouri ve ark., 2023**). Çinko hem doğal hem de adaptif bağışıklık sisteminde merkezi bir rol oynar (**Jin ve ark., 2024**). Çinko eksikliği, bağışıklık hücrelerinin gelişimini ve fonksiyonunu bozar, enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırır ve inflamatuvar yanıtları değiştirir (**Kiouri ve ark., 2023**). Yetişkinler için önerilen günlük çinko alımı, erkekler için 11 mg ve kadınlar için 8 mg'dır (**NIH, 2022**). Hamile ve emziren kadınlar için önerilen günlük çinko alımı sırasıyla 11 mg ve 12 mg'dır (**Mayo Clinic, 2025**).

2.8.9. Kadmiyum (Cd)

Suda çözünme özelliği en yüksek olan kadmiyum biyolojik fonksiyonlar açısından gerekli bir element olmayıp diğer ağır metallere göre 2-20 kat daha fazla toksik etkiye sahiptir. Suda çözünebilir olmasından dolayı Cd (II) iyonu halinde bitki ve deniz canlıları tarafından

biyolojik sistemlere alınır. Bitkilerde 1,0 ppm'den fazla kadmiyumun bitkiler için toksik etkili olduğu ve 3 ppm'den fazla kadmiyum içeren bitkileri düzenli olarak tüketen insanlarda zehir etkisi yaptığı belirtilmekle birlikte 6,15 µg/g düzeyindeki kadmiyum birikiminin insan sağlığı açısından önemli zararlar oluşturduğu bildirilmiştir (**Kahvecioğlu ve ark., 2011; Öktüren Asri ve ark., 2007**).

2.8.10. Krom (Cr)

Krom incelenen hemen hemen tüm biyolojik dokularda farklı yoğunluklarda bulunan yaygın bir metaldir. İki yüzyıldır varlığı bilinmekte olup bu süreçte genellikle, sadece zararlı ve hatta canlı organizmalar için kanserojen olduğu düşünülmekteyken son zamanlarda normal büyüme ve gelişim için gerekli bir element olarak rolü belgelendirilmiştir. Ratlarda yapılan çalışmalarda kromun gerekli bir iz element olduğu gösterilmiş; glukoz yüklemesine karşı bozulmuş toleransın, bira mayası ve et gibi gıdalardaki insülin artırıcı faktörler sayesinde düzeldiğini ve bu bileşiğin organik bir krom kompleksi olduğu bildirilmiştir (**Mertz ve Schwarz, 1955; Schwarz ve Mertz, 1959**).

2.8.11. Cıva (Hg)

Atmosferik birikim, göl, nehir ve kıyı sularındaki cıvanın başlıca kaynağıdır. Cıva, doğal süreçler ve insan faaliyetleri yoluyla atmosfere salınmıştır; başlıca kaynaklar arasında maden ve cevher eritme, fosil yakıtların (kömür, petrol, benzin, doğalgaz) yakılması, atıkların yakılması ve cıva kullanımı bulunmaktadır. Birçok balık türünün toksik metal cıva ile kirlenmiş olduğu kabul edilmektedir. Çeşitli maruziyetler dışında, deniz ürünleri tüketimi insanlar için cıva maruziyetinin tek önemli kaynağıdır. Nöronal kök hücre bölünmesini ve farklılaşmasını bozar ve normal fetal gelişim ve çocukluk döneminde meydana gelen nöronal göçü etkiler. Bu nedenle, bebekler, çocuklar, hamile ve emziren kadınlar ile hamile kalma olasılığı olan kadınlar için cıva alımı ve tüketimi sınırlanmalıdır (**Levenson ve Axelrad, 2006**).

2.8.12. Nikel (Ni)

Canlı organizmalarda monovalent, divalent ve trivalent formlar bulunur. Sıkı bir şekilde bağlanmış formda, divalent form (Ni^{2+}), bitkiler ve mikroorganizmalarda bulunan üreaz enziminin aktivitesi için gereklidir. Divalent nikel, özellikle amino asitler ve proteinler üzerinde

besin açısından ilgi taşıyan birçok maddeyle kompleks yapabilme, şelat oluşturabilme veya bağlanabilme yeteneği nedeniyle beslenmede en önemli olan formudur. Günümüzde nikel, memeliler ve insanlar gibi gelişmiş organizmalar için genellikle gerekli bir besin ögesi olarak kabul edilmemektedir; çünkü belirli ve açık biçimde tanımlanmış bir biyokimyasal işlevi yoktur ve düşük düzeydeki alımının yaşam döngüsünü kesin olarak kesintiye uğrattığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), nikel için gıda ve diyet takviyesi etiketlerinde kullanılmak üzere Recommended Dietary Allowance (RDA) ya da Adequate Intake (AI) gibi günlük değerler belirlememiştir **(Nielsen, 2021)**.

2.8.13. Kurşun (Pb)

Kurşun, bir nevi nörotoksin olup anormal beyin ve sinir sistemi fonksiyonlarına sebep olmaktadır **(McDowell, 2003)**. Kurşun hava, su ve gıdalarla yüksek oranda alınması durumunda organ hasarına neden olabilmektedir **(Baş, 1992)**. Kurşunun vücutta %5 oranında olan absorpsiyonu, kalsiyum ve demir gibi birçok mineralin vücut tarafından emilimini azaltmaktadır. İyonik çap ve yük benzerlikleri nedeniyle, kurşun kalsiyumun yerine geçerek kemik dokusuna yerleşebilmektedir. Yüksek miktarlarda kalsiyum alındığında kemik dokusuna yerleşip bağlanmış olan kurşun kalsiyumla yer değiştirebilmekte böylece sistemde serbest kalan kurşun nefrotoksisite, nörotoksisite ve hipertansiyona neden olabilmektedir **(Baş ve Demet, 1992; Topçuoğlu, 2002)**.

2.8.14. Arsenik (As)

Arsenik, dördüncü periyotta bulunan ve yaygın olarak bilinen bir elementtir. Atom numarası 33'dür. Toksik bir metaloid elementtir ve 74.92159 atom ağırlığına sahiptir **(Zhang ve ark., 2024)**. Arseniğin toksisitesi her zaman bir endişe kaynağı olmuştur ve insanlarda birinci sınıf kanserojen olarak kabul edilir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik ve toksikolojik çalışmalarda, arseniğin cilt kanseri, mesane kanseri, böbrek kanseri, akciğer kanseri ve mide kanseri insidansı ile doğrudan ilişkili olduğu kanıtlanmıştır **(Palma-Lara ve ark., 2020; Tchounwou ve ark., 2004)**. Arseniğe yüksek düzeyde maruz kalan bireylerde, cilt hasarı, kardiyovasküler semptomlar ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize akut, subakut veya kronik zehirlenme semptomlar görülmektedir **(Nurchi ve ark., 2020)**. Arsenik, toprak, kaya ve suda yaygın olarak bulunur ve içme suyu, hava, gıda ve endüstriyel ürünleri kontamine edebilmektedir **(Li ve ark., 2016)**.

2.8.15. Kobalt (Co)

Kobalt (Co), mavimsi beyaz renge sahip bir d-blok geçiş metalidir. Periyodik tablonun 4. periyotunda, demir ve nikel elementleri arasında yer alır. Kobalt, bu elementlerle birçok kimyasal ve fiziksel özellik bakımından benzerlik gösterir (**Pourret ve Faucon, 2016**).

2.8.16. Alüminyum (Al)

Alüminyum (Al) günlük yaşamda yaygın olarak kullanılır ve dünyanın kabuğunda en bol bulunan metaldir ve çeşitli formlarda bulunur. Alüminyumun insanlarda bilinen bir biyolojik rolü olmamasına rağmen, bakır gibi temel metallere benzer konsantrasyonlarda bulunur. İnsanların alüminyuma maruziyeti, kozmetik ve ter önleyici ürünler, gıda ambalajları gıda katkı maddeleri, içme suyu, ilaçlar (fosfat bağlayıcılar gibi), toplam parenteral beslenme (TPN), aşılar, pestisitler, aerosoller ve diyalizat nedeniyle sanayileşmenin yükselişinden bu yana artmıştır (**Jackson ve Rout, 2024**).

3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bitki çayları, doğal biyoaktif bileşikler (flavonoidler, polifenoller, uçucu yağlar) içerirler. Sindirim, bağışıklık, uyku ve stres üzerinde destekleyici etki gösterebilirler. Yeşil çay ve mate hariç kafeinsizdir. İlaç değildir; tedavi edici değil tamamlayıcıdır. Yanlış kullanımda veya aşırı tüketimde yan etki oluşturabilmektedir.

Yeşil çay, biberiye çayı ve mate çayı; yüksek antioksidan kapasite, zengin fenolik içerik ve kabul edilebilir fizikokimyasal özellikleri ile zayıflama sürecine destekleyici fonksiyonel içecekler olarak değerlendirilebilir. Ancak bu çayların tek başına kilo kaybı sağlamadığı, dengeli beslenme ve fiziksel aktivite ile birlikte tüketildiğinde etkili olabileceği unutulmamalıdır. Ambalajlama ve depolama koşulları çayların fenolik madde miktarı ve antioksidan kapasiteleri üzerinde etkili olduğundan, tüketicilerin mümkün olduğunca kapalı ve orijinal ambalajlı ürünleri tercih etmeleri önerilmektedir. Tüketicilerin sağlığını tehdit edebilecek düzeyde ağır metal içeren ürünlerin piyasada bulunmasını engellemek için düzenli ve yaygın denetimlerin artırılması gerekmektedir. Yerel üreticilerin eğitimlerle bilinçlendirilmesi, uygun tarım teknikleri kullanılarak bitkilerin kirleticilerden uzak bir şekilde yetiştirilmesi sağlanmalıdır. Ürün etiketlerinde mineral ve fenolik içerik gibi besleyici değerlerin belirtilmesi, tüketicilere daha bilinçli tercihler yapma imkânı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Achour M, Mateos R, Ben FM, Mtiraoui A, Bravo L, Saguem S (2018a).** A comprehensive characterisation of rosemary tea obtained from *Rosmarinus officinalis* L. collected in a sub-humid area of Tunisia. *Phytochem. Anal.*, **29**, 87-100.
- Achour M, Saguem S, Sarria B, Bravo L, Mateos R (2018b).** Bioavailability and metabolism of rosemary infusion polyphenols using Caco-2 and HepG2 cell model systems. *J. Sci. Food Agric.*, **98(10)**, 3741-3751.
- Ahmad N, Feyes DK, Nieminen NL, Agarwal R, Mukhtar H (1997).** Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J. Natl. Cancer Inst.*, **89**, 1881-1886.
- Akagün G (2009).** Alabaş *Brassica oleracea* var. *gongylodes* bitkisinin antioksidan aktivitesinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Türkiye.
- Akgün B, Seda G, Muhammet A (2018).** Tuz: Gıdalardaki algısı, fonksiyonları ve kullanımının azaltılmasına yönelik stratejiler. *Akad. Gıda*, **16(3)**, 361–370.
- Akın İ (2004).** İz elementler ve sığır tırnak hastalıkları. *Vet. Cerrahi Derg.*, **10(3–4)**, 54–61.
- Altınışik M (2009).** *Mineral ve elektrolit*. Aydın Sağlık Meslek Yüksek Okulu Biyokimya Ders Notları. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/sunularim.htm> (Erişim Tarihi: 22.06.2025)
- Aluçlu MU (2007).** İlk bulgusu ekstrapiramidal semptom olan Wilson hastalığı: Olgu sunumu. *Dicle Tıp Derg.*, **34(2)**, 127–130.
- Andlauer W, Fürst P (1998).** Antioxidative power of phytochemicals with special reference to cereals. *Cereal Foods World*, **43(6)**, 356-360.
- Anıl M (2006).** Antioksidan olarak tahıllar. *Hububat Ürünleri Teknolojisi Kongre ve Sergisi* (7-8 Eylül 2006, Gaziantep, Türkiye).
- Anjarsari IRD (2016).** Katekin teh Indonesia: Prospek dan manfaatnya [Indonesia tea catechin: Prospect and benefits]. *Jurnal Kultivasi*, **15(2)**, 99.
- Aoshima H, Hirata S, Ayabe S (2007).** Anti-oxidative and antihydrogen peroxide activities of various herbal teas. *Food Chem.*, **103(2)**, 617-622. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.08.015>
- Arçari DP, Bartchewsky W, dos Santos TW, Oliveira KA, Funck A, Pedrazzoli J, de Souza MF, Saad MJ, Bastos DH, Gambero A, Carvalho PO, Ribeiro ML (2009).** Antiobesity effects of yerba maté extract (*Ilex paraguariensis*) in high-fat diet-induced obese mice. *Obesity*, **17**, 2127-2133.
- Awuchi CG, Igwe VS, Amagwula IO, Echeta CK (2020).** Health benefits of micronutrients (vitamins and minerals) and their associated deficiency diseases: A systematic review. *Int. J. Food Sci.*, **3**, 1–32.

- Ayaz A (2008).** *Tuz tüketimi ve sağlık* (2. basım). Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları, Yayın No: 727, s: 8.
- Aydın Ç (2012).** *Denizli ilinde yayılış gösteren bazı endemik Allium L. taksonlarının ekstraktlarının aktif bileşenlerinin karakterizasyonu, antioksidan ve antibakteriyal etkilerinin belirlenmesi.* Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli.
- Aygençel G (2018).** Potasyum metabolizması bozuklukları. *Yoğun Bakım Derg.*, **12**, 31–42.
- Baba S, Osakabe N, Natsume M, Terao J (2004).** Orally administered rosmarinic acid is present as the conjugated and/or methylated forms in plasma, and is degraded and metabolized to conjugated forms of caffeic acid, ferulic acid and m-coumaric acid. *Life Sci.*, **75**, 165-178.
- Baeza G, Sarriá B, Mateos R, Bravo L (2016).** Dihydrocaffeic acid, a major microbial metabolite of chlorogenic acids, shows similar protective effect than a yerba mate phenolic extract against oxidative stress in HepG2 cells. *Food Res. Int.*, **87**, 25–33.
- Bağdathoğlu N, Demirbükler B (1999).** Gıda işlemede gelişmeler. *Gıda*, **9**, 48-51.
- Baş AL (1992).** Çevresel toksikoloji yönünden bazı ağır metaller. *Ekoloji Derg.*, **5**, 2-46.
- Baş AL, Demet Ö (1992).** Çevresel toksikoloji yönünden bazı ağır metaller. *Çevre Derg.*, **5**, 42-46.
- Başer KHC (2002).** Fonksiyonel gıdalar ve nutrasötikler. *14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı* bildirileri, 29-31 Mayıs 2004, Eskişehir, Türkiye, s: 31–44.
- Başgel S, Erdemoğlu SB (2006).** Determination of mineral and trace elements in some medicinal herbs and their infusions consumed in Turkey. *Sci. Total Environ.*, **359**, 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.06.008>
- Bedir N (2010).** *Açık ve paket çaylarda bulunan ağır metallerin ICP-OES ile analizleri.* Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bilim Dalı, Sakarya.
- Benelam B, Wyness L (2010).** Hydration and health: A review. *Nutr. Bull.*, **35**, 3–25. <https://doi.org/10.1111/j.1467-3010.2009.01795.x>
- Benzie IFF (2003).** Evolution of dietary antioxidants. *Comp. Biochem. Physiol. A*, **136**, 113–126.
- Bergottini V, Hervé V, Sosa D, Otegui M, Zapata P, Junier P (2017).** Exploring the diversity of the root-associated microbiome of *Ilex paraguariensis* St. Hil. (yerba mate). *Appl. Soil Ecol.*, **109**, 23-31.
- Berté KAS, Beux MR, Spada PKWDS, Salvador M, Hoffmann-Ribani R (2011).** Chemical composition and antioxidant activity of yerba-mate (*Ilex paraguariensis* A.St.-Hil., Aquifoliaceae) extract as obtained by spray drying. *J. Agric. Food Chem.*, **59**, 5523–5527. <https://doi.org/10.1021/jf2008343>

- Boaventura BC, Pietro PF, Stefanuto A, Klein GA, de Moraes EC, de Andrade F, Wazlawik E, da Silva EL (2012).** Association of mate tea (*Ilex paraguariensis*) intake and dietary intervention and effects on oxidative stress biomarkers of dyslipidemic subjects. *Nutrition*, **28**, 657–664.
- Borré GL, Kaiser S, Pavei C, da Silva FA, Bassani VL, Ortega GG (2010).** Comparison of methylxanthine, phenolics, and saponin contents in leaves, branches, and unripe fruits from *Ilex paraguariensis* A. St.-Hil (mate). *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, **33**, 362–374.
- Boyacı A (1992).** Anestezi ve serum potasyum seviyesi. *Erciyes Tıp Derg.*, **14**, 204-214.
- Bravo L (1998).** Polyphenols: Chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr. Rev.*, **56**, 317-333.
- Bravo L, Goya L, Lecumberri E (2007).** LC/MS characterization of phenolic constituents of mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil.) and its antioxidant activity compared to commonly consumed beverages. *Food Res. Int.*, **40**, 393-405.
- Bravo L, Mateos R, Sarria B, Baeza G, Lecumberri E, Ramos S, Goya L (2014).** Hypocholesterolaemic and antioxidant effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) in high-cholesterol fed rats. *Fitoterapia*, **92**, 219-229.
- Bracesco N, Sanchez AG, Contreras V, Menini T, Gugliucci A (2011).** Recent advances on *Ilex paraguariensis* research: mini review. *J. Ethnopharmacol.*, **136**, 378-384.
- Burris KP, Harte FM, Davidson PM, Stewart CN Jr, Zivanovic S (2012).** Composition and bioactive properties of yerba mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil.): A review. *Chil. J. Agric. Res.*, **72**, 215-227.
- Cadenas E, Packer L (2002).** *Handbook of antioxidants* (2nd ed.). Boca Raton: CRC Press.
- Cao G, Sofic E, Prior RL (1996).** Antioxidant capacity of tea and common vegetables. *J. Agric. Food Chem.*, **44**, 3426-3431.
- Carabajal MPA, Isla MI, Zampini IC (2017).** Evaluation of antioxidant and antimutagenic activity of herbal teas from native plants used in traditional medicine in Argentina. *S. Afr. J. Bot.*, **110**, 258–265.
- Cardozo EL, Ferrarese-Filho O, Ferrarese LL, Donaduzzi CM, Sturion JA (2007).** Methylxanthines and phenolic compounds in mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil.) progenies grown in Brazil. *J. Food Compos. Anal.*, **20**, 553-558.
- Cardozo Junior EL, Morand C (2016).** Interest of mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil.) as a new natural functional food to preserve human cardiovascular health-a review. *J. Funct. Foods*, **21**, 440-454.
- Carloni P, Tiano L, Padella L, Bacchetti T, Customu C, Kay A, Damiani E (2013).** Antioxidant activity of white, green and black tea obtained from the same tea cultivar. *Food Res. Int.*, **53**, 900-908.

- Cho A, Jeon S, Kim M, Yeo J, Seo K, Choi K (2010).** Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. *Food Chem. Toxicol.*, **48**, 937–943. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.01.003>
- Cornelli U (2009).** Antioxidant use in nutraceuticals. *Clin. Dermatol.*, **27**, 175-194.
- Craig WJ (1997).** Phytochemicals: Guardians of our health. *J. Am. Diet. Assoc.*, **97**, 199-204.
- D'Archivio M, Filesi C, Di Benedetto R (2007).** Polyphenols, dietary sources, and bioavailability. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **43**, 348-361.
- Dawson C (2014).** *Potasyum: Yaşam için Mutlak Gerekli bir Element* In: Anaç D, Eryüce N, Çolak BE. (Eds), Uluslararası Potas Enstitüsü. https://www.ipipotash.org/uploads/udocs/469-k-essential_turk2016.pdf
- de Mejía EG, Song YS, Heck CI, Ramírez-Mares M (2010).** Yerba mate tea (*Ilex paraguariensis*): Phenolics, antioxidant capacity and in vitro inhibition of colon cancer cell proliferation. *J. Funct. Foods*, **2**, 23-34.
- de Moraes EC, Stefanuto A, Klein GA, Boaventura BC, de Andrade F, Wazlawik E, Di Pietro PF, Maraschin M, da Silva EL (2009).** Consumption of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) improves serum lipid parameters in healthy dyslipidemic subjects and provides an additional LDL-cholesterol reduction in individuals on statin therapy. *J. Agric. Food Chem.*, **57**, 8316–8324.
- Diepvens K, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS (2007).** Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **292**, R77-R85.
- Doğanay D, Kulaksız Pişkin B, Aydın M, Kaplan B (2024).** Preferred medicinal plants during the COVID-19 pandemic period: Microbiological quality of herbal teas obtained from these plants. *J. Res. Pharm.*, **28**, 142-154.
- Doolaee EHA, Raes K, De Vos F, Verhée R, De Smet S (2011).** Absorption, distribution and elimination of carnosic acid, a natural antioxidant from *Rosmarinus officinalis*, in rats. *Plant Foods Hum. Nutr.*, **66**, 196-202.
- Du GJ, Zhang Z, Wen XD, Yu C, Calway T, Yuan CS, Wang CZ (2012).** Epigallocatechin gallate (EGCG) is the most effective cancer chemopreventive polyphenol in green tea. *Nutrients*, **4(11)**, 1679–1691. <https://doi.org/10.3390/nu4111679>
- EDQM-European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (2023).** *European Pharmacopoeia* (11th ed., General Chapter 5.1.8, Microbiological quality of herbal medicinal products for oral use). Council of Europe.
- Elliot JG (1999).** Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. *Food Technol.*, **53(2)**, 46-48.
- Farrington R, Musgrave IF, Byard RW (2019).** Evidence for the efficacy and safety of herbal weight loss preparations. *J. Integr. Med.*, **17(1)**, 87–92.

- Fernandez-Panchon MS, Villano D, Troncoso AM, Garcia-Parrilla MC (2008).** Antioxidant activity of phenolic compounds: From in vitro results to *in vivo* evidence. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **48(6)**, 649-671.
- Frankel EN, Huang SW, Aeschbach R, Prior E (1996).** Antioxidant activity of a rosemary extract and its constituents, carnosic acid, carnosol, and rosmarinic acid, in bulk oil and oil-in-water emulsion. *J. Agric. Food Chem.*, **44(1)**, 131-135.
- Gadkari PV, Kadimi US, Balaraman M (2014).** Catechin concentrates of garden tea leaves (*Camellia sinensis* L.): Extraction/isolation and evaluation of chemical composition. *J. Sci. Food Agric.*, **94(14)**, 2921-2928.
- Gao H, Liu Z, Qu X, Zhao Y (2013).** Effects of yerba mate tea (*Ilex paraguariensis*) on vascular endothelial function and liver lipoprotein receptor gene expression in hyperlipidemic rats. *Fitoterapia*, **84**, 264-272.
- Gawron-Gzella A, Chanaj-Kaczmarek J, Cielecka-Piontek J (2021).** Yerba mate-A long but current history. *Nutrients*, **13(11)**, 3706. <https://doi.org/10.3390/nu13113706>
- Gaya M, Repetto V, Toneatto J, Anesini C, Piwien-Pilipuk G, Moreno S (2013).** Antiadipogenic effect of carnosic acid, a natural compound present in *Rosmarinus officinalis*, is exerted through the C/EBPs and PPAR γ pathways at the onset of the differentiation program. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.*, **1830(6)**, 3796-3806.
- Gök V, Serteser A (2003).** Doğal antioksidanların biyoyararlılığı. 3. *Gıda Mühendisliği Kongresi*, 2-4 Ekim 2003, Ankara, Türkiye.
- Gomes CSF, Silva EAF (2021).** Health benefits and risks of minerals: Bioavailability, bio-essentiality, toxicity, and pathologies. In: Gomes C, Rautureau M (Eds.), *Minerals latu sensu and human health: Benefits, toxicity and pathologies* (pp. 81–179). Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-65706-2>
- Görmüş IZ, Ergene N (2004).** Magnezyumun klinik önemi. *Gen. Tıp Derg.*, **14(2)**, 69-75.
- Güçlü K, Apak R, Özyürek M (2009).** Hidroksil ve süperoksit radikallerinin süpürülmesine dayalı yeni antioksidan aktivite tayin yöntemlerinin geliştirilmesi. *TÜBİTAK Proje Raporu*, s: 1–11.
- Harach T, Aprikian O, Monnard I, Moulin J, Membrez M, Béolor JC, Raab T, Macé K, Darimont C (2010).** Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) leaf extract limits weight gain and liver steatosis in mice fed a high-fat diet. *Planta Med.*, **76(6)**, 566-571.
- Heck CI, de Mejia EG (2007).** Yerba Mate Tea (*Ilex paraguariensis*): a comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. *J. Food Sci.*, **72(9)**, R138-R151. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00535.x>
- Heim KE, Tagliaferro R, Bobilya DJ (2002).** Flavonoid antioxidants: Chemistry, metabolism, and structure-activity relationships. *J. Nutr. Biochem.*, **13**, 572-584.
- Henning SM, Yang J, Hsu M, Lee RP, Grojean EM, Ly A, Tseng CH, Heber D, Li Z (2018).** Decaffeinated green and black tea polyphenols decrease weight gain and alter

- microbiome populations and function in diet-induced obese mice. *Eur. J. Nutr.*, **57(7)**, 2759-2769.
- Herrera T, Aguilera Y, Rebollo-Hernanz M, Bravo E, Benitez V, Martínez-Sáez N, Arribas SM, del Castillo MD, Martín-Cabrejas MA (2018).** Melatonin and other bioactive non-nutrient compounds in teas and herbal infusions. *LWT.*, **89**, 65.
- Hochstein P, Atallah AS (1988).** The nature of oxidant and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer. *Mutat Res.*, **202(3)**, 363-375.
- Hsu YW, Tsai CF, Ting HC, Chen WK, Yen CC (2014).** Green tea supplementation in mice mitigates senescence-induced changes in brain antioxidant abilities. *J. Funct. Foods*, **7**, 471-478.
- Hudson BJB (1990).** *Food antioxidants*. Elsevier Applied Science.
- Hung YC, Hsiao YH, Hsieh JF (2021).** Catechin content and free radical scavenging activity of *Camellia sinensis* twig extracts. *IFRJ.*, **28**, 248 – 254.
- Ibarra A, Cases J, Roller M, Chiralt-Boix A, Coussaert A, Ripoll C (2011).** Carnosic acid-rich rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) leaf extract limits weight gain and improves cholesterol levels and glycaemia in mice on a high-fat diet. *B.r J. Nutr.*, **106(8)**, 1182-1189.
- İmamoğlu ND (2005).** *Anne kanındaki demir, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeylerinin fetal değerler ile ilişkisi* (Uzmanlık tezi). Sağlık Bakanlığı Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İstanbul.
- Ivanova D, Gerova D, Chervenkov T, Yankova T (2005).** Polyphenols and antioxidant capacity of Bulgarian medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.*, **96**, 145-150.
- Jackson JS, Rout P (2024).** Aluminum toxicity. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK609094/>
- Jin D, Wei X, He Y, Zhong L, Lu H, Lan J, Wei Y, Liu Z, Liu H (2024).** The nutritional roles of zinc for immune system and COVID-19 patients. *Front. Nutr.*, **11**, 1385591. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1385591>
- Kahvecioğlu Ö, Kartal G, Güven A, Timur S (2011).** Metallerin çevresel etkileri-I. *Metallurji Derg.*, **136**, 47-53.
- Kanbay M, Yılmaz MI, Apetrii M, Sağlam M, Yaman H, Unal HU, Gok M, Caglar K, Oguz Y, Yenicesu M, Cetinkaya H, Eyiletten T, Acikel C, Vural A, Covic A (2012).** Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Am. J. Nephrol.*, **36**, 228–237.
- Katalinic V, Milos M, Kulisic T, Jukic M (2006).** Screening of medicinal plant extracts for antioxidant capacity and total phenols. *Food Chem.*, **94**, 550–557.
- Keskin H, Erkmén G (1987).** *Besin kimyası*. 5. Baskı, İstanbul: Güray Matbaacılık.

- Kim DO, Lee CY (2004).** Comprehensive study on vitamin C equivalent antioxidant capacity (VCEAC) of various polyphenolics in scavenging a free radical and its structural relationship. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **44(3)**, 253-273.
- Kiouri DP, Tsoupra E, Peana M, Perlepes SP, Stefanidou ME, Chasapis CT (2023).** Multifunctional role of zinc in human health: an update. *EXCLI J.*, **22**, 1069-1088.
- Kolackova T, Sumczynski D, Bednarik V, Vinter S, Orsavova J, Kolofikova K (2021).** Mineral and trace element composition after digestion and leaching into matcha ice tea infusions (*Camellia sinensis* L.). *J. Food Compos. Anal.*, **97**, 103792.
- Konishi Y, Kobayashi S (2005).** Transepithelial transport of rosmarinic acid in intestinal Caco-2 cell monolayers. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **69(3)**, 583-591.
- Kosalec I, Cvek J, Tomic S (2009).** Contaminants of medicinal herbs and herbal products. *Arh Hig Rada Toksikol*, **60(4)**, 485–501.
- Kusmiyati M, Sudaryat Y, Lutfiah IA, Rustamsyah A, Rohdiana D (2015).** Aktivitas antioksidan, kadar fenol total, dan flavonoid total dalam teh hijau (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze) asal tiga perkebunan Jawa Barat. *Jurnal Penelitian Teh dan Kina*, **18(2)**, 101–106.
- Kuzu M (2019).** *Hipotiroidisi olan gebelerde biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi* (Yüksek lisans tezi), Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kastamonu.
- Latif Z, Khademi F, Mohebi R, Mohsen Soltani M, Esparvarini Z, Alavi N, Vakilian M (2024).** Comparison between different techniques for extracting rosemary extract: Solvent, extraction method, particle size, plant to solvent ratio. *Iran J. Food Sci. Indust.*, **21(153)**, 1-13.
- Lee J, Koo N, Min DB (2004).** Reactive oxygen species, aging, and antioxidative nutraceuticals. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, **3(1)**, 21-33.
- Levenson CW, Axelrad DM (2006).** Too much of a good thing? Update on fish consumption and mercury exposure. *Nutr. Rev.*, **64(3)**, 139-145.
- Li Y, Ye F, Wang A, Wang D, Yang B, Zheng Q, Sun G, Gao X (2016).** Chronic arsenic poisoning probably caused by arsenic-based pesticides: Findings from an investigation study of a household. *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, **13(1)**, 133. <https://doi.org/10.3390/ijerph13010133>
- Lin JK, Liang YC, Lin-Shiau SY (1999).** Cancer chemoprevention by tea polyphenols through mitotic signal transduction blockade. *Biochem. Pharmacol.*, **58**, 911-916.
- Makris DP, Psarra E, Kallithraka S, Kefalas P (2003).** The effect of polyphenolic composition as related to antioxidant capacity in wines. *Food Res. Int.*, **36**, 805-814.
- Malik J, Frankova A, Drabek O, Szakova J, Ash C, Kokoska L (2013).** Aluminium and other elements in selected herbal tea plant species and their infusions. *Food Chem.*, **139(3)**, 728-734.

- Manuela FB, José RP, Machado PABA, Araujo GFS (2023).** Physiological effects of yerba maté (*Ilex paraguariensis*): A systematic review. *Nutr. Rev.*, **81(9)**, 1163-1179. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac109>
- Marinova D, Ribarova F, Atanassova M (2005).** Total phenolics and total flavonoids in Bulgarian fruits and vegetables. *JCTM*, **40(3)**, 255-260.
- Mayo Clinic (2025).** Zinc. Mayo Foundation for Medical Education and Research. <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-zinc/art-20366112>
- McDowell LR (2003).** *Minerals in animal and human nutrition*. 2nd Edition, Elsevier, p: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-51367-0.X5001-6>
- Mendes FR, Carlini EA (2007).** Brazilian plants as possible adaptogens: An ethnopharmacological survey of books edited in Brazil. *J. Ethnopharmacol.*, **109(3)**, 493-500.
- Mertz W, Schwarz K (1955).** Chromium as an essential nutrient. *Arch. Biochem. Biophys.*, **58(3)**, 504.
- Moure A, Cruz JM, Franco D, Domínguez JM, Sineiro J, Domínguez H, Núñez MJ, Parajó JC (2001).** Natural antioxidants from residual sources. *Food Chem.*, **72(2)**, 145-171. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(00\)00223-5](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(00)00223-5)
- Mulinacci N, Innocenti M, Bellumori M, Giaccherini C, Martini V, Michelozzi M (2011).** Storage method, drying processes, and extraction procedures strongly affect the phenolic fraction of rosemary leaves: An HPLC/DAD/MS study. *Talanta*, **85(1)**, 167-176.
- NIH-National Institutes of Health (2022).** *Magnesium-Fact sheet for health professionals*. U.S. Department of Health & Human Services. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/MagnesiumHealthProfessional/>
- Nielsen F (2021).** Nickel. *Adv. Nutr.*, **12(1)**, 281-282. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa154>
- Nurchi VM, Buha Djordjevic A, Crisponi G, Alexander J, Bjørklund G, Aaseth J (2020).** Arsenic toxicity: molecular targets and therapeutic agents. *Biomolecules*, **10(2)**, 235.
- Öktüren Asri F, Sönmez S, Çıtak S (2007).** Kadmiyumun çevre ve insan sağlığı üzerine etkileri. *DERİM*, **24**, 32-9.
- Ollani S, Lo Presti C, Donno D, Stura I, Giuggioli NR, Peano C (2024).** Innovative green tea mate: physicochemical profile and sensory aspects. *Beverages*, **10(3)**, 60. <https://doi.org/10.3390/beverages10030060>
- Olthof MR, Hollman PH, Katan MB (2001).** Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. *J. Nutr.*, **131**, 66-71.

- Özcan M (2004).** Mineral contents of some plants used as condiments in Turkey. *Food Chem.*, **84(3)**, 437-440.
- Özkesici B (2006).** *Erken doğum tehdidi olan gebelerde maternal magnezyum ve kalsiyum seviyelerinin değerlendirilmesi* (Uzmanlık tezi). İstanbul.
- Palma-Lara I, Martínez-Castillo M, Quintana-Pérez JC, Arellano-Mendoza MG, Tamay-Cach F, Valenzuela-Limón OL, García-Montalvo EA, Hernández-Zavala A (2020).** Arsenic exposure: A public health problem leading to several cancers. *RTP.*, **110**, 104539. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104539>
- Paul AK, Jahan R, Paul A, Mahboob T, Bondhon TA, Jannat K, Hasan A, Nissapatorn V, Wilairatana P, de Lourdes PM, Wiart C, Rahmatullah M (2022).** The role of medicinal and aromatic plants against obesity and arthritis: A review. *Nutrients*, **14(5)**, 985. <https://doi.org/10.3390/nu14050985>
- Pimentel GD, Lira FS, Rosa JC, Caris AV, Pinheiro F, Ribeiro EB, Oller do Nascimento CM, Oyama LM (2013).** Yerba mate extract (*Ilex paraguariensis*) attenuates both central and peripheral inflammatory effects of diet-induced obesity in rats. *J. Nutr. Biochem.*, **24**, 809-818.
- Podwika W, Kleszcz K, Krośniak M, Zagrodzki P (2018).** Copper, manganese, zinc, and cadmium in tea leaves of different types and origin. *Biol. Trace Elem. Res.*, **183(1)**, 389-395.
- Pohl P, Dzimitrowicz A, Jedryczko D, Szymczycha-Madeja A, Welna M, Jamroz P (2016).** The determination of elements in herbal teas and medicinal plant formulations and their tisanes. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **130**, 326-335.
- Pourret O, Faucon MP (2016).** Cobalt. In: White WM (Ed.), *Encyclopedia of Geochemistry*. Springer International Publishing, p: 1-4.
- Puangsoombat K (2010).** Formation and inhibition of heterocyclic amines in meat products. Doctoral dissertation, Kansas State University, USA.
- Rakıcıoğlu N (2012).** *Kalsiyum, D vitamini ve osteoporoz* (2nd ed.). Sağlık Bakanlığı Yayınları. s: 7-22.
- Redeuil K, Smarrito-Menozzi C, Guy P, Rezzi S, Dionisi F, Williamson G, Nagy K, Renouf M (2011).** Identification of novel circulating coffee metabolites in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.*, **1218**, 4678-4688.
- Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G (1996).** Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic. Biol. Med.*, **20**, 933-956.
- Rizvi S, Raza ST, Ahmed F, Ahmad A, Abbas S, Mahdi F (2014).** The role of vitamin E in human health and some diseases. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.*, **14(2)**, 157-165.
- Rodríguez-Mateos A, Vauzour D, Krueger CG, Shanmuganayagam D, Reed J, Calani L, Mena P, Del Río D, Crozier A (2014).** Bioavailability, bioactivity and impact on health

of 27 dietary flavonoids and related compounds: An update. *Arch. Toxicol.*, **88**, 1803–1853.

Rossi M, Lugo A, Lagiou P, Zucchetto A, Polesel J, Serraino D, La Vecchia C (2012). Proanthocyanidins and other flavonoids in relation to pancreatic cancer: A case–control study in Italy. *Ann. Oncol.*, **23(6)**, 1488-1493.

Sağlık Bakanlığı (2011). *Türkiye Aşırı Tuz Tüketiminin Azaltılması Programı 2011-2015.* Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı, Ankara Kasım 2011.

Şahin M, Şahin AN (2022). *Sağlık bilimlerinde uluslararası araştırmalar-II.* İnsan vücudu için önemli mineraller ve bor: Temel fonksiyonları, temin yöntemleri ve beslenme önerileri. In E. Şahna, H. Akgül, Z. Selamoğlu (Eds.), Serüven Yayınevi, s:71-84. https://www.seruvenyayinevi.com/Webkontrol/uploads/Fck/saglikaralik2022_2.pdf (erişim tarihi 22.06.2025)

Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L (2005). Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **45(4)**, 287306.

Schwarz K, Mertz W (1959). A new essential nutrient. *Arch. Biochem. Biophys.*, **85(2)**, 292.

Shinde A, Ganu J, Naik P (2012). Effect of free radicals & antioxidants on oxidative stress: A review. *J Dent Allied Sci*, **1(2)**, 63-66.

Shixian Q, VanCrey B, Shi J, Kakuda Y, Jiang Y (2006). Green tea extract thermogenesis-induced weight loss by epigallocatechin gallate inhibition of catechol-O-methyltransferase. *J. Med. Food*, **9(4)**, 451-458. <https://doi.org/10.1089/jmf.2006.9.451>

Srinivasan M, Sudheer AR, Menon VP (2007). Ferulic acid: Therapeutic potential through its antioxidant property. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **40**, 92-100.

Stalmach A, Mullen W, Barron D, Uchida K, Yokota T, Cavin C, Steiling H, Williamson G, Crozier A (2009). Metabolite profiling of hydroxycinnamate derivatives in plasma and urine after the ingestion of coffee by humans: Identification of biomarkers of coffee consumption. *Drug Metab. Dispos.*, **37**, 1749-1758.

Tchounwou PB, Centeno JA, Patlolla AK (2004). Arsenic toxicity, mutagenesis, and carcinogenesis-a health risk assessment and management approach. *Mol. Cell Biochem.*, **255(1)**, 47-55.

Teye E, Owusu PF, Darko RO, Ackah FK (2017). Evaluation of composite tea made from roselle (*Hibiscus sabdariffa*), ginger (*Zingiber officinale*), and turkey berry (*Solanum torvum*). *Afr J Food Integ Agr.*, **1**, 39–44.

TGK-Türk Gıda Kodeksi (2011). *Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği.* Resmî Gazete, 29 Aralık 2011, Sayı: 28157, 3. Mükerrer. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/12/20111229m3-6.htm> (Erişim tarihi 22.06.2025).

Topçuoğlu B (2002). Kentsel katı atık kompostu ve arıtma çamurunda ağır metallerin bitkiler ve çevre üzerinde potansiyel etkileri ve kirletici limitleri. *DERİM*, **19**, 38-49.

- Tünek M (2015).** *Deniz börülcesinin (Sarcocornia perennis L.) antioksidan parametrelerinin ve antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi.* Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Vieira MA, Rovaris AA, Maraschin M, Simas KN, Pagliosa CM, Podesta R, Amboni RDMC, Barreto PLM, Amante ER (2008).** Chemical characterization of candy made of erva-mate (*Ilex paraguariensis* A. St. Hil.) residue. *J. Agric. Food Chem.*, **56**, 4637-4642.
- Wang J, Li G, Rui T, Kang A, Li G, Fu T, Cai B (2017).** Pharmacokinetics of rosmarinic acid in rats by LC-MS/MS: Absolute bioavailability and dose proportionality. *RSC Adv.*, **7(15)**, 9057-9063.
- Wang L, Lee IM, Zhang SM, Blumberg JB, Buring JE, Sesso HD (2009).** Dietary intake of selected flavonols, flavones, and flavonoid-rich foods and risk of cancer in middle-aged and older women. *Am. J. Clin. Nutr.*, **89(3)**, 905-912.
- Westerterp-Plantenga M, Diepvens K, Joosen AM, Berube-Parent S, Tremblay A (2006).** Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. *Physiol. Behav.*, **89(1)**, 85-91.
- Wolfram S, Wang Y, Thielecke F (2006).** Anti-obesity effects of green tea: From bedside to bench. *Mol. Nutr. Food Res.*, **50(2)**, 176-187.
- WHO-World Health Organization (2021).** *Salt reduction.* World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction> (Erişim tarihi: 22.06.2025)
- Yang G, Liao J, Kim K, Yurkow EJ, Yang CS (1998).** Inhibition of growth and induction of apoptosis in human cancer cell lines by tea polyphenols. *Carcinogenesis*, **19**, 611–616.
- Yang CS, Zhang J, Zhang L, Huang J, Wang Y (2016a).** Mechanisms of body weight reduction and metabolic syndrome alleviation by tea. *Mol. Nutr. Food Res.*, **60(1)**, 160–174.
- Yang C, Du W, Yang D (2016b).** Inhibition of green tea polyphenol EGCG ((-)-epigallocatechin-3-gallate) on the proliferation of gastric cancer cells by suppressing canonical Wnt/ β -catenin signalling pathway. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, **67(7)**, 818–827.
- Yanovski JA, Parikh SJ, Yanoff LB, Denkinger BI, Calis KA, Reynolds JC, Sebring NG, McHugh T (2009).** Effects of calcium supplementation on body weight and adiposity in overweight and obese adults: A randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.*, **150(12)**, 821-829.
- Yaramış ÇP (2007).** *Anemik ve anemik olmayan atların bazı eser element (çinko, bakır, demir) ve ağır metal (kurşun, kadmiyum) düzeylerinin belirlenmesi.* Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü..
- Zhang Y, Li Q, Xing H, Lu X, Zhao L, Qu K, Bi K (2013).** Evaluation of antioxidant activity of ten compounds in different tea samples by means of an on-line HPLC–DPPH assay. *Food Res. Int.*, **53(1)**, 847-856.

Zhang W, Yang Y, Li Y, Li R, Wang Z (2024). Research progress on arsenic, arsenic-containing medicinal materials, and arsenic-containing preparations: Clinical application, pharmacological effects, and toxicity. *Front. Pharmacol.*, **15**, 1338725.

Zhao T, Li C, Wang S, Song X (2022). Green tea (*Camellia sinensis*): A review of its phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Molecules*, **27(13)**, 3909.

BÖLÜM 6

SAĞLIK HİZMETLERİNDE YAPAY ZEKA KULLANIMI¹

İbrahim YILDIZ², Ali YILMAZ³

¹ Bu çalışma Ali YILMAZ danışmanlığında İbrahim YILDIZ tarafından hazırlanan ve Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı'nda hazırlanan "Sağlık Hizmetlerinde Yapay Zeka Kullanımı: Hastaların Algı ve Tutumları" başlıklı Yüksek Lisans Tezinden üretilmiştir.

² Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye. ibrahimyildiz71@yahoo.com.tr, ORCID ID: 0009-0009-8498-6412

³ Doç.Dr. Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Kırıkkale, Türkiye. aly@kku.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-1495-9373

1. YAPAY ZEKANIN TARİHSEL GELİŞİMİ

İnsanoğlunun kendi zekasını modelleme, mekanikleştirme ve "düşünen makineler" yaratma arzusu, modern bilgisayar biliminin çok öncesine dayanan felsefi bir tartışma olsa da akademik ve bilimsel bir disiplin olarak yapay zekanın doğuşu 20. yüzyılın ortalarına rastlamaktadır. İnsan aklının algoritmik bir düzleme aktarılması fikri, yıllar içinde donanımsal gelişmeler ve artan veri işleme kapasiteleriyle birleşerek bilim kurgu fantezilerinden çıkmış ve gerçek dünyanın en güçlü teknolojik devrimlerinden birine dönüşmüştür (Brown vd., 2020).

Kavramsal Doğuş ve 1950'li Yıllar; Yapay zeka alanındaki ilk büyük kıvılcım ve felsefi temel, İngiliz matematikçi, mantıkçı ve bilgisayar bilimcisi Alan Turing'in 1950 yılında sorduğu o sarsıcı soru ile çakılmıştır: "Makineler Düşünebilir mi?" (Turing, 1950). Turing, sadece bu soruyu sormakla kalmamış, aynı zamanda bir makinenin insan zekasına benzer bir zeka sergileyip sergileyemediğini davranışsal bir yaklaşımla test etmeyi amaçlayan ünlü "Turing Testi"ni önermiştir. Bu test, makinelerin bilişsel yeteneklerinin ölçülebilirliği konusunda yıllarca araştırmacıların önünde aşılması gereken nihai bir hedef olarak durmuştur. John McCarthy, Marvin Minsky, Nathaniel Rochester ve Claude Shannon gibi bilgisayar ve bilişim bilimlerinin öncü isimleri tarafından düzenlenen Dartmouth Konferansı'nda "yapay zeka" terimi literatüre resmen kazandırılmıştır. Bu tarihi konferans sayesinde yapay zeka; salt matematiğin veya elektrik mühendisliğinin bir alt dalı olmaktan çıkarak sınırları çizilmiş, bağımsız ve yeni bir bilim dalı olarak tanınmaya başlanmıştır (McCarthy vd., 1956).

1960-1970'ler – Sembolik Yapay Zeka, Uzman Sistemler ve "İlk Kış"; 1960'lı ve 1970'li yıllara gelindiğinde, akademik dünyada Sembolik Yapay Zeka ve kural tabanlı uzman sistemler ön plana çıkmıştır. Bu dönemdeki temel felsefe, insan zihninin mantıksal çıkarım süreçlerini ve problem çözme algoritmalarını bilgisayar programlarına doğrudan kodlamaktır. Dönemin araştırmacıları tarafından geliştirilen "Logic Theorist" ve "General Problem Solver" (Genel Problem Çözücü) gibi programlar, karmaşık matematiksel teoremleri kanıtlama ve belirli problemleri çözme konusunda insanları hayrete düşüren başarılar elde etmiştir. Ancak bu ilk iyimserlik ve coşku dönemi fazla uzun sürmemiştir. Bu dönemdeki bilgisayarların işlemci gücünün son derece yetersiz olması ve veri depolama alanındaki kısıtlılıklar, bu kural tabanlı sistemlerin daha karmaşık gerçek dünya problemlerine ve belirsizlik içeren durumlara uyarlanmasını engellemiştir. Bu dönemi, vaat edilen yüksek beklentilerin karşılanamaması sonucunda araştırma fonlarının kesildiği, yatırımların durduğu ve literatürde "Yapay Zeka Kışı" olarak adlandırılan uzun durgunluk dönemleri yaşanmıştır (Nilsson, 2009).

1980'ler – Makine Öğrenmesi ve Sinir Ağlarının Yeniden Doğuşu; 1980'li yıllara ulaşıldığında yapay zeka araştırmalarında büyük bir paradigma değişimi yaşandı. Yukarıdan aşağıya kural kodlama yaklaşımının yerini veriden, aşağıdan yukarıya doğru tümevarımsal bir şekilde öğrenmeyi temel alan Makine Öğrenmesi yöntemleri almaya başladı. Özellikle insan beyninin nöronal yapısından ilham alan Yapay Sinir Ağları ve istatistiksel modeller, bu dönemin en popüler araştırma konuları haline geldi. Çok katmanlı sinir ağlarının eğitilmesini ve hataların minimize edilmesini mümkün kılan Geri Yayılım Algoritması'nın geliştirilmesiyle de sistemler kendi hatalarından öğrenerek algoritmalarını otonom bir şekilde optimize etme yeteneği kazandı. Bu durum, araştırmacıların tünelin ucundaki ışığı yeniden görmesini sağlamıştır (Mitchell, 1997).

2000'lerin Başı – Büyük Veri Devrimi ve Hesaplama Gücü; 2000'li yılların başında; internetin küresel çapta milyarlarca insan tarafından kullanılmaya başlanmasıyla birlikte dijital dünyada devasa bir bilgi patlamasına sahne oldu. Bu dönemde yaşanan "Büyük Veri" devrimi ve mikroçiplerin gelişimine bağlı olarak hesaplama gücündeki muazzam artış, yapay zekanın yeniden ve bu kez durdurulamaz bir şekilde canlanmasını sağladı. Yıllarca teorik düzeyde bilinen ancak veri eksikliği ve donanım yetersizliği nedeniyle pratik olarak hayata geçirilemeyen Derin Öğrenme teknikleri, bu devasa veri yığınlarıyla beslenerek hızla gelişmeye başladı. Yapay zeka bu evrede; görüntü tanıma, doğal dil işleme ve otonom sistemler gibi önceden çözülmesi imkansız görünen alanlarda inanılmaz ilerlemeler kaydetmiştir (LeCun vd., 2015).

2010'lar – Derin Öğrenme Çağı ve Pratik Uygulamaların Yükselişi; 2010'ların ortaları; derin öğrenme algoritmalarının gerçek anlamda altın çağının başlangıcı olduğu kabul edilmektedir. Özellikle Evrişimli Sinir Ağları ve Tekrarlayan Sinir Ağları gibi spesifik derin mimariler, örüntü tanıma, görüntü ve ses işleme alanlarında devrim yaratarak hata paylarını insan seviyesinin dahi altına çekti. Bu mimarilerin gösterdiği olağanüstü başarı sayesinde yapay zeka, kapalı laboratuvar ortamlarından çıkarak gündelik hayatın ve endüstrinin merkezine yerleşti. Tıbbi görüntüleme ise tümör tespiti, yüz tanıma sistemleri ve sesli asistanlar gibi uygulamalar bu dönemin en yaygın ürünleri olarak karşımıza çıkmıştır (Goodfellow vd., 2016).

2020'ler ve Günümüz – Büyük Dil Modelleri ve Üretken Yapay Zeka Devrimi; İçinde bulunduğumuz 2020'li yıllar ise yapay zeka tarihinde yeni, daha önce görülmemiş ve toplumsal etkileri itibarıyla sarsıcı bir sayfa açmıştır. GPT-4 gibi milyarlarca parametreyle eğitilmiş büyük dil modelleri, doğal dil işleme ve Üretken Yapay Zeka alanlarında çok büyük bir atılım sağlamıştır. Bu aşamada yapay zeka sistemleri sadece kendisine verilen veriyi analiz

edip sınıflandırmakla kalmamış; metin üretebilme, kod yazabilme, karmaşık çeviriler yapabilme ve soru-cevap görevlerinde bağlamı anlayarak "insan benzeri" performans sergileme yeteneğine kavuşmuştur (Brown vd., 2020).

Gelecek Perspektifi Olarak Yapay Zeka; Tüm bu tarihsel süreç göz önüne alındığında günümüzde yapay zeka; sadece verileri işleyen pasif bir yazılım dizisi değil, aynı zamanda çevresini algılayan, karmaşık veriler içindeki gizli örüntüleri tanıyan ve önceden belirlenmiş hedeflere ulaşmak için rasyonel kararlar alabilen dinamik ve otonom bir disipline dönüşmüştür (Russell ve Norvig, 2021). Alan Turing'in 1950'lerde felsefi bir soru olarak ortaya attığı düşünce, bugün bilimsel sahaların yapıtaşlarını yeniden tanımlayan bir gerçekliğe evrilmiştir. Ancak bu evrim bir varış noktası değil; yapay zekanın asıl potansiyelini sergileyeceği devasa bir sıçramanın sadece başlangıcıdır. Gelecek perspektifinden bakıldığında, yapay zekanın yörüngesi spesifik görevlerde uzmanlaşmış "Dar Yapay Zeka" sınırlarını aşarak, insan düzeyinde bilişsel esnekliğe sahip "Yapay Genel Zeka"ya doğru hızla ilerlemektedir. Geleceğin algoritmaları, yalnızca eğitildikleri veri setleri üzerinden tahminler yürüten araçlar olmakla kalmayacak; tıpkı bir insan zihni gibi farklı disiplinler arasında bağ kurabilen, soyut düşünebilen ve daha önce hiç karşılaşmadığı yepyeni problemlere anında rasyonel çözümler üretebilen bir yapıya kavuşacaktır (MDPI Applied Sciences, 2025). Bu teknolojik vizyonun merkezinde, komut bekleyen sistemlerden ziyade amacı kavrayıp inisiyatif alan "Otonom/Ajan Yapay Zeka" modelleri yer alacaktır. Gelecekte yapay zeka sistemleri; karmaşık mühendislik problemlerini, ileri matematiksel modellemeleri ve devasa simülasyonları uçtan uca tek başına sentezleyebilecek kapasiteye erişecektir. Kendi hipotezlerini kuran, eksik veriyi araştırıp bulan, otonom laboratuvarlarda kendi deneylerini tasarlayan ve sonuçları analiz ederek yeni bilimsel teoriler üreten bir "dijital araştırmacı" konumuna yükselecektir. Bu durum, insanlığın bilgi üretme ve inovasyon hızını eksponansiyel (üstel) olarak artıracaktır. Veri işleme kapasitesindeki kuantum hesaplama destekli bu akıl almaz artış, yapay zekayı sadece bir araç olmaktan çıkarıp, insan aklının sınırlarını genişleten bilişsel bir ortağa dönüştürecektir. İnsan ve makinenin birbirinin rakibi değil, kusursuz bir uyum içinde çalıştığı bu "simbiyoz" (ortak yaşam) modelinde, insanın sezgisel yaratıcılığı ile yapay zekanın analitik keskinliği birleşecektir. Önümüzdeki on yıllarda bilim dünyasının en büyük odak noktası, bu üstün algoritmik aklın insanlık değerleriyle hizalanması ve kontrol edilebilir, şeffaf bir mimaride tutulması olacaktır.

Özetle yapay zeka gelecekte sadece kullandığımız yazılımları veya cihazları akıllandırmakla kalmayacak; evreni anlama biçimimizi, bilimsel sınırları ve bilgiye ulaşma

hızımızı kökten değiştirerek insanlık tarihinin en büyük entelektüel ve teknolojik devrimini tamamlayacağı düşünülmektedir.

2. YAPAY ZEKA KAVRAMI

Bilgi üretimi ve teknolojinin tarihsel serüveni incelendiğinde, insanoğlunun en büyük hedeflerinden birinin yalnızca fiziksel gücü ikame edecek araçlar üretmek değil, aynı zamanda bilişsel süreçleri devralabilecek "akıllı" sistemler inşa etmek olduğu görülür. Sanayi Devrimi ile kas gücünün yerini alan makinelerin yerini, dijital çağda zihinsel emeği ve analitik düşünceyi modelleyen algoritmik yapılar almıştır. Bilgisayar bilimleri, bilişsel psikoloji, dilbilim, matematik ve nörobilimin kesişim kümesinde filizlenen yapay zeka (Artificial Intelligence - AI) disiplini, bu felsefi ve mühendislik arayışının ulaştığı en ileri noktadır. Günümüzde yapay zeka; durağan bir yazılım mimarisi olmanın çok ötesine geçerek, ontolojik sınırları tartışılan, karar alma süreçlerini optimize eden ve toplumsal yapılardan bilimsel araştırmalara kadar her alanda devrim yaratan küresel bir fenomene dönüşmüştür. Bu bölüm, yapay zeka kavramının temel doğasını, literatürdeki gelişimsel tanımlarını ve onu klasik bilişim sistemlerinden ayıran yapısal özelliklerini kapsamlı bir çerçevede ele almaktadır (Nilsson, 2009).

2.1. Yapay Zekanın Genel Tanımı

En temel ve soyut düzeyde yapay zeka; biyolojik organizmalara, özellikle de insana özgü olan algılama, bağlamlandırma, öğrenme, soyutlama yapma, akıl yürütme ve problem çözme gibi karmaşık zihinsel işlevlerin, inorganik sistemler (bilgisayarlar ve makineler) üzerinde matematiksel modeller aracılığıyla simüle edilmesidir. Klasik bilgisayar programlaması, deterministik (belirlenimci) bir mantıkla çalışır. Yani bir programcı, sistemin karşılaşılabileceği tüm olasılıkları önceden kodlar ve makine yalnızca bu katı kural setleri (if-else döngüleri) içinde kalarak girdi-çıkı ilişkisi kurar. Oysa yapay zeka, sınırları önceden kesin olarak çizilmemiş, belirsizlik ve karmaşıklık barındıran ortamlarda otonom kararlar alabilen stokastik bir mimaridir. Yapay zekanın doğasını anlamak için onu salt bir "hesaplama" gücü olarak değil, bir "bilişsel eylemsellik" olarak tanımlamak daha doğru olacaktır. Bir yapay zeka ajanı, kendisine sunulan ham veriyi işleyerek sadece bir sonuç üretmez; verinin içindeki gizli ilişkileri, korelasyonları ve doğrusal olmayan örüntüleri keşfeder. Bu keşif süreci, makinenin zamanla "deneyim" kazanmasını ve karşılaştığı yeni problemlere karşı kendi çözüm stratejilerini geliştirmesini sağlar. Kavramsal boyutta yapay zeka, kapasite ve uygulama hedeflerine göre genellikle iki ana eksenle tanımlanır: *Dar/Zayıf Yapay Zeka (Narrow/Weak AI)* ve *Genel/Güçlü Yapay Zeka (General/Strong AI)*. Bugün dünyada kullanılan (görüntü işleyen tıbbi sistemler, dil çevirisi yapan yazılımlar veya otonom

araçlar) tüm teknolojiler Dar Yapay Zeka sınıfına girer. Bu sistemler, eğitildikleri spesifik görevde insanüstü bir doğruluk payına ulaşırsalar da o bağlamın dışına çıkarıldıklarında hiçbir varlık gösteremezler. Genel Yapay Zeka ise, tıpkı insan zihni gibi farklı disiplinler arasında esnek geçişler yapabilen, bilinç benzeri bir farkındalığa sahip olan ve karşılaştığı her türlü entelektüel problemi çözebilme kapasitesi barındıran, şimdilik teorik düzeydeki bir nihai hedefi temsil eder. Bu kavramlar aşağıda açıklanmıştır (Russell ve Norvig, 2021).

2.2. Literatürdeki Tanımlar

Literatürde yapay zeka için herkesçe kabul görmüş, evrensel tek bir tanım bulmak neredeyse imkansızdır. Bunun temel sebebi, felsefe ve psikoloji dünyasında "zeka" kavramının kendisinin dahi henüz kesin hatlarıyla tanımlanamamış olmasıdır. Zekanın ölçütü analitik hız mıdır, yoksa duygusal uyum mu? Bilinç şart mıdır, yoksa sadece doğru eylemi seçmek yeterli midir? Bu felsefi açmazlar, yapay zeka literatüründeki tanımların araştırmacıların ekollerine göre farklılaşmasına yol açmıştır. Yapay zeka terminolojisinin isim babası olan John McCarthy, 1956 yılındaki tarihi Dartmouth Konferansı'nda bu alanı; "*Zeki makineler; bilhassa zeki bilgisayar programları yapma bilimi ve mühendisliği*" olarak son derece sade ve mühendislik odaklı bir yaklaşımla tanımlamıştır (McCarthy vd., 1956). Ancak McCarthy'nin bu tanımı, zekanın doğasına inmekten ziyade nihai ürüne odaklanmaktaydı. Ancak günümüz literatüründe Yapay zeka, sadece "taklit eden" bir mekanizma olmaktan çıkmış; kendi kendine öğrenebilen, çıkarım yapabilen ve belirsizlikler altında rasyonel kararlar alabilen otonom bir "dijital bilişsel ortak" (digital cognitive partner) olarak yeniden kavramsallaştırılmıştır. Literatürdeki daha derinlikli sınıflandırmalardan biri, yapay zeka sistemlerini hedeflerine göre dört farklı kadrana ayıran yaklaşımdır (Russell ve Norvig, 2021). Bu yaklaşıma göre tanımlar şu şekilde kategorize edilir:

1. İnsan Gibi Düşünen Sistemler (Bilişsel Modelleme): Bu tanım ekolü, nihai sonuçtan ziyade sürecin kendisine odaklanır. Makinelerin karar verme süreçlerinin, insan beyninin nörolojik ve psikolojik işleyişine sadık kalması gerektiği savunulur. Örneğin, bir problemi çözerken makinenin izlediği algoritmik yol, insanın o problemi çözerken kullandığı sinaptik bağlantıların dijital bir simülasyonu olmalıdır. Haugeland (1985) bu yaklaşımı; "*Düşünme yetisine sahip, kelimenin tam anlamıyla zihni olan makineler tasarlama çabası*" olarak ifade etmiştir. Günümüzdeki yapay sinir ağları mimarisi, gücünü bu tanımdan alır.

2. İnsan Gibi Davranan Sistemler (Davranışsal Yaklaşım): Bu ekolün temelleri Alan Turing'in vizyonuna dayanır. Turing'e göre zekanın içsel süreçlerini ölçmek imkansızdır; bu nedenle bir makinenin zeki olup olmadığı sadece dışarıdan gözlemlenen davranışlarına bakılarak değerlendirilebilir. Ünlü Turing Testi'nin merkezinde yer alan bu tanım, sistemin

insan gibi düşünmesini değil, insanı taklit etme yeteneğini önemser. Kurzweil (1990) yapay zekayı bu minvalde; *"İnsanlar tarafından yapıldığında zeka gerektiren işlevleri yerine getirebilen makineler yaratma sanatı"* olarak tanımlamıştır.

3. Rasyonel Düşünen Sistemler (Mantıksal Yaklaşım): Kökleri Antik Yunan felsefesindeki "kıyas" (syllogism) ve formel mantık kurallarına uzanan bu yaklaşım, duygusal ve irrasyonel yanları olan insan düşüncesini değil; ideal olan "doğru ve rasyonel düşünmeyi" merkeze alır. Bu tanıma göre yapay zeka, dünyayı sembollerle temsil eden ve bu semboller arasında kesin mantık yasaları uygulayarak çelişkisiz sonuçlara ulaşan sistemlerdir. Charniak ve McDermott (1985) alanı; *"Bilgisayarlara zihinsel yetenekleri mümkün kılan hesaplamalı modellerin incelenmesi"* olarak tanımlayarak bu mantıksal çerçeveyi vurgulamıştır.

4. Rasyonel Davranan Sistemler (Otonom Ajan Yaklaşımı): Modern bilgisayar biliminin günümüzde en çok benimsediği ve uyguladığı tanım kategorisidir. Burada asıl amaç makinenin insanı taklit etmesi veya formel mantık kurallarına hapsolmesi değildir. Amaç, rasyonel bir ajan yaratmaktır. Rasyonel ajan, içinde bulunduğu çevresel koşulları algılayarak, sahip olduğu önceden tanımlanmış hedeflere ulaşmak için en yüksek faydayı sağlayacak eylemi seçen ve uygulayan sistemdir. Öğrenme odaklı tanımlarda ise literatür, makine öğrenmesinin öncülerinden Tom Mitchell'in (1997) şu operasyonel tanımını temel alır: Bir programın belirli bir görevi yerine getirme performansı, zaman içindeki tecrübeleriyle doğru orantılı olarak artıyorsa, bu sistem yapay zekaya sahiptir. Bu tanım, sistemi salt kod yığınlarından ayırarak "evrimleşen" bir yapıya kavuşturmuştur.

2.3. Yapay Zekanın Özellikleri

Bir yazılımı geleneksel bilgi işlem mantığından koparıp "yapay zeka" statüsüne yükselten birtakım karakteristik ve yapısal özellikler mevcuttur. Bu özellikler, sistemin çevreyle etkileşimini ve veriyi işleme biçimini kökten değiştiren unsurlardır:

1. Adaptasyon ve Sürekli Öğrenme: Geleneksel yazılımlar statiktir; kodlandıkları günkü kapasiteleri ne ise yıllar sonra da aynı kalır. Yapay zekanın en kritik özelliği ise nöroplastisite (beynin şekillenebilme yeteneği) benzeri bir "algoritmik plastisiteye" sahip olmasıdır. Model, işlediği her yeni veriyle birlikte kendi içindeki matematiksel ağırlıkları günceller. Gözetimli, gözetimsiz veya pekiştirmeli öğrenme tekniklerini kullanarak hatalarından ders çıkarır. Çevresel koşullar veya veri dağılımları değiştiğinde, sistem bir mühendise ihtiyaç duymadan performansını yeni koşullara uyumlayarak kalibre edebilir (Goodfellow vd., 2016).

2. Olasılıksal Çıkarım ve Belirsizlikle Başa Çıkma: Gerçek dünya hiçbir zaman laboratuvar ortamı kadar kusursuz değildir; veriler çoğunlukla eksik, gürültülü veya birbiriyle

çelişkilidir (Goodfellow vd., 2016). Klasik algoritmalar tanımlanmamış veya eksik bir girdiyle karşılaştıklarında hata mesajı verip dururken, yapay zeka olasılık teorilerinden beslenir. İstatistiksel çıkarım yöntemlerini kullanarak elindeki eksik veya kusurlu bilgi parçalarından en mantıklı bütüne ulaşmaya çalışır (Russell ve Norvig, 2021). Bu sezgisel yaklaşım, makinenin adeta "mantıklı tahminler" yürütebilmesini sağlar.

3. Otonom Eylemsellik: Yapay zeka sistemleri sadece pasif birer analist değil, aynı zamanda aktif birer uygulayıcıdır. Karşılıklarına çıkan kompleks bir problemi çözerken dışarıdan adım adım bir komut silsilesi beklemezler. Amaca ulaşmak için alt görevleri kendileri belirler, farklı parametreleri optimize eder ve inisiyatif alırlar. Bir cerrahi robotun, operasyon sırasında önceden haritalanmamış beklenmedik bir damar yapısıyla karşılaştığında, kesi açısını ve derinliğini anlık olarak milimetrik hassasiyetle yeniden hesaplaması veya bir finans algoritmasının piyasadaki anlık dalgalanmayı sezip milisaniyeler içinde otonom hisse alıp satması bu eylemsellik yeteneğinin doğrudan sonucudur (Russell ve Norvig, 2021).

4. Yüksek Boyutlu Örüntü Keşfi: İnsan bilişi evrimsel olarak birkaç değişkeni aynı anda analiz etmek üzere sınırlanmıştır (Topol, 2019). Yapay zeka mimarileri ise binlerce farklı boyuttaki veri setini aynı anda işleyebilen devasa matris hesaplamaları üzerinden çalışır. Devasa yığınlar içerisindeki insan algısının sınırlarını aşan asimetrik ve zayıf korelasyonları saniyeler içinde tespit edebilir. Bir hastalıkla bir genetik mutasyon arasındaki milyarda birlik ilişkiyi veya küresel hava akımları ile bölgesel tarım verimi arasındaki doğrusal olmayan bağı kurabilmesi, bu ileri seviye örüntü tanıma yeteneğinden kaynaklanır (Alyass vd., 2015).

5. Çevresel Algı ve Kavramsal Temsil: Akıllı bir ajanın doğru karar alabilmesi için çevresini çok katmanlı olarak algılayabilmesi şarttır. Yapay zeka; görsel sensörler, ses işlemciler ve metin madenciliği yoluyla kaotik dış dünyayı kendi anlayabileceği matematiksel vektörlere (embeddings) dönüştürür. Son yıllarda bilhassa Doğal Dil İşleme alanındaki sıçramalarla, makineler insanların kullandığı karmaşık dili salt kelime bazlı değil; anlambilimsel, pragmatik ve duygusal bağlamıyla kavrayabilme yetisine ulaşmıştır. Bu durum, bilginin dijital ortamda yepyeni bir kavramsal temsilini yaratmıştır (Brown vd., 2020).

6. Genelleme ve Transfer Edilebilirlik: Bir yapay zeka modelinin gücü, geçmişte gördüğü verileri ne kadar iyi ezberlediğiyle değil; eğitim aşamasında hiç görmediği yepyeni senaryolara ne kadar başarılı yanıt verdiğiyle ölçülür (Mitchell, 1997). Başarılı bir model, verinin yüzeydeki şeklini değil, altındaki ana "kavramı" öğrenir. Buna literatürde genelleme yeteneği denir. Hatta ileri seviye sistemlerde, bir alanda (örneğin satranç oynamak) kazanılan algoritmik mantık yapısının, tamamen farklı bir alana (örneğin protein katlanma

simülasyonları) aktarılabilmesi "transfer öğrenmesi" olarak adlandırılır ki bu, makinelerin esnekliğinin ulaştığı en çarpıcı noktadır (Jumper vd., 2021).

2.4. Yapay Zeka Türleri Ve Kavramsal Sınıflandırmalar

Yapay zeka, homojen ve tek bir teknolojiden ziyade, farklı bilişsel kapasitelere, öğrenme algoritmalarına ve otonomi seviyelerine sahip çok çeşitli sistemlerin oluşturduğu geniş bir ekosistemdir (Russell ve Norvig, 2021). Literatürde yapay zeka sistemleri, geleneksel olarak bilişsel yeteneklerine ve kullanılan alt disiplinlere göre sınıflandırılırken; 2025 ve 2026 yıllarında yaşanan teknolojik sıçramalarla birlikte "işlevsel mimari" (üretken ve casus sistemler) bağlamında da yeni sınıflandırmalara tabi tutulmaya başlanmıştır (World Economic Forum, 2025; NCBI, 2025). Bu sistemlerin her biri, sağlık hizmetleri sunumunda ve sağlık yönetiminde farklı bir operasyonel amaca hizmet etmektedir. Bu tarihsel arka planın ışığında yapay zekanın gelecekteki evrimi incelendiğinde, sürecin salt bir teknolojik gelişim olmanın ötesine geçtiği açıkça görülmektedir (MDPI Applied Sciences, 2025). Yapay zekanın insan zekasına ne kadar yaklaşabildiğini ölçüt alan bu geleneksel sınıflandırma, sistemleri üç ana başlık altında toplamaktadır:

1. Yapay Dar Zeka (Artificial Narrow Intelligence – ANI): Zayıf yapay zeka olarak da bilinen Yapay Dar Zeka, günümüzde kullanımda olan ve günlük hayatımızda karşılaştığımız tüm yapay zeka sistemlerini kapsayan türdür. Bu sistemler, yalnızca kendilerine önceden tanımlanmış, sınırları net olarak çizilmiş spesifik bir görevi veya görevler bütününe yerine getirmek üzere programlanmışlardır. Kendi uzmanlık alanlarında (örneğin devasa veri setlerini saniyeler içinde analiz etme) insan performansını kat ve kat aşabilmelerine rağmen, eğitildikleri bağlamın dışına çıkamazlar ve herhangi bir bilinç veya otonom muhakeme yeteneğine sahip değildirler. Sağlık hizmetlerinde Yapay Dar Zeka; radyolojik görüntüleme tekniklerinde anomali tespiti, genetik testlerin analizi, semptom kontrolü ve teşhis destek sistemlerinde yoğun olarak kullanılmaktadır. Örneğin, hastanelerin randevu ve kayıt yönetimini optimize eden algoritmalar veya hastanın yaşamsal bulgularını uzaktan izleyen giyilebilir cihazlardaki yazılımlar dar yapay zekanın sağlık yönetimindeki tipik örnekleridir (Russell ve Norvig, 2021).

1. Yapay Genel Zeka (Artificial General Intelligence – AGI): Güçlü Yapay Zeka olarak da adlandırılan AGI, insan zekasının sahip olduğu tüm bilişsel yetenekleri, esnekliği ve genel problem çözme kapasitesini sergileyebilen teorik bir sistemdir. Bir AGI sistemi; tıpkı bir insan gibi tıp eğitimi alabilecek, karşılaştığı yepyeni tıbbi vakalarda önceden programlanmadığı halde mantıksal çıkarımlar yapabilecek ve birden fazla disiplini (örneğin onkoloji, genetik ve psikoloji) aynı anda sentezleyerek kişiselleştirilmiş tedavi

protokolleri oluşturabilecektir. 2026 yılı itibarıyla yapay zeka araştırmalarının nihai hedefi AGI seviyesine ulaşmaktır (Topol, 2019, Bostrom, 2021).

2. Yapay Süper Zeka (Artificial Superintelligence – ASI): İnsan zekasını sadece taklit etmekle kalmayan, aynı zamanda bilimsel yaratıcılık, sosyal beceriler, duygusal zeka ve genel bilgelik dahil olmak üzere her alanda ve akla gelebilecek her metrikte insanı geride bırakan, gelecekteki olası bir zeka seviyesini tanımlar. Bu aşama, tıpta yaşlanmanın hücresel boyutta durdurulmasından, henüz bilinmeyen moleküler yapıların saniyeler içinde keşfedilmesine kadar insan zihninin sınırlarını aşan bir potansiyeli temsil eder.

Sağlık hizmetlerinde yapay zekanın evrimi, 2024 sonrası dönemde geleneksel "analitik" sistemlerden, kendi kararlarını alabilen "üretken" ve "casus" sistemlere doğru keskin bir geçiş yapmıştır. Güncel literatür ve 2026 sektörel raporları (örneğin Deloitte ve Guidehouse araştırmaları), yapay zekayı işlevselliğine göre yeni başlıklarla sınıflandırmaktadır (European Commission, 2025; NCBI, 2025):

1. Üretken Yapay Zeka (Generative AI) Geleneksel (analitik) yapay zeka, var olan veriyi sınıflandırmak veya tahminlerde bulunmak üzere eğitilirken; Üretken yapay zeka, daha önce hiç var olmayan yeni içerikler, metinler, sentetik veriler veya moleküler yapılar "üretebilen" sistemlerdir. Büyük Dil Modelleri üzerine inşa edilen bu sistemler, 2025 ve 2026 yıllarında özellikle sağlık alanında devrim yaratmıştır (Brown vd., 2020). Sağlıkta Üretken yapay zekanın en belirgin kullanım alanları şunlardır:

Sentetik Veri Üretimi: Hasta gizliliğini ihlal etmeden (KVKK/GDPR uyumlu), nadir görülen hastalıkların tespiti için yapay ama gerçeğe birebir uygun radyolojik görüntüler ve elektronik sağlık kayıtları oluşturularak, diğer AI sistemlerinin eğitimi için veri eksikliği giderilmektedir.

İlaç Keşfi: Milyarlarca moleküler kombinasyon test edilerek, belirli bir hastalığın protein yapısına en uygun yeni molekül tasarımları günler içinde üretilmekte, böylece ilaç keşfi ve optimizasyonu hızlandırılmaktadır (Vamathevan vd., 2019).

2. Casus Yapay Zeka: 2026 yılının en sarsıcı teknolojik dönüşümü olan Casus yapay zeka; yalnızca kendisine verilen komutları yanıtlayan pasif bir asistan olmaktan çıkıp, belirli bir tıbbi veya idari hedefe ulaşmak için "otonom olarak" alt görevler oluşturan, farklı yazılımlarla entegre çalışan ve karar veren eylemsel sistemlerdir. Geleneksel bir Üretken yapay zeka hastanın semptomlarına göre olası bir tanı listesi "yazarken", bir Casus yapay zeka Klinik Karar Destek Sistemi şunları yapar: Hastanın yaşamsal bulgularını uzaktan izleme sistemleri aracılığıyla sürekli takip eder, sapma gördüğünde (örneğin sepsis belirtisi) hastanenin Elektronik Sağlık Kayıtlarına girerek geçmiş verileri analiz eder (Nemati vd., 2018), laboratuvar sistemine otonom olarak yeni bir kan testi siparişi girer, sonuçları radyoloji

görüntüleriyle birleştirip, hekime teşhis ve tedavi protokolü önerisi sunar (Sutton vd., 2020). Tüm bu işlemleri randevu modülü üzerinden hastanın takvimini güncelleyerek ve sigorta faturalandırma sistemine kodları girerek uçtan uca yönetir (Syed vd., 2020). Bu otonomi düzeyi, "makine-doktor-hasta" üçgenindeki dinamikleri temelden değiştirmiş ve hastaların yapay zeka kullanımına yönelik algısında güven ile manipülasyon endişesi arasındaki dengeyi yeniden gündeme getirmiştir (Esmailzadeh, 2020).

3. Açıklanabilir Yapay Zeka (AYZ): Özellikle sağlık sektöründe "kara kutu" (black box) problemini aşmak için geliştirilen bir kavramdır. AYZ, yapay zekanın bir teşhisi veya kararı hangi verilere ve hangi mantıksal çıkarımlara dayanarak verdiğini insanların anlayabileceği şekilde açıklayabilen sistemleri tanımlar. Sağlık hizmetlerinde hastaların ve hekimlerin sisteme güven duyması için en kritik kavramsal bileşen haline gelmiştir (Amann vd., 2020).

Günümüzde yapay zeka türlerinin sınıflandırılması, algoritmik kod satırlarının ötesine geçerek; sistemin tıbbi bir bulguyu ne kadar doğru tespit ettiği (Analitik yapay zeka), yeni bir molekülü nasıl tasarladığı (Üretken yapay zeka) ve bir hastanenin uçtan uca iş akışını ne kadar bağımsız yönetebildiği (Causus yapay zeka) ile ölçülmektedir. Sağlık yöneticileri ve politika yapıcılar için bu farklı yapay zeka türlerinin kapasitelerini, sınırlarını ve hastalar üzerindeki sosyolojik etkilerini anlamak, geleceğin teknoloji entegreli sağlık sistemlerini inşa etmenin en kritik ön koşuludur.

3. YAPAY ZEKAYI OLUŞTURAN TEMEL ALT DİSİPLİNLER

Yapay zeka, tek bir teknolojiden ziyade, farklı disiplinlerin ve metodolojilerin bir araya gelmesiyle oluşan geniş bir şemsiye terimdir. Kavramın içeriğini dolduran ana yaklaşımlar şunlardır:

1. Makine Öğrenmesi: Bilgisayarların açıkça programlanmadan, veriler içindeki örüntüleri (patern) istatistiksel yöntemlerle tanıyarak öğrenmesini sağlayan alandır. Klasik programlamada kurallar ve veriler bilgisayara verilir, cevaplar beklenir. Makine öğrenmesinde ise veriler ve cevaplar sisteme verilir, sistemin bu ikisi arasındaki "kuralları" kendi kendine bulması sağlanır (Mitchell, 1997).

2. Derin Öğrenme: Makine öğrenmesinin bir alt dalı olup, insan beynindeki nöron ağlarından ilham alan Çok Katmanlı Yapay Sinir Ağlarını kullanır. Milyarlarca parametre içeren devasa veri setlerinin işlenmesinde, radyolojik görüntülerin okunmasında ve hastalık teşhisinde eşsiz bir başarı oranına sahiptir (LeCun vd., 2015).

3. Doğal Dil İşleme: Makinelerin insan dilini okuma, anlama, analiz etme ve üretme yeteneğidir. Elektronik sağlık kayıtlarının analiz edilmesinde ve hastalarla iletişim kuran tıbbi sohbet robotlarının geliştirilmesinde temel yapıtaşdır (Brown vd., 2020).

4. Robotik ve Otonom Sistemler: Yapay zekanın fiziksel dünyayla etkileşime girdiği donanımsal sistemlerdir. Sağlık sektöründe en bilinen örneği, cerrahlara mikro düzeyde hassasiyet sağlayan ve ameliyat planlama süreçlerini optimize eden robotik cerrahi sistemleridir. Ayrıca fizik tedavi ve rehabilitasyon süreçlerinde hastanın hareketlerini analiz ederek geri bildirim veren akıllı eksoskelet (dış iskelet) sistemleri de bu grupta yer almaktadır (D'Agostino vd., 2018).

4. SAĞLIK HİZMETLERİNDE YAPAY ZEKA KULLANIMI

Geleneksel olarak fiziksel muayene ve hekim tecrübesine dayanan biyomedikal model, Endüstri 4.0'ın dijitalleşme etkisiyle yerini veri odaklı, prediktif (öngörücü) ve kişiselleştirilmiş bir ekosisteme bırakmıştır. Nesnelerin interneti (IoT), giyilebilir teknolojiler ve elektronik sağlık kayıtlarının (EHR) şekillendirdiği bu yeni dijital çağın en dönüştürücü aktörü şüphesiz yapay zekadır (Jiang vd., 2017).

Yapay zekanın devasa verileri insanüstü bir hızla analiz edip rasyonel öngörülere dönüştürme yeteneği; erken tanı ve tedavi planlamasından hastalıkların genetik düzeyde önlenmesine ve karmaşık hastane idari süreçlerinin optimizasyonuna kadar sistemin her hücresine entegre olmaktadır (Topol, 2019). Günümüz modern tıbbında klinik, operasyonel ve hasta yönetimi süreçlerinde devrim yaratan bu teknoloji; tıbbi hataları ve maliyetleri minimize ederken sağlık hizmetlerinin verimliliğini benzeri görülmemiş bir boyuta taşımaktadır (Davenport ve Kalakota, 2019). Bu bölümde, sağlık hizmetlerinde yapay zeka kullanımına ilişkin açıklamalara yer verilmiştir.

4.1. Klinik Uygulamalar: Tanı ve Teşhis Süreçlerinde Yapay Zeka

Tıbbi hataların en aza indirilmesi ve hastalıkların erken evrede yakalanması, başarılı bir tedavi sürecinin en kritik ön koşuludur. Yapay zeka sistemleri, özellikle Makine Öğrenmesi ve Derin Öğrenme algoritmaları sayesinde tanı ve teşhis süreçlerinde devrim yaratmıştır (Esteva vd., 2019).

4.1.1. Radyoloji ve Tıbbi Görüntüleme Algoritmik Devrim: Radyoloji, patoloji ve dermatoloji gibi görsel veriye dayalı alanlar, yapay zekanın en başarılı olduğu tıbbi disiplinlerdir. Evrişimli Sinir Ağları gibi derin öğrenme mimarileri; MR, BT ve röntgen görüntülerini piksel düzeyinde analiz ederek, insan gözünün yorgunluk veya dikkat eksikliğiyle kaçırabileceği milimetrik lezyonları saniyeler içinde yüksek doğrulukla saptayabilmektedir (Litjens vd., 2017). Nitekim Google Health tarafından geliştirilen bir

modelin, mamografi taramalarında uzman radyologlardan daha düşük hata payıyla (yanlış pozitif/negatif) çalıştığı akademik olarak kanıtlanmıştır. Bu bağlamda söz konusu otonom sistemler, hekimlerin yerini almaktan ziyade; iş yükünü hafifleten, vakaları önceliklendiren (triyaj) ve klinik kararı doğrulayan güvenilir bir "ikinci uzman görüşü" işlevi görmektedir (Hosny vd., 2018, (McKinney vd., 2020,).

4.1.2. Patoloji ve Dermatolojide Yapay Zeka Destekli Teşhis: Dijital patolojide saatler süren manuel mikroskop incelemelerinin yerini, doku örneklerindeki tümör sınırlarını ve atipik hücreleri dakikalar içinde saptayan derin öğrenme algoritmaları almıştır. Dermatoloji alanında ise Esteva ve arkadaşlarının (2017) çalışması, yapay zekanın cilt lezyonlarından kanser (malign melanom) teşhisinde uzman dermatologlarla aynı doğruluk seviyesine ulaştığını kanıtlamıştır. Akıllı telefonları dahi güçlü birer teşhis aracına dönüştüren bu teknolojiler, özellikle uzman hekime erişimin kısıtlı olduğu bölgelerde teletıp uygulamalarının temelini oluşturmaktadır (Campanella vd., 2019).

4.1.3. Genomik Analiz ve Hassas Tıp: İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasıyla birlikte ortaya çıkan devasa genetik veri yığınları, geleneksel istatistiksel yöntemlerle anlamlandırılmayacak kadar karmaşıktır. Yapay zeka algoritmaları, bireylerin DNA dizilimlerini milyarlarca baz çifti seviyesinde analiz ederek, kanser, alzheimer, kardiyovasküler hastalıklar ve nadir görülen genetik sendromlara yatkınlıklarını yıllar öncesinden belirleyebilmektedir. Bu öngörücü (prediktif) yaklaşım, tıp paradigmasını kökten değiştirmektedir. "Hastalık oluşuktan sonra semptomları tedavi etme" mantığına dayanan reaktif tıp, yapay zeka sayesinde "hastalık oluşmadan önce genetik riskleri haritalandırıp önleme" mantığına dayanan proaktif ve hassas tıbbı dönüşmüştür (Alyass vd., 2015, Ginsburg ve Phillips, 2018).

4.1.4. Klinik Karar Destek Sistemleri ve Semptom Kontrolü: Klinik Karar Destek Sistemleri, hekimlerin tanı koyma ve tedavi planlama süreçlerini gerçek zamanlı olarak destekleyen yapay zeka tabanlı analitik araçlardır. Bu sistemler; hastanın yaşı, cinsiyeti, Elektronik Sağlık Kayıtları, anlık laboratuvar değerleri, vital bulguları ve tıbbi geçmişi entegre bir biçimde analiz ederek anında bir risk skoru sunar. Örneğin, bir yoğun bakım ünitesinde yatan hastanın monitöründen gelen sürekli veri akışını izleyen bir makine öğrenmesi modeli, hastada gizli bir sepsis gelişme riskini saatler öncesinden hesaplayarak hekimi uyarabilir ve erken antibiyotik müdahalesiyle hayat kurtarabilir. Benzer şekilde, Doğal Dil İşleme kullanan klinik karar destek sistemleri, tıbbi literatürdeki milyonlarca güncel makaleyi anlık olarak tarayıp hastanın semptomlarıyla eşleştirerek nadir hastalıkların teşhis

edilmesinde uzmanlara paha biçilmez bir asistanlık hizmeti sunmaktadır (Nemati vd., 2018, Sutton vd., 2020).

4.2. Klinik Uygulamalar: Tedavi ve Müdahale Süreçlerinde Yapay Zeka

Tanı ve teşhis aşamasından sonra gelen tedavi süreci, yapay zekanın fiziksel dünya ile etkileşime girdiği, farmakolojiden cerrahi operasyonlara kadar uzanan çok boyutlu bir uygulama alanıdır. Yapay zeka, standart tedavi protokollerini hastaya özgü, dinamik ve yüksek hassasiyetli müdahalelere dönüştürmektedir.

4.2.1. Robotik Cerrahi ve Minimal İnvaziv Prosedürler: Cerrahi operasyonlar, hekimin fiziksel dayanıklılığına, el becerisine ve anlık stres yönetimine doğrudan bağlıdır. Yapay zeka destekli robotik cerrahi sistemleri (örneğin da Vinci Surgical System), cerrahların yeteneklerini artırmak ve insan faktöründen kaynaklanan kısıtlılıkları aşmak amacıyla geliştirilmiştir (D'Agostino vd., 2018). Bu sistemler, operasyon öncesinde hastanın 3-boyutlu taramalarını işleyerek, en az kan kaybına yol açacak ve çevresel sağlıklı dokulara minimum zarar verecek optimal kesi rotasını otonom olarak planlamaktadır. Operasyon esnasında robotik kollar, doktorun parmak hareketlerini mikroskobik ölçekte taklit ederken, el titremelerini (tremor) algoritmik olarak filtreler ve son derece dar anatomik alanlarda (örneğin prostat veya kalp kapakçığı ameliyatlarında) yüksek manevra kabiliyeti sağlar (Margaritis vd., 2021). Dahası, yeni nesil cerrahi algoritmalar operasyon sırasında doku gerginliğini anlık olarak analiz ederek cerrahi "haptik geri bildirim" (dokunsal uyarı) ile yönlendirmekte, bu da ameliyat sonrası (post-op) komplikasyonları ve hastanede yatış sürelerini dramatik ölçüde azaltmaktadır.

4.2.2. İlaç Keşfi ve Moleküler Modelleme: Geleneksel farmakolojik yöntemlerle yeni bir ilacın laboratuvarından çıkıp klinik onay aşamalarından geçerek hastalara ulaşması ortalama 10-15 yıl sürmekte ve milyarlarca dolarlık Ar-Ge bütçeleri gerektirmektedir. Yapay zeka, özellikle de Üretken Yapay Zeka modelleri, bu süreci kökünden değiştirmiştir. Örneğin, Google'ın DeepMind ekibi tarafından geliştirilen AlphaFold algoritması, proteinlerin üç boyutlu katlanma yapılarını saniyeler içinde çözerek tıp dünyasında tarihi bir devrim yaratmıştır (Jumper vd., 2021). Bir hastalığa neden olan proteinin hedef yapısı belirlendikten sonra yapay zeka algoritmaları, bu proteini bloke edecek en uygun molekül bileşimini milyonlarca kimyasal kütüphane arasından eşleştirmekte ve "yeni, sentetik ilaç formülleri" üretebilmektedir (Vamathevan vd., 2019). Yapay zekanın simülasyon yeteneği, ilaçların olası toksik yan etkilerini in-vivo (canlı üzeri) testlere gerek kalmadan in-silico (bilgisayar ortamında) test ederek aylar süren süreçleri günlere indirmektedir.

4.2.3. Kişiselleştirilmiş Tedavi ve Onkolojik Uygulamalar: Tıpta yüzyıllardır uygulanan ampirik "tek beden herkese uyar" (one-size-fits-all) yaklaşımı, tedaviye yanıt vermeyen hastalarda zaman ve kaynak israfına neden olmaktadır. Yapay zeka algoritmaları; aynı kanser türüne sahip iki farklı hastaya, onların genetik profillerine (farmakogenomik veriler), metabolizma hızlarına, yaşlarına ve diğer kronik rahatsızlıklarına bakarak tamamen farklı kemoterapi veya immünoterapi dozları önerebilmektedir (Schork, 2015). Bu kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı, ilacın vücuttaki toksisitesini (yan etkilerini) minimize ederken, hastanın sağkalım oranını maksimize etmeyi hedeflemektedir.

4.3. Hasta Takibi, Yönetimi ve Tıbbi Nesnelerin İnterneti (IoMT)

Sağlık hizmeti, hastanın taburcu olmasıyla sona eren statik bir eylem değil, sürekli devam eden dinamik bir izlem sürecidir. Yapay zeka, bakım hizmetini hastanenin fiziksel duvarlarının dışına, doğrudan hastanın günlük yaşamına taşımaktadır.

4.3.1. Uzaktan Hasta İzleme ve Giyilebilir Teknolojiler: Tıbbi Nesnelerin İnterneti (IoMT) cihazları, akıllı saatler, biyosensörler ve akıllı implantlar aracılığıyla hastaların yaşamsal bulguları (EKG, kan basıncı, oksijen saturasyonu, uyku apnesi verileri) sürekli olarak toplanmakta ve bulut tabanlı yapay zeka sistemlerine aktarılmaktadır (Majumder vd., 2017). Bu sürekli veri akışı, yapay zekanın "anomali tespiti" algoritmaları tarafından 7/24 izlenir. Örneğin, kronik kalp yetmezliği olan bir hastanın EKG verilerinde veya vücut sıvı tutulumunda yaklaşan bir krizin mikroskobik belirtileri görüldüğünde, sistem hastayı ve ilgili sağlık kuruluşunu saatler, bazen günler öncesinden uyarır (Steinhubl vd., 2015). Bu proaktif takip, acil servis başvurularını ve ani kardiyak ölümlerini ciddi oranda düşürmektedir.

4.3.2. Sanal Asistanlar, Triyaj ve Bilişsel Terapiler: Doğal Dil İşleme altyapısını kullanan tıbbi sohbet robotları (chatbotlar) ve sanal asistanlar, sağlık sistemlerinin ön cephesinde görev almaktadır. Hastalar sisteme semptomlarını yazdığı veya sesli olarak iletildiğinde, yapay zeka çapraz sorular sorarak durumun aciliyetini (triyaj) belirler ve kişiyi doğru polikliniğe veya acil servise yönlendirir (Laranjo vd., 2018). Bu durum, hastanelerdeki gereksiz poliklinik yığılmalarını ve hekimlerin iş yükünü engeller. Ayrıca, Bilişsel Davranışçı Terapi ilkelerine göre programlanmış yapay zeka tabanlı mobil uygulamalar, depresyon ve anksiyete bozukluğu olan hastalara 7/24 psikolojik ilk yardım sağlayarak psikiyatri alanında önemli bir boşluğu doldurmaktadır.

4.4. Sağlık Yönetiminde İdari ve Operasyonel Süreçlerin Optimizasyonu

Yapay zekanın sağlık hizmetlerindeki en görünmez ancak finansal açıdan en büyük etkiyi yarattığı alan, sağlık kurumlarının idari, lojistik ve operasyonel yönetimidir. Büyük

ölçekli hastaneler, binlerce personelin, karmaşık faturalandırma sistemlerinin ve devasa bir tedarik zincirinin bir arada çalıştığı yapılardır.

4.4.1. Randevu Planlama ve Kaynak Optimizasyonu: Poliklinik randevularına hastaların gelmemesi, sağlık sistemleri için büyük bir zaman ve kaynak kaybıdır. Yapay zeka algoritmaları; hastanın geçmiş randevu sadakatini, yaşadığı bölgenin hava durumunu, trafik yoğunluğunu ve hatta sosyo-demografik verilerini analiz ederek hangi hastaların randevuya gelmeme ihtimalinin yüksek olduğunu hesaplar (Huang ve Zuniga, 2020). Bu tahminlemeler ışığında "çifte rezervasyon" veya akıllı randevu hatırlatma stratejileri geliştirilir. Ayrıca, bölgesel salgın hastalık verilerini analiz eden makine öğrenmesi modelleri, kış aylarında hangi günlerde acil serviste yoğunluk yaşanacağını tahmin ederek hekim ve hemşire nöbet çizelgelerini otonom olarak optimize eder.

4.4.2. Robotik Süreç Otomasyonu ve Tıbbi Faturalandırma: Robotik Süreç Otomasyonu sistemleri ile entegre edilen yapay zeka, hastane idarecilerinin en büyük yükü olan tıbbi kodlama, sigorta onay süreçleri (provizyon) ve faturalandırma gibi işlemleri saniyeler içinde hatasız bir şekilde gerçekleştirir (Syed vd., 2020). Yanlış kodlama nedeniyle sigorta şirketlerinden dönen (reddedilen) faturaların maliyeti, yapay zekanın semantik veri analizi ile minimize edilmektedir. Ayrıca tıbbi sarf malzemelerinin stok takibini yapan yapay zeka, bir malzemenin kullanım hızını analiz ederek stoklar tükenmeden otomatik satın alma siparişleri oluşturur ve tedarik zinciri kesintilerini önler. Bu idari otomasyon sayesinde sağlık yöneticileri ve klinik personeli, zamanlarını bürokratik belge doldurmaya değil, doğrudan hastanın bakım kalitesini artırmaya ayırma fırsatı bulmaktadır.

5. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFİ

Sağlık hizmetlerinde yapay zeka; teşhis laboratuvarlarından robotik ameliyathanelere, kişiselleştirilmiş genetik tedavilerden hastanelerin devasa idari operasyonlarına kadar her alana nüfuz eden yapısal bir devrimdir. Tanı süreçlerindeki mikroskobik hataları ortadan kaldıran, ilaç keşiflerini yıllardan aylara indiren ve hekimleri evrak yükünden kurtaran bu teknoloji, klinik kaliteyi daha önce benzeri görülmemiş bir noktaya taşımaktadır. Ancak bu dönüşümün merkezinde teknolojinin kendisi değil, insan yer almalıdır. Hastaların yapay zekaya yönelik algısı, manipülasyon korkusu ile erken teşhis umudu arasında gidip gelen hassas bir denge üzerindedir. Geleceğin tıp dünyası, makinelerin hekimlerin yerini aldığı distopik bir evren değil; insan empatisi, klinik etik ve makinenin analitik keskinliğinin kusursuz bir uyum içinde çalıştığı hasta merkezli bir düzlem olacaktır. Yapay zeka sağlıkta tek başına bir amaç değil, insan onuruna yaraşır, adil ve erişilebilir bir sağlık sistemi inşa etmek için kullanılması gereken en güçlü araçtır. Yapay zekanın tıbbi uygulamalardaki evrimi, onu

deneysel bir bilgisayar bilimi alt dalı olmaktan çıkarıp modern sağlık hizmetlerinin kalbine yerleştirmiştir. Geline noktada bu teknoloji, hekimlerin bilişsel yükünü hafifleten, teşhisleri hızlandıran ve klinik veriyi bilgeliğe dönüştüren vazgeçilmez bir dijital asistan konumundadır. Ancak asıl devrim, gelecekte bizi bekleyen entegrasyon sürecinde gizlidir. Önümüzdeki on yıllarda yapay zeka ve sağlık sektörü arasındaki ilişki, hastalık oluştuktan sonra müdahale eden reaktif bir yapıdan, bütünüyle proaktif, prediktif ve önleyici bir modele doğru evrilecektir. Geleceğin tıp pratiğinde, "herkese uyan standart tedavi" anlayışı yerini büyük oranda kişiselleştirilmiş protokollere bırakacaktır. Yapay zeka sistemleri; bireylerin genetik haritalarını, protein yapılarını, mikrobiyom verilerini ve çevresel faktörlerini eş zamanlı analiz etme kapasitesine ulaşarak hastaların "dijital ikizlerini" oluşturacaktır. Bu sayede, uygulanacak bir tedavinin veya cerrahi müdahalenin hastanın biyokimyasal yapısında nasıl bir reaksiyon yaratacağı, işlem öncesinde sanal ortamda simüle edilebilecek ve olası yan etkiler minimuma indirilecektir. Eş zamanlı olarak, geleneksel yöntemlerle on yıllar alan ilaç keşfi süreçleri, üretken yapay zeka sayesinde aylar, hatta günler seviyesine inecektir. Trilyonlarca moleküler kombinasyonu test eden algoritmalar, özellikle nadir görülen genetik hastalıklar ve onkolojik vakalar için hedefe yönelik akıllı moleküller tasarlayarak laboratuvarlarda doğrudan baş araştırmacı rolünü üstlenecektir. Fiziksel hastane sınırları da giyilebilir teknolojiler ve deri altı biyosensörlerin otonom sistemlerle entegrasyonu sayesinde ortadan kalkacaktır. Geleceğin aktif klinik ajanları, kronik hastaların yaşamsal bulgularını kesintisiz izleyecek, örneğin kandaki belirli bir biyobelirteçteki milimetrik artışı saptayarak olası bir majör krizi saatler öncesinden öngörebilecektir. Bu ağlar, kritik eşik aşıldığında hastaya müdahale edilmesi için otonom olarak ambulans sevk edebilecek ve acil servis hekiminin ekranına hastanın tüm anamnezini anında iletebilecektir. Benzer şekilde ameliyathanelerde de robotik cerrahi sistemler pasif araçlar olmaktan çıkıp, doku perfüzyonunu ve tümör sınırlarını artırılmış gerçeklikle cerrahın vizörüne yansıtan, insan gözünün göremeyeceği hücresel anormallikleri anında haritalandıran aktif klinik ortaklara dönüşecektir. Tüm bu sarsıcı teknolojik sıçramalar, beraberinde yepyeni biyoetik ve hukuki sınavları da getirecektir. Geleceğin sağlık sisteminin inşasındaki en çetin zorluk donanımsal değil; algoritmik önyargıların önlenmesi, "kara kutu" modellerinin hekimler ile hastalar için şeffaflaştırılması ve devasa boyuttaki hassas sağlık verilerinin mahremiyetinin tavizsiz bir şekilde korunması olacaktır. Algoritmaların olası hatalarında hukuki sorumluluğun nasıl paylaştırılacağı gibi kompleks sorunlar, evrensel tıp hukuku normlarının yeniden yazılmasını zorunlu kılacaktır. Nihayetinde, yapay zekanın gelecekteki rolü insan hekimleri sistemin dışına itecek soğuk ve distopik bir otonomi kurgusu değildir. Aksine bu vizyon; insan şefkati ile makine zekasının kusursuz bir uyumla çalıştığı bir

ortak yaşam modelidir. Yapay zeka, devasa verilerin içindeki gizli örüntüleri bulan yorulmaz bir analist; hekim ise bu veriyi empati, sağduyu, etik ve klinik tecrübeyle harmanlayan nihai karar verici olmaya devam edecektir. Geleceğin tıp dünyası, insan onuruna yaraşır bu eşsiz uyum sayesinde küresel ölçekte çok daha adil, hatasız ve herkes için erişilebilir bir çağa adım atacaktır.

KAYNAKLAR

- Alyass, A., Turcotte, M., & Meyre, D. (2015). From big data analysis to personalized medicine for all: challenges and opportunities. *BMC Medical Genomics*, 8(1), 1-14.
- Amann, J., vd. (2020). Explainability for artificial intelligence in healthcare: a multidisciplinary perspective. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 20(1), 1-9.
- Bostrom, N. (2021). *Süper Zeka: Yapay Zeka Uygulamaları, Tehlikeler ve Stratejiler* (F. B. Aydar, Çev.). Koç Üniversitesi Yayınları.
- Brown, T., vd. (2020). Language Models are Few-Shot Learners. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 33, 1877-1901.
- Campanella, G., vd. (2019). Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nature Medicine*, 25(8), 1301-1309.
- D'Agostino, J., vd. (2018). Robotics in healthcare: The future of surgery. *Journal of Robotic Surgery*, 12(4), 589-596.
- Davenport, T., & Kalakota, R. (2019). The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future Healthcare Journal*, 6(2), 94-98.
- Esmailzadeh, P. (2020). Use of AI-based tools for healthcare purposes: a survey study from consumers' perspectives. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 20(1), 1-19.
- Esteva, A., vd. (2017). Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*, 542(7639), 115-118.
- Esteva, A., vd. (2019). A guide to deep learning in healthcare. *Nature Medicine*, 25(1), 24-29.
- European Commission. (2025). *Artificial Intelligence in Healthcare: Transforming the Future of Medicine*. Public Health Directorate.
- Ginsburg, G. S., & Phillips, K. A. (2018). Precision medicine: from science to value. *Health Affairs*, 37(5), 694-701.
- Goodfellow, I., Bengio, Y., & Courville, A. (2016). *Deep Learning*. MIT Press.
- Health Affairs Scholar. (2025). Toward an operational definition of Artificial Intelligence for health care informatics: a Delphi survey. *Oxford Academic*, 4(1).
- Hosny, A., Parmar, C., Quackenbush, J., Schwartz, L. H., & Aerts, H. J. (2018). Artificial intelligence in radiology. *Nature Reviews Cancer*, 18(8), 500-510.
- Huang, Y., & Zuniga, P. (2020). Predictive modeling for patient no-show rates in outpatient clinics. *Health Care Management Science*, 23(2), 241-255.
- Jiang, F., vd. (2017). Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke and Vascular Neurology*, 2(4), 230-243.

- Jumper, J., vd. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 596(7873), 583-589.
- Laranjo, L., vd. (2018). Conversational agents in healthcare: a systematic review. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 25(9), 1248-1258.
- LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nature*, 521(7553), 436-444.
- Litjens, G., vd. (2017). A survey on deep learning in medical image analysis. *Medical Image Analysis*, 42, 60-88.
- Majumder, S., Mondal, T., & Deen, M. J. (2017). Wearable sensors for remote health monitoring. *Sensors*, 17(1), 130.
- Margaritis, D., vd. (2021). Artificial intelligence and robotic surgery: Current perspective and future directions. *Surgical Innovation*, 28(3), 365-374.
- McCarthy, J., Minsky, M. L., Rochester, N., & Shannon, C. E. (1956). *A Proposal for the Dartmouth Summer Research Project on Artificial Intelligence*.
- McKinney, S. M., vd. (2020). International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*, 577(7788), 89-94.
- MDPI Applied Sciences. (2025). Artificial Intelligence in Medicine and Healthcare: A Complexity-Based Framework for Model–Context–Relation Alignment. *MDPI Applied Sciences*, 15(22).
- Mitchell, T. M. (1997). *Machine Learning*. McGraw-Hill.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2025). *2025 Watch List: Artificial Intelligence in Health Care*. NCBI Bookshelf.
- Nemati, S., vd. (2018). An interpretable machine learning model for accurate prediction of sepsis in the ICU. *Critical Care Medicine*, 46(4), 547-553.
- Nilsson, N. J. (2009). *The Quest for Artificial Intelligence: A History of Ideas and Achievements*. Cambridge University Press.
- Russell, S. J., & Norvig, P. (2021). *Artificial Intelligence: A Modern Approach* (4th ed.). Pearson.
- Schork, N. J. (2015). Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*, 520(7549), 609-611.
- Steinhubl, S. R., Muse, E. D., & Topol, E. J. (2015). The emerging field of mobile health. *Science Translational Medicine*, 7(283), 283rv3.
- Sutton, R. T., vd. (2020). An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digital Medicine*, 3(1), 1-10.

- Syed, R., vd. (2020). Robotic process automation: contemporary themes and challenges. *Computers in Industry, 115*, 103162.
- The BMJ. (2024). *FUTURE-AI: International consensus guideline for trustworthy and deployable artificial intelligence in healthcare*.
- Topol, E. J. (2019a). *Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again*. Basic Books.
- Topol, E. J. (2019b). High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine, 25*(1), 44-56.
- Turing, A. M. (1950). Computing Machinery and Intelligence. *Mind, 59*(236), 433-460.
- Vamathevan, J., vd. (2019). Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery, 18*(6), 463-477.
- World Economic Forum. (2025). *7 ways AI is transforming healthcare*. Global Health Outlook.

BÖLÜM 7

MİTOKONDRIYAL EPİGENETİK MEKANİZMALAR VE İNSAN HASTALIKLARI

Nermin AKÇALI¹

Giriş

Mitokondriler, enerji üretimi başta olmak üzere hücresel yaşam için kritik işlevlere sahip çift zarla çevrili organellerdir. Çekirdekten farklı olarak mitokondriler kendi dairesel DNA'sını (mtDNA) barındırır ve bu genom histonlar tarafından paketlenmemiştir . Buna rağmen, son yıllarda mitokondriyal DNA üzerinde epigenetik düzenlemelerin varlığı ve işlevi üzerine artan bir ilgi doğmuştur (Stoccoro & Coppedè, 2021). “Epigenetik” terimi, DNA dizisinde değişiklik olmaksızın gen ekspresyonunda kalıcı değişikliklere yol açan kalıtlabilir mekanizmaları tanımlar. Mitokondriyal epigenetik (kısaca “mitoepigenetik”), mtDNA'nın transkripsiyon ve replikasyonunu etkileyebilen bu tür mekanizmaları içerir. Mitokondride epigenetik düzenleme, nükleer genomdakine benzer şekilde DNA metilasyonu, mtDNA-bağlayıcı proteinlerin (histon benzeri proteinlerin) post-translasyonel modifikasyonları ve kodlamayan RNA'lar (örn. mitokondriyal mikroRNA'lar) aracılığıyla gerçekleşebilir (Chatterjee, Das, & Chakrabarti, 2022).

Son beş yılda yapılan çalışmalar, bu mitoepigenetik değişimlerin kanser, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler ve metabolik bozukluklar gibi çeşitli insan hastalıklarının patolojisiyle yakından ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır . Epigenetik değişimlerin geri dönüşebilir doğası, bunların tanı ve tedavi açısından da önemli fırsatlar sunabileceği anlamına gelmektedir (Berdasco & Esteller, 2019). Bu derlemede, mitokondriyal epigenetik mekanizmaların temel kavramları ve bu mekanizmaların insan hastalıklarıyla bağlantıları ele alınacak; ayrıca bu yolların olası tanı biyobelirteçleri ve terapötik hedefler olarak potansiyelleri tartışılacaktır.

Temel Kavramlar

Mitokondriyal DNA Metilasyonu

Mitokondriyal DNA'da sitozin metilasyonu (5-metil sitozin, 5-mC) varlığı uzun süre tartışmalı olsa da güncel bulgular bu epigenetik işaretin mitokondride düşük düzeylerde de olsa bulunduğunu ve işlevsel sonuçlar doğurabildiğini göstermektedir. İlk çalışmaların bazıları mtDNA'da metilasyon tespit edemeyerek bu maddenin mitokondri fonksiyonu üzerinde rol oynamayabileceğini öne sürmüştü. Buna karşın, daha yeni ve duyarlı teknikler kullanan pek çok çalışma özellikle mtDNA'nın kontrol bölgesi olan D-loop'ta anlamlı düzeyde metilasyon olduğunu ortaya koymuş ve bu metilasyonun mtDNA transkripsiyonu ile replikasyonunu

etkileyebildiğini göstermiştir. Genel olarak mtDNA'daki metilasyon ve hidroksimetilasyon işaretlerinin, nükleer DNA'ya kıyasla daha düşük yoğunlukta da olsa, mevcut olduğu ve çeşitli insan hastalıklarında gözlenen mitokondriyal disfonksiyonlara katkıda bulunabileceği kabul edilmektedir (Stocco & Coppè, 2021). Mitokondrideki DNA metilasyonunu gerçekleştiren enzimlerin çekirdek kökenli DNA metiltransferazlar olduğu düşünülmektedir; nitekim DNA metiltransferaz-1 (DNMT1) enziminin mitokondriye hedeflenmiş bir izoformu (mtDNMT1) tanımlanmış ve bu enzimin mtDNA D-loop bölgesine bağlanarak orada metilasyon yapabildiği gösterilmiştir (Patil, Cuenin, Chung, Aguilera, Fernandez-Jimenez, Romero-Garmendia, et al., 2019). Hatta DNMT1'in bu mitokondriyal izoformunun, DNMT1'in çekirdek formuna kıyasla mitokondride daha yüksek oranda bulunduğu rapor edilmiştir (Shock, Thakkar, Peterson, Moran, & Taylor, 2011). Ayrıca DNMT3A ve DNMT3B gibi diğer DNA metiltransferazların da mitokondride varlığı çeşitli bağımsız çalışmalarla doğrulanmıştır (Bellizzi et al., 2013; Wong, Gertz, Chestnut, & Martin, 2013). Özetle, mtDNA metilasyonu mitokondriyal gen ekspresyonunu ince bir ayarla düzenleyebilen önemli bir mekanizmadır ve son yıllarda özellikle hastalık durumlarındaki rolü nedeniyle araştırmaların odağındadır.

Histon-Benzeri Protein Modifikasyonları

Mitokondriyal genom, çekirdek genomunun aksine histon proteinleriyle paketlenmez; bunun yerine mtDNA, TFAM (mitokondriyal transkripsiyon faktörü A) başta olmak üzere nükleer kodlu nükleoid proteinleri tarafından kompakte edilir (Stocco & Coppè, 2021). Bu histon benzeri proteinlerin post-translasyonel modifikasyonları, mitokondriyal gen ifadesinin epigenetik düzeyde kontrol edilmesinde önemli rol oynar. Özellikle TFAM üzerindeki kimyasal modifikasyonlar, mtDNA'ya bağlanma yeteneğini ve dolayısıyla mtDNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunu etkileyebilmektedir. TFAM proteininin asetilasyon, fosforilasyon ve O-bağlı glikozilasyon gibi çeşitli modifikasyonlara uğrayabildiği gösterilmiştir (Chatterjee et al., 2022). Bu değişiklikler, TFAM'ın mtDNA'ya bağlanma afinitesini ayarlayarak mitokondriyal gen ekspresyonunu ince şekilde düzenleyebilir (Kaufman & Van Houten, 2017). Örneğin, TFAM'ın belirli serin kalıntılarının fosforilasyonunun TFAM-DNA etkileşimini zayıflatarak mtDNA transkripsiyonunu engellediği rapor edilmiştir (Lu et al., 2013). Benzer biçimde, TFAM'ın mitokondriye alımını veya stabilitesini etkileyen asetilasyon/deasetilasyon döngülerinin de mitokondriyal genlerin okunma oranlarını değiştirebildiği düşünülmektedir. Histon benzeri proteinlerin modifikasyonlarıyla mtDNA ifadesinin kontrolü, mitokondrinin koşullara adaptasyonunda bir epigenetik mekanizma olarak ortaya çıkmaktadır.

Mitokondriyal mikroRNA'lar (mitomiR'ler)

Son yıllarda, küçük kodlamayan RNA moleküllerinden mikroRNA'ların bir kısmının mitokondri içerisinde lokalize olduğu keşfedilmiş ve bunlar mitokondriyal mikroRNA (mitomiR) olarak adlandırılmıştır. MitomiR'ler çoğunlukla nükleer genomdan transkribe edilip sitoplazmada olgunlaştıktan sonra mitokondriye taşınan mikroRNA'lardır; ancak bazı araştırmalar kısmen mitokondriyal genomdan köken alabilecek mikroRNA'ların da var olabileceğini öne sürmektedir. Mitokondri içerisine bu RNA'ların nasıl alındığı tam olarak aydınlatılamamış olsa da mitomiR'lerin varlığı artık iyi belgelenmiştir. Bu moleküller, mitokondri matriksinde mtDNA tarafından üretilen mesajcı RNA'ların 3' UTR bölgelerine bağlanarak translasyonlarını baskılamakta veya düzenlemektedir. Böylece mitomiR'ler, mitokondriyal gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzenleyicileri olarak görev yapar. MitomiR'lerin, mitokondrinin enerji metabolizması, oksidatif stres yönetimi ve apoptoz kontrolü gibi hayati yollar üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Canale & Borghini, 2024; Bian et al., 2010; Barrey et al., 2011; Mercer et al., 2011). Örneğin, mitokondride lokalize olduğu gösterilen miRNA-181c'nin elektron transport zinciri kompleks genlerinin ifadesini düzenleyerek kardiyomiyositlerin enerji üretim dengesini etkilediği bildirilmektedir (Das et al., 2012; Das et al., 2017). Henüz keşif aşamasında olan mitomiR biyolojisi alanı, özellikle kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklarda bu RNA'ların önemli roller oynayabileceğine dair erken kanıtlar sunmaktadır (Canale & Borghini, 2024). MitomiR profillerinin hastalık durumlarında değişim göstermesi, onların potansiyel biyobelirteç ve terapötik hedefler olabileceğine işaret etmektedir.

Epigenetik Düzenleyici Proteinlerin Mitokondrideki Rolü

Mitokondriyal epigenetik mekanizmaların çoğu, nükleer genomdaki epigenetik düzenleyici proteinlerin mitokondri içerisinde de işlev görmesi sayesinde gerçekleşir. Bu proteinler arasında DNA metiltransferazlar, histon modifiye edici enzimler ve diğer kofaktörler bulunmaktadır. Yukarıda bahsedildiği gibi, DNMT1 enziminin özel bir izoformu mitokondri matriksine taşınarak mtDNA'yı metilleyebilmektedir (Patil et al., 2019). Bu durum, mitokondride çekirdeğe benzer bir DNA metilasyonu düzeninin kurulmasına imkân tanır. Nitekim bir çalışmada, vasküler düz kas hücrelerinde büyüme uyarımları verildiğinde DNMT1'in mitokondriye transloke olarak D-loop bölgesinde hipermetilasyona yol açtığı gösterilmiştir. Bu hipermetilasyon, mtDNA'dan transkripsiyonu baskılayarak ATP üretimini düşürmüştü ve sonuçta vasküler hücre fonksiyonunu bozmuştur (Liu et al., 2020). Bu bulgu, epigenetik düzenleyici bir proteinin (DNMT1'in) mitokondride doğrudan rol alarak hücre fenotipi etkileyebileceğine

açık bir örnektir. Benzer şekilde, nükleer DNA demetilaz enzimlerinin (TET ailesi gibi) mtDNA'daki 5-mC'yi 5-hidroksimetil sitozine (5-hmC) çevirebildiğine dair kanıtlar bulunmaktadır; gerçekten de yaşlanan fare beyinde mtDNA'daki 5-hmC düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir ki bu, mitokondride aktif bir demetilasyon sürecine işaret etmektedir (Lv et al., 2022). Öte yandan, histona benzer proteinlerin asetilasyonu mitokondrideki başka bir kritik düzenleme katmanıdır. Örneğin, mitokondriye özgü bir asetiltransferaz olan GCN5L1'in TFAM proteinini belirli lizinde (K76) asetilleyerek TFAM'ın mitokondriye girişini azalttığı ve mtDNA'ya bağlanma dinamiklerini değiştirdiği saptanmıştır (Feng, Xiong, Ji, Cheng, & Yang, 2012). Bu tip modifikasyonlar, mitokondriyal gen ifadesini dolaylı yoldan etkileyerek metabolik durumla epigenetik düzen arasında köprü kurar. Sonuç olarak, çekirdek kaynaklı epigenetik enzimler ve düzenleyici proteinler, mitokondrilerde DNA'nın metilasyon durumu ve protein modifikasyonları üzerinden mitokondriyal genoma özgü bir epigenetik kontrol tabakası oluştururlar. Bu proteinlerin anormal işleyişi, mitoepigenetik mekanizmaların bozulmasıyla sonuçlanıp hastalıklara yatkınlığı artırabilir.

Hastalık Bağlantıları

Kanser

Mitokondriyal epigenetik değişikliklerin en yoğun incelendiği alanların başında kanser gelmektedir. Birçok tümör türünde mtDNA metilasyon paternlerinin ve diğer mitoepigenetik işaretlerin normal dokuya kıyasla değiştiği rapor edilmiştir. Örneğin kolorektal kanser örneklerinde, mtDNA D-loop bölgesi normal kolonda belirli düzeyde metillenmişken, kanser dokularının çoğunda D-loop metilasyonunun kaybolduğu bulunmuştur (Feng, Xiong, Ji, Cheng, & Yang, 2012). Bu demetilasyonun, ilgili kanserli hücrelerde mitokondriyal gen ekspresyonunu artırdığı; nitekim D-loop'u demetile olmuş tümör örneklerinde mitokondriyal ND2 geninin protein düzeylerinin belirgin şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Bu bulgu, D-loop bölgesindeki epigenetik değişimin solunum zinciri genlerinin aşırı ekspresyonuna ve mtDNA kopya sayısının artışına yol açarak tümör hücrelerinin metabolizmasını etkileyebileceğini düşündürmektedir (Han et al., 2017). Meme kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada ise, hastaların tümör dokularında D-loop bölgesinde anormal metilasyon örüntüleri saptanmış ve bu epigenetik değişimlerin ailevi yatkınlıkla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Stoccoro & Coppedè, 2021; Han et al., 2017). Beş farklı aileden alınan meme kanseri ve sağlıklı doku örneklerinde D-loop metilasyon profilleri incelendiğinde, her ailenin kendine özgü bir mtDNA metilasyon deseni olduğu ve bu desenlerin kanser riskini yansıtabileceği rapor edilmiştir (Han et al., 2017).

Mitokondriyal epigenetik sadece DNA metilasyonu ile sınırlı olmayıp kanserde başka yönlerden de rol oynar. Örneğin gliom gibi beyin tümörlerinde yapılan kapsamlı analizler, mtDNA üzerindeki metilasyon değişimleri yanında TFAM düzeylerinde ve mtDNA paketlenmesindeki bozulmalar ile mitokondriyal mikroRNA/lncRNA'ların anormal regülasyonunu ortaya koymuştur. Özellikle glioma hücrelerinde mtDNA metilasyonunda değişimler, TFAM aracılı mtDNA paketlenmesinde bozulma ve mitokondri içinde işlev gören miR-23b mikroRNA'sı ile RMRP adlı uzun kodlamayan RNA'nın mtDNA transkripsiyonunu etkilemesi, tümör patogeneziyle ilişkilendirilmiştir (Grady, Walsh Heiss, 2023). <https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/4EYwPVB4/> Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde kanser hücrelerinde mitokondriyal işlev bozukluğuna yol açan epigenetik değişimlerin, örneğin oksidatif fosforilasyonun yeniden programlanması veya apoptoz sinyallerinin modüle edilmesi yoluyla, tümör gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Nitekim bazı kanser hücrelerinde TFAM ekspresyonunun anormal derecede artmış olduğu ve bunun hücrelerin proliferasyon kapasitesiyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Hu, Ma, Liu, Zhu, Zeng, Li, & Guan, 2020). Aynı şekilde, belirli onkomiR'lerin (ör. miR-200 ailesi) TFAM'ı hedef alarak mitokondriyal biyogenezi ve metabolizmayı değiştirdiği, bunun da kanser hücrelerinin invazyon ve kemorezistans özelliklerini etkilediği gösterilmiştir (Rencelj, Gvozdenovic, & Cemazar, 2021; Korpál & Kang, 2008). Bu veriler, kanserde mitoepigenetik düzenin bozulmasının hastalığın ilerlemesinde hem enerji metabolizması hem de hücre ölüm mekanizmaları üzerinden rol oynadığını ortaya koymaktadır.

Nörodejeneratif Hastalıklar

Mitokondriyal disfonksiyon, Alzheimer hastalığı (AD), Parkinson hastalığı (PD), Huntington hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde uzun zamandır vurgulanan bir etkidir. Son yıllarda bu hastalıklarda gözlenen mitokondriyal bozuklukların, epigenetik mekanizmalarla da bağlantılı olabileceği ileri sürülmüştür. Özellikle mtDNA'daki metilasyon değişimleri ve ilgili enzimlerin düzensizliği, nörodejenerasyonla ilişkilendirilmektedir (Xu, Zhang, Liu, Liu, Chai, Luo, & Li, 2021). Alzheimer hastalığı örneğinde, post-mortem beyin dokularında yapılan analizler mitokondriyal epigenomda dinamik değişimler olduğunu göstermektedir. AD hastalarının entorinal korteks dokusunda mtDNA D-loop bölgesi metilasyonunun sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu, fakat aynı dokuda MT-ND1 geninin metilasyonunun azaldığı bulunmuştur. İlginç olarak, erken evre AD olgularında D-loop metilasyon düzeyleri geç evrelere kıyasla daha yüksek saptanmıştır; bu da hastalığın başlangıcında mtDNA'da hipermetilasyon meydana geldiğini, ileri evrelerde ise

metilasyonun kısmen çözüldüğünü düşündürmektedir (Bradley-Whitman & Lovell, 2013; Blanch, Mosquera, Ansoleaga, Ferrer, & Barrachina, 2016). Bu durum AD patogenezinin farklı aşamalarında mitoepigenetik düzenlemelerin değişebileceğine işaret eder. Nitekim bir AD fare modelinde hastalık ilerledikçe D-loop bölgesindeki metilasyonun dinamik bir seyir izlediği ve bunun mtDNA kopya sayısı ile mitokondriyal gen ekspresyonundaki değişimlerle paralellik gösterdiği rapor edilmiştir (Stocco & Coppedè, 2021). Kan örneklerinde de geç başlangıçlı AD hastalarının periferik kan hücrelerinde D-loop metilasyon düzeylerinin yaş eşleştirilmiş kontrollere kıyasla %25 oranında azalmış olduğu bulunmuştur (Blanch, Mosquera, Ansoleaga, Ferrer, & Barrachina, 2016). Ayrıca bir çalışmada, β -amiloid ($A\beta$) peptidi ile muamele edilen insan beyin endotelial hücrelerinde global mtDNA hipermetilasyonu geliştiği ve $A\beta$ ortamdan kaldırıldıktan sonra bile bu metilasyon kalıbının korunduğu gösterilmiştir; bu “epigenetik bellek” etkisinin, serebrovasküler yapılarda AD’nin ilerlemesine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (Liu, Zhang, Zhang, Xu, Zhao, He, & Liu, 2020). Parkinson hastalığı (PD) için yapılan sınırlı sayıdaki mitoepigenetik çalışmada, beyin dokusunda mtDNA metilasyonunun azaldığına dair bulgular elde edilmiştir. PD’li bireylerin substantia nigra bölgesinden alınan nöronlarda mtDNA D-loop bölgesi metilasyon düzeylerinin, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol bireylere göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (Blanch, Mosquera, Ansoleaga, Ferrer, & Barrachina, 2016). Bu hipometilasyon, mitokondriyal gen ekspresyonunu artırarak veya diğer mekanizmalarla dopaminerjik nöronların işlevini bozuyor olabilir. Diğer taraftan, periferik kan hücrelerinde PD hastaları ile kontroller arasında incelenen birkaç mtDNA bölgesinin metilasyonunda anlamlı fark bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Sharma, Schaefer, Sae-Lee, Byun, & Wüllner, 2021); bu nedenle PD’de mitoepigenetik değişimlerin dokuya özgü olabileceği ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

ALS üzerinde yapılan çalışmalarda ise hem nöronal dokuda hem periferik dokularda belirgin mitoepigenetik anomaliler gözlenmiştir. ALS fare modellerinde, mutasyona uğramış SOD1 genini taşıyan pre-semptomatik hayvanların iskelet kası ve omurilik dokularında DNMT3A enzim düzeylerinin anormal şekilde yükseldiği, bununla ilişkili olarak mtDNA’da 12S/16S ribozomal RNA genlerinde hipermetilasyon ve D-loop bölgesinde ise hipometilasyon meydana geldiği rapor edilmiştir (Wong et al., 2013). İnsan ALS hastalarının kan hücrelerinde de benzer biçimde D-loop metilasyonunun sporadik ALS olgularında azaldığı, ancak belirli gen mutasyonlarına sahip (FUS, TARDBP veya C9orf72 mutasyonlu) ALS alt gruplarında bu değişimin görülmediği bildirilmiştir (Stocco et al., 2018; Stocco et al., 2020). Bu bulgu,

farklı ALS alt tiplerinde mitoepigenetik değişimlerin de farklılık gösterebileceğini akla getirmektedir. Genel olarak biriken kanıtlar, AD, PD ve ALS gibi dejeneratif hastalıklarda mitokondriyal epigenetik değişimlerin hastalığın oluşum ve ilerlemesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu alandaki veriler henüz başlangıç aşamasında olsa da, mitoepigenetik imzaların bu hastalıklarda yeni tanı biyobelirteçleri ve progresyon göstergeleri sunabileceği, hatta hastalığın seyrini yavaşlatmaya yönelik epigenetik terapötik stratejilere kapı aralayabileceği öne sürülmektedir (Stoccoro & Coppedè, 2021).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Mitokondriyal epigenetik değişiklikler, kardiyovasküler hastalıkların (KVH) patofizyolojisinde de önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Kalp ve damar sisteminde mitokondri fonksiyonunun kritik olduğu bilindiğinden, bu organellerdeki epigenetik düzensizliklerin hipertansiyon, ateroskleroz, kalp yetmezliği gibi durumlara katkısı olabileceği düşünülmektedir. Nitekim koroner arter hastalığı bulunan bireylerde yapılan bir araştırmada, hastaların periferik kan lökositlerinde mtDNA D-loop bölgesi metilasyon seviyeleri ile klinik tabloları arasında anlamlı farklar saptanmıştır. Stabil koroner arter hastalığı (kronik iskemik sendrom) olan 50 hasta ile akut koroner sendrom (myokard infarktüsü) geçiren 50 hastayı karşılaştıran bu çalışmada, stabil tablolulu hastalarda mtDNA kopya sayısının daha yüksek ve D-loop metilasyon düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür (Park, Lee, & Kim, 2021). Bu durum, düşük D-loop metilasyonunun daha etkin mitokondriyal transkripsiyona izin vererek kalp dokusunu koruyucu bir etki sağlayabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Benzer şekilde, vasküler restenoz (damar yenilenmesi sonrası daralma) modellerinde proliferatif uyarılar altında vasküler düz kas hücrelerinde DNMT1 enziminin mitokondriye geçtiği ve D-loop bölgesini hipermetile ettiği gösterilmiştir. Bu hipermetilasyon, ilgili hücrelerde mitokondriyal gen transkripsiyonunu baskılayarak oksidatif fosforilasyon kapasitesini düşürmüş ve hücrelerin kasılma işlevini zayıflatmıştır (Liu et al., 2020). Söz konusu mekanizma, örneğin anjiyoplasti sonrasında gelişen restenozda görüldüğü gibi, mitokondriyal epigenetik değişikliklerin damar duvarında proliferasyon ve yeniden yapılanmaya katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Mitokondriyal epigenetik değişimler, kardiyovasküler risk faktörlerinin etkileriyle de ilişkilidir. Obezite ve metabolik sendrom gibi durumların KVH riskini artırdığı bilinmektedir ve bu durumlarda mitokondriyal epigenomda bazı karakteristik değişiklikler saptanmıştır. Örneğin, obez kişilerde insülin direnci gelişimini inceleyen bir çalışmada, obez bireylerin lökositlerinde mtDNA D-loop metilasyonunun arttığı ve bunun mtDNA kopya sayısının azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zheng et al., 2015). Bu epigenetik değişim, mitokondriyal biyogenezin

baskılanması yoluyla insülin sinyalini bozar görünmektedir. Tip 2 diyabet patogeneğinde de benzer bir mekanizma söz konusudur: Yüksek glukoz maruziyeti altında kültürlenmiş retinal endotel hücrelerinde D-loop bölgesi hipermetilasyonu gelişmiş ve buna bağlı olarak mitokondriyal transkripsiyon azalmıştır; aynı çalışmada diyabetik retinopatili hastaların retina dokusunda da D-loop metilasyonunun arttığı ve mtDNA'dan gen ekspresyonunun düştüğü bulunmuştur (Mishra & Kowluru, 2015). Dolayısıyla hiperglisemi, mitokondriyal epigenetik yolları etkileyerek diyabetin hedef organ hasarına katkıda bulunmaktadır. İlginç bir diğer bulgu, fazla kilolu bireylerde mitokondriyal DNA metilasyon paternlerinin ileride kardiyovasküler hastalık gelişimini öngörebileceğidir. 200 obez/şişman yetişkinin dahil edildiği prospektif bir çalışmada, bazılarında yıllar içinde KVH gelişirken bazılarında gelişmemiştir. Hastalığa yakalananların trombosit mtDNA'sında, solunum zinciri kompleks genleri olan *MT-COI* ve *MT-CO3* ile tRNA^{Leu} (*MT-TL1*) geninin metilasyon seviyelerinin hastalık gelişmeyenlere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (Corsi et al., 2020). Bu epigenetik farklılıklar, obez bireylerde mitokondriyal epigenomun kalp-damar riskiyle ilişkili bir “biyobelirteç imzası” taşıyabileceğini göstermektedir.

Tüm bu bulgular, kardiyovasküler hastalıklarda mitokondriyal epigenetik değişimlerin patolojik sürece katkı yapabildiğini ortaya koymaktadır. Mitokondriyal DNA metilasyonundaki anormallikler, mitokondriyal fonksiyonu etkileyerek ateroskleroz ilerlemesini veya kalp kası hücrelerinin strese cevabını değiştirebilir. Benzer şekilde, mitomiR'lerdeki değişimler de kardiyovasküler sistemi etkileyebilir; örneğin bazı mitokondriyal mikroRNA'ların (miR-146a, miR-34a gibi) endotel hücrelerinde yaşlanma ile birlikte arttığı, bunun da reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini ve apoptoz duyarlılığını artırarak damar yaşlanmasını hızlandırdığı gösterilmiştir (Canale & Borghini, 2024). Gelecekte, kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde ve önlenmesinde bu tür mitoepigenetik belirteçlerin kullanımı mümkün olabilecektir.

Metabolik Bozukluklar

Mitokondri, hücrel enerji dengesi ve metabolik düzenlemede merkezi bir rol oynadığından, metabolik bozukluklarda da mitoepigenetik değişimlerin payı olabileceği öne sürülmektedir. Obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gibi durumlarda mitokondriyal işlev bozukluğu yaygın bir bulgudur ve son çalışmalar bu bozukluğun epigenetik boyutunu aydınlatmaya başlamıştır. Obezitenin mitokondri üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmalar, mitokondriyal biyogenez ve oksidatif fosforilasyon süreçlerinin epigenetik mekanizmalarla bastırılabilirliğini göstermektedir (Ren, Pulakat, Whaley-Connell, & Sowers, 2010). Örneğin, obez bireylerde

lökosit mtDNA'sında D-loop bölgesi metilasyonunun sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu, bu bireylerde mtDNA kopya sayısının ise azaldığı saptanmıştır (Corsi et al., 2020). D-loop hipermetilasyonunun mitokondriyal DNA replikasyonunu engelleyerek hücrel enerji üretimini düşürdüğü ve insülin direnci gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Prediyabetik evredeki bireylerde D-loop metilasyon düzeylerinin artmış bulunması ve bunun ileride diyabet gelişiminin bir habercisi olabileceği de bildirilmiştir (Zheng et al., 2016).

Diyabetin bir komplikasyonu olan diyabetik retinopati modelinde, yüksek glukozun retinal hücrelerde D-loop metilasyonunu artırdığı ve mtDNA'dan transkript üretimini azalttığı gösterilmiştir (Mishra & Kowluru, 2015). Bu durum diyabette hiperglisemiye maruz kalan dokularda mitoepigenetik değişimlerin hasar mekanizmalarını tetikleyebileceğine işaret etmektedir. Ayrıca hayvan modellerinde yüksek yağlı veya fruktozlu diyet gibi beslenme faktörlerinin de mtDNA metilasyonunu modüle edebildiği gösterilmiştir (Liao, Yan, Mai, & Ai, 2015 ; Liao, Yan, Mai, & Ai, 2016; Yamazaki et al., 2016). Örneğin, fruktoz açısından zengin bir diyet uygulanan sıçanlarda karaciğer mtDNA'sında belirli genlerin metilasyonunda artış saptanmış ve bu epigenetik değişimin insülin sinyalini bozarak glukoz intoleransına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (Yamazaki et al., 2016).

Metabolik bozukluklarda mitokondriyal protein modifikasyonlarının da rolü vardır. İnsülin direnci ve diyabette gözlenen hiperinsülinemi durumunda, artan insülin sinyali mitokondriyal proteinlerin aşırı asetilasyonuna yol açabilir. Bu hiperasetilasyon, mitokondriyal enzimlerin aktivitesini düşürerek enerji metabolizmasını verimsiz hale getirebilir.

Sonuç olarak, obezite ve diyabet gibi metabolik bozukluklarda mitokondriyal epigenetik düzenin bozulması (hem DNA metilasyonu hem de protein modifikasyonları düzeyinde) hücrel enerji homeostazını sekteye uğratar. Bu da insülin sinyali, lipid oksidasyonu ve ROS üretimi gibi süreçleri olumsuz etkileyerek hastalık patogeneze katkıda bulunur. Metabolik hastalıklarda mitoepigenetik değişimlerin geri döndürülebilir olması, ileride yaşam tarzı müdahaleleri veya epigenetik ilaçlarla bu süreçlerin hedeflenebileceğine dair umut vermektedir. Örneğin, fiziksel aktivitenin artırılması ile karaciğer yağlanması olan hastaların karaciğer dokusunda mtDNA metilasyon seviyelerinin azaldığı ve bunun metabolik iyileşme ile paralel gittiği saptanmıştır (Pirola et al., 2013). Bu tür bulgular, metabolik bozuklukların yönetiminde mitoepigenetik yaklaşımın önemini vurgulamaktadır.

Obstetrik Problemler

Gebelik sürecindeki fizyolojik ve patolojik değişimler, hem anne hem fetüs kaynaklı mitokondriyal fonksiyon ve epigenetik durumu etkileyebilmektedir. Özellikle plasenta, anne ve fetüs arasındaki metabolik ve sinyal iletişimini sağlayan kritik bir organ olarak, hem mitokondriyal aktivitedeki değişimlere hem de epigenetik yeniden programlamalara uğrar. Preeklampsi (PE), gestasyonel diyabet (GDM), intrauterin büyüme geriliği (FGR) ve erken doğum gibi sık karşılaşılan obstetrik komplikasyonlarda plasentanın yapısal/işlevsel anormallikleri yanında, epigenetik profilinde de bozulmalar saptanmıştır. Özellikle plasental DNA metilasyonunda global değişiklikler olduğu ve bunun birçok kilit genin ifadesini etkilediği bildirilmektedir. Preeklampsi gebelerin plasentalarında yapılan çalışmalarda, global DNA metilasyon seviyesinin normotenzi plasentalarına kıyasla farklılaştığı ve bu farklılığın TGF- β sinyal yolları, oksidatif fosforilasyon ve inflamasyonla ilişkili genlerde belirgin olduğu gösterilmiştir. Bu epigenetik değişimler, plasentada yetersiz spiral arter dönüşümü ve kronik hipoksi gibi PE patojenezinin bilinen bileşenleriyle birlikte görülmekte, dolayısıyla mtDNA metilasyon değişikliklerinin plasental disfonksiyonun bir parçası olabileceği düşünülmektedir. Gestasyonel diyabette de plasentanın mitokondriyal işlevlerinde ve epigenetik düzenlenmesinde değişimler rapor edilmiştir. GDM'li annelerin plasentalarında mitokondri sayısının arttığı ancak mitokondri başına düşen solunum kapasitesinin azaldığı, bunun da muhtemelen mitokondriyal DNA'daki ve mitokondriyal proteinlerdeki epigenetik/modifikasyonel değişimlerden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Örneğin, GDM plasentalarında insülin sinyal yollarını düzenleyen genlerin DNA metilasyonunda değişimler saptanmıştır. Anne adayının maruz kaldığı çevresel etkenlerin (beslenme, obezite, sigara, hava kirliliği vb.) plasenta epigenomunda kalıcı izler bırakabildiği ve bunun fetüsün ileriki yaşamında metabolik veya kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık yaratabileceği güçlü bir hipotezdir. Nitekim, preeklampsi öyküsüyle dünyaya gelen çocukların 2-5 yaşlarında yapılan incelemesinde, periferik kanda yüzün üzerinde farklı bölgenin DNA metilasyonunda değişim saptanmış ve bunların bir kısmının metabolik ve nörolojik gelişimle ilişkili genlere yakın olduğu bulunmuştur. Bu durum, anne karnında yaşanan mitokondriyal stres ve epigenetik değişimlerin, doğum sonrası çocukta uzun vadeli etkileri olabileceğini gösterir. Mitokondriyal epigenetik açıdan bakıldığında, plasenta mitokondrilerinin gebelik komplikasyonlarında hem nicel (mtDNA kopya sayısı ve organel sayısı) hem de nitel (mtDNA metilasyonu, TFAM düzeyi, mitokondriyal mikroRNA içerikleri) olarak değiştiği görülmektedir. Örneğin, preeklampsi plasentalardan salınan ekstraselüler veziküllerin, annede endotelial

disfonksiyona yol açacak mitokondriyal DNA fragmanları ve epigenetik enzimler taşıdığı gösterilmiştir (Lien & Simmons, 2025; Tekola-Ayele et al., 2020; Diez-Ahijado et al., 2024; Kumar et al., 2024; Strakovsky & Schantz, 2018). Bu gibi bulgular, obstetrik problemlerde mitokondriyal epigenetiğin hem tanısal biyobelirteç hem de tedavi hedefi olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. İleride, riskli gebeliklerin erken tanısında anne kanında plasentadan köken alan mitokondriyal epigenetik imzaların (örneğin metilasyon profili farklı serbest mtDNA veya mitomiR'ler) kullanılabilmesi potansiyel bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır.

Geleceğe Yönelik Terapötik Yaklaşımlar

Mitokondriyal epigenetik mekanizmaların anlaşılmasındaki ilerlemeler, bu yolların hem biyobelirteç olarak kullanılabilmesi hem de tedavi hedefi olabileceği fikrini doğurmuştur. Epigenetik değişimlerin geri dönüşebilir olması, onları ilaçlarla veya yaşam tarzı müdahaleleriyle modüle edilebilir kılar; dolayısıyla mitoepigenetik, hastalıkların tanı ve tedavisinde yeni fırsatlar sunmaktadır (Berdasco & Esteller, 2019).

Tanısal ve Prognostik Potansiyel: Birçok çalışma, mitokondriyal epigenetik imzaların hastalıkların tanı ve gidişatını öngörmeye kullanılabilmesini öne sürmektedir. Örneğin, mtDNA metilasyon düzeylerindeki değişimler çeşitli hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır. Kanserlerde gözlenen D-loop metilasyonundaki anormallikler, tümör varlığını veya progresyonunu yansıtabilecek bir imza sunar. Özellikle kolorektal ve meme kanseri hastalarının tümör dokularında saptanan D-loop hipometilasyonu veya anormal metilasyon desenleri, bu işaretlerin tarama veya risk değerlendirme amaçlı kullanılabilirliğine işaret etmektedir. Benzer şekilde, nörodejeneratif hastalıklarda periferik kanda veya beyin omurilik sıvısında ölçülebilen mtDNA metilasyon düzeylerinin, hastalığın erken tanısında kullanılabilmesi düşünülmektedir (Stocco & Coppè, 2021). Örneğin bir çalışmada geç evre Alzheimer hastalarının kanında D-loop metilasyonunun sağlıklılara göre düşük olması, bu epigenetik değişimin hastalık için olası bir kan biyobelirteci olabileceğini akla getirmektedir (Stocco et al., 2017). Kardiyovasküler alanda da, mitokondriyal metilasyon profilleri prognostik öngörü sunabilir; obez bireylerde belirli mtDNA genlerinin metilasyonunun yüksek olmasının ileride kardiyovasküler olay gelişimiyle korelasyon göstermesi, bu profillerin erken uyarı sistemi olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir (Corsi et al., 2020).

Mitokondriyal mikroRNA'lar da (mitomiR'ler) tanısal araçlar olarak büyük ilgi çekmektedir. MiRNA'ların kanda stabil bir şekilde bulunabilmesi ve hastalık durumunda düzeylerinin

değişmesi, onları çekici birer non-invaziv biyobelirteç adayı yapar. Nitekim mitomiR'lerin çeşitli kronik hastalıklarda profil değiştirdiği gösterilmiştir . Örneğin, kardiyak hasar sonrası dolaşımda mitokondri kaynaklı bazı miRNA'ların (miR-1, miR-762, miR-210 gibi) düzeylerinin karakteristik bir biçimde değiştiği ve bunların miyokard enfarktüsü büyüklüğüyle korele olduğu rapor edilmiştir (Canale & Borghini, 2024; Méndez-García et al., 2025; Zhou et al., 2018). Gelecekte, özel mitomiR panellerinin kullanımıyla kalp krizi veya nörodejeneratif hastalıkların erken tanısı mümkün olabilecektir.

Tedavi ve Müdahale Potansiyeli: Mitoepigenetik mekanizmaların tersine çevrilebilir oluşu, onları tedavi açısından cazip hedefler kılar. Epigenetik düzenleyici enzimleri hedefleyen bazı ilaç ve moleküllerin mitokondriyal epigenom üzerinde de etkili olabileceği düşünülmektedir. Örneğin, DNA metiltransferaz inhibitörlerinin (5-azasitidin ve türevleri gibi) kanserde kullanımı, çekirdek DNA'daki metilasyonu azaltarak gen ekspresyonunu düzenler; benzer şekilde bu ajanlar mitokondriyal DNA'daki anormal metilasyonları da azaltabilir. Hücre kültürü çalışmalarında, 5-aza-2'-deoksitidin'in yaşlanmış hücrelerde mtDNA üzerindeki belirli genlerin (ör. *COX2* geni) metilasyonunu düşürdüğü, bunun da ilgili gen ekspresyonunu artırarak hücre yaşlanmasını geciktirdiği gösterilmiştir (Tong et al., 2017). Bu, farmakolojik epigenetik müdahalelerin mitokondriyal fonksiyonu iyileştirici etkisi olabileceğine dair ilk kanıtlardan biridir.

Bunun yanı sıra, beslenme ve yaşam tarzı düzenlemeleri ile de mitokondriyal epigenom hedeflenebilir. Folat, B12 vitamini gibi metil donörlerini içeren besinlerin alımı, vücuttaki metilasyon potansiyelini etkiler ve dolaylı olarak mtDNA metilasyonunu da etkileyebilir. Örneğin, fare modellerinde folat eksikliğinin mtDNA metilasyonunu azalttığı ve mitokondriyal gen ekspresyonunda dengesizliklere yol açtığı bulunmuştur. Tersine, S-adenosilmetiyonin (SAM) veya betain takviyesinin mitokondriyal metilasyon seviyelerini düzelttiği rapor edilmiştir (Stoccoro & Coppède, 2021). Antioksidan takviyelerin de mitoepigenetik üzerindeki dolaylı etkileri incelenmektedir; çünkü mitokondri kaynaklı reaktif oksijen türleri (ROS), hem mtDNA'ya zarar vererek mutasyonlara yol açmakta hem de mevcut 5-mC'yi 5-hmC'ye okside ederek DNMT1 aktivitesini engellemektedir (Chatterjee, Das, & Chakrabarti, 2022). Bu nedenle, ROS düzeylerini azaltan mitokondriye yönelik antioksidanların (ör. mitokinyonlar gibi) epigenetik stabiliteyi koruyarak hücre sağlığını iyileştirmesi beklenir.

Hedefe yönelik yeni tedavi stratejileri arasında, mitokondriyal epigenetik mekanizmaları doğrudan modüle etmeye yönelik yaklaşımlar da bulunmaktadır. Örneğin, TFAM proteinini hedef alan terapötik girişimler bunlardan biridir. TFAM, mitokondriyal genlerin ifade

edilmesinde kilit rol oynadığından, TFAM'ın aktivitesini veya modifikasyon durumunu düzenleyen ajanlar geliştirilmesi önerilmektedir. Araştırmalar, TFAM'ın aşırı aktivitesinin bazı kanser hücrelerinde proliferasyonu desteklediğini, buna karşın TFAM'ın baskılanmasının bu hücrelerde büyümeyi durdurabildiğini göstermiştir. Bu bağlamda, TFAM'ı hedef alan küçük moleküller veya TFAM ekspresyonunu düşüren genetik yaklaşımlar (örn. siRNA'lar) üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Örneğin, bazı deneysel çalışmalarda TFAM'ı azaltmanın kanser hücrelerinde aerobik glikolizi engelleyerek kemoterapiye duyarlılığı artırdığı gözlemlenmiştir (Chatterjee, Das, & Chakrabarti, 2022). İltihabi hastalık modellerinde ise TFAM aktivitesinin düzenlenmesiyle aşırı inflamasyonun kontrol altına alınabileceği öne sürülmektedir. Mitokondri kaynaklı enflammasom aktivasyonunda mtDNA'nın sitozole salınması ve TFAM ekspresyonunun rolü dikkate alındığında, TFAM'ı farmakolojik olarak modüle etmenin örneğin osteoartrit veya inflamatuvar nörodejeneratif hastalıklarda yararlı olabileceği belirtilmiştir (Chatterjee, Das, & Chakrabarti, 2022). Bu doğrultuda, “mitoepigenetik” hedeflere yönelik tedaviler geleceğin önemli bir araştırma alanı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Özetle, mitokondriyal epigenetik yolların tanı, prognoz ve tedavi alanlarında çok yönlü bir potansiyeli bulunmaktadır. Epigenetik biyobelirteçler, hastalıkların daha erken ve hassas tespitine imkan sağlayabilir. Mitoepigenetik profilleri hedefleyen ilaçlar veya müdahaleler ise hastalıkların seyrini değiştirebilecek yeni tedavi stratejileri sunabilir. Önümüzdeki yıllarda, mitoepigenetik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, bu alanda kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları ve kombinasyon tedavileri geliştirilmesi beklenmektedir (2,10).

Sonuç

Mitokondriyal epigenetik, son beş yıl içerisinde hızla gelişen ve hastalık biyolojisine yeni bir bakış açısı getiren bir araştırma alanıdır. Bu derlemede ele alındığı üzere, mtDNA metilasyonu, mitokondriyal nükleoid proteinlerinin modifikasyonları ve mitokondriyal mikroRNA'lar gibi mekanizmalar, kanserden nörodejeneratif hastalıklara, kardiyovasküler bozukluklardan metabolik sendromlara kadar pek çok durumda önemli roller oynar hale gelmiştir. Mitokondriyal epigenetik değişimler, hücre metabolizmasını ve hayati sinyal yollarını etkileyerek hastalık patogenezine katkıda bulunabilmektedir. Öte yandan, bu değişimlerin geri dönüşebilir ve dış müdahalelere açık olması, onları hem hastalıkların erken teşhisinde birer biyobelirteç hem de tedavide yeni birer hedef haline getirmektedir.

Ancak, mitokondriyal epigenetik alanı nispeten yeni olduğundan, mekanizmaların nedensel bağlamları ve hastalık sürecine etkileri tam olarak aydınlatılmayı beklemektedir. Güncel

literatürde bazı bulgular çelişkili olabilmekte (örneğin mtDNA metilasyonunun düzeyi ve önemi konusunda farklı sonuçlar alınabilmektedir) (Stoccoro & Coppedè, 2021). Bu nedenle, ileriye dönük çalışmalarda daha standartlaştırılmış yöntemlerle mitoepigenetik işaretlerin haritalanması ve işlevsel deneylerle bu işaretlerin fenotipik sonuçlarının incelenmesi büyük önem taşımaktadır.

Mitokondriyal epigenetik mekanizmaların çözülmesi, sadece hastalıkların anlaşılmasına değil, aynı zamanda yaşlanma süreci ve çevresel etmenlerin biyolojik etkilerinin kavranmasına da katkı sağlayacaktır. Önümüzdeki yıllarda, özellikle hassas ölçüm tekniklerinin (ör. yüksek çözünürlüklü DNA metilasyon haritalama, tek hücreli epigenomik analizler) ve mitokondriye özgü gen tedavisi yaklaşımlarının gelişmesiyle birlikte, mitoepigenetik bilgisini klinik pratiğe taşıyabilmek mümkün olacaktır. Sonuç olarak, mitokondriyal epigenetik hem temel bilim hem de tıp alanında ufuk açıcı bir kavram olup; insan hastalıklarının tanı, izlem ve tedavisinde yeni hedefler sunma potansiyeline sahiptir. Bu alandaki derinlemesine araştırmalar, gelecekte hastalıkların daha etkili önlenmesi ve kişiye özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesi yolunda kritik bir rol oynayacaktır.

Referanslar

- Barrey, E., Saint-Auret, G., Bonnamy, B., Damas, D., Boyer, O., & Gidrol, X. (2011). Pre-microRNA and mature microRNA in human mitochondria. *PLoS ONE*, 6(5), e20220. doi:10.1371/journal.pone.0020220
- Bellizzi, D., D'Aquila, P., Scafone, T., Giordano, M., Riso, V., Riccio, A., & Passarino, G. (2013). The control region of mitochondrial DNA shows an unusual CpG and non-CpG methylation pattern. *DNA Research*, 20(6), 537–547. doi:10.1093/dnares/dst029
- Berdasco, M., & Esteller, M. (2019). Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation. *Nature reviews. Genetics*, 20(2), 109–127. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0074-2>
- Bian, Z., Li, L. M., Tang, R., Hou, D. X., Chen, X., Zhang, C. Y., & Zen, K. (2010). Identification of mouse liver mitochondria-associated miRNAs and their potential biological functions. *Cell Research*, 20(9), 1076–1078. doi:10.1038/cr.2010.119
- Blanch, M., Mosquera, J. L., Ansoleaga, B., Ferrer, I., & Barrachina, M. (2016). Altered mitochondrial DNA methylation pattern in Alzheimer disease-related pathology and in Parkinson disease. *The American Journal of Pathology*, 186(2), 385–397. doi:10.1016/j.ajpath.2015.10.004
- Bradley-Whitman, M. A., & Lovell, M. A. (2013). Epigenetic changes in the progression of Alzheimer's disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, 134(10), 486–495. doi:10.1016/j.mad.2013.08.005
- Canale, P., & Borghini, A. (2024). Mitochondrial microRNAs: New emerging players in vascular senescence and atherosclerotic cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(12), 6620. doi:10.3390/ijms25126620
- Chatterjee, D., Das, P., & Chakrabarti, O. (2022). Mitochondrial epigenetics regulating inflammation in cancer and aging. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 929708. doi:10.3389/fcell.2022.929708
- Corsi, S., Iodice, S., Vigna, L., Cayir, A., Mathers, J. C., Bollati, V., & Byun, H. M. (2020). Platelet mitochondrial DNA methylation predicts future cardiovascular outcome in adults with overweight and obesity. *Clinical Epigenetics*, 12(1), 29. doi:10.1186/s13148-020-00825-5
- Corsi, S., Iodice, S., Vigna, L., Cayir, A., Mathers, J. C., Bollati, V., ... Byun, H. M. (2020). Platelet mitochondrial DNA methylation predicts future cardiovascular outcome in adults with overweight and obesity. *Clinical Epigenetics*, 12(1), 29. doi:10.1186/s13148-020-00825-5
- Das, S., Ferlito, M., Kent, O. A., Fox-Talbot, K., Wang, R., Liu, D., Raghavachari, N., Yang, Y., Wheelan, S. J., Murphy, E., & Steenbergen, C. (2012). Nuclear miRNA regulates the mitochondrial genome in the heart. *Circulation Research*, 110(12), 1596–1603. doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.267732

- Das, S., Kohr, M., Dunkerly-Eyring, B., Lee, D. I., Bedja, D., Kent, O. A., ... Steenbergen, C. (2017). Divergent effects of miR-181 family members on myocardial function through protective cytosolic and detrimental mitochondrial microRNA targets. *Journal of the American Heart Association*, 6(3), e004694. doi:10.1161/JAHA.116.004694
- Diez-Ahijado, L., Cilleros-Portet, A., Fernández-Jimenez, N., Fernández, M. F., Guxens, M., Julvez, J., ... Cosin-Tomas, M. (2024). Evaluating the association between placenta DNA methylation and cognitive functions in the offspring. *Translational Psychiatry*, 14(1), 383. doi:10.1038/s41398-024-03094-5
- Dzitoyeva, S., Chen, H., & Manev, H. (2012). Effect of aging on 5-hydroxymethylcytosine in brain mitochondria. *Neurobiology of aging*, 33(12), 2881–2891. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.02.006>
- Feng, S., Xiong, L., Ji, Z., Cheng, W., & Yang, H. (2012). Correlation between increased ND2 expression and demethylated displacement loop of mtDNA in colorectal cancer. *Molecular Medicine Reports*, 6(1), 125–130. doi:10.3892/mmr.2012.870
- Grady, C. I., Walsh, L. M., & Heiss, J. D. (2023). Mitoeigenetics and gliomas: Epigenetic alterations to mitochondrial DNA and nuclear DNA alter mtDNA expression and contribute to glioma pathogenicity. *Frontiers in Neurology*, 14, 1154753. doi:10.3389/fneur.2023.1154753
- Han, X., Zhao, Z., Zhang, M., Li, G., Yang, C., Du, F., ... Sun, Y. (2017). Maternal trans-general analysis of the human mitochondrial DNA pattern. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 493(1), 643–649. doi:10.1016/j.bbrc.2017.08.138
- Hu, W., Ma, S. L., Liu, L. L., Zhu, Y. H., Zeng, T. T., Li, Y., & Guan, X. Y. (2020). Impact of mitochondrial transcription factor A expression on the outcomes of ovarian, endometrial and cervical cancers. *American Journal of Translational Research*, 12(9), 5343–5361.
- Kaufman, B. A., & Van Houten, B. (2017). POLB: A new role of DNA polymerase beta in mitochondrial base excision repair. *DNA Repair*, 60, A1–A5. doi:10.1016/j.dnarep.2017.11.002
- Korpál, M., & Kang, Y. (2008). The emerging role of miR-200 family of microRNAs in epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis. *RNA Biology*, 5(3), 115–119. doi:10.4161/rna.5.3.6558
- Kumar, S. H., Acharyya, S., Chouksey, A., Soni, N., Nazeer, N., & Mishra, P. K. (2024). Air pollution-linked epigenetic modifications in placental DNA: Prognostic potential for identifying future foetal anomalies. *Reproductive Toxicology*, 129, 108675. doi:10.1016/j.reprotox.2024.108675
- Liao, K., Yan, J., Mai, K., & Ai, Q. (2016). Dietary lipid concentration affects liver mitochondrial DNA copy number, gene expression and DNA methylation in large yellow croaker (*Larimichthys crocea*). *Comparative biochemistry and physiology. Part B, Biochemistry & molecular biology*, 193, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2015.11.012>

- Liao, K., Yan, J., Mai, K., & Ai, Q. (2015). Dietary olive and perilla oils affect liver mitochondrial DNA methylation in large yellow croakers. *The Journal of Nutrition*, 145(11), 2479–2485. doi:10.3945/jn.115.216481
- Lien, Y. C., & Simmons, R. A. (2025). Deciphering the molecular dialogue: Mitochondria, epigenetics, and extracellular vesicles in placental function and pregnancy complications. *Comprehensive Physiology*, 15(4), e70040. doi:10.1002/cph4.70040
- Liu, H., Zhang, H., Zhang, Y., Xu, S., Zhao, H., He, H., & Liu, X. (2020). Modeling mtDNA hypermethylation vicious circle mediating A β -induced endothelial damage memory in HCMEC/D3 cell. *Aging*, 12(18), 18343–18362. <https://doi.org/10.18632/aging.103699>
- Liu, Y. F., Zhu, J. J., Yu Tian, X., Liu, H., Zhang, T., Zhang, Y. P., ... Zhou, J. (2020). Hypermethylation of mitochondrial DNA in vascular smooth muscle cells impairs cell contractility. *Cell Death & Disease*, 11(1), 35. doi:10.1038/s41419-020-2240-7
- Liu, Y. F., Zhu, J. J., Yu Tian, X., Liu, H., Zhang, T., Zhang, Y. P., ... Zhou, J. (2020). Hypermethylation of mitochondrial DNA in vascular smooth muscle cells impairs cell contractility. *Cell Death & Disease*, 11(1), 35. doi:10.1038/s41419-020-2240-7
- Lu, B., Lee, J., Nie, X., Li, M., Morozov, Y. I., Venkatesh, S., Bogenhagen, D. F., Temiakov, D., & Suzuki, C. K. (2013). Phosphorylation of human TFAM in mitochondria impairs DNA binding and promotes degradation by the AAA+ Lon protease. *Molecular Cell*, 49(1), 121–132. doi:10.1016/j.molcel.2012.10.023
- Lv, T., Zhang, Y., Ji, X., Sun, S., Xu, L., Ma, W., ... Wan, Q. (2022). GCN5L1-mediated TFAM acetylation at K76 participates in mitochondrial biogenesis in acute kidney injury. *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 571. doi:10.1186/s12967-022-03782-0
- Méndez-García, A., García-Mendoza, M. A., Zárate-Peralta, C. P., Flores-Perez, F. V., Carmona-Ramirez, L. F., Pathak, S., ... Paul, S. (2025). Mitochondrial microRNAs (mitomiRs) as emerging biomarkers and therapeutic targets for chronic human diseases. *Frontiers in Genetics*, 16, 1555563. doi:10.3389/fgene.2025.1555563
- Mercer TR, Neph S, Dinger ME, et al. The human mitochondrial transcriptome. *Cell*. 2011;146(4):645-658. doi:10.1016/j.cell.2011.06.051
- Mishra, M., & Kowluru, R. A. (2015). Epigenetic modification of mitochondrial DNA in the development of diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(9), 5133–5142. doi:10.1167/iovs.15-16937
- Park, S. H., Lee, S. Y., & Kim, S. A. (2021). Mitochondrial DNA methylation is higher in acute coronary syndrome than in stable coronary artery disease. *In Vivo*, 35(1), 181–189. doi:10.21873/invivo.12247
- Patil, V., Cuenin, C., Chung, F., Aguilera, J. R. R., Fernandez-Jimenez, N., Romero-Garmendia, I., Bilbao, J. R., Cahais, V., Rothwell, J., & Hecceg, Z. (2019). Human mitochondrial DNA is extensively methylated in a non-CpG context. *Nucleic acids research*, 47(19), 10072–10085. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz762>

- Pirola, C. J., Gianotti, T. F., Burgueño, A. L., Rey-Funes, M., Loidl, C. F., Mallardi, P., ... Sookoian, S. (2013). Epigenetic modification of liver mitochondrial DNA is associated with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut*, 62(9), 1356–1363. doi:10.1136/gutjnl-2012-302962
- Ren, J., Pulakat, L., Whaley-Connell, A., & Sowers, J. R. (2010). Mitochondrial biogenesis in the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 88(10), 993–1001. doi:10.1007/s00109-010-0663-9
- Rencelj, A., Gvozdenovic, N., & Cemazar, M. (2021). MitomiRs: Their roles in mitochondria and importance in cancer cell metabolism. *Radiology and Oncology*, 55(4), 379–392. doi:10.2478/raon-2021-0042
- Sharma, A., Schaefer, S. T., Sae-Lee, C., Byun, H. M., & Wüllner, U. (2021). Elevated serum mitochondrial DNA in females and lack of altered platelet mitochondrial methylation in patients with Parkinson's disease. *The International Journal of Neuroscience*, 131(3), 279–282. doi:10.1080/00207454.2020.1738433
- Shock, L. S., Thakkar, P. V., Peterson, E. J., Moran, R. G., & Taylor, S. M. (2011). DNA methyltransferase 1, cytosine methylation, and cytosine hydroxymethylation in mammalian mitochondria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(9), 3630–3635. <https://doi.org/10.1073/pnas.1012311108>
- Stocco, A., & Coppedè, F. (2021). Mitochondrial DNA methylation and human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4594. doi:10.3390/ijms22094594
- Stocco, A., Siciliano, G., Migliore, L., & Coppedè, F. (2017). Decreased methylation of the mitochondrial D-loop region in late-onset Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(2), 559–564. doi:10.3233/JAD-170139
- Stocco, A., Smith, A. R., Mosca, L., Marocchi, A., Gerardi, F., Lunetta, C., Cereda, C., Gagliardi, S., Lunnon, K., Migliore, L., & Coppedè, F. (2020). Reduced mitochondrial D-loop methylation levels in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical epigenetics*, 12(1), 137. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00933-2>
- Stocco, A., Mosca, L., Carnicelli, V., Cavallari, U., Lunetta, C., Marocchi, A., ... Coppedè, F. (2018). Mitochondrial DNA copy number and D-loop region methylation in carriers of amyotrophic lateral sclerosis gene mutations. *Epigenomics*, 10(11), 1431–1443. doi:10.2217/epi-2018-0072
- Strakovsky, R. S., & Schantz, S. L. (2018). Impacts of bisphenol A (BPA) and phthalate exposures on epigenetic outcomes in the human placenta. *Environmental Epigenetics*, 4(3), dvy022. doi:10.1093/eep/dvy022
- Tekola-Ayele, F., Zeng, X., Ouidir, M., Workalemahu, T., Zhang, C., Delahaye, F., & Wapner, R. (2020). DNA methylation loci in placenta associated with birthweight and expression of genes relevant for early development and adult diseases. *Clinical Epigenetics*, 12(1), 78. doi:10.1186/s13148-020-00873-x

- Tong, H., Zhang, L., Gao, J., Wen, S., Zhou, H., & Feng, S. (2017). Methylation of mitochondrial DNA displacement loop region regulates mitochondrial copy number in colorectal cancer. *Molecular medicine reports*, 16(4), 5347–5353. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7264>
- Wong, M., Gertz, B., Chestnut, B. A., & Martin, L. J. (2013). Mitochondrial DNMT3A and DNA methylation in skeletal muscle and CNS of transgenic mouse models of ALS. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7, 279. doi:10.3389/fncel.2013.00279
- Xu, S., Zhang, X., Liu, C., Liu, Q., Chai, H., Luo, Y., & Li, S. (2021). Role of mitochondria in neurodegenerative diseases: From an epigenetic perspective. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 688789. doi:10.3389/fcell.2021.688789
- Yamazaki, M., Munetsuna, E., Yamada, H., Ando, Y., Mizuno, G., Murase, Y., ... Ohashi, K. (2016). Fructose consumption induces hypomethylation of hepatic mitochondrial DNA in rats. *Life Sciences*, 149, 146–152. doi:10.1016/j.lfs.2016.02.020
- Zheng, L. D., Linarelli, L. E., Brooke, J., Smith, C., Wall, S. S., Greenawald, M. H., ... Cheng, Z. (2016). Mitochondrial epigenetic changes link to increased diabetes risk and early-stage prediabetes indicator. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 5290638. doi:10.1155/2016/5290638
- Zheng, L. D., Linarelli, L. E., Liu, L., Wall, S. S., Greenawald, M. H., Seidel, R. W., ... Cheng, Z. (2015). Insulin resistance is associated with epigenetic and genetic regulation of mitochondrial DNA in obese humans. *Clinical Epigenetics*, 7(1), 60. doi:10.1186/s13148-015-0093-1
- Zhou, S. S., Jin, J. P., Wang, J. Q., Zhang, Z. G., Freedman, J. H., Zheng, Y., & Cai, L. (2018). miRNAs in cardiovascular diseases: Potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacologica Sinica*, 39(7), 1073–1084. doi:10.1038/aps.2018.30

BÖLÜM 8

DENEYSEL DİYABET MODELLERİ

Gülebe KARADUMAN AYKIN¹

1. GİRİŞ

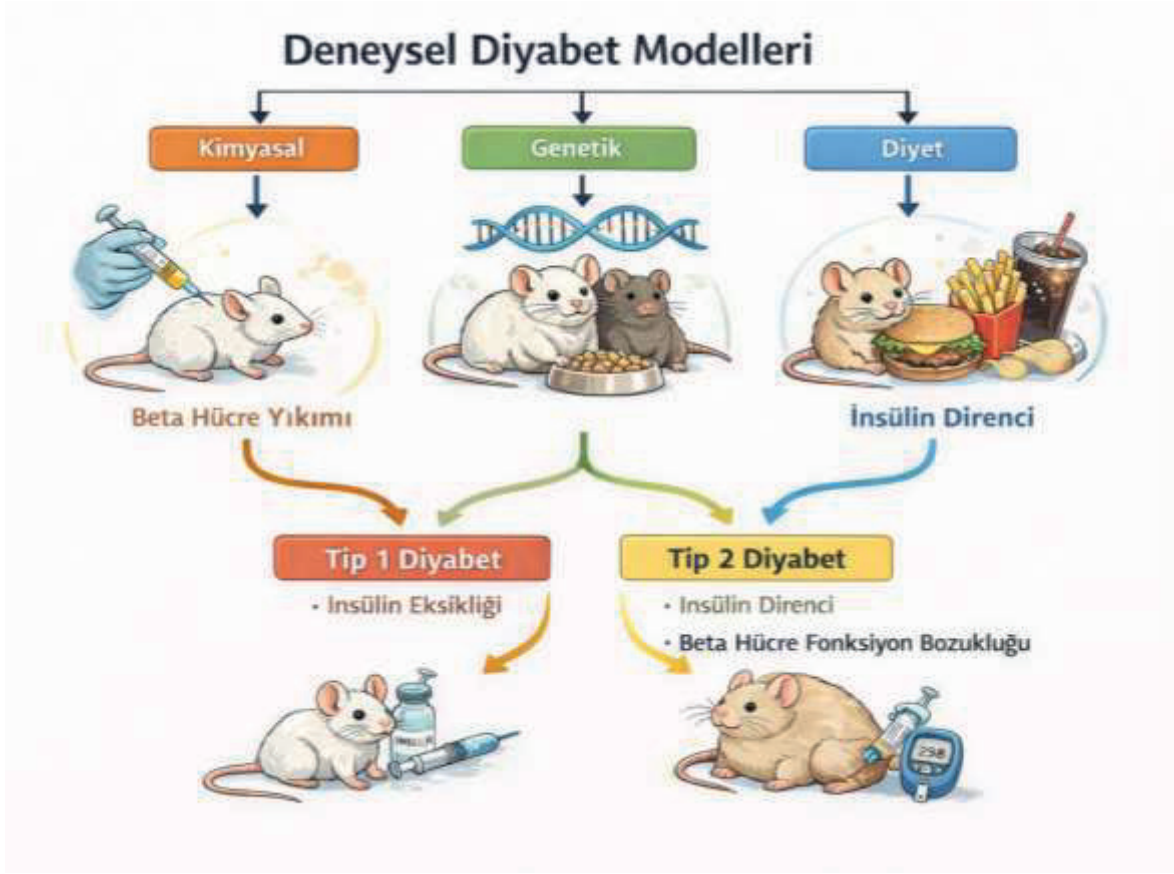
Diyabetes mellitus, kronik hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, ilerleyici ve çok sistemli bir metabolik hastalıktır. Küresel prevalansı giderek artan diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nefropati, nöropati ve retinopati gibi ciddi komplikasyonlara neden olarak morbidite ve mortalitenin önemli belirleyicilerinden biri haline gelmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun güncel verilerine göre diyabet, dünya genelinde yüz milyonlarca insanı etkilemekte ve sağlık sistemleri üzerinde ciddi ekonomik yük oluşturmaktadır (International Diabetes Federation, 2021).

Diyabet temel olarak Tip 1 diyabet (T1DM), Tip 2 diyabet (T2DM) ve diğer spesifik diyabet tipleri olarak sınıflandırılmaktadır. T1DM, pankreatik beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir. Buna karşılık T2DM, insülin direnci ve göreceli insülin sekresyon bozukluğunun birlikte görüldüğü multifaktöriyel bir hastalıktır (American Diabetes Association, 2024). Özellikle T2DM'nin patogenezinde genetik yatkınlık, obezite, sedanter yaşam tarzı ve kronik inflamasyon önemli rol oynamaktadır.

Diyabetin karmaşık patofizyolojisi ve uzun dönem komplikasyonları göz önüne alındığında, hastalığın mekanizmalarının aydınlatılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için deneysel modellere ihtiyaç duyulmaktadır. İnsan çalışmalarının etik ve metodolojik sınırlılıkları nedeniyle, hayvan modelleri ve hücresel sistemler diyabet araştırmalarında temel araçlar haline gelmiştir. Deneysel diyabet modelleri; pankreatik beta hücre hasarı, insülin direnci, glukoz intoleransı ve kronik komplikasyon gelişimi gibi hastalığın farklı bileşenlerini taklit edecek şekilde tasarlanmaktadır (King, 2012).

Kimyasal ajanlarla oluşturulan modeller (örneğin streptozotosin ve alloxan), genetik modeller (ob/ob, db/db, NOD fareler) ve diyetle indüklenen modeller, diyabet araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Her model, diyabetin belirli bir patofizyolojik yönünü yansıtmakta; ancak hiçbir model insan diyabetinin tüm özelliklerini eksiksiz olarak temsil etmemektedir. Bu nedenle model seçimi, araştırmacının amacı, incelenen mekanizma ve hedeflenen tedavi yaklaşımına göre dikkatle yapılmalıdır (Kleinert vd., 2018).

Son yıllarda, translasyonel araştırmaların önem kazanmasıyla birlikte klasik kemirgen modellerinin yanı sıra büyük hayvan modelleri, genetik olarak modifiye edilmiş organizmalar ve organoid sistemler de geliştirilmektedir. Ayrıca "humanize" modeller ve organ-on-chip teknolojileri, insan fizyolojisine daha yakın sonuçlar elde edilmesini hedeflemektedir. Bu gelişmeler, diyabet patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilme potansiyeli taşımaktadır.



Figür 1: Deneysel diyabet modelleri

2. DİYABETİN PATOFİZYOLOJİSİ VE SINIFLANDIRILMASI

Diyabetes mellitus, kronik hiperglisemi ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur ve temelinde insülin sekresyonu, insülin etkisi ya da her ikisindeki bozukluklar yer alır. Güncel sınıflandırmaya göre diyabet; Tip 1 diyabet (T1DM), Tip 2 diyabet (T2DM), gestasyonel diyabet ve diğer spesifik diyabet tipleri olarak ayrılmaktadır (American Diabetes Association, 2024). Bu sınıflandırma, hastalığın altta yatan patofizyolojik mekanizmalarını yansıtması açısından deneysel model geliştirilmesinde de yol göstericidir.

T1DM, pankreatik beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu gelişen mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir. Hastalığın patogenezinde genetik yatkınlık (özellikle HLA gen bölgesi) ve çevresel tetikleyiciler rol oynar. Otoimmün süreçte T lenfosit infiltrasyonu, sitokin salınımı ve beta hücre apoptozu belirleyici basamaklardır. Klinik olarak hiperglisemi genellikle hızlı başlangıçlıdır ve ketoasidoz riski yüksektir (Atkinson et al., 2014). Bu mekanizmalar, özellikle NOD fare modeli gibi otoimmün diyabet modellerinin geliştirilmesine temel oluşturmuştur.

T2DM ise insülin direnci ve progresif beta hücre disfonksiyonunun birlikte görüldüğü kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Obezite, sedanter yaşam tarzı ve genetik yatkınlık en önemli risk faktörleridir. İnsülin direnci başta kas, karaciğer ve yağ dokusunda ortaya çıkar; hepatik glukoz üretimi artar ve periferik glukoz alımı azalır. Başlangıçta kompensatuar

hiperinsülinemi görülse de zamanla beta hücre rezervinin tükenmesiyle relatif insülin eksikliği gelişir (DeFronzo, 2009). Kronik düşük dereceli inflamasyon, lipotoksisite ve glukotoksisite beta hücre hasarını derinleştiren temel mekanizmalardır. Bu patofizyolojik süreçler, yüksek yağlı diyet modelleri ve genetik obezite modellerinin kullanımını bilimsel olarak temellendirmektedir.

Gestasyonel diyabet mellitus (GDM), gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle postpartum dönemde gerileyen glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Gebelikte artan insülin direncine karşı beta hücre adaptasyonunun yetersiz kalması temel mekanizmadır. GDM hem anne hem de fetüs için kısa ve uzun vadeli metabolik riskler taşır (Plows et al., 2018). Diğer spesifik diyabet tipleri ise monogenik diyabet formları (örneğin MODY), pankreas hastalıklarına bağlı diyabet, endokrinopatiler ve ilaçlara bağlı gelişen diyabeti kapsar. Özellikle monogenik formlar, beta hücre fonksiyonunu düzenleyen tek gen mutasyonları ile ilişkilidir ve patofizyolojinin moleküler düzeyde anlaşılmasına önemli katkılar sağlamıştır.

3. KİMYASAL YÖNTEMLERLE OLUŞTURULAN DİYABET MODELLERİ

Kimyasal ajanlarla indüklenen diyabet modelleri, deneysel araştırmalarda en yaygın kullanılan ve teknik olarak en erişilebilir yöntemler arasında yer almaktadır. Bu modellerin temel amacı, pankreatik beta hücre hasarı oluşturarak insülin eksikliği ve buna bağlı hiperglisemi geliştirmektir. Özellikle Streptozotosin (STZ) ve Alloksan, diyabet oluşturmak amacıyla en sık kullanılan diyabetojenik ajanlardır. Bu modeller, Tip 1 diyabet patofizyolojisinin taklit edilmesinde ve deneysel komplikasyon çalışmalarında geniş uygulama alanı bulmuştur.

Kimyasal diyabet modellerinin en önemli avantajı, hızlı şekilde hiperglisemi oluşturabilmeleridir. Ayrıca genetik manipülasyon gerektirmemeleri ve düşük maliyetli olmaları nedeniyle prelinik ilaç çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Diyabetik nöropati, nefropati ve kardiyomiyopati gibi komplikasyonların araştırılmasında da bu modeller tercih edilmektedir. Buna karşın bu modeller, insan diyabetinin kompleks ve multifaktöriyel doğasını tam olarak yansıtamaz. Özellikle Tip 2 diyabetin karakteristik özelliği olan kronik insülin direnci, yalnızca kimyasal beta hücre hasarı ile yeterince temsil edilemez (King, 2012).

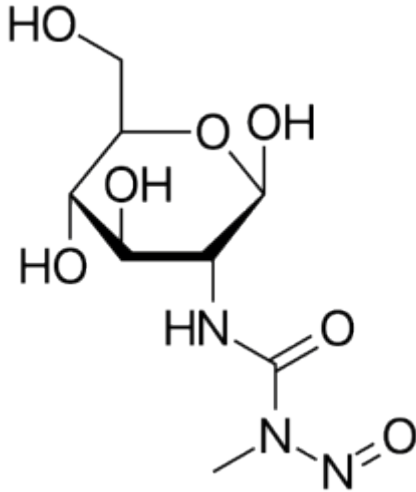
3.1.Streptozotosin (STZ) Modeli

STZ, nitrozüre türevi bir bileşik olup özellikle pankreatik beta hücrelerine selektif toksisite göstermektedir. Bu seçicilik, beta hücrelerinde yüksek düzeyde bulunan GLUT2 taşıyıcıları aracılığıyla hücre içine alınmasına bağlıdır. Hücre içine girdikten sonra DNA alkilasyonu, nitrik oksit salınımı ve serbest radikal oluşumu yoluyla beta hücre nekrozu ve apoptozuna neden olur (Lenzen, 2008). Bu süreç sonucunda insülin sekresyonu belirgin şekilde azalır ve kalıcı hiperglisemi gelişir.

STZ uygulama protokolleri, araştırma amacına göre farklılık gösterir:

- Tek yüksek doz STZ uygulaması (≥ 60 mg/kg): Hızlı ve belirgin beta hücre yıkımı oluşturur. Genellikle akut Tip 1 diyabet modeli olarak kullanılır.
- Düşük doz çoklu STZ protokolü (örneğin 5 gün boyunca 40 mg/kg): Daha yavaş gelişen ve immün aracılı mekanizmaların da rol oynadığı bir diyabet tablosu oluşturur. Bu protokol, otoimmün süreci kısmen taklit edebilmesi nedeniyle patofizyolojik süreçleri daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir (King, 2012).
- Yüksek yağlı diyet + düşük doz STZ modeli: Tip 2 diyabetin hem insülin direnci hem de beta hücre disfonksiyonunu içeren kombine bir modelidir. Özellikle metabolik sendrom çalışmalarında tercih edilmektedir (Srinivasan & Ramarao, 2007).

STZ maliyet etkinliği, uygulanabilirliği ve tekrarlanabilirliği nedeniyle yaygın kullanılmaktadır. Bununla birlikte modelin bazı sınırlılıkları vardır. Beta hücre hasarı genellikle ani ve geri dönüşüzdür; bu durum insan Tip 1 diyabetinin yavaş ilerleyen otoimmün sürecini tam olarak yansıtmaz. Ayrıca STZ'nin hepatotoksik ve nefrotoksik etkileri deneysel sonuçları etkileyebilir.



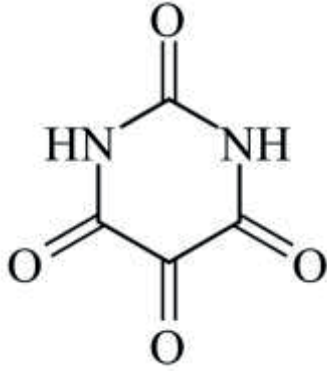
Figür 2: Streptozotosin

3.2. Alloksan Modeli

Alloksan, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturarak beta hücre hasarına neden olan bir diğer diyabetojenik ajandır. Beta hücreleri, düşük antioksidan kapasiteye sahip olmaları nedeniyle oksidatif strese karşı oldukça duyarlıdır. Alloksan hücre içine alındıktan sonra redoks döngüsü başlatır ve hidroksil radikalleri üretir; bu durum hücre membran hasarı ve DNA parçalanması ile sonuçlanır (Lenzen, 2008).

Alloksan özellikle rat çalışmalarında sık kullanılmıştır. Ancak STZ'ye kıyasla daha az stabil hiperglisemi oluşturması ve yüksek mortalite oranları önemli dezavantajlarıdır. Ayrıca

alloksanın etkisi doz, hayvan türü, beslenme durumu ve uygulama yoluna göre ciddi değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle günümüzde STZ modeli daha yaygın tercih edilir.



Figür 3: Alloksan

4. GENETİK DİYABET MODELLERİ

Genetik diyabet modelleri, hastalığın kalıtsal ve moleküler temellerini incelemek amacıyla geliştirilmiş olup, özellikle diyabet patogenezinin anlaşılmasında önemli katkılar sağlamıştır. Kimyasal modellerin aksine, bu modellerde diyabet spontan olarak ya da spesifik genetik mutasyonlar sonucunda gelişir. Böylece hastalığın progresyonu, metabolik adaptasyon süreçleri ve uzun dönem komplikasyonları daha fizyolojik bir zeminde incelenebilir. Otoimmün, metabolik ve moleküler mekanizmalar daha kontrollü şekilde değerlendirilebilir. Ayrıca uzun süreli ilaç çalışmalarına uygundur. Buna karşın bu modellerin maliyeti yüksektir ve bakım gereksinimleri fazladır. Ayrıca türler arası metabolik farklılıklar translasyonel geçerliliği sınırlandırabilir (King, 2012).

Genetik modeller genel olarak üç grupta incelenebilir:

- (1) Otoimmün T1DM modelleri,
- (2) Obezite ve insülin direnci temelli T2DM modelleri
- (3) Transgenik/knock-out modeller.

4.1. Otoimmün Tip 1 Diyabet Modelleri

4.1.1. NOD modeli

NOD (non-obez diyabetik) fare, spontan gelişen otoimmün diyabet modeli olup insan Tip 1 diyabetinin (T1DM) immünoopatogenezini incelemeye en yaygın kullanılan deneysel modeldir. Bu model, pankreatik beta hücrelerine karşı gelişen T hücre aracılı otoimmün yanıt ile karakterizedir ve progresif insülitis sonucunda mutlak insülin eksikliği gelişir (Anderson & Bluestone, 2005).

NOD modelinde diyabet gelişimi poligeniktir. En güçlü genetik belirleyici, MHC sınıf II bölgesinde yer alan H-2g7 haplotipidir. Bu varyant, otoantijen sunumunu değiştirerek tolerans kaybına zemin hazırlar. Bunun yanı sıra CTLA-4, IL-2, PTPN22 ve Foxp3 gibi immün regülasyonda rol alan gen bölgeleri de diyabet duyarlılığı ile ilişkilidir (Todd et al., 1991; Anderson & Bluestone, 2005). Bu durum, insan T1DM'deki HLA ilişkili risk mekanizmaları ile önemli paralellik göstermektedir (Atkinson et al., 2014). Hastalık süreci genellikle 3–4 haftalık yaşta adacıklarda mononükleer hücre infiltrasyonu ile başlar. CD4⁺ yardımcı T hücreleri ve CD8⁺ sitotoksik T hücreleri beta hücre hasarının ana efektörleridir. IFN- γ , TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuar sitokinler beta hücre fonksiyonunu baskılar ve apoptotik yolları aktive eder (Delovitch & Singh, 1997). Ayrıca B hücreleri otoantikör üretimi ve antijen sunumu yoluyla sürece katkıda bulunur. NOD farelerde otoantijen repertuarı insan T1DM'ye benzerlik göstermektedir. İnsülin, GAD65 ve IA-2 gibi otoantijenlere karşı gelişen yanıtlar hem deneysel hem klinik çalışmalarda tanımlanmıştır (Atkinson et al., 2014). Bu benzerlik, modelin translasyonel değerini artırmaktadır.

Klinik diyabet genellikle 12–30 hafta arasında ortaya çıkar ve dişi farelerde insidans daha yüksektir. Cinsiyet farklılıklarının hormonal ve immün düzenleyici faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (Anderson & Bluestone, 2005). Hiperglisemi progresif olup insülin düzeyleri giderek azalır. Beta hücre kitlesi dramatik biçimde düşer ve ketoasidoz gelişebilir. Bu spontan progresyon, hastalığın erken immün evrelerinin ve önleyici müdahalelerin incelenmesi açısından önemli avantaj sağlar (Roep & Peakman, 2012). NOD modelinin önemli özelliklerinden biri, hastalık penetransının çevresel koşullara duyarlı olmasıdır. Mikrobiyota kompozisyonu, enfeksiyon öyküsü ve barınma koşulları diyabet insidansını etkileyebilir. Germ-free koşullarda büyütülen NOD farelerde hastalık oranının değiştiği gösterilmiştir (King & Sarvetnick, 2011). Bu durum, immün tolerans gelişiminde mikrobiyal sinyallerin rolünü desteklemektedir.

NOD modeli, immünomodülatör tedavilerin prelinik değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Anti-CD3 monoklonal antikörler, kostimülasyon blokajı (CTLA-4-Ig), anti-CD20 tedavileri ve Treg hücre temelli yaklaşımlar bu modelde test edilmiştir (Masharani vd., 2010; Roep & Peakman, 2012). Bazı ajanlar klinik çalışmalara taşınmış olsa da insan T1DM'deki yanıtlar sınırlı kalmıştır; bu durum model ile insan hastalığı arasındaki biyolojik farklılıklara işaret etmektedir.

4.1.2. Akita Modeli

Akita fare, spontan gelişen insülin eksikliği modeli olup özellikle beta hücre stres mekanizmalarının incelenmesinde önemli bir deneysel araçtır. Bu model, murin insülin 2 geninde (Ins2) meydana gelen nokta mutasyonu (C96Y) sonucunda ortaya çıkar. Söz konusu mutasyon, insülin molekülünün yanlış katlanmasına neden olur ve endoplazmik retikulumda (ER) protein birikimine yol açar. Bu durum “ER stresi”ni tetikler ve sonuçta beta hücre apoptozu gelişir (Oyadomari et al., 2002). Akita modeli, otoimmün mekanizmalardan bağımsız olarak gelişmesi bakımından NOD farelerden ayrılır. Bu nedenle T1DM'nin immün dışı bileşenlerinin —özellikle hücrel stres yanıtı, protein katlanma bozukluğu ve oksidatif stres— araştırılmasında tercih edilir. ER stresine bağlı olarak aktive olan katlanmamış protein yanıtı (unfolded protein response) yolaklarının kronik aktivasyonu beta hücre yaşamını sürdürülemez hale getirerek progresif insülin eksikliğine neden olur (Ron, 2002).

Deneysel avantajları arasında spontan gelişim göstermesi, kimyasal toksisiteye bağlı ek organ hasarı oluşturmaması ve genetik olarak stabil bir fenotipe sahip olması sayılabilir. Bununla birlikte bazı sınırlılıklar da mevcuttur. İnsan T1DM'nin temel özelliği olan otoimmün beta hücre yıkımı bu modelde bulunmamaktadır. Ayrıca hastalık gelişimi hızlıdır ve klinik heterojenite sınırlıdır.

Son yıllarda Akita modeli, özellikle aşağıdaki araştırma alanlarında önem kazanmıştır:

- ER stres inhibitörlerinin değerlendirilmesi
- Beta hücre koruyucu moleküllerin test edilmesi
- Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon çalışmaları
- Gen tedavisi yaklaşımları

Özetle Akita fare modeli, insülin gen mutasyonuna bağlı beta hücre stresinin incelenmesinde özgün ve güçlü bir deneysel platform sunmaktadır. Otoimmün mekanizmaları dışlayarak beta hücre içi patofizyolojik süreçlere odaklanma imkânı sağlaması, onu T1DM araştırmalarında tamamlayıcı bir model haline getirmiştir.

4.2. Obezite ve İnsülin Direnci Temelli Tip 2 Diyabet Modelleri

Ob/ob fare, leptin genindeki mutasyon nedeniyle leptin eksikliği olan bir modeldir. Bu fareler hiperfaji, ağır obezite, hiperinsülinemi ve insülin direnci geliştirir. Başlangıçta beta hücre hiperplazisi ile kompensasyon sağlanırken zamanla glukoz intoleransı ortaya çıkar. Bu model, obezite ve enerji dengesi mekanizmalarının incelenmesinde önemlidir. Ancak leptin eksikliği insan T2DM'de nadir görülen bir durumdur; bu nedenle translasyonel değeri sınırlı olabilir.

Farelerde leptin reseptör mutasyonuna bağlı gelişen diğer bir model, Db/db modelidir. Leptin sinyalizasyonunun bozulması sonucu obezite, belirgin insülin direnci ve ilerleyici beta hücre yetmezliği gelişir (Chen vd., 1996; Kleinert vd., 2018).

Zucker fatty rat modeli ise sıçanlardaki leptin reseptör genindeki spontan mutasyon sonucu gelişen ve obeziteye bağlı insülin direncini incelemek için yaygın olarak kullanılan genetik bir rodent modelidir. Bu modelde leptin reseptör sinyalizasyonunun bozulması hipotalamik tokluk mekanizmalarını etkileyerek hiperfajiye, azalmış enerji harcamasına ve erken dönemde belirgin visceral obeziteye yol açar. Metabolik olarak hiperinsülinemi, periferik insülin direnci, dislipidemi ve hepatik steatoz gözlenir. Klasik Zucker fatty sıçanlar genellikle belirgin obezite ve insülin direnci geliştirse de hiperglisemi çoğu zaman hafif düzeyde kalır; bu nedenle ilerlemiş T2DM fenotipi çalışmaları için daha çok Zucker Diabetic Fatty rat (ZDF) alt suşu tercih edilmektedir. ZDF sıçanlarda erkek bireylerde puberte sonrası dönemde belirgin hiperglisemi ve progresif beta hücre disfonksiyonu gelişir. (Srinivasan & Ramarao, 2007; Kleinert et al., 2018).

4.3. Transgenik ve Knockout Modeller

Genetik mühendisliği tekniklerindeki ilerlemeler sayesinde spesifik genlerin silinmesi (knockout) veya aşırı eksprese edilmesi (transgenik) yoluyla diyabet fenotipi oluşturulabilmektedir. Bu modeller, diyabet patogenezinde rol oynayan moleküler yolların doğrudan incelenmesini sağlar. Örneğin, insülin reseptörü substratı (IRS) proteinlerinin veya GLUT4 taşıyıcısının silinmesi insülin direnci gelişimine yol açmaktadır. Benzer şekilde pankreatik beta hücre gelişiminde rol oynayan Pdx1 veya MafA genlerindeki değişiklikler beta hücre disfonksiyonu oluşturur (Kleinert et al., 2018).

CRISPR/Cas9 teknolojisinin yaygınlaşmasıyla birlikte hedef gen manipülasyonu daha hızlı ve ekonomik hale gelmiştir. Ayrıca “humanize” fare modellerinde insan immün sistemi veya insan beta hücreleri entegre edilerek translasyonel değer artırılmaya çalışılmaktadır.

5. DİYETLE İNDÜKLENEN DİYABET MODELLERİ

Diyetle indüklenen diyabet modelleri, özellikle Tip 2 diyabetin (T2DM) patofizyolojisini incelemek amacıyla geliştirilmiş olup insülin direnci, obezite, kronik inflamasyon ve beta hücre disfonksiyonu gibi süreçleri daha fizyolojik bir zeminde yansıtmaya sahiptir. Kimyasal modellerin aksine bu yaklaşımlar, metabolik stresin kademeli gelişimini taklit eder ve insan T2DM'nin doğal seyrine daha yakın sonuçlar sunar (King, 2012; Kleinert et al., 2018).

Bu modellerin temelini yüksek yağlı diyet (High-Fat Diet, HFD), yüksek fruktoz diyeti, Batı tipi diyet ve kombine protokoller oluşturmaktadır.

5.1. Yüksek Yağlı Diyet (High fat diet, HFD) Modeli

Yüksek yağlı diyet modeli, genellikle enerjinin %45–60'ının yağdan sağlandığı beslenme protokollerine dayanır. C57BL/6 gibi diyete duyarlı fare suşlarında birkaç hafta içinde obezite, hiperinsülinemi ve insülin direnci gelişir. Başlangıçta beta hücreler artan insülin ihtiyacını karşılamak üzere kompanse edilebilir hiperplazi ve hiperinsülinemi ile yanıt verir; ancak kronik metabolik stres sonucunda beta hücre fonksiyon kaybı ortaya çıkar (Winzell & Ahrén, 2004).

HFD modelinde başlıca patofizyolojik mekanizmalar şunlardır:

- Adipoz dokuda hipertrofi ve makrofaj infiltrasyonu
- TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin artışı
- Serbest yağ asidi düzeylerinde yükselme (lipotoksisite)
- Karaciğerde artmış glukoneogenez
- Kas dokusunda azalmış GLUT4 aracılı glukoz alımı

Bu süreçler, insülin reseptör sinyal iletiminde bozulmaya ve sistemik insülin direncine yol açar (DeFronzo, 2009). HFD modeli özellikle metabolik sendrom, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve diyabetik kardiyomiyopati çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bazı suşlarda yalnızca obezite gelişirken belirgin hiperglisemi oluşmayabilir; bu durum genetik arka planın önemini göstermektedir (Kleinert et al., 2018).

5.2. Yüksek Fruktoz ve Yüksek Sükroz Diyetleri

Yüksek fruktoz diyeti, özellikle hepatik insülin direnci ve dislipidemi oluşturmak amacıyla kullanılan bir modeldir. Fruktoz metabolizması insülin bağımsız gerçekleşir ve doğrudan hepatik lipogenez yolaklarını aktive eder. Bu durum trigliserid artışı, karaciğer yağlanması ve sistemik insülin direnci ile sonuçlanır (Tappy & Lê, 2010). Bu model özellikle erken dönem metabolik bozuklukların incelenmesinde uygundur; ancak tek başına belirgin beta hücre yetmezliği oluşturması sınırlıdır.

5.3. Batı Tipi Diyet Modeli

Batı tipi diyet; yüksek yağ, yüksek basit karbonhidrat ve yüksek kolesterol içeriğini bir arada barındırır. Bu yaklaşım, insan toplumlarında görülen beslenme alışkanlıklarını daha iyi taklit etmeyi amaçlar. Bu modelde yalnızca insülin direnci değil, aynı zamanda sistemik inflamasyon ve oksidatif stres belirgin şekilde artar. Son yıllarda yapılan çalışmalar, Batı tipi diyetin bağırsak mikrobiyotasını değiştirdiğini ve endotoksemi yoluyla metabolik inflamasyonu tetiklediğini göstermiştir. Bu nedenle model, metabolik-inflamatuvar eksenin incelenmesinde avantaj sağlar (Kleinert et al., 2018).

5.4. Kombine HFD + Düşük Doz STZ Modeli

Diyetle indüklenen insülin direncine ek olarak düşük doz Streptozotocin (STZ) uygulanması, T2DM'nin hem insülin direnci hem de relatif beta hücre yetmezliği bileşenlerini birlikte taklit etmeyi amaçlar. Bu modelde önce HFD ile insülin direnci oluşturulur, ardından subdiyabetojenik dozda STZ verilerek beta hücre rezervi kısmen azaltılır. Bu yaklaşım özellikle farmakolojik antidiyabetik ajanların değerlendirilmesinde tercih edilmektedir (Srinivasan & Ramarao, 2007). Kombine model, yalnızca HFD'ye kıyasla daha stabil hiperglisemi oluşturur ve komplikasyon gelişimi daha belirgindir.

Tablo 1: Deneysel diyabet modellerinin karşılaştırılması

Model	İndüksiyon	Temel Mekanizma	Metabolik Fenotip	Avantajları	Sınırlılıkları
<i>STZ-induced diabetes</i>	Streptozotocin (STZ)	Beta hücre DNA alkilasyonu → yıkım	Hızlı insülin eksikliği, hiperglisemi	Hızlı diyabet indüksiyonu, doz kontrollü	Sistemik toksisite, immün süreç yok, homojen fenotip
<i>NOD mouse</i>	Spontan poligenik	Otoimmün beta hücre yıkımı	Beta hücre kaybı, insülin eksikliği	İnsan T1DM'ye immünolojik benzerlik	Heterojen insidans, otoimmün süreç insan T1DM'nin tüm heterojenitesini yansıtmaz
<i>Akita mouse</i>	Ins2 gen mutasyonu	Beta hücre ER stresi → apoptoz	İnsülin eksikliği, hafif-moderat hiperglisemi	ER stresi ve beta hücre disfonksiyonunun izole incelenmesi	Otoimmün mekanizma yok, hızlı ve homojen fenotip
<i>ob/ob mouse</i>	Lep gen mutasyonu	Leptin eksikliği → hiperfaji ve obezite	Hiperinsülinemi, obezite, insülin direnci, hafif hiperglisemi	Enerji dengesi ve leptin fizyolojisi çalışmaları	İnsan T2DM'de nadir; translasyonel sınırlılık
<i>db/db mouse</i>	Lepr gen mutasyonu	Leptin sinyal bozukluğu → hiperfaji, obezite	Obezite, progresif beta hücre disfonksiyonu, hiperglisemi	T2DM ve komplikasyon modelleri için yaygın	Aşırı fenotip; insan leptin direnci daha kompleks

Model	İndüksiyon	Temel Mekanizma	Metabolik Fenotip	Avantajları	Sınırlılıkları
<i>Zucker Diabetic Fatty rat</i>	Lepr mutasyonu	Leptin reseptör disfonksiyonu → obezite, insülin direnci	Hiperglisemi (özellikle erkeklerde), hiperinsülinemi	Farmakolojik testler, T2DM komplikasyonları	Cinsiyet ve genetik arka plana bağlı fenotip
<i>HFD (High-Fat Diet)</i>	%45–60 yağ	İnsülin direnci → kompensatuar hiperinsülinemi → beta hücre stres	Obezite, insülin direnci, hafif hiperglisemi	İnsan T2DM'ye metabolik benzerlik	Bazı suşlarda belirgin hiperglisemi gelişmez
<i>HFD + Düşük doz STZ</i>	Diyet + STZ	İnsülin direnci + beta hücre kaybı	Obezite, insülin direnci, belirgin hiperglisemi	T2DM'nin kombine patofizyolojisi, farmakolojik testler	Karma model; varyasyon gösterebilir
<i>HFD + Fruktoz / Batı diyeti</i>	Diyet (%45–60 yağ + yüksek şeker)	İnsülin direnci, metabolik inflamasyon	Obezite, hiperinsülinemi, karaciğer yağlanması, dislipidemi	İnsan beslenme alışkanlıklarına yakın, inflamatuvar mekanizmalar	Beta hücre yetmezliği sınırlı, varyasyon yüksek

KAYNAKLAR

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed., 2021.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024.
- King A. J. (2012). The use of animal models in diabetes research. *British journal of pharmacology*, 166(3), 877–894. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x>
- Kleinert, M., Clemmensen, C., Hofmann, S. M., Moore, M. C., Renner, S., Woods, S. C., Huypens, P., Beckers, J., de Angelis, M. H., Schürmann, A., Bakhti, M., Klingenspor, M., Heiman, M., Cherrington, A. D., Ristow, M., Lickert, H., Wolf, E., Havel, P. J., Müller, T. D., & Tschöp, M. H. (2018). Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(3), 140–162. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.161>
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *Lancet (London, England)*, 383(9911), 69–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
- DeFronzo R. A. (2009). Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58(4), 773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>
- Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018). The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
- Lenzen S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216–226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>
- Srinivasan, K., & Ramarao, P. (2007). Animal models in type 2 diabetes research: an overview. *The Indian journal of medical research*, 125(3), 451–472.
- Anderson, M. S., & Bluestone, J. A. (2005). The NOD mouse: a model of immune dysregulation. *Annual review of immunology*, 23, 447–485. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115643>
- Todd, J. A., Bell, J. I., & McDevitt, H. O. (1987). HLA-DQ beta gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature*, 329(6140), 599–604. <https://doi.org/10.1038/329599a0>
- Delovitch, T. L., & Singh, B. (1997). The nonobese diabetic mouse as a model of autoimmune diabetes: immune dysregulation gets the NOD. *Immunity*, 7(6), 727–738. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80392-1](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80392-1)
- Roep, B. O., & Peakman, M. (2012). Antigen targets of type 1 diabetes autoimmunity. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(4), a007781. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007781>

- King, C., & Sarvetnick, N. (2011). The incidence of type-1 diabetes in NOD mice is modulated by restricted flora not germ-free conditions. *PloS one*, *6*(2), e17049. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017049>
- Masharani, U. B., & Becker, J. (2010). Teplizumab therapy for type 1 diabetes. *Expert opinion on biological therapy*, *10*(3), 459–465. <https://doi.org/10.1517/14712591003598843>
- Oyadomari, S., Koizumi, A., Takeda, K., Gotoh, T., Akira, S., Araki, E., & Mori, M. (2002). Targeted disruption of the Chop gene delays endoplasmic reticulum stress-mediated diabetes. *The Journal of clinical investigation*, *109*(4), 525–532. <https://doi.org/10.1172/JCI14550>
- Ron D. (2002). Proteotoxicity in the endoplasmic reticulum: lessons from the Akita diabetic mouse. *The Journal of clinical investigation*, *109*(4), 443–445. <https://doi.org/10.1172/JCI15020>
- Chen, H., Charlat, O., Tartaglia, L. A., Woolf, E. A., Weng, X., Ellis, S. J., Lakey, N. D., Culpepper, J., Moore, K. J., Breitbart, R. E., Duyk, G. M., Tepper, R. I., & Morgenstern, J. P. (1996). Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*, *84*(3), 491–495. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81294-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81294-5)
- Winzell, M. S., & Ahrén, B. (2004). The high-fat diet-fed mouse: a model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes*, *53* Suppl 3, S215–S219. https://doi.org/10.2337/diabetes.53.suppl_3.s215
- Tappy, L., & Lê, K. A. (2010). Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiological reviews*, *90*(1), 23–46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2009>

BÖLÜM 9

İNFERTİLİTE VE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

Zişan TAŞDEMİR YAMAN¹

1. GİRİŞ

Yeterli ve dengeli beslenme, genel vücut sağlığının yanı sıra üreme fonksiyonlarının sürdürülmesi için de temel bir gerekliliktir. Beslenme durumu, özellikle hipotalamus-hipofiz-gonad aksı üzerindeki hormonal düzenlemeler aracılığıyla üreme sağlığını doğrudan etkiler. Beslenme alışkanlıklarındaki değişimler; yumurtlama süreci, adet döngüsü, ergenlik gelişimi ve gebelik oluşumu gibi kritik aşamalarda belirleyici rol oynar. Ayrıca, sağlıklı bir beslenme profilinin canlı doğum oranlarını artırdığı ve yardımcı üreme tedavilerinin başarısını desteklediği bilinmektedir. Bu nedenle, doğru beslenme stratejileri, üreme ile ilgili sorunların yönetiminde vazgeçilmez bir basamak olarak kabul edilmektedir (Akalın ve Eryılmaz 2017).

İnfertilite, sıklıkla bilinen ifadeyle kısırlık, doğum kontrol yöntemleri kullanılmaksızın düzenli cinsel ilişkiye rağmen bir yıllık bir periyot süresince gebeliğin sağlanamaması şeklinde tanımlanmaktadır (Karakaya ve Mutlu 2024). İnfertilite, küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunudur ve çiftlerin ilişkileri üzerinde kayda değer etkilere sahiptir (Akder ve Ayhan 2021). İnfertilite, etiyolojisinde hem kadın hem de erkek faktörlerinin rol oynayabildiği bir durum olup, çiftlerin yaklaşık %15'ini etkilemektedir. Ayrıca, bu durumun görülme sıklığında zamanla artış gözlemlenmektedir (Yılmaz ve Yardımcı 2015). İnfertilite yönetiminde, yardımcı üreme teknolojileri terapötik yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bu bağlamda, infertilite tedavisinde yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı ile değiştirilebilir yaşam tarzı parametrelerinin uyumu önemli bir bütüncül tedavi yaklaşımı teşkil etmektedir. Fertilitayı etkileyen, beslenme gibi çevresel belirleyicilerin tanımlanması, hem klinik uygulama hem de halk sağlığı politikaları açısından kritik bir öneme sahiptir (Karakaya ve Mutlu 2024).

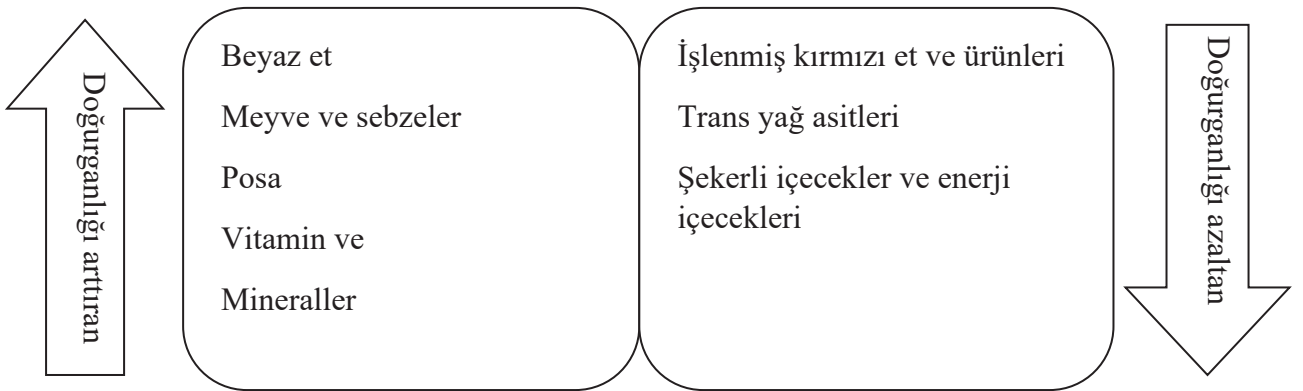
2. İNFERTİLİTE VE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

Sağlıklı beslenme alışkanlıkları oluşturmak, yaşam tarzı tıbbının temel bir hedefidir (Kudesia ve ark 2021). Kadın ve erkek fertilitesi üzerinde beslenmenin etkisi önemli düzeydedir. Optimal düzeyde bir beslenme örüntüsü, üreme sağlığını pozitif yönde modüle edebilmektedir. Bununla birlikte, spesifik besin öğeleri veya uygulanan diyet modelleri, üreme fonksiyonları üzerinde olumsuz etkiler yaratarak infertilite gelişimine yol açabilmektedir. Bu bağlamda, infertilitenin klinik tedavisinde sağlıklı beslenme stratejilerinin benimsenmesi ve uygulanması büyük bir önem arz etmektedir. Özellikle Akdeniz diyetinin adaptasyonu, bireylerin infertilite tedavisine katkı sağlayıcı bir unsur olarak değerlendirilebilir (Arslan 2024). Buna karşılık, Batı tarzı beslenme örüntüsü infertilite için potansiyel bir risk

faktörü olarak belirtilmektedir. Vejetaryen ve vegan diyetlerin fertilité üzerindeki etkilerine dair sonuçlar kesinlik kazanmamış olmakla birlikte, bu beslenme modellerinde soya ürünlerinin yoğun kullanımına bağılı olarak artan fitoöstrojen maruziyetinden dolayı bazı olumsuz sonuçlar rapor edilmiştir (Depboylu 2024). İltihaplanmaya neden olan yiyeceklerden kaçınılmalıdır. Yiyeceklerin pişirme yöntemi, baharat kullanımı ve öğün zamanlaması dikkatlice yönetilmelidir (Fabozzi ve ark 2022). Akdeniz diyeti benzeri bitki bazlı bir yaklaşım, birçok kronik jinekolojik hastalığın iyileştirilmesi için büyük umut vaat etmektedir. Dahası, beslenme açısından optimal bir gebelik öncesi ortam oluşturmak, epigenetik sinyalleşmeyi kolaylaştırarak gelecek nesillerin sağlığını iyileştirebilmektedir (Kudesia ve ark 2021). Yeterli miktarda doğal antioksidan alımı kadınlarda doğurganlığı artırabilir. Araştırma sonuçlarına göre, kısırlık olasılığını azaltmak için diyet yoluyla antioksidan tüketimi önerilmektedir. Bu nedenle, antioksidan açısından zengin bir diyet izlemek, kısırlık riskini azaltmak için faydalı bir strateji olarak düşünülebilir (Kabodmehri ve ark 2023).

Dhanashree ve ark (2016) 25-32 yaş arası 120 kadın (60 kısır ve 60 doğurgan kadın) üzerinde yaptıkları araştırmada kısır kadınların doğurgan kadınlara göre daha az demir, çinko, folik asit, kalori ve proteine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Et, yumurta ve tavuk, kuruyemiş, kuru meyve ve yeşil yapraklı sebze tüketiminin doğurgan kadınlarda kısırlık sorunu yaşayan kadınlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Şekil 1’de besinler ve doğurganlık ilişkisi verilmiştir (Şanlıer 2024).



Şekil 1. Besinler ve doğurganlık ilişkisi

2.1. Beden Kütleye İlişkisi

Aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan obezite, davranışsal, çevresel ve kalıtsal nedenlerden kaynaklanan metabolik bir bozukluktur (Liu ve Ding 2017). Obezite ve aşırı kilo yaygınlığı artmakta ve dünya çapında bir salgın haline gelmiştir. Obezite, üreme sağlığı da dahil olmak üzere tüm sistemler üzerinde zararlı etkilere sahiptir.

Kısırlık sorunu yaşayan kadınlarda obezite yaygınlığı yüksektir ve obezite ile kısırlık arasında bir ilişki olduğu iyi bilinmektedir (Dağ ve Dilbaz 2015). Obez kadınlarda adet döngüsü düzenli olsa bile doğurganlık azalır ve tüp bebek yöntemiyle daha kötü sonuçlar elde edilir. Obezite, yumurta hücresi ve implantasyon öncesi embriyoyu etkileyerek, mayoz bölünme iğnesi oluşumunu ve mitokondriyal dinamikleri bozar (Broughton ve Moley 2017). Doğurganlığı destekleyici bir diyete daha fazla uyumun, aşırı kilolu ve obez kadınlarda yumurtalık rezervinin göstergelerinde iyileşmeyle ilişkili olduğu bulunmuştur. (Eskew ve ark 2022).

Erkeklerde aşırı kilo, testosteron ve östradiol düzeylerinde değişikliklere, sperm kalitesinde bozulmaya ve kısırlığa yol açabilir (Nguyen ve ark 2007). İnfertilite etiyolojisine yönelik yürütölen klinik ve deneysel (hayvan) çalışmalar, beden kütle indeksi (BKİ) artışının erkeklerde sperm kalitesi, motilitesi ve testosteron konsantrasyonu gibi parametrelerde azalmaya yol açarak infertiliteye zemin hazırladığını göstermektedir. Benzer şekilde kadınlarda da seks hormonu bağlayıcı globulin ve seks hormonu düzeylerindeki düşüşe eşlik eden insölin, plazma androjenleri, leptin ve luteal hormon artışının anovölasyonu tetiklediği saptanmıştır. İnsan deneklerinde gözlenen bu fizyopatolojik süreçler, hayvan modellerinden elde edilen verilerle de literatürde desteklenmektedir. Gelecek nesilleri doğrudan etkileyen bir halk sağlığı sorunu olan infertilitenin morbiditesini azaltmada, vücut ağırlığının ideal referans aralıklarında tutulması kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, yeterli ve dengeli beslenme alışkanlıklarının kazanılması, düzenli fiziksel aktivite ve obezite durumunda profesyonel diyetetik müdahale, sürecin yönetiminde maliyet-etkin ve sürdürülebilir yöntemler olarak öne çıkmaktadır (Yılmaz ve Yardımcı 2015). Erkek obezitesi, erkek kısırlığı ile ilişkilidir; seks hormonlarını bozar, sperm sayısını azaltır, sperm DNA'sında oksidatif hasarı artırır ve spermin epigenetik durumunu değiştirir (McPherson ve Lane 2015).

Çiftlerin her ikisinin de obez olması durumunda, doğurganlık sorunları yaşama riski yüksektir (Ramlau-Hansen ve ark 2007). Amiri ve Tehrani (2020) yaptıkları araştırmada, kadın ve erkeklerde aşırı kilo ve obezitenin doğurganlık üzerindeki olumsuz etkilerini bildirmişlerdir.

Bu nedenle, doğurganlık arayan çiftler için obezitenin olumsuz etkileri ve gebelik oranını artırmak gibi kilo vermenin faydaları konusunda eğitim müdahaleleri dikkate alınmalıdır (Amiri ve Tehrani 2020).

2.2. Karbonhidrat

Mevcut verilere göre, hamile kalmaya çalışan kadınların tam tahıllar ve soya tüketimini artırmaları önerilmektedir (Chiu ve ark 2018). Yemek sonrası glisemik ve insülinemik yanıt izlenmelidir. Her öğünün glisemik yükü dikkatlice değerlendirilmelidir (Fabozzi ve ark 2022).

Erkek üreme sağlığında, tam tahıllar ve kuru baklagiller, yüksek lif içerikleri sayesinde glisemik yanıtı stabilize ederek insülin direnci ve dislipidemi gibi üreme sağlığını tehdit eden mekanizmaları iyileştirebilir. Bu metabolik düzelme, dolaylı yoldan semen kalitesinin artmasına katkıda bulunur. Yüksek şeker tüketimi, hem reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak oksidatif strese yol açmakta hem de insülin direncini tetiklemektedir. Bu patofizyolojik süreçler, sperm parametrelerini olumsuz etkileyerek üreme fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilmektedir (Şahin ve ark 2024).

2.3. Protein

Beslenmede protein miktarı ve kaynağı, üreme sağlığını doğrudan etkilemektedir. Erkeklerde yetersiz protein tüketimi, testosteron seviyelerinin düşmesine ve üreme organlarının (testis, epididim, seminal vezikül) zayıflamasına neden olarak sperm kalitesini düşürür. Buna karşın kadınlarda proteinin kaynağı, miktarı kadar önemlidir. Kırmızı et ve kümes hayvanlarından gelen hayvansal proteinlerin yoğun tüketimi, yumurtlama bozukluğuna bağlı kısırlık (anovülatuar infertilite) riskini artırmaktadır. Bilimsel veriler, günlük enerjinin sadece %5'inin hayvansal protein yerine bitkisel proteinlerden (baklagiller, kuruyemişler vb.) karşılanmasının, bu riski yarı yarıya azaltabildiğini göstermektedir.

Ayrıca, bazı proteinlerin içinde bulunan metionin aminoasidinin aşırı alınması, vücutta homosistein miktarını artırarak gebelik zehirlenmesi (preeklampsi), düşük ve bebekte gelişim bozuklukları gibi risklere yol açabilir. Bu nedenle, günlük diyetin %12-15'inin proteinden gelmesi ve bu proteinlerin %60'ının hayvansal kaynaklardan (ancak porsiyon kontrolü ile) sağlanması önerilmektedir. Özellikle riskli durumlarda kırmızı et, tavuk ve süt ürünlerinin tüketimi sınırlanmalıdır (Şanlıer 2024).

2.4. Yağ

Omega-3 yağ asitlerinin hem erkeklerde hem de kadınlarda doğurganlık göstergeleriyle olumlu bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (Gaskins ve ark 2018). Mevcut verilere göre, hamile kalmaya çalışan kadınlarnın tam tahıllar, omega-3 yağ asitleri ve balık tüketimini artırmaları ve trans yağlar ile kırmızı et tüketimini azaltmaları önerilmektedir Daha fazla omega-3 çoklu doymamış yağ asidi alımı ve daha az trans yağ alımının gebeliğe kadar geçen sürenin kısalması ve daha iyi yardımcı üreme teknolojisi sonuçlarıyla ilişkili olduğunu gösteren önemli kanıtlar varken, diğer yağ asitlerinin (örn., omega-6 çoklu doymamış yağ asidi, doymuş yağ asitleri ve tekli doymamış yağ asitleri) kadın doğurganlığı üzerindeki etkisi net bilimemektedir (Chiu ve ark 2018).

İşlenmiş kırmızı etler; içerdikleri hormon kalıntıları ve çevresel kirleticiler nedeniyle erkek üreme sağlığı üzerinde risk oluşturmaktadır. Benzer şekilde, doymuş yağ ve doğal trans yağ asitleri bakımından zengin olan kırmızı et, süt ve süt urunlerinin aşırı tüketimi, semen kalitesinde duşuşe ve reprodüktif hormonların dengesizleşmesine yol açabilmektedir. Bu beslenme paternleri, hormonal disregülasyon yaratarak erkek infertilitesi (kısırlık) riskini artırmaktadır (Şahin ve ark 2024). Yüksek yağlı diyet maruziyetinin sperm epigenetik içeriğini veya seminal sıvının endokrin içeriğini etkileyebileği ve dolayısıyla erken fetal gelişimi etkileyebileği öne surulmuştur (Chambers ve Anderson 2015).

2.5. Mikro Besin ögeleri

Mikrobesin olarak adlandırılan vitamin ve mineral eksikliklerinin, infertilite etiolojisi üzerinde potansiyel etkilerinin olabileği veya mevcut olduğu göz ardı edilmemelidir (Avşar ve ark 2013).

B12 eksikliğinin infertilitede rolü olduğu ve tedavisi ile ucuz, kolay şekilde başarı elde edildiği belirtilmektedir (Avşar ve ark 2013).

Selenyumun antioksidan özellikleri, insan üreme sağlığının korunması için gereklidir (Yuan ve ark 2024).

Erkek infertilitesinin önlenmesi veya yönetimi kapsamında, selenyum, karnitin, koenzim Q10 ve folat gibi nutrasötik takviyelerin sperm parametreleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiği tespit edilmiş olmasına rağmen; halen hem kadın hem de erkek popülasyonu için vitamin ve mineral desteklerinin etkinliğine dair yüksek kanıt düzeyine sahip randomize kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Karadeniz ve ark 2023).

Literatür taramaları, obezitenin D vitamini eksikliği ile yakın ilişkisini işaret etmektedir. Üreme çağındaki obez kadın ve erkeklerde gözlemlenen beslenme dengesizlikleri ve D vitamini yetersizliği, üreme sağlığını olumsuz yönde etkilemekte ve infertilite etiyolojisinde bir faktör olarak rol oynayabilmektedir (Bulut ve Şahin 2021).

Zafar ve ark (2023) yaptıkları araştırmada; mikro besinler, antioksidanlar ve çeşitli geleneksel bitkisel takviyelerle birlikte L-karnitin kullanımının sperm kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiğini tespit etmişlerdir. Özellikle, mikro besin tedavisi ile birlikte L-karnitin, ardından çinkonun gebelik oranlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini ileri sürmüşlerdir.

Hamilelik öncesi ve sırasında folik asit içeren günlük bir multivitamin alımının, sadece doğum kusurlarını önlemekle kalmayıp, hamile kalma ve hamileliği sürdürme şansını da artırabilmektedir (Chiu ve ark 2018). Folik asit, beta-karoten, C vitamini ve E vitamini içeren besin takviyeleri yumurtlamayı ve dolayısıyla kadın doğurganlığını artırmada etkili olduğundan, yeterli antioksidan alımı kadın üreme fonksiyonlarını iyileştirir (Oladejo ve ark 2022). Kabodmehri ve ark (2023) kısırlılık sorunu yaşayan kadınların, sağlıklı yumurta rezervine sahip kadınlara göre potasyum, magnezyum, bakır, C vitamini, ve lif alımı daha düşük, kolesterol alımının ise daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Tablo 1’de bazı besin öğeleri ve üreme sağlığı üzerine etkileri özet şeklinde verilmiştir (Şanlıer 2024).

Tablo 1. Bazı besin ögeleri ve üreme sağlığı üzerine etkileri

Besin Ögesi	Üreme Sağlığı Üzerine Etkisi
A, C, E vitaminleri	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sperm hareketliliğini artırma etkisine sahiptir. ➤ Infertilite tedavisinin etkinliğini artırabilir. ➤ Hayvan alışmaları, özellikle A vitamininin testislerde artan ➤ apoptozis ile ilişkili olduğunu göstermiştir.
Çinko	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Üreme sisteminde hormon üretimi, embriyojenez ve sperm olgunlaşmasında bir kofaktör olarak rol oynar. ➤ Erkeklerde yüksek serum çinko seviyesi, düşük FSH seviyeleriyle ilişkilidir ve bu durum spermatogenezi olumlu yönde etkiler.
Selenyum	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Selenoproteinler ile mitokondriyal fonksiyonda etkilidir. ➤ Spermatogenezde elzemdir.
Likopen	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Omega-3/omega-6 oranına olumlu etki eder.
Glutasyon D	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vücutta en uzun süre kalan antioksidanlardan biri olduğundan, infertilite tedavisinde önemli bir rol oynar. ➤ Ejakulasyon sonrasında spermin korunması ve gelişiminde önemli bir işlev görür. ➤ N-asetilsistein üretimini artırır.
Koenzim Q10 ve karnitin	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mitokondriyal faktörlerin düzenlenmesiyle, sperm ve yumurta hücrelerinin enerji metabolizması iyileştirilebilir.
Folat ve B12	<ul style="list-style-type: none"> ➤ DNA hasarı ile ilişkilidir.

KAYNAKLAR

- Akalın, H., & Eryılmaz, G. (2017). Beslenmenin Üreme Sağlığına Etkisi. *Türkiye Klinikleri Obstetric-Women's Health and Diseases Nursing-Special Topics*, 3(3), 185-192.
- Akder, R. N., & Ayhan, N. Y. (2021). İnfertilite ve mikro besin öğeleri. *Aydın Sağlık Dergisi*, 7(1), 1-13.
- Amiri, M., & Tehrani, F. R. (2020). Potential adverse effects of female and male obesity on fertility: a narrative review. *International journal of endocrinology and metabolism*, 18(3), e101776.
- Arslan, S. (2024). İnfertilite ve Beslenme. *Türkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics-Special Topics*, 10(3), 85-91.
- Avşar, A. Y., Taş, E., & Akçay, G. (2013). B-12 vitamini ve infertilite. *Ankara Medical Journal*, 13(2), 82-84.
- Broughton, D. E., & Moley, K. H. (2017). Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and sterility*, 107(4), 840-847.
- Bulut, Ö. Ü., & Şahin, S. (2021). Obezite ve D Vitamini Düzeylerinin İnfertilite Üzerine Etkisi. *Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4(2), 29-33.
- Chambers, T. J., & Anderson, R. A. (2015). The impact of obesity on male fertility. *Hormones*, 14(4), 563-568.
- Chiu, Y.-H., J.E. Chavarro, and I. Souter, Diet and female fertility: doctor, what should I eat? *Fertility and Sterility*, 2018. 110(4): p. 560-569.
- Dağ, Z. Ö., & Dilbaz, B. (2015). Impact of obesity on infertility in women. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 16(2), 111.
- Depboylu, G. Y. (2024). Farklı Diyet Modellerinin Fertilité Üzerine Etkisi. *Türkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics-Special Topics*, 10(3), 79-84.
- Dhanashree, N., Anuradha, S., & Ketan, S. (2016). Effect of diet and nutrient intake on women who have problems of fertility. *Int J Pure App Biosci*, 4(4), 198-204.
- Eskew, A. M., Bedrick, B. S., Chavarro, J. E., Riley, J. K., & Jungheim, E. S. (2022). Dietary patterns are associated with improved ovarian reserve in overweight and obese

- women: a cross-sectional study of the Lifestyle and Ovarian Reserve (LORE) cohort. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 20(1), 33.
- Gaskins, A. J., Sundaram, R., Buck Louis, G. M., & Chavarro, J. E. (2018). Seafood intake, sexual activity, and time to pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(7), 2680-2688.
- Fabozzi, G., Verdone, G., Allori, M., Cimadomo, D., Tatone, C., Stuppia, L., ... & Gennarelli, G. (2022). Personalized nutrition in the management of female infertility: new insights on chronic low-grade inflammation. *Nutrients*, 14(9), 1918.
- Kabodmehri, R., Javaheri, F. S. H., Alami, F., Mahmoudi, Z., Amjadi, A., Saedirad, Z., Omidi, S., Sadeghi, S., Hoseini, M. S. M., Mohamadiyan, Z., Salimi, Z., Shafaei, H., Rasekhamgham, R., Sharami, S. H., Karimian, M., Karimi, H., & Doaei, S. (2023). Female infertility and dietary antioxidant index (DAI); a case-control study. *BMC women's health*, 23(1), 608.
- Karadeniz, H., Gündüz, C. S., & Gurkan, O. C. (2023). İnfertilitede kanıta dayalı biyolojik temelli geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları. *Bandırma Onyeddi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 5(2), 181-192.
- Karakaya, Z. E., & Mutlu, H. (2024). İnfertilitede Güncel Yaklaşım: Beslenme ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kadın ve Aile Araştırmaları Dergisi*, 4(1), 1-16.
- Kudesia, R., Alexander, M., Gulati, M., Kennard, A., & Tollefson, M. (2021). Dietary Approaches to Women's Sexual and Reproductive Health. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 15(4), 414-424.
- Liu, Y., & Ding, Z. (2017). Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society. *Reproduction*, 154(4), R123-R131.
- McPherson, N. O., & Lane, M. (2015). Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity?. *Asian journal of andrology*, 17(3), 450-458.
- Nguyen, R. H., Wilcox, A. J., Skjærven, R., & Baird, D. D. (2007). Men's body mass index and infertility. *Human Reproduction*, 22(9), 2488-2493.
- Oladejo, A. A., Abah, C. R., & Anarado, C. S. (2022). Nutrition-therapy in the Management of Infertility. *Journal of Applied Life Sciences International*, 25(7), 8-14.

- Ramlau-Hansen, C. H., Thulstrup, A. M., Nohr, E. A., Bonde, J. P., Sørensen, T. I. A., & Olsen, J. (2007). Subfecundity in overweight and obese couples. *Human reproduction*, 22(6), 1634-1637.
- Şahin, T. Ö., Arslan, N., & Yeşildemir, Ö. (2024). Erkek Üreme Sağlığı ve Fonksiyonlarında Beslenmenin Rolü. *Türkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics-Special Topics*, 10(3), 66-73.
- Şanlıer, N. (2024). *Vakalarla öğreniyorum: Yetişkin hastalıklarında tıbbi beslenme tedavisi - 2*. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. 1.baskı.
- Yılmaz, F., & Yardımcı, H. (2015). Beden kütle indeksinin infertilite üzerine etkisi. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal*.
- Yuan, S., Zhang, Y., Dong, P. Y., Yan, Y. M. C., Liu, J., Zhang, B. Q., ... & Zhang, X. F. (2024). A comprehensive review on potential role of selenium, selenoproteins and selenium nanoparticles in male fertility. *Heliyon*, 10(15).
- Zafar, M. I., Mills, K. E., Baird, C. D., Jiang, H., & Li, H. (2023). Effectiveness of nutritional therapies in male factor infertility treatment: a systematic review and network meta-analysis. *Drugs*, 83(6), 531-546.