

SAĞLIK BİLİMLERİ

ALANINDA ARAŞTIRMALAR VE DEĞERLENDİRMELER

HAZİRAN 2026

EDİTÖR

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

İmtiyaz Sahibi / Yaşar Hız
Yayına Hazırlayan / Gece Kitaplığı

Birinci Basım / HAZİRAN 2026 - Ankara
ISBN / 978-625-321-170-7

© copyright

Bu kitabın tüm yayın hakları Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı

Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

0312 384 80 40

www.gecekitapligi.com / gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt

Bizim Büro

Sertifika No: 42488

**SAĞLIK BİLİMLERİ
ALANINDA ARAŞTIRMALAR VE
DEĞERLENDİRMELER**

HAZİRAN 2026

EDİTÖR

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

ANTİMİKROBİYAL DİRENCİN MEKANİZMALARI, YAYILIM DİNAMİKLERİ VE KLİNİK YANSIMALARI

Özleyiş KONYALI 7

BÖLÜM 2

ÇOKLU İLAÇ DİRENCİNE KARŞI DOĞAL BİR SAVUNMA HATTI: ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLERİN KLİNİK POTANSİYELİ VE ETKİ MEKANİZMALARI

Evrin ÖZDEMİR, Sena Nur BAŞARAN 27

BÖLÜM 3

KANSERDE KATLANMAMIŞ PROTEİN YANITININ HEDEFLLENMESİ: MEKANİZMALARDAN TEDAVİ YAKLAŞIMLARINA

Akın YILMAZ 49

BÖLÜM 4

NUTRİGENOM VE YAPAY ZEKÂ: BİREYSEL FENOMİK VERİNİN ÖNEMİ

İbrahim KESER 71

BÖLÜM 5

AĞRI TESTİ SEÇİMİNDE PREKLİNİK YAKLAŞIM

Sezin KIROĞLU 83

BÖLÜM 6

SPOR PERFORMANSINDA KOGNİTİF-MOTOR ISINMA YAKLAŞIMLARI

Elif Buse ŞEFLEK, Büşra ALKAN 95

BÖLÜM 7

SUBAKROMİYAL SIKIŞMA SENDROMLU BİREYLERDE AĞRI, KİNEZYOFOBİ VE FONKSİYON

Filiz AYGÜL, Seda YILDIZ 115

BÖLÜM 1

ANTİMİKROBİYAL DİRENCİN MEKANİZMALARI, YAYILIM DİNAMİKLERİ VE KLİNİK YANSIMALARI

Özleyiş KONYALI¹

¹ Arş. Gör., Kırklareli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırklareli, Türkiye. ozleyismutluer@klu.edu.tr ORCID ID: 0009-0009-5937-2953

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye. ozleyismutluer@klu.edu.tr ORCID ID: 0009-0009-5937-2953

GİRİŞ

Mikroorganizmaların antimikrobiyallerin etkilerine karşı hayatta kalabilmesi ve çoğalabilmesi antimikrobiyal direnç (AMR) olarak tanımlanmaktadır. Antimikrobiyal direnç günümüzde küresel bir halk sağlığı olarak sorun teşkil etmektedir. Direnç gelişimi; enfeksiyonların tedavisinde zorluk, artmış morbidite ve mortalite oranı gibi sorunlara yol açmakta ve sağlık alanında ciddi tehdit oluşturmaktadır^[1].

Antibiyotiklerin keşfinden sonra enfeksiyonların tedavisinde önemli başarılar elde edilmiş olsa da bu ajanların doğru kullanılmamasından kaynaklı olarak antimikrobiyal direnç kavramı ortaya çıkmıştır. Geniş spektrumlu antibiyotikler başta olmak üzere antibiyotiklerin kontrolsüz kullanılması duyarlı mikroorganizmaların eliminasyonuna ve dirençli olanların seçilmesine yol açmaktadır. Bu olay seçim baskısı olarak adlandırılmaktadır. Böylece dirençli olan bakteriler, söz konusu popülasyon içerisinde baskın hale gelmektedir^[1,2].

Antimikrobiyal direnç sadece antibiyotik kullanımına bağlı olarak değil çevresel koşullar, hastane ortamı, yanlış ilaç kullanımı, mikrobiyal genetik adaptasyon ile de gelişebilmektedir^[3]. Antimikrobiyal direnç klinik ortamların dışında tarımsal alanlarda da yayılabilmektedir. Antibiyotiklerin tarım alanında büyüme artırıcı olarak kullanımı, hayvancılıkta yaygın şekilde kullanımı direnç genlerinin yayılmasında etkili olmaktadır. Direnç genleri bakteriler arasında yatay gen transferi ile hızlı bir şekilde yayılarak farklı türler arasında da direnç geçişine izin vermektedir^[4].

Bakteriler antibiyotiklerin etkilerinden korunmak amacıyla farklı stratejiler geliştirmiştir. Antibiyotiğin enzimatik inaktivasyonu, hücre geçirgenliğinin azaltılması, hedef bölgedeki değişiklik, effluks pompaları ile ilacın dışarıya atılması, metabolik yol değişiklikleri bu mekanizmalar arasında yer almaktadır. Ek olarak biyofilm oluşumu da bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç göstermesinde katkısı olan önemli bir faktördür. Biyofilm oluşturabilen bakteriler antibiyotiklere planktonik formlarına göre 10-1000 kat artmış direnç gösterebilmektedir^[3,5].

Antimikrobiyal direnç oldukça ciddi klinik sonuçlara yol açmaktadır. Dirençli enfeksiyonlar tedavi sürecinin uzaması, hastanede yatış süresinin artması, sağlık maliyetinin artması, mortalite oranının artması gibi istenmeyen durumlara neden olmaktadır. Çok ilaca dirençli Gram negatif bakteriler başta olmak üzere dirençli bakteriler, yoğun bakım ünitelerinde ciddi enfeksiyonlara sebep olmaktadır^[6].

Sonuç olarak antimikrobiyal direnç çok yönlü bir sorun olup, farklı faktörlerin entegrasyonu ile birlikte önemli bir tehdit haline gelmektedir. Bu sebeple direnç gelişiminin nasıl gerçekleştiği ile ilgili altta yatan mekanizmaların aydınlatılması, yeni tedavi yollarının oluşturulması ve geleneksel tedavi yöntemlerinin korunması bakımından önem arz etmektedir^[3].

ANTİMİKROBİYAL DİRENCİN SINIFLANDIRILMASI

Doğal (İntrinsik) Direnç

Doğal direnç; bakterinin genetik yapısından kaynaklanan, doğuştan sahip olduğu özelliklere bağlı olan dirençtir. Örneğin Gram negatif bakterilerde bulunan dış membran bazı antibiyotiklerin hücre içine geçişine izin vermeyerek intrinsik direnç oluşturmaktadır^[7].

Kazanılmış Direnç

Kazanılmış direnç mutasyonlar yoluyla veya yatay gen transferi sonucu oluşmaktadır. Klinik anlamda daha büyük önem arz etmektedir. Çünkü bu tür direnç özellikle hastane ortamında kolayca yayılarak ciddi sorunlar oluşturmaktadır^[2].

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ MEKANİZMALARI

Enzimatik İnaktivasyon

Antimikrobiyal direnç mekanizmalarından karakterizasyonu en iyi yapılmış olan yollardan biri enzimatik inaktivasyondur. Bazı bakteriler, antibiyotikleri kimyasal yolla modifiye eden ya da parçalayan enzimler üretmektedir. Bu şekilde ilaç hedef bölgeye ulaşmadan etkisiz hale gelmektedir. Bu özelliği bakteriler kromozomal genler ya da yatay gen transferiyle kazandıkları plazmid, transpozon veya integronlar üzerinde kodlu direnç genleri vasıtasıyla edinmektedirler^[8,9].

Enzimatik inaktivasyon mekanizmasına en iyi örnek beta-laktamazlardır. Bu enzimler beta-laktam antibiyotikleri hidrolize ederek aktivitesini yitirmesine sebep olmaktadır. Son yıllarda genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (ESBL), AmpC β -laktamazlar ve karbapenemazlar (KPC, NDM, OXA-tip enzimler) klinik bakımdan kritik alt gruplar arasında sayılmaktadır. Bu enzimlerin yayılmasından kaynaklı olarak Enterobacterales ailesinde nozokomiyal enfeksiyonların tedavisi önemli ölçüde zorlaşmaktadır ^{[8][3]}.

Aminoglikozidlere karşı gösterilen direnç ise aminoglikozid modifiye edici enzimler üzerinden yürümektedir. Bu enzimler arasında asetiltransferazlar (AAC), fosfotransferazlar

(APH) ve nukleotidiltransferazlar (ANT) yer almaktadır. Söz konusu enzimler antibiyotiği sırasıyla asetilasyon, fosforilasyon veya adenilasyon yoluyla antibiyotiğin yapısını kimyasal olarak değiştirerek ilacın ribozoma bağlanmasını engellemektedir. İlaç bakterideki 30S ribozomal alt birime bağlanamadığı için protein sentezinin inhibisyonu gerçekleşmemektedir [10].

Enzimatik inaktivasyon mekanizmaları, antibiyotik direncinin tedavi başarısızlıklarıyla direkt olarak ilişkili ana bileşenlerinden biridir. Hastane ortamında çoklu ilaca dirençli patojenlerin görülme sıklığının artmasında kritik role sahiptir. Bundan dolayı söz konusu enzimlerin moleküler olarak karakterizasyonu, farklı β -laktam/ β -laktamaz inhibitör kombinasyonlarının geliştirilmesi ve enfeksiyon kontrol planlarının güçlendirilmesi için gereklilik göstermektedir^[11].

Hedef Bölge Değişimi

Antimikrobiyal direnç gelişiminde etkili mekanizmalardan birisi hedef bölge değişimidir. Antibiyotiğin etki gösterebilmesi için antibiyotiğin belirli hücresel hedeflere bağlanması gerekmektedir. Bakteriler bu hedef noktaları yapısal veya fonksiyonel olarak değiştirerek antibiyotiğin bağlanmasına engel olabilmektedir. Hedef bölgenin değişimi genelde spontan mutasyonlar ya da yatay gen transferiyle kazanılmış yeni genetik elemanlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Gerçekleşen değişiklikler sonucu antibiyotiğin hedef moleküle bağlanma afinitesinde azalma ya da tamamen kaybolma görülmekte ve ilacın etkinliği düşmektedir. Bu mekanizmanın etkili olduğu antibiyotikler arasında β -laktamlar, makrolidler, florokinolonlar ve glikopeptidler bulunmaktadır^[2,11].

β -laktam antibiyotiklere karşı hedef bölgenin değişmesinden kaynaklı görülen dirence en iyi örnek penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) gerçekleşen değişikliklerdir. Örneğin Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *mecA* geninde kodlanan yapı olarak değiştirilmiş penisilin bağlayıcı proteinler (PBP2a) üretmektedir. Bu protein β -laktam antibiyotiklere düşük afinite göstermektedir. Böylece antibiyotik kendi hedef proteinine bağlanamadığı için bakterinin hücre duvarı sentezini inhibe edememekte ve etki gösterememektedir^[2,12].

Florokinolon direncinde ise DNA giraz (*gyrA*, *gyrB*) ve topoizomera IV (*parC*, *parE*) genlerindeki nokta mutasyonları etkili olmaktadır. Bu mutasyonlar antibiyotiğin bağlandığı kinolon direnç belirleyici bölgelerde (QRDR) bulunmaktadır. Sonuçta antibiyotiğin hedef enzimlere bağlanması azalmaktadır. Bundan kaynaklı olarak DNA replikasyonu inhibisyonu

gerçekleştiremeyen ilaç etkisini yitirmekte ve bakteriler çoğalmaya devam etmektedir^[2,13]. Glikopeptid direncindeki önemli hedef değişimi mekanizması *Enterococcus* türlerinde bulunan peptidoglikan öncüllerinde gerçekleşen modifikasyondur. Vankomisin direnci, *vanA* ve *vanB* gen kümeleri aracılığıyla D-Ala-D-Ala terminal dipeptidinin D-Ala-D-Lac ile değiştirilmesi sonucunda görülmektedir. Sonuç olarak hücre duvarı sentezi antibiyotik tarafından inhibe edilememekte ve antibiyotik etkisiz hale gelmektedir^[2,14].

Makrolid, linkozamid ve streptogramin B (MLSB) grubu antibiyotiklere karşı gelişen direnç ise ribozomal hedef değişimi üzerinden gerçekleşmektedir. Örneğin 23S rRNA'nın metilasyonu *erm* genlerinin kodladığı metiltransferazlar tarafından gerçekleşmektedir. Bu modifikasyon sonucunda antibiyotikler 50S ribozomal alt birime bağlanamamaktadır. Böylece protein sentezinin inhibisyon engellenmektedir^[15].

Tüm bu mekanizmalar söz konusu antibiyotiklerin hedefe bağlanmasını engelleyerek etkinliği düşürmektedir^[2].

Hücre Geçirgenliğinin Azalması

Bakteriyel hücre zarının geçirgenliğinin azalması dirençte önemli diğer bir mekanizmadır. Bu mekanizma vasıtasıyla antibiyotiklerin hücre içine girişi sınırlanmaktadır. Özellikle Gram negatif bakterilerde bulunan dış membran porinlerinin kaybından veya modifikasyonundan kaynaklanan değişikliğe bağlı olarak antibiyotik konsantrasyonu etkili seviyelere ulaşamamaktadır^{[3][16]}.

Gram negatif bakterilerde dış membrandaki porin kanalları, antibiyotiğin hücre içine geçişine yardımcı olmaktadır. Fakat bu porinlerde mutasyon veya ekspresyon düzeyinde azalma meydana geldiğinde florokinolonlar, β -laktamlar, bazı tetrasiklinlerin hücre içine girişinde azalma gerçekleşmektedir. Örneğin *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* türlerinde OmpF ve OmpC porinlerinin kaybı ya da modifikasyonu, antibiyotik duyarlılığında önemli ölçüde azalmaya yol açmaktadır^[17].

Pseudomonas aeruginosa gibi non-fermentatif Gram negatif bakterilerde, düşük dış membran geçirgenliği intrinsik direnç mekanizmalarının önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. Bu bakteride OprD porininin kaybı ya da baskılanması, karbapenem grubu antibiyotikleri başta olmak üzere antibiyotik direnç gelişimi ile yakından bağlantılıdır. OprD, imipenem gibi antibiyotiklerin hücre içine alınmasında spesifik olarak etkili olduğundan, bu porinin işlevinin kaybı tedavi başarısızlıklarına sebep olabilmektedir^[18].

Hücre geçirgenliğinin azalması çoğunlukla farklı direnç mekanizmalarıyla beraber sinerjistik etki göstermektedir. Özellikle β -laktamaz üretimi ya da aktif effluks pompalarının aşırı ekspresyonu ile birlikte bulunduğu antibiyotiklerin hücre içindeki konsantrasyonu kritik seviyelerin altına düşmektedir. Bundan kaynaklı olarak çoklu ilaca dirençli (MDR) fenotiplerin görülme sıklığı artmaktadır^[19].

Kısaca hücre geçirgenliğinin azalması bakterilerde antibiyotiklere karşı geliştirilen etkili bir savunma yöntemidir. Buradaki işleyişin anlaşılması, özellikle Gram negatif bakterilerde yeni tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi ve halihazırda kullanımda olan antibiyotiklerin etkinliğinin güçlendirilmesi bakımından önem göstermektedir. Örneğin porin fonksiyonunu düzenleyen ya da dış membran geçirgenliğini artıran maddelerin geliştirilmesi direnç sorununu çözmede umut vaat eden stratejiler arasındadır^[17].

Effluks Pompaları

Effluks pompaları, antibiyotikleri aktif şekilde hücre dışına atmayı sağlayan membran proteinleridir. Bu sistemler enerji bağımlıdır ve antimikrobiyal dirençte önemli rol oynamaktadır. Antibiyotiklerin hücre içindeki derişimini sub-inhibitör seviyeye düşürerek, bu yolla tedavi etkinliğini azaltmaktadır. İntrinsik ve kazanılmış direnç mekanizmalarının bir bileşeni olarak işlev görebilmektedir. Effluks pompa sistemleri geniş substrat spektrumuna sahip olduğundan birden fazla antibiyotik sınıfına karşı direnç oluşturabilmektedir^[4,18].

Bakterilerde bulunan başlıca effluks pompa sistemleri enerji bağımlılıklarına göre ATP-bağımlı taşıyıcılar (ABC süper ailesi) ile iyon gradyanlarına bağımlı sekonder taşıyıcılar olarak sınıflandırılmaktadır. ATP-bağımlı taşıyıcılardan en iyi karakterize edilen grup ABC (ATP-Binding Cassette) süper ailesidir. Sekonder aktif taşıyıcılar ise enerji kaynağı olarak transmembran iyon gradyanlarını kullanmaktadır. Bu sınıf içerisinde Resistance-Nodulation-Division (RND), Major Facilitator Superfamily (MFS), Small Multidrug Resistance (SMR) ve Multidrug and Toxic Compound Extrusion (MATE) aileleri bulunmaktadır^[20,21].

Özellikle Gram negatif bakterilerde bulunan RND tipi effluks pompaları (örneğin *Pseudomonas aeruginosa*'da MexAB-OprM sistemi), dış membranın da dahil olduğu kompleks yapıları sayesinde antibiyotikleri direkt olarak hücre dışına atarak direnç göstermektedir^[22].

Effluks pompa genlerinin upregülasyonu, genel olarak regülatör genlerin mutasyonu veya çevresel stres faktörleri varlığında gerçekleşmektedir. Dolayısıyla bu durum florokinolonlar, tetrasiklinler, makrolidler ve bazı β -laktamlar antibiyotikler de olmak üzere

geniş bir antibiyotik spektrumuna karşı direnç gelişmesine sebep olabilmektedir. Örneğin *Escherichia coli*'de AcrAB-TolC sistemi ve *Staphylococcus aureus*'ta NorA pompası, klinik izolatlarda sıkça raporlanmış olan çoklu ilaç direnci ile ilişkilendirilmektedir ^[19].

Effluks sistemleri genellikle farklı direnç mekanizmalarıyla birlikte etki göstermektedir. Özellikle hücre geçirgenliğinin azalması ya da enzimatik inaktivasyon ile birlikte etki gösterdiğinde antibiyotiklerin hücre içi konsantrasyonu daha fazla düşmekte ve tedavide başarısızlıklar artmaktadır. Bundan dolayı effluks pompaları, yeni antimikrobiyal yaklaşımların geliştirilmesinde önemli hedefler arasında bulunmaktadır. Effluks pompa inhibitörlerinin (EPI) geliştirilmesi, geleneksel antibiyotiklerin etkinliğini artırmaya yönelik umut verici stratejiler arasında bulunmaktadır ^[18].

Alternatif Metabolik Yolların Kullanımı

Antimikrobiyal direnç gelişimi mekanizması olarak bazı bakteriler antibiyotikğin hedefindeki metabolik yola alternatif farklı bir metabolik yol kullanabilmektedir. Bu yol ile mikroorganizmalar inhibe edilen biyokimyasal basamaklar alternatif enzimler ya da metabolik yollar kullanarak yaşamını sürdürebilmektedir. Bu sayede antibiyotik varlığına rağmen hücresel aktivite devam etmekte ve bakteriyel çoğalma engellenememektedir^[6,11].

Bu yolun en iyi karakterize edilmiş örneği folat biyosentez yolunu hedefleyen sülfonamidler ve trimetoprim karşı gelişen direnç mekanizmasıdır. Sülfonamidler dihidropteroat sentaz (DHPS) enzimini inhibe etmekte, trimetoprim ise dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimini hedef almaktadır. Fakat bakteriler, söz konusu enzimlerin daha düşük afiniteye sahip bir başka formlarını kodlayan genlere (*sul* ve *dfr*) sahip olduğunda bu inhibitör etkiyi aşabilmektedir. Bu genler genellikle plazmidler tarafından taşınmakta ve bu sayede bakteriler arasında hızlı bir şekilde yayılabilmektedir^[23,24].

Ayrıca bazı bakterilerde hedeflenen metabolik ürünler dış ortamdan temin edilerek antibiyotik etkisinden kaçma bu şekilde sağlanabilmektedir. Bu yol, özellikle metabolit salvaj yollarının aktif olduğu durumlarda önem kazanarak antibiyotiklerin etkinliğini azaltabilmektedir. Metabolik esnekliğe sahip olma ve alternatif yolların kullanılabilmesi, bakterilerin değişen çevresel koşullara uyum sağlamasında önemli rol oynamaktadır^[25].

Alternatif metabolik yolların kullanılması çoğunlukla diğer direnç mekanizmaları ile birlikte bulunmaktadır. Bundan dolayı bakterinin genel direnç düzeyi artmaktadır. Bu mekanizma, antibiyotiklerin özgül biyokimyasal hedeflere karşı etkisinin sınırlı kalmasına

sebept olduğundan yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesinde metabolik sistemlerin bir bütün şeklinde değerlendirilmesini gerektirmektedir ^[11].

Biyofilm İlişkili Direnç

Biyofilm ilişkili antimikrobiyal direnç, mikroorganizmaların yüzeye tutunarak ekstrasellüler polimerik madde (EPS) içinde organize olduğu kompleks yapılar oluşturmaları sonucu gelişen bir mekanizmadır. Bu yapışkan ve düzenli mikrobiyal topluluk antimikrobiyallere karşı planktonik (serbest yaşayan) formlarına göre daha yüksek seviyede direnç göstermektedir. Biyofilm içinde bulunan bakteriler polisakkaritler, proteinler ve lipidlerden oluşan matriks ile korunmaktadır. Bu matriks antibiyotiklerin hücre içine penetrasyonunu düşürmektedir. Aynı zamanda fagositoza karşı fiziksel bir bariyer özelliğindedir^[5,26].

Biyofilm yapısında bulunan bakteriler sadece fiziksel bariyer etkisiyle değil, aynı zamanda fizyolojik ve genetik adaptasyon mekanizmaları yoluyla da direnç geliştirebilmektedir. Bu mikroçevrede bakteriler genelde düşük metabolik aktiviteye sahip “persister” hücrelere dönüşebilmektedir. Bu durum özellikle hücre duvarı ve protein sentezini hedefleyen antibiyotiklere olan toleransı artırmaktadır. Bunun dışında biyofilmdeki artan hücresel yoğunluk, quorum sensing mekanizmalarını aktive ederek virülans faktörleri ve dirençle ilişkili gen ekspresyonunu düzenlemektedir^[26,27].

Düşük metabolik aktiviteye sahip olan bakteriler, antibiyotikler aktif bölünen hücreleri hedeflediği için bu etkiden korunmuş olmaktadır. Biyofilmdeki bakterilerde virülans faktörlerinde değişim, antibiyotik direnç genlerinin artışı gibi antibiyotiklerin etkisini kısıtlayacak durumlar gözlenmektedir^{[5][26]}.

Biyofilm yapısı yatay gen transferi için elverişli bir mikro-ortam oluşmasını sağlayarak direnç genlerinin yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Bu durum özellikle çok ilaca dirençli (MDR) suşların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Klinik açıdan biyofilm ilişkili enfeksiyonlar çoğunlukla kronik seyirli olmaktadır. Bundan kaynaklı olarak kateter, protez ve implant gibi tıbbi cihazlarla ilişkili enfeksiyonlarda eradikasyon zorlaşmaktadır. Bu sebeple biyofilm oluşumunun engellenmesi ve uygun biyofilmlerin yıkımına yönelik stratejiler, antimikrobiyal dirençle mücadelede ana hedeflerden biri olarak değerlendirilmektedir^[26,28,29].

GENETİK DİRENÇ MEKANİZMALARI

Genetik mekanizmalar direncin yayılımında kritik öneme sahiptir.

Mutasyonlar

Spontan mutasyonlar antibiyotik hedeflerinde değişiklik oluşturabilmektedirler. Bu rolüyle direnç gelişiminde önemli bir faktördür.

Yatay Gen Transferi

Bakteriler arasında gerçekleşen gen transferi farklı mekanizmalarla gerçekleşebilmektedir. Bu mekanizmalar arasında konjugasyon, transformasyon ve transdüksiyon yer almaktadır. Böylece direnç genleri hızlıca yayılarak hastane enfeksiyonlarında kritik rol oynamaktadır^[4].

DİRENCİN EVRİMİ VE YAYILIMI

Antimikrobiyal direnç evrimsel bir süreç olup, antibiyotiklerin yanlış kullanımı dirençli bakterilerin seçilmesine sebep olmaktadır. Bu olaya seçim baskısı adı verilmektedir. Hastaneler, yoğun bakım üniteleri, tarım alanları direncin yayılması için uygun ortam oluşturmaktadır^[1].

KLİNİK ÖNEMİ

Antimikrobiyal direnç günümüzde klinik uygulamayı direkt olarak etkileyen küresel bir sağlık problemidir. Dirençli mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonlar tedavi başarısızlığı, uzamış hastane yatış süresi, artmış mortalite gibi istenmeyen durumlara yol açmaktadır. Çok ilaca dirençli (MDR), genişletilmiş ilaç direncine (XDR) ve pan dirence sahip mikroorganizmaların çoğalması, mevcut tedavi yollarını önemli ölçüde sınırlandırmaktadır. Özellikle *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* gibi çok ilaca dirençli Gram negatif bakteriler klinikte ciddi tehdit olarak görülmektedir. Bundan dolayı klinisyenler daha toksik, daha pahalı ya da daha az etkiye sahip alternatif tedavi yollarına yönelmektedir ^[30,31].

Antimikrobiyal direncin klinik önemi sadece bireysel hasta sonuçlarıyla sınırlı kalmamaktadır. Bu durum sağlık sistemleri üzerinde de ciddi bir yük oluşturmaktadır. Dirençli enfeksiyonların yönetimi için artan sağlık harcamaları, yoğun bakım ihtiyacı, enfeksiyon kontrol önlemlerinin genişletilmesini de içinde barındıran ek maliyetlere sebep olmaktadır. Özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda bu dirençli suşların yayılması, olası salgınlara zemin hazırlamakta ve sağlık hizmetlerinin devamlılığını tehdit etmektedir^[32].

Bunların dışında antimikrobiyal direnç, ampirik tedavi yaklaşımlarının etkinliğini azaltarak hızlı tanı yoluyla doğru antibiyotik seçiminin önemini artırmaktadır. Direnç paternlerinin değişkenliği, klinisyenlerin başlangıç tedavisi olarak geniş spektrumlu antibiyotikleri tercih etmesine neden olmaktadır. Bundan kaynaklı olarak direnç gelişimini daha da hızlandıran bir kısır döngü meydana gelmektedir. Sonuç olarak antimikrobiyal dirençle mücadelede antimikrobiyal yönetim programlarının uygulanması ve moleküler tanı yöntemlerinin kliniğe entegrasyonu önem göstermektedir^[33].

DİRENÇLE MÜCADELE STRATEJİLERİ

Antimikrobiyal dirençle mücadelede tek bir yaklaşım benimsemek yerine çok boyutlu ve entegre bir stratejinin uygulanması daha akılcı bir yaklaşım olacaktır. Dünya genelinde antibiyotik direnç oranlarının artması klinikte tedavi başarısızlıklarına yol açarak sağlık alanında ciddi bir yük oluşturmaktadır. Bundan dolayı direnç gelişimini ve mevcuttaki dirençli suşların yayılmasını engellemeye yönelik çalışmalar önem kazanmaktadır^[34].

Akılcı Antibiyotik Kullanımı

Akılcı antibiyotik kullanımı, antimikrobiyal direnç ile mücadelede önemli bir kavramdır. Bu kavram antibiyotiklerin sadece gerekli olduğunda, doğru endikasyon ile uygun doz ve sürede kullanılmasını ifade etmektedir. Gereksiz ve yanlış antibiyotik kullanımından kaynaklı olarak bakteriler üzerinde seçim baskısı oluşmaktadır. Seçim baskısı ise dirençli suşların ortaya çıkmasına yol açmaktadır^[35,36].

Antibiyotik yönetim programı uygulamasının hastane enfeksiyonlarında azalmış direnç oranları ve iyileştirilmiş klinik sonuçlarda etkisinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin kontrolsüz kullanımının takibinin yapılması direnç gelişimini azaltmada kritik bir adımdır^[37,38].

Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

Dirençli mikroorganizmaların hastane ve toplum ortamında yayılmasını önlemede enfeksiyon kontrol önlemleri temel stratejilerdendir. El hijyeni uygulamaları, izolasyon prosedürleri, sterilizasyon ve dezenfeksiyon çalışmaları bu bağlamda önemli bileşenlerdir^[39].

Sağlık hizmeti kaynaklı enfeksiyonların önlenmesinde el hijyeninin en temel ve etkili yöntem olduğu Dünya Sağlık Örgütü tarafından vurgulanmıştır. Çalışmalarda el hijyeni uyumunun artırılmasının nozokomiyal enfeksiyon oranlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir^[40,41].

İzolasyon protokolleri, özellikle çok ilaca dirençli mikroorganizmaların yayılımının kontrolünde kritik role sahiptir. Yoğun bakım ünitelerinde temas izolasyon yöntemleri ve çevresel temizlik önlemleri dirençli patojenlerin hastane içindeki yayılımını azaltma konusunda önemli aşamalardır^[42,43].

Yeni Tedavi Yaklaşımları

Antibiyotik direncinde görülen artış, kullanımda olan klasik antibiyotiklere alternatif yenilikçi yaklaşımların geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Faj terapisi, antimikrobiyal peptidler, CRISPR temelli antimikrobiyal sistemler bu yaklaşımlar arasındadır^[44].

Bakteriyofaj terapisinin prensibi, bakterilere spesifik şekilde etki eden virüslerin kullanılmasına dayanır. Özellikle çok ilaca dirençli enfeksiyonların tedavisinde umut verici bir yaklaşım olarak görülmektedir^[45].

Antimikrobiyal peptidler geniş etki spektrumları ve direnç geliştirme olasılığının düşük olması sebebiyle dikkat çekici seçeneklerdendir^[46].

CRISPR-Cas sistemleri bakteriyel genetik materyalin hedef alınarak direnç genlerinin spesifik olarak yok edilmesi üzerine kullanılabilecek yenilikçi bir yaklaşımdır^{[47,48][48]}.

Anti-biyofilm Stratejileri

Biyofilm oluşumu bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç geliştirme özelliği açısından önemli bir mekanizmadır. Biyofilm yapısı kronik enfeksiyonların patogeneğinde kritik role sahiptir. Bundan dolayı biyofilm yapısını hedeflemek antimikrobiyal dirençle mücadele sık tercih edilen bir yaklaşımdır^[49].

Anti-biyofilm stratejileri arasında biyofilm yapısının parçalanması, quorum sensing (QS) inhibisyonu, yüzey adezyonunun engellenmesi gibi yöntemler yer almaktadır. QS inhibitörleri bakteriyel sinyal iletimini bozarak virülans faktörlerinin ekspresyonunu azaltmaktadır. Bu yönüyle QS inhibitörleri anti-biyofilm stratejisi olarak dikkat çekmektedir^[50].

Biyofilm penetrasyonunu artırmaya yönelik enzimatik ajanlar ve nanoteknoloji tabanlı ilaç taşıyıcı sistemler bu alandaki son zamanlarda araştırılan konular arasındadır^[51,52].

SONUÇ

Antimikrobiyal direnç, günümüzde hem hastane enfeksiyonları hem de toplum kökenli enfeksiyonlar bakımından modern tıbbın karşı karşıya olduğu en büyük tehditlerdendir. Direnç gelişimi; antibiyotiklerin sık ve çoğunlukla uygunsuz kullanımı, mikroorganizmaların genetik adaptasyon yeteneği ve yatay gen transferi gibi mekanizmaların birleşmesi sonucu hız kazanmaktadır. Bu durum, sadece tek bir mekanizma ile açıklanamayacak kadar karmaşık olup, hücresel hedef değişiklikleri, enzimatik inaktivasyon, effluks pompalarının aktivasyonu ve biyofilm oluşumu gibi çoklu stratejilerin beraber rol aldığı değişken bir yapıya sahiptir [11,19].

Özellikle çok ilaca dirençli (MDR) ve pan-ilaca dirençli (PDR) suşların meydana gelmesi, mevcut antimikrobiyal tedavi şıklarını önemli ölçüde azaltmaktadır. Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) ve karbapenemaz üretimi, Gram pozitif bakterilerde ise metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisin dirençli enterokoklar (VRE) gibi suşlar, klinikte tedavi başarısızlıklarının en temel sebepleri arasında bulunmaktadır. Bu direnç paternleri, enfeksiyon kontrol stratejilerinin tekrardan değerlendirilmesi zorunluluğunu ortaya koymaktadır[34,53].

Biyofilm oluşumu, antimikrobiyal direncin klinik açıdan en önemli sebeplerinden biri olarak görülmektedir. Biyofilm yapısındaki bakteriler, fiziksel bariyer etkisi, metabolik yavaşlama ve gen ekspresyon değişiklikleri sebebiyle antibiyotiklere karşı belirgin tolerans geliştirmektedir. Ek olarak biyofilm ortamı, yatay gen transferi için elverişli bir mikro çevre oluşturarak direnç genlerinin türler arasında yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Bu durum özellikle kateter ilişkili enfeksiyonlar, protez enfeksiyonları ve kronik yara enfeksiyonlarında tedavi başarısını önemli seviyede düşürmektedir [29,50].

Sonuç olarak, antimikrobiyal dirençle mücadelede çok yönlü ve entegre bir strateji gerekmektedir. Yeni antibiyotik geliştirme çalışmalarının dışında, antibiyotik kullanımının rasyonelleştirilmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilmesi ve biyofilm hedefli tedavi stratejilerinin genişletilmesi önem göstermektedir. Ek olarak hızlı tanı yöntemleri ve moleküler direnç tespit teknolojilerinin klinikteki entegrasyonu, doğru antibiyotik seçiminin optimizasyonuna katkı sağlayacaktır. Antimikrobiyal dirençle mücadelede başarı elde edilmesi için yalnızca farmakolojik değil aynı zamanda epidemiyolojik, mikrobiyolojik ve sağlık politikalarını içeren multidisipliner bir yaklaşım oluşturulması gerekmektedir. Direnç mekanizmalarının moleküler düzeyde incelenmesi geleneksel tedavinin optimizasyonu ve yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi için önem göstermektedir [9,30,54].

KAYNAKLAR

1. Adefisoye, M. A., & Olaniran, A. O. (2023). Antimicrobial resistance expansion in pathogens: A review of current mitigation strategies and advances towards innovative therapy. In *JAC-Antimicrobial Resistance* (Vol. 5, Number 6). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlad127>
2. Darby, E. M., Trampari, E., Siasat, P., Gaya, M. S., Alav, I., Webber, M. A., & Blair, J. M. A. (2023). Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 21, Number 5, pp. 280–295). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00820-y>
3. Halawa, E. M., Fadel, M., Al-Rabia, M. W., Behairy, A., Nouh, N. A., Abdo, M., Olga, R., Fericean, L., Atwa, A. M., El-Nablaway, M., & Abdeen, A. (2023). Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches for combating resistance. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1305294>
4. Smith, W. P. J., Wucher, B. R., Nadell, C. D., & Foster, K. R. (2023). Bacterial defences: mechanisms, evolution and antimicrobial resistance. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 21, Number 8, pp. 519–534). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00877-3>
5. Liu, J., Xu, Z., Tan, Y., Gan, R. Y., Qu, G., & Chen, D. (2023). New Insights in Molecular Mechanisms in Antimicrobial Resistance and Strategies in Anti-Biofilms. In *Antibiotics* (Vol. 12, Number 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040634>
6. Chen, L., Kumar, S., & Wu, H. (2023). A review of current antibiotic resistance and promising antibiotics with novel modes of action to combat antibiotic resistance. In *Archives of Microbiology* (Vol. 205, Number 11). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00203-023-03699-2>
7. Saxena, D., Maitra, R., Bormon, R., Czekanska, M., Meiers, J., Titz, A., Verma, S., & Chopra, S. (2023). Tackling the outer membrane: facilitating compound

- entry into Gram-negative bacterial pathogens. *Npj Antimicrobials and Resistance*, 1(1). <https://doi.org/10.1038/s44259-023-00016-1>
8. Bush, K., & Bradford, P. A. (2016). β -lactams and β -lactamase inhibitors: An overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(8). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>
9. Davies, J. (1996). Origins and evolution of antibiotic resistance. In *Microbiología (Madrid, Spain)* (Vol. 12, Number 1, pp. 9–16). <https://doi.org/10.1128/mmbr.00016-10>
10. Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2010). Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resistance Updates*, 13(6), 151–171. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2010.08.003>
11. Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*, 4(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
12. Chambers, H. F., & DeLeo, F. R. (2009). Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 7, Number 9, pp. 629–641). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2200>
13. Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. (2015). Mechanisms of drug resistance: Quinolone resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1354(1), 12–31. <https://doi.org/10.1111/nyas.12830>
14. Courvalin, P. (2006). Vancomycin Resistance in Gram-Positive Cocci. In *Clinical Infectious Diseases* (Vol. 42). https://academic.oup.com/cid/article/42/Supplement_1/S25/275393
15. Roberts, M. C. (2005). Update on acquired tetracycline resistance genes. In *FEMS Microbiology Letters* (Vol. 245, Number 2, pp. 195–203). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2005.02.034>
16. Nikaido, H. (2003). Molecular Basis of Bacterial Outer Membrane Permeability Revisited. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 67(4), 593–656. <https://doi.org/10.1128/mmbr.67.4.593-656.2003>

17. Delcour, A. H. (2009). Outer membrane permeability and antibiotic resistance. In *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics* (Vol. 1794, Number 5, pp. 808–816). <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.11.005>
18. Li, X. Z., Plésiat, P., & Nikaido, H. (2015). The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(2), 337–418. <https://doi.org/10.1128/CMR.00117-14>
19. Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. V. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 13, Number 1, pp. 42–51). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>
20. Kabra, R., Chauhan, N., Kumar, A., Ingale, P., & Singh, S. (2019). Efflux pumps and antimicrobial resistance: Paradoxical components in systems genomics. In *Progress in Biophysics and Molecular Biology* (Vol. 141, pp. 15–24). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2018.07.008>
21. Nikaido, H., & Pagès, J. M. (2012). Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. In *FEMS Microbiology Reviews* (Vol. 36, Number 2, pp. 340–363). <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00290.x>
22. Lorusso, A. B., Carrara, J. A., Barroso, C. D. N., Tuon, F. F., & Faoro, H. (2022). Role of Efflux Pumps on Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Number 24). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms232415779>
23. Huovinen, P. (2001). *Resistance to Trimethoprim-Sulfamethoxazole*. <https://academic.oup.com/cid/article/32/11/1608/464214>
24. Sköld, O. (2000). Sulfonamide resistance: Mechanisms and trends. *Drug Resistance Updates*, 3(3), 155–160. <https://doi.org/10.1054/drup.2000.0146>
25. Wright, G. D. (2005). Bacterial resistance to antibiotics: Enzymatic degradation and modification. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 57, Number 10, pp. 1451–1470). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.04.002>

26. Donlan, R. M., & Costerton, J. W. (2002). Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. In *Clinical Microbiology Reviews* (Vol. 15, Number 2, pp. 167–193). <https://doi.org/10.1128/CMR.15.2.167-193.2002>
27. Turhan, E. Ü., & Erginkaya, Z. (2019). Mechanism of Antimicrobial Resistance in Bacterial Biofilms. In *Akademik Gıda* (Vol. 17, Number 1, pp. 131–139). Sidas Medya A.S. <https://doi.org/10.24323/akademik-gida.544978>
28. Assefa, M., & Amare, A. (2022). Biofilm-Associated Multi-Drug Resistance in Hospital-Acquired Infections: A Review. In *Infection and Drug Resistance* (Vol. 15, pp. 5061–5068). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IDR.S379502>
29. Michaelis, C., & Grohmann, E. (2023). Horizontal Gene Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Biofilms. In *Antibiotics* (Vol. 12, Number 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020328>
30. Holmes, A. H., Moore, L. S. P., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., Guerin, P. J., & Piddock, L. J. V. (2016). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. In *The Lancet* (Vol. 387, Number 10014, pp. 176–187). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0)
31. Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outterson, K., Patel, J., Cavaleri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., ... Zorzet, A. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
32. Van Belkum, A., Durand, G., Peyret, M., Chatellier, S., Zambardi, G., Schrenzel, J., Shortridge, D., Engelhardt, A., & Dunne, W. M. (2013). Rapid clinical bacteriology and its future impact. In *Annals of Laboratory Medicine* (Vol. 33, Number 1, pp. 14–27). Korean Society for Laboratory Medicine. <https://doi.org/10.3343/alm.2013.33.1.14>

33. De Waele, J. J., & Boelens, J. (2024). Antimicrobial stewardship and molecular diagnostics: A symbiotic approach to combating resistance in the ED and ICU. In *Current Opinion in Critical Care* (Vol. 30, Number 3, pp. 231–238). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000001154>
34. Prestinaci, F., Pezzotti, P., & Pantosti, A. (2015). Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. In *Pathogens and Global Health* (Vol. 109, Number 7, pp. 309–318). Maney Publishing. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.00000000030>
35. Oliveira, M., Antunes, W., Mota, S., Madureira-Carvalho, Á., Dinis-Oliveira, R. J., & Dias da Silva, D. (2024). An Overview of the Recent Advances in Antimicrobial Resistance. In *Microorganisms* (Vol. 12, Number 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/microorganisms12091920>
36. Nammi, J., Pasala, R., Andhe, N., Vasam, R., Poruri, A. D., & Sherikar, R. R. (2025). Antibiotic Misuse: An In-Depth Examination of Its Global Consequences and Public Health Challenges. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.85941>
37. Helmi, R. T., Al-Maqbali, J. S., Gamal, S., Ba Wazir, H., Al Sulemani, Y., & Al Za'abi, M. (2024). Short-term effects of antimicrobial stewardship programs on antibiotics usage, clinical outcomes, and multidrug resistant organisms in the post COVID-19 era. *Journal of Infection and Public Health*, 17(5), 819–824. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.03.013>
38. Guchhait, P., Saha, T., Chaudhuri, B. N., Das, A., Banerjee, R. Das, Mukherjee, S., & Das, S. (2025). The Effectiveness of a Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Program: A Three-Year Observational Study. *Medical Principles and Practice*, 1–10. <https://doi.org/10.1159/000549754>
39. Huang, G. K. L., Stewardson, A. J., & Grayson, M. L. (2014). Back to basics: Hand hygiene and isolation. In *Current Opinion in Infectious Diseases* (Vol. 27, Number 4, pp. 379–389). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000080>
40. Allegranzi, B., Gayet-Ageron, A., Damani, N., Bengaly, L., McLaws, M. L., Moro, M. L., Memish, Z., Urroz, O., Richet, H., Storr, J., Donaldson, L., & Pittet,

- D. (2013). Global implementation of WHO's multimodal strategy for improvement of hand hygiene: A quasi-experimental study. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(10), 843–851. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70163-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70163-4)
41. Marimuthu, K., Pittet, D., & Harbarth, S. (2014). The effect of improved hand hygiene on nosocomial MRSA control. In *Antimicrobial Resistance and Infection Control* (Vol. 3, Number 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/2047-2994-3-34>
42. Siegel, J. D., Rhinehart, E., Jackson, M., & Chiarello, L. (2007). Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *American Journal of Infection Control*, 35(10 SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2007.10.006>
43. Weber, D. J., Anderson, D., & Rutala, W. A. (2013). The role of the surface environment in healthcare-associated infections. In *Current Opinion in Infectious Diseases* (Vol. 26, Number 4, pp. 338–344). <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283630f04>
44. Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., Nisar, M. A., Alvi, R. F., Aslam, M. A., Qamar, M. U., Salamat, M. K. F., & Baloch, Z. (2018). Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. In *Infection and Drug Resistance* (Vol. 11, pp. 1645–1658). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>
45. Kortright, K. E., Chan, B. K., Koff, J. L., & Turner, P. E. (2019). Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria. In *Cell Host and Microbe* (Vol. 25, Number 2, pp. 219–232). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.014>
46. Mahlapuu, M., Håkansson, J., Ringstad, L., & Björn, C. (2016). Antimicrobial peptides: An emerging category of therapeutic agents. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 6, Number DEC). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00194>
47. Citorik, R. J., Mimee, M., & Lu, T. K. (2014). Sequence-specific antimicrobials using efficiently delivered RNA-guided nucleases. *Nature Biotechnology*, 32(11), 1141–1145. <https://doi.org/10.1038/nbt.3011>

48. Mayorga-Ramos, A., Zúñiga-Miranda, J., Carrera-Pacheco, S. E., Barba-Ostria, C., & Guamán, L. P. (2023). CRISPR-Cas-Based Antimicrobials: Design, Challenges, and Bacterial Mechanisms of Resistance. In *ACS Infectious Diseases* (Vol. 9, Number 7, pp. 1283–1302). American Chemical Society.
<https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.2c00649>
49. Abdelhamid, A. G., & Yousef, A. E. (2023). Combating Bacterial Biofilms: Current and Emerging Antibiofilm Strategies for Treating Persistent Infections. In *Antibiotics* (Vol. 12, Number 6). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics12061005>
50. Flemming, H. C., Wingender, J., Szewzyk, U., Steinberg, P., Rice, S. A., & Kjelleberg, S. (2016). Biofilms: An emergent form of bacterial life. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 14, Number 9, pp. 563–575). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94>
51. Ferraz, M. P. (2024). Advanced Nanotechnological Approaches for Biofilm Prevention and Control. In *Applied Sciences (Switzerland)* (Vol. 14, Number 18). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).
<https://doi.org/10.3390/app14188137>
52. Al-Madboly, L. A., Aboulmagd, A., El-Salam, M. A., Kushkevych, I., & El-Morsi, R. M. (2024). Microbial enzymes as powerful natural anti-biofilm candidates. In *Microbial Cell Factories* (Vol. 23, Number 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12934-024-02610-y>
53. Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., & Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3), 268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
54. Brown, E. D., & Wright, G. D. (2016). Antibacterial drug discovery in the resistance era. In *Nature* (Vol. 529, Number 7586, pp. 336–343). Nature Publishing Group.
<https://doi.org/10.1038/nature17042>

BÖLÜM 2

ÇOKLU İLAÇ DİRENCİNE KARŞI DOĞAL BİR SAVUNMA HATTI: ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLERİN KLİNİK POTANSİYELİ VE ETKİ MEKANİZMALARI

Evrin ÖZDEMİR¹, Sena Nur BAŞARAN²

¹ Öğr. Gör. Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Meslek Yüksekokulu, İstanbul Atlas Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye ORCID: 0000-0002-6907-5006, e-mail: evrim.ozdemir@atlas.edu.tr

² Arş. Gör. Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Ağrı, Türkiye

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye ORCID: 0000-0002-9959-9214, e-mail: snbasaran@agri.edu.tr

1. Giriş

Antibiyotikler, 20. yüzyılın ve muhtemelen tıp tarihinin en büyük farmakolojik başarılarından biri olup, klinik pratikte hayati öneme sahip kemoterapötik ajanlardır. Penisilinin keşfinden bu yana milyonlarca yaşamı kurtaran bu ajanların klinik etkinliği, hedef patojenlerde gelişen direnç mekanizmaları nedeniyle günümüzde ciddi bir tehdit altındadır. ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) tarafından antimikrobiyal direnç (AMD) üzerine yayımlanan temel raporlarda, bu durumun halk sağlığına yönelik en kritik tehditlerden biri olduğu tanımlanmış; yalnızca ABD genelinde her yıl 2,8 milyonu aşkın bireyin dirençli patojenlerle enfekte olduğu ve bu enfeksiyonlara doğrudan bağlı 35.000'den fazla ölüm vakasının gerçekleştiği bildirilmiştir (CDC, 2019). Kurumun pandemi sonrası yayımladığı daha güncel veriler ise, sistemik krizlerin ve sağlık hizmetlerindeki aşırı yükün etkisiyle dirençli hastane enfeksiyonları ile mortalite oranlarında %15'lik ciddi bir artış yaşandığını ortaya koyarak mevcut tehdidin giderek büyüdüğüne işaret etmektedir (CDC, 2022).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) projeksiyonlarına göre, etkili önlemler alınmadığı takdirde 2050 yılına gelindiğinde antimikrobiyal dirençle bağlı mortalitenin yıllık 10 milyon kişiye ulaşması öngörülmektedir (No Time To Wait: Securing The Future From Drug-Resistant Infections Report To The Secretary-General Of The United Nations, 2019). Bu mevcut tehdidi ele almak ve koordineli bir küresel eylem planı oluşturmak amacıyla, 2021 yılında CDC öncülüğünde, 38 farklı ülkeden 19'u aşkın kurumun katılımıyla Küresel Antimikrobiyal Direnç Laboratuvarı ve Müdahale Ağı hayata geçirilmiştir (*About Global AR Lab & Response Network | ARLN | CDC, n.d.*).

Patojenlerin antimikrobiyallere karşı geliştirdiği direnç mekanizmaları literatürde kapsamlı bir şekilde aydınlatılmıştır. Geleneksel antibiyotiklerin büyük bir bölümü, hedef moleküle özgül bağlanma afinitesi aracılığıyla mikroorganizmaları inhibe etmekte ve sonuç olarak hücresel metabolizmanın ve proliferasyonun bozulmasına yol açmaktadır (Ma et al., 2026). Dolayısıyla, hedef bölge modifikasyonları (mutasyonlar) veya antibiyotik molekülünün enzimatik inaktivasyonu gibi yollarla hızla gelişen direnç, bu farmakolojik ajanların terapötik etkinliğini büyük ölçüde ortadan kaldırmaktadır (Nusrat et al., 2025). Buna ek olarak, hücre dışı membran geçirgenliğinin azalması ve efflux pompa aktivitesinin artışı gibi adaptasyonlar, hücre içi antibiyotik konsantrasyonunun sub-letal seviyelere düşmesine yol açarak majör direnç mekanizmaları arasında kabul edilmektedir (Jiang et al., 2021).

Sonuç olarak, giderek artan bu direnç profiline karşı mücadelede, mevcut ve geleneksel antimikrobiyallerin kullanım stratejilerinin yeniden değerlendirilmesinin yanı sıra, yenilikçi ve alternatif terapötik yaklaşımların geliştirilmesi acil bir bilimsel gereksinim haline gelmiştir (Annunziato, 2019). Özellikle majör farmasötik şirketlerin, beklenen finansal hedeflere ulaşamamaları gerekçesiyle antibiyotik araştırma-geliştirme programlarını sonlandırdıkları göz önüne alındığında, günümüzdeki bilimsel odak, tamamen yeni sınıflara ait antimikrobiyal ajanların keşfine ve in vivo potansiyellerinin araştırılmasına kaydırılmalıdır (Miethke et al., 2021).

Antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), tipik olarak 12 ila 50 amino asit rezidüsünden meydana gelen düşük molekül ağırlıklı bir peptit sınıfıdır (Lehrer & Ganz, 1999; Nawrot et al., 2014; van Hoek, 2014). Doğada oldukça yaygın bir dağılım gösteren ve günümüze dek 3100'ü aşkın doğal varyantı tanımlanan bu moleküller (Lazzaro et al., 2020); bakteriler, bitkiler, böcekler ve omurgalıları (balıklar, kuşlar vd.) kapsayan geniş bir biyofilosferden izole edilebilmektedir (Huan et al., 2020). Doğal immün sistemin temel efektör elemanları arasında yer alan AMP'ler, patojen invazyonuna karşı konağın ilk savunma hattını oluştururlar. Amino asit dizilimleri açısından yüksek oranda korunmuş bir yapı sergilemeseler de karakteristik olarak kısa zincirli, amfifilik ve majör oranda katyonik bir moleküler doğaya sahiptirler (Q. Y. Zhang et al., 2021). Bu biyofiziksel özellikleri sayesinde spesifik patojenlere bağlı kalmaksızın bakteri, mantar ve virüslere karşı geniş spektrumlu ve güçlü bir antimikrobiyal aktivite gösterirler. Ayrıca; ökaryotik konak hücrelere yönelik düşük toksisiteleri, yüksek termal stabiliteleri, üstün çözünürlük özellikleri ve —geleneksel antibiyotiklerin aksine— hedef organizmada direnç gelişimine pek olanak tanınamamaları gibi majör farmakolojik avantajlar sunmaktadırlar (Aunpad & Thitirungreangchai, 2025). Sahip oldukları bu biyolojik ve yapısal üstünlükler, AMP'leri modern tıpta yüksek potansiyelli terapötik adaylar konumuna getirmiş olup günümüzde birçok AMP tabanlı ajanın klinik faz çalışmaları aktif olarak sürdürülmektedir. AMP'lerin bu yüksek terapötik potansiyelini klinik bir başarıya dönüştürebilmek için, öncelikle doğal kaynaklarının ve yapısal özelliklerinin iyi anlaşılması gerekmektedir (Moretta et al., 2021).

2. AMP Sınıflandırılması ve Yapısal Özellikleri

2.1. Kökenlerine Göre Antimikrobiyal Peptitler

AMP'lerin doğal kaynakları, arkealar, hayvanlar, bakteriler, protistler, bitkiler ve mantarlar olarak sınıflandırılabilir. Bakteriler, bakteriyosinler olarak bilinen AMP'leri üretir:

Gram-negatif bakteriler kolisinler ve mikrosinler sentezlerken, Gram-pozitif bakteriler ise popülasyon kontrolüne ve kaynak rekabetine yardımcı olan lantibiyotikler üretir (Drew, 2026). Bitkilerden elde edilen AMP'ler on iki aileye sınıflandırılır; bunlar arasında tiyoninler, defensinler ve snakinler gibi kapsamlı bir şekilde incelenmiş gruplar bulunur (Tang et al., 2018). Böcekler, diğer tüm türlerden daha fazla sayıda AMP'yi vücutlarının çeşitli bölgelerinde sentezler; bunlar arasında sekropinler, defensinler, drosomisin ve attasinler yer alır (Manniello et al., 2021). Edinilmiş bağışıklığa sahip olmayan deniz omurgasızları, defensin, mitimisin, aurelin ve hedistin gibi AMP'lere büyük ölçüde güvenmektedir (Wu et al., 2021). Amfibilerin deri bezleri, nigrosinler, brevinler, temporinler ve magaininler gibi AMP'ler üretir (Patocka et al., 2019). Memelilerde ise katelisidinler ve defensinler, iki ana AMP ailesidir (Zanetti et al., 1995).

2.2. Biyolojik Fonksiyonlarına Göre Antimikrobiyal Peptitler

Antimikrobiyal Peptit Veritabanı (APD3) verilerine göre AMP'lere atfedilen 10'dan fazla biyolojik fonksiyon bildirilmiş olmakla birlikte, bu moleküllerin klinik ve terapötik potansiyelleri temel olarak beş majör mekanizma üzerinden özetlenebilir (Wang, 2020):

2.2.1. Doğrudan Antimikrobiyal Etki: AMP'ler; hücre membran bütünlüğünü bozarak veya intraselüler metabolik yolları inhibe ederek bakteriler üzerinde güçlü bir bakterisidal/bakteriyostatik etki gösterirler. Bu majör etkinin spektrumu yalnızca bakterilerle sınırlı kalmayıp; patojenik mantarları (Raj et al., 1990), virüsleri ve parazitleri de kapsamaktadır (Taheri et al., 2019).

2.2.2. İmmünomodülasyon: Konak immün yanıtını regüle eden AMP'ler, immün hücrelerin enfeksiyon odağına kemotaksisini stimüle ederek patojenin ortadan kaldırılmasını hızlandırır ve savunma mekanizmasını organize ederler (K. Y. Choi et al., 2012).

2.2.3. Antibiyofilm Aktivitesi: Enfeksiyonların kronikleşmesine ve antibiyotik direncinin pekişmesine neden olan koruyucu biyofilm yapılarına karşı oldukça etkili olan AMP'ler, yeni biyofilm tabakalarının oluşumunu klinik olarak engelleyebildikleri gibi, halihazırda olgunlaşmış biyofilmleri de parçalayarak dirençli bakterilerin yeniden geleneksel antibiyotiklere duyarlı hale gelmesini sağlarlar (Drew, 2026).

2.2.4. Doku Rejenerasyonu ve Yara İyileşmesi: Hücresel proliferasyonu, anjiyogenezi ve kollajen sentezini indükleyerek doku onarım süreçlerini aktif olarak desteklerler (Simonetti et al., 2021).

2.2.5. Antitümöral Etki: Kanser hücrelerinde doğrudan apoptozu tetikleme, tümör mikroçevresindeki neo-anjiyogenezi baskılama, antitümöral immün yanıtı modüle etme ve metastatik invazyonu engelleme gibi çok yönlü onkolojik etkilere sahiptirler (Ju et al., 2021).

Bu geniş biyolojik aktivite spektrumunun literatürdeki en iyi karakterize edilmiş ve klinik açıdan en çok incelenen prototiplerinden biri, insan katelisinini olan LL-37'dir. Pleiotropik çok işlevli bir molekül olan LL-37; membran destabilizasyonu ve hücre lizisi aracılığıyla bakteri, virüs ve mantarlara karşı güçlü bir geniş spektrumlu aktivite sergiler (Wang et al., 2014). Doğrudan mikrobisidal etkisine ek olarak, nötrofil, monosit ve T lenfositler gibi immün hücrelerin toplanmasını ve aktivasyonunu sağlayarak immünomodülatör bir şef gibi davranır (Xie et al., 2020). Aynı zamanda proinflamatuvar sitokin ve kemokin ekspresyonunu dengeleyerek enfeksiyon bölgesindeki aşırı inflamatuvar yanıtı baskılar (K. Y. G. Choi et al., 2014). Bu molekül, enfeksiyon kontrolünün yanı sıra keratinosit proliferasyonunu ve anjiyogenezi stimüle ederek yara iyileşmesini ivmelendirirken (Simonetti et al., 2021); kanserli hücrelerde apoptozu indükleyerek ve tümör progresyonunu inhibe ederek onkolojik terapiler için de potansiyel bir profil çizer (Z. Zhang et al., 2022). LL-37'nin sergilediği bu çok boyutlu moleküler mimari, AMP'lerin çoklu tıbbi uygulamadaki terapötik potansiyelini somutlaştırmaktadır.

2.3. Yapılarına Göre Antimikrobiyal Peptitler

Etki mekanizmalarının temelini oluşturan AMP'lerin yapı-aktivite ilişkisi, spesifik moleküler özelliklerin biyolojik hedefler üzerindeki doğrudan rolünü açıklamaktadır. Bu ilişkilerin moleküler düzeyde aydınlatılması; AMP'lerin sitotoksitelerinin en aza indirilirken, terapötik etkinliklerinin ve in vivo stabiliteilerinin maksimize edildiği rasyonel ilaç tasarımlarına ve yapısal modifikasyonlara rehberlik etmektedir (Ciulla & Gelain, 2023). AMP'lerin primer etki mekanizması doğrudan bakteriyel membranlarla olan etkileşimlerine dayandığından, hedef membranla kurulan bu ilk bağlanma ve penetrasyon aşamalarında altı temel fizikokimyasal ve yapısal parametre kilit rol oynamaktadır. Bu parametreler bağlamında AMP'lerin etkinliğini belirleyen ana unsurlar şu şekilde özetlenebilir:

2.3.1. Amino Asit Kompozisyonu ve Sekans Dizilimi: Peptit zincirindeki amino asitlerin türü ve topolojik dizilimi; molekülün net yükünü, hidrofobik karakterini ve sekonder yapısını şekillendirerek antimikrobiyal aktiviteyi büyük ölçüde dikte eder (Jindal et al., 2014).

2.3.2. Katyonik Yük: Lizin (Lys) ve arginin (Arg) gibi pozitif yüklü amino asitler, negatif yüklü bakteriyel membranlara karşı güçlü bir elektrostatik afinite oluşturarak hücre yüzeyine ilk tutunmayı sağlar (Luong et al., 2018).

2.3.3. Hidrofobik Karakter: Lösin (Leu), fenilalanin (Phe), izolösin (Ile) ve valin (Val) gibi hidrofobik rezidüler, membranın hidrofobik çekirdek bölgesine derinlemesine penetre olmayı ve lipit tabakanın destabilizasyonunu mümkün kılar (Chen et al., 2007).

2.3.4. Ankraj Etkisi: Özellikle triptofan (Trp) gibi aromatik amino asitler membran arayüzünde bir ankraj (çapa) işlevi görerek, aromatik istiflenme etkileşimleri aracılığıyla membrana tutunmayı ve interkalasyonu kolaylaştırır (Song et al., 2019).

2.3.5. Peptit Zincir Uzunluğu: Peptidin toplam rezidü sayısı; membrana adsorbe olma, lipit çift tabakayı katetme, stabil sekonder yapılar oluşturma ve membran bütünlüğünü bozma kapasitesini doğrudan etkiler (Q. Y. Zhang et al., 2021). Doğal AMP'ler tipik olarak 50 amino asit rezidüsünden daha kısadır. Bir α -heliks formunun lipit çift tabakayı tam olarak geçebilmesi için minimum 11 rezidüye sahip olması gerektiği öngörülmektedir (Zhu, 2024). Yeterli zincir uzunluğuna sahip olmayan kısa AMP'ler, yüzeyel penetrasyon derinliği sergileyerek membranla sınırlı düzeyde etkileşime girer ve bu durum antimikrobiyal etkinliğin zayıflamasıyla sonuçlanır (Lyu et al., 2016). Buna karşılık, zincir uzunluğu arttıkça kararlı sekonder yapıların oluşumu kolaylaştığından antimikrobiyal güç artış gösterir (Deslouches et al., 2005). Ancak bu uzunluk artışı, memeli konak hücre membranlarıyla etkileşim potansiyelini de artıracığından sitotoksite riskini beraberinde getirmektedir (Ramamourthy et al., 2020).

2.3.6. Sekonder Yapı ve Konformasyon Dinamikleri: AMP'lerin sekonder yapıları, mikrobisidal etkinliği belirleyen en temel faktörlerden biridir. Literatürde en sık karşılaşılan konformasyonlar α -heliks ve antiparalel β -tabaka (β -sheet) yapılarıdır. Özellikle α -heliks konformasyonları, sahip oldukları amfipatik karakter (hidrofilik ve hidrofobik yüzeylerin uzaysal ayrışması) sayesinde yüksek etki profili sergilerler. Artan α -heliks içeriği, membrana tutunma ve gömülme kapasitesini artırarak daha güçlü bir antimikrobiyal aktivite ile doğrudan korelasyon gösterir (Ito et al., 2023). Öte yandan AMP'lerin sekonder yapıları oldukça dinamiktir ve çevresel koşullara göre adaptasyon gösterir: Örneğin sulu ortamda lineer formda bulunan peptitler, zwitteriyonik veya anyonik veziküllerle temas ettiklerinde hızla amfipatik bir α -heliks yapısına katlanırken; β -tabaka yapıları, katyonik ve hidrofobik rezidülerin düzenlenmesi yoluyla stabilize olarak membran geçişini optimize etmektedir (Harmouche et al., 2017).

3. Antimikrobiyal Peptitlerin Etki Mekanizmaları

Çeşitli araştırmalar, AMP'lerin bakteriler üzerinde çeşitli ve birbirini tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahip olduğunu göstermektedir. Bu mekanizmalar genel olarak hücre membranına yönelik ve hücre içine yönelik etkiler olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir.

3.1. Hücre Membranı Hedefli Mekanizmalar

Bakteriyel hücre membranı, AMP'lerin birincil majör hedefidir ve bu moleküllerin temel etki mekanizması membran bütünlüğünün bozulmasına dayanır (Brogden, 2005). Katyonik karaktere sahip AMP'ler, ilk aşamada anyonik bakteriyel yüzeylerle elektrostatik afinite kurarak etkileşime girerler. Membrana tutunmayı takiben peptitler, spesifik sekonder konformasyonlara katlanırlar. Bu amfipatik yapısal dönüşüm, peptitlerin lipid çift tabakaya penetre olmasını sağlayarak üç temel biyofiziksel model üzerinden transmembran por (gözenek) oluşumunu tetikler (Brogden, 2005):

Barrel-Stave Modeli: AMP'ler hücre membranına dik olarak yerleşip birbirleriyle kümelenerek por oluştururlar.

Toroidal Por Modeli: AMP'ler, hücre membranı lipidlerinin baş kısımlarını içe doğru kıvrıyarak peptit-lipid kompleksinden oluşan sürekli bir kanal yaratırlar.

Carpet Modeli: AMP'ler hücre membranı yüzeyini halı gibi kaplayarak belirli bir konsantrasyonda membranın misellere parçalanmasına neden olurlar.

Bu mekanizmalar sonucunda membran geçirgenliği artar ve intraselüler içeriğin dışarı sızmasıyla hücre lizisi gerçekleşir (Agadi et al., 2022). Ayrıca bazı AMP'ler doğrudan por oluşturmak yerine hücre membranını incelterek veya faz dengesini bozarak membran potansiyelinin kaybına ve nihayetinde membranın çökmesine neden olurlar (Yasir et al., 2019).

Membran hedefleme etkinliği ve penetrasyon dinamikleri, hücre duvarı mimarisindeki belirgin farklılıklar nedeniyle Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteriler arasında yapıya bağlı varyasyonlar gösterir. Gram-negatif patojenlerde AMP'ler, asıl hedef olan iç membrana ulaşabilmek için öncelikle lipopolisakkarit (LPS) açısından zengin olan dış membranı aşmak zorundadır. Örneğin, $G(IKK)_3I-NH_2$ (G3) peptidi LPS'ye bağlanarak temel olarak yüzey lipidlerinin yeniden organizasyonuna yol açarken; hidrofobik modifikasyona sahip $C8-G(IKK)_2I-NH_2$ (C8G2) varyantı membran içine çok daha derin nüfuz ederek lipid yer değiştirmesine neden olur ve daha hızlı, daha güçlü bir bakterisidal etki gösterir (Gong et al., 2021, 2023). Bu durum, penetrasyon derinliğini artırmada hidrofobik modifikasyonların (örn.

lipit kuyrukları) majör rolünü doğrulamaktadır. Dış membranı aşan peptitler, iç membranda intramembranöz nanoagregatlar oluştururlar. Peptit zincirinin uzunluğu arttıkça (örn. G4 türevi), daha büyük ve stabil agregatların oluşumu sağlanır ve antimikrobiyal kapasite artar (Liao et al., 2023). Hidrofobikliği artırılmış GL ($G(ILKK)_3I-NH_2$) varyantları membran destabilizasyonunu maksimize ederken hemolitik riski de yükseltir; aksine hidrofobikliği azaltılmış KI ($KI(KKII)_2$) varyantları ise zayıf membran aktivitesi gösterir. Bu bulgular, yerleşme derinliğinin ve agregasyon potansiyelinin AMP performansını dikte eden temel parametreler olduğunu kanıtlamaktadır (Gong et al., 2020).

Dış membrandan yoksun olan Gram-pozitif bakterilerde ise AMP etkinliği, doğrudan lipoteikoik asit (LTA) etkileşimlerine ve peptit nanoagregatlarının indüklediği membran faz ayrışmasına dayanır. Örneğin, triptofan süstitüsyonları içeren bir G3 türevi olan GWK peptidi, membran içinde hidrofobik bir uyumsuzluk oluşturarak rijit-akışkan membran mikro-domainleri yaratır; bu mekanizma *S. aureus* ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarına karşı bakterisidal etkiyi dramatik şekilde artırır (Liao et al., 2024). Benzer şekilde, lipit konjugasyonuna sahip C14-KKGGII peptidi, anyonik bakteriyel membranlara yüksek selektivite ile bağlanarak spesifik nanoyapılar oluşturur ve geleneksel biyositlere (örn. CnTAB) kıyasla çok daha yüksek etkinlik ve daha düşük sitotoksikite profili sunar (Fa et al., 2022).

Özetle; AMP'lerin Gram-negatif bakterilere karşı sergilediği aktivite dış membrana derin penetrasyon, lipit dislokasyonu ve iç membranda nanoagregasyon gibi kompleks adımlar gerektirirken; Gram-pozitif bakterilerdeki etkinlik daha çok yüzey asiditesinin bozulmasına ve membran faz alanlarının destabilizasyonuna bağlıdır. Bu mekanistik farklılıkların aydınlatılması, yüksek seçiciliğe sahip, güçlü ve düşük sitotoksik özellik gösteren yeni nesil AMP'lerin rasyonel tasarımı için kritik bir kılavuz niteliği taşımaktadır.

3.2. Hücre İçi Hedefli Mekanizmalar

Hücre membranı bütünlüğünün bozulmasına dayanan temel mekanizmanın ötesinde, belirli AMP'ler mikrobisidal etkilerini doğrudan hücre içi hedeflerle etkileşime girerek de sergileyebilmektedir. Hedef bakteriyel membrana tutunmayı takiben bu peptitler, transmembran por formasyonu veya lipit çift tabakanın geçici olarak destabilize edilmesi gibi çeşitli translokasyon mekanizmaları aracılığıyla hücre sitoplazmasına penetre olurlar (Ulmschneider, 2017). Sitoplazmik mikroçevreye ulaştıklarında AMP'ler; nükleik asitler (DNA/RNA), yapısal ve fonksiyonel proteinler, kritik metabolik enzimler ve hücre duvarı prekürsörleri gibi esansiyel biyomoleküllerin fonksiyonlarını spesifik olarak bloke ederler

(Sengkhui et al., 2023). Gerçekleşen bu çoklu intraselüler hedefleme; nükleik asit sentezi, protein sentezi, enzimatik regülasyon, hücre duvarı biyosentezi ve hücre bölünmesi gibi hayati fizyolojik süreçleri sekteye uğratarak, bakteride geri dönüşümsüz hücrel disfonksiyona ve nihayetinde mutlak hücre ölümüne yol açmaktadır.

3.3. Diğer Mekanizmalar

Doğrudan membran destabilizasyonuna dayanan mikrobisidal mekanizmalarının yanı sıra, konak savunma sistemini çok yönlü olarak destekleyen ve enfeksiyon kontrolünü optimize eden kritik ikincil biyolojik aktivitelere sahip olan AMP'ler, sahip oldukları güçlü immünomodülatör özellikler sayesinde spesifik immün hücrelerin enfeksiyon odağına göçünü uyarırken, aynı zamanda fagositoz aktivitesini artırarak patojen klerensini doğrudan hızlandırırlar (Ugarova et al., 2016). Konak savunmasını hücrel düzeyde daha da güçlendirmek amacıyla, inflamatuvar ve antimikrobiyal immün yanıtları koordine eden spesifik sitokin ve kemokinlerin ekspresyonunu stimüle ederler (Huang et al., 2019).

Tüm bu immünomodülatör fonksiyonlara ek olarak, birçok patojenin kalıcılığında ve geleneksel antibiyotiklere karşı geliştirdiği dirençte majör rol oynayan koruyucu biyofilm matriksini de degrade edebilirler. AMP'lerin gösterdiği bu antibiyofilm aktivite, yapısal matriksi bozarak biyofilm tabakası içine hapsolmuş bakterileri hem eksojen antimikrobiyal terapilere hem de konağın hücrel immün saldırılarına karşı son derece duyarlı hale getirir (Drew, 2026).

4. Klinik Uygulamalar ve Onay Sürecindeki Peptitler

Günümüzde AMP'lerin birçoğu klinik araştırma fazında olsa da nisin, gramisidin, polimiksinler, daptomisin ve melittin gibi ajanlar, güçlü antimikrobiyal ve immünomodülatör etkinlikleri sayesinde geleneksel antibiyotiklere alternatif veya tamamlayıcı olarak klinik kullanım onayı almıştır. Örneğin, *Lactococcus lactis* tarafından üretilen 34 amino asitli bir peptit olan nisin, hücre duvarı sentezinde kritik bir prekürsör olan lipit II molekülüne bağlanarak ve membranda porlar oluşturarak geniş spektrumlu bakterisidal etki gösterir (Prince et al., 2016). ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından gıda koruyucusu olarak onaylanmış olmasına rağmen, klinik çalışmalarda probiyotik formda kullanımının yoğun bakım hastalarında enfeksiyon kaynaklı komplikasyonları ve mortaliteyi düşürdüğü kanıtlanmıştır (Petrof et al., 2012). Benzer şekilde topikal uygulamalarda öne çıkan gramisidin, *Brevibacillus brevis* kaynaklı 15 amino asitten oluşan doğrusal bir polipeptit karışımıdır. Bakteriyel membranda iyon kanalları oluşturarak ozmotik lizise neden olan gramisidin, özellikle oftalmik enfeksiyonların ve kornea ülserlerinin tedavisinde geleneksel antibiyotiklerle karşılaştırılabilir

düzeyde klinik başarı sağlamak ve sıklıkla kombinasyon preparatlarında kullanılmaktadır (Meikle et al., 2016).

Dirençli ve şiddetli enfeksiyonların sistemik yönetiminde ise polimiksinler ve daptomisin kritik öneme sahiptir. *Paenibacillus polymyxa* tarafından üretilen polimiksinler (B ve E), Gram-negatif bakterilerin dış membranındaki LPS'lerin lipit A bileşenine bağlanarak deterjan benzeri bir mekanizmayla hücre geçirgenliğini bozarlar. Çoklu ilaç direnci (MDR) gösteren *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* enfeksiyonlarında "son çare" olarak kullanılan bu ajanlar, sistemik nörotoksisite ve nefrotoksisite riskleri nedeniyle sıklıkla dikkatli takiplerle veya lokal preparatlarda tercih edilmektedir (Cisneros et al., 2019). Diğer yandan, *Streptomyces roseosporus* kökenli asiklik bir lipopeptit olan daptomisin, dirençli Gram-pozitif suşlarda hücre duvarı sentezini inhibe edip membran depolarizasyonu sağlayarak etki gösterir. Cilt enfeksiyonlarında ve bakteriyemide standart antibiyotiklere eşdeğer ya da üstün klinik başarı oranlarına sahip olan daptomisinin doza bağlı olarak oluşturabildiği geri dönüşümlü miyopati riski, günde tek doz uygulamalarıyla başarılı bir şekilde yönetilebilmektedir (Galar et al., 2019).

AMP'lerin enfeksiyon dışı klinik potansiyelini ise Avrupa bal arısı (*Apis mellifera*) zehrinin temel bileşeni olan melittin somutlaştırmaktadır. Membranlarla etkileştiğinde toroidal porlar oluşturan bu peptit, güçlü antienflamatuvar özellikleri sayesinde günümüzde romatoid artrit ve multipl skleroz gibi hastalıkların semptomatik yönetiminde FDA onayına sahiptir (G. Lee & Bae, 2016). Bununla birlikte, çeşitli prelinik çalışmalarda dirençli bakterilere, virüslere ve kanser hücrelerine karşı gösterdiği sitotoksik ve mikrobisidal etkiler, melittini gelecekteki çok yönlü farmakolojik stratejiler için son derece değerli bir molekül kılmaktadır (Memariani et al., 2020).

Güncel tıp literatüründe, AMP'lerin çeşitli klinik durumların profilaksisinde ve terapötik yönetiminde umut vadeden ajanlar olduğunu ortaya koyan sayısız prelinik in vivo ve in vitro kanıt bulunmaktadır. Örneğin, sentetik bir peptit olan E6 ile modifiye edilen antimikrobiyal kateter kaplamalarının, in vivo fare modellerinde kateter ilişkili nozokomiyal enfeksiyonları başarılı bir şekilde önlediği bildirilmiştir (Yu et al., 2017). Benzer şekilde, PXL150 adlı ajanın murin yanık yarası modellerinde *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarına karşı güçlü bir mikrobisidal etkinlik gösterdiği saptanmış (Björn et al., 2015); LL-37 ve IDR-1 gibi peptitlerin ise pnömoni indüklenmiş farelerde inflamasyonu baskılayarak akciğer fonksiyonlarını klinik düzeyde geri kazandırdığı kanıtlanmıştır (Hou et al., 2013). Bu terapötik etkilere ek olarak, bir lantibiyotik olan nisinin dirençli *Clostridium difficile* suşlarına

karşı in vitro koşullarda yüksek etkinlik gösterdiği (Bartoloni et al., 2004) ve LL-37 başta olmak üzere birçok AMP'nin in vivo ortamlarda inatçı enfeksiyon patojenezinde kritik rol oynayan antibiyofilm aktivitesi sergilediği kapsamlı çalışmalarda doğrulanmıştır (Batoni et al., 2016). Preklinik (hayvan ve hücre kültürü) modellerden elde edilen bu güçlü ve umut verici farmakolojik profiller, AMP'lerin toksisite ve klinik etkinliklerini değerlendirmek amacıyla insan odaklı faz çalışmalarına taşınmasına zemin hazırlamıştır. Günümüzde FDA ve EMA gibi otoritelerin takibinde olan bu klinik faz araştırmalarının bir kısmı halen aktif olarak yürütülmekteyken; bazı ajanlar klinik kullanım onayı almış, bir kısmı ise düşük biyoyararlanım veya hedeflenmeyen yan etkiler nedeniyle sonlandırılmıştır.

5. Tedavideki Kısıtlılıklar ve Yenilikçi Çözüm Yaklaşımları

Patojenler dahil olmak üzere çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu ve yüksek etkili bir profil sergileseler de; AMP'lerin klinik ortamda başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için aşılması gereken ciddi biyolojik ve farmakolojik engeller bulunmaktadır. Bu kısıtlılıkların başında sitotoksisite ve proteolitik kararsızlık gelmektedir. Çoğu AMP antimikrobiyal etkisini hücre membranını bozarak gösterse de mikrobiyal ve memeli hücre membranı arasındaki yapısal benzerlikler nedeniyle bu peptitler konak hücrelere de zarar verebilmekte (J. Lee & Lee, 2015) ve epitel hücreleri veya eritrositler üzerinde hemolitik etki yaratarak terapötik indeksi daraltmaktadır (Greco et al., 2020). Buna ek olarak, AMP'lerin kan, doku ve gastrointestinal salgılardaki konak ve bakteriyel proteazlar tarafından hızla parçalanması, biyoyararlanımlarını ve terapötik etkinliklerini ciddi şekilde düşürmektedir (Bastos et al., 2018). Sistemik uygulamalarda karşılaşılan yüksek böbrek klirensi, düşük doku penetrasyonu ve fizyolojik koşullarda zayıf stabilite gibi yetersiz farmakokinetik özellikler, enfeksiyon bölgesinde toksisite yaratmadan optimal antimikrobiyal konsantrasyonlara ulaşmayı zorlaştırmaktadır (Zheng et al., 2025).

Biyolojik ve farmakolojik engellerin yanı sıra, patojen adaptasyonu ve yüksek üretim maliyetleri de klinik uygulamayı sınırlandıran diğer kritik faktörlerdir. AMP'lerin hücre membranı hedef alan etki mekanizmaları nedeniyle direnç gelişimine standart antibiyotiklerden daha az yatkın olduğu düşünülse de; güncel veriler bakterilerin peptid bağlanmasını azaltmak için membran yükünü değiştirmek, efflux pompa aktivitesini artırmak, proteoliz ve hücre dışı veziküller salgılamak suretiyle adaptif direnç geliştirebileceğini göstermektedir (Ciobanasu, 2025). AMP'lere karşı direnç standart antibiyotiklerden daha yavaş gelişse de sürekli maruziyet altındaki bu evrimsel değişiklikler uzun vadeli etkinlik açısından önemli bir sorundur (Federica et al., 2025). Üretim boyutunda ise, özellikle uzun amino asit zincirlerine sahip peptitlerin in

vitro kimyasal sentezinin teknik açıdan zor ve küçük molekülü antibiyotiklere kıyasla çok daha maliyetli olması, bu ajanların ticari olarak uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır (Ferrazzano et al., 2022).

AMP'lerin klinik potansiyelini artırmak ve bu kısıtlılıkların üstesinden gelmek amacıyla yenilikçi stratejiler geliştirilmektedir. Toksisiteyi azaltıp hedef seçiciliğini artırmak için yapısal modifikasyonlar, peptit kesilmesi ve amino asit ikameleri sıkça kullanılmaktadır. Proteolitik stabiliteyi ve yarı ömrü artırmak amacıyla peptit siklizasyonu, PEGilasyon ve D-amino asit kullanımı gibi yapısal değişiklikler uygulanmaktadır. Dağıtım ve farmakokinetik sorunları aşmak için AMP'ler; nanopartikül taşıyıcılar, lipozomal formülasyonlar ve polimer bazlı kapsüller aracılığıyla formüle edilmektedir (Rezende et al., 2021). Ayrıca, yüksek üretim maliyetlerini düşürmek için mikrobiyal veya bitkisel ekspresyon platformlarına dayalı rekombinant üretim teknikleri ekonomik bir alternatif sunmaktadır. Son dönemde peptit mühendisliğiyle dizilerin optimize edilmesi, nanoteknoloji temelli hedefli iletim sistemleri ve yapay zekâ destekli hesaplamalı tasarım yöntemleriyle AMP mimetiklerinin tanımlanması, dirençli patojenlere karşı tedavide umut verici bir dönemi hızlandırmaktadır (Szymczak et al., 2025).

6. Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Antimikrobiyal direncin küresel bir halk sağlığı krizine dönüştüğü günümüzde, AMP'ler geleneksel antibiyotiklere karşı en umut verici alternatiflerden biri olarak öne çıkmaktadır. AMP'ler, yalnızca spesifik reseptörlere bağlanmak yerine hücre membranını doğrudan hedef alarak patojenlerin direnç geliştirme ihtimalini oldukça düşürmektedir. Bunun yanı sıra bağışıklığı düzenleme, biyofilm tabakalarını parçalama ve doku onarımını destekleme gibi çok yönlü özellikleri, bu molekülleri basit birer "mikrop öldürücü" olmanın ötesine taşıyarak kapsamlı birer savunma aracı haline getirmektedir.

Ancak elde edilen başarılı laboratuvar verilerine rağmen, AMP'lerin klinik kullanıma geçişinde ciddi engeller bulunmaktadır. Peptitlerin vücut içinde hızla parçalanması, sağlıklı hücrelere zarar verebilme (toksisite) potansiyelleri ve yüksek üretim maliyetleri bu engellerin başında gelir. Bu tablo, doğal AMP'lerin doğrudan ilaç olarak kullanılmasından ziyade, rasyonel ilaç tasarımları için ideal birer "moleküler şablon" olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Gelecekteki araştırmaların temel hedefi, bu farmakolojik kısıtlılıkları aşmak olmalıdır. Özellikle yapay zekâ ve hesaplamalı biyolojinin gücü, yan etkileri minimize edilmiş ve belirli

patojenlere yüksek afinite gösteren "akıllı" peptitlerin sıfırdan ve hızlıca tasarlanmasına olanak tanımaktadır. Eş zamanlı olarak geliştirilen lipozomlar ve polimerik nanopartiküller gibi yenilikçi taşıyıcı sistemler, bu peptitleri sistemik yıkımdan koruyarak doğrudan enfeksiyon bölgesine ulaştırabilecek potansiyeldedir. Ayrıca, yeni nesil AMP'lerin mevcut antibiyotiklerle birlikte kullanılması klinik açıdan büyük bir sinerji yaratacaktır. AMP'lerin hücre membranını bozucu etkisi, antibiyotiklerin hücre içine girişini kolaylaştırarak düşük dozlarda dahi yüksek terapötik başarı sağlayacaktır.

Özetle; peptit mühendisliği, nanoteknoloji ve yapay zekânın eşgüdümlü ilerleyişi sayesinde AMP'ler mevcut kısıtlılıklarından arındırılacak ve çoklu ilaç direncine karşı yürütülen savaşta post-antibiyotik çağın temel yapı taşlarından biri olacaktır.

KAYNAKÇA

- About Global AR Lab & Response Network | ARLN | CDC.* (n.d.). Retrieved June 17, 2026, from <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance-laboratory-networks/php/about/global.html>
- Agadi, N., Maity, A., Jha, A. K., Chakrabarti, R., & Kumar, A. (2022). Distinct mode of membrane interaction and disintegration by diverse class of antimicrobial peptides. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1864(12). <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2022.184047>
- Annunziato, G. (2019). Strategies to Overcome Antimicrobial Resistance (AMR) Making Use of Non-Essential Target Inhibitors: A Review. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol. 20, Page 5844, 20(23), 5844. <https://doi.org/10.3390/IJMS20235844>
- Antibiotic resistance threats in the United States, 2019.* (2019). <https://doi.org/10.15620/cdc:82532>
- Aunpad, R., & Thitirungreangchai, T. (2025). Advancing antimicrobial peptides: Overcoming challenges in the era of bacterial resistance. *Biochimie*, 238, 1–19. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCHI.2025.07.019>
- Bartoloni, A., Mantella, A., Goldstein, B. P., Dei, R., Benedetti, M., Sbaragli, S., & Paradisi, F. (2004). In-vitro activity of nisin against clinical isolates of *Clostridium difficile*. *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)*, 16(2), 119–121. <https://doi.org/10.1179/JOC.2004.16.2.119>
- Bastos, P., Trindade, F., da Costa, J., Ferreira, R., & Vitorino, R. (2018). Human Antimicrobial Peptides in Bodily Fluids: Current Knowledge and Therapeutic Perspectives in the Postantibiotic Era. *Medicinal Research Reviews*, 38(1), 101–146. <https://doi.org/10.1002/MED.21435>
- Batoni, G., Maisetta, G., & Esin, S. (2016). Antimicrobial peptides and their interaction with biofilms of medically relevant bacteria. In *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes* (Vol. 1858, Number 5, pp. 1044–1060). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.10.013>
- Björn, C., Noppa, L., Näslund Salomonsson, E., Johansson, A. L., Nilsson, E., Mahlapuu, M., & Håkansson, J. (2015). Efficacy and safety profile of the novel antimicrobial peptide PXL150 in a mouse model of infected burn wounds. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 45(5), 519–524. <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2014.12.015>
- Brogden, K. A. (2005). Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nature Reviews. Microbiology*, 3(3), 238–250. <https://doi.org/10.1038/NRMICRO1098>

- Chen, Y., Guarnieri, M. T., Vasil, A. I., Vasil, M. L., Mant, C. T., & Hodges, R. S. (2007). Role of peptide hydrophobicity in the mechanism of action of alpha-helical antimicrobial peptides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(4), 1398–1406. <https://doi.org/10.1128/AAC.00925-06>
- Choi, K. Y., Chow, L. N. Y., & Mookherjee, N. (2012). Cationic Host Defence Peptides: Multifaceted Role in Immune Modulation and Inflammation. *Journal of Innate Immunity*, 4(4), 361. <https://doi.org/10.1159/000336630>
- Choi, K. Y. G., Napper, S., & Mookherjee, N. (2014). Human cathelicidin LL-37 and its derivative IG-19 regulate interleukin-32-induced inflammation. *Immunology*, 143(1), 68. <https://doi.org/10.1111/IMM.12291>
- Ciobanasu, C. (2025). Bacterial Extracellular Vesicles and Antimicrobial Peptides: A Synergistic Approach to Overcome Antimicrobial Resistance. *Antibiotics* 2025, Vol. 14, Page 414, 14(4), 414. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS14040414>
- Cisneros, J. M., Rosso-Fernández, C. M., Roca-Oporto, C., De Pascale, G., Jiménez-Jorge, S., Fernández-Hinojosa, E., Matthaiou, D. K., Ramírez, P., Díaz-Miguel, R. O., Estella, A., Antonelli, M., Dimopoulos, G., Garnacho-Montero, J., Di Gravio, V., Bello, G., González, V., Leal, R., Puppo, A., Lepe, J. A., ... Dimopoulos, G. (2019). Colistin versus meropenem in the empirical treatment of ventilator-associated pneumonia (Magic Bullet study): an investigator-driven, open-label, randomized, noninferiority controlled trial. *Critical Care (London, England)*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-019-2627-Y>
- Ciulla, M. G., & Gelain, F. (2023). Structure–activity relationships of antibacterial peptides. *Microbial Biotechnology*, 16(4), 757. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.14213>
- COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. (2022). <https://doi.org/10.15620/cdc:117915>
- Deslouches, B., Phadke, S. M., Lazarevic, V., Cascio, M., Islam, K., Montelaro, R. C., & Mietzner, T. A. (2005). De novo generation of cationic antimicrobial peptides: influence of length and tryptophan substitution on antimicrobial activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(1), 316–322. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.1.316-322.2005>
- Drew, L. (2026). Are non-antibiotic drugs contributing to antimicrobial resistance? *Nature*, 653(8114), S12–S13. <https://doi.org/10.1038/D41586-026-01376-0;SUBJMETA>
- Fa, K., Liu, H., Gong, H., Zhang, L., Liao, M., Hu, X., Ciumac, D., Li, P., Webster, J., Petkov, J., Thomas, R. K., & Lu, J. R. (2022). In-Membrane Nanostructuring of Cationic Amphiphiles Affects Their Antimicrobial Efficacy and Cytotoxicity: A Comparison Study between a De Novo Antimicrobial Lipopeptide and

- Traditional Biocides. *Langmuir*, 38(21), 6623.
<https://doi.org/10.1021/ACS.LANGMUIR.2C00506>
- Federica, D., Cosimato, I., Salzano, F., Mensitieri, F., Andretta, V., Santoro, E., Boccia, G., Folliero, V., & Franci, G. (2025). Adaptations of Bacterial Extracellular Vesicles in Response to Antibiotic Pressure. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(11). <https://doi.org/10.3390/IJMS26115025>
- Ferrazzano, L., Catani, M., Cavazzini, A., Martelli, G., Corbisiero, D., Cantelmi, P., Fantoni, T., Mattellone, A., De Luca, C., Felletti, S., Cabri, W., & Tolomelli, A. (2022). Sustainability in peptide chemistry: current synthesis and purification technologies and future challenges. *Green Chemistry*, 24(3), 975–1020.
<https://doi.org/10.1039/D1GC04387K>
- Galar, A., Muñoz, P., Valerio, M., Cercenado, E., García-González, X., Burillo, A., Sánchez-Somolinos, M., Juárez, M., Verde, E., & Bouza, E. (2019). Current use of daptomycin and systematic therapeutic drug monitoring: Clinical experience in a tertiary care institution. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(1), 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.09.015>
- Gong, H., Hu, X., Liao, M., Fa, K., Ciumac, D., Clifton, L. A., Sani, M. A., King, S. M., Maestro, A., Separovic, F., Waigh, T. A., Xu, H., Mcbain, A. J., & Lu, J. R. (2021). Structural Disruptions of the Outer Membranes of Gram-Negative Bacteria by Rationally Designed Amphiphilic Antimicrobial Peptides. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13(14), 16062–16074.
<https://doi.org/10.1021/ACSAMI.1C01643>
- Gong, H., Hu, X., Zhang, L., Fa, K., Liao, M., Liu, H., Fragneto, G., Campana, M., & Lu, J. R. (2023). How do antimicrobial peptides disrupt the lipopolysaccharide membrane leaflet of Gram-negative bacteria? *Journal of Colloid and Interface Science*, 637, 182–192. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2023.01.051>
- Gong, H., Liao, M., Hu, X., Fa, K., Phanphak, S., Ciumac, D., Hollowell, P., Shen, K., Clifton, L. A., Campana, M., Webster, J. R. P., Fragneto, G., Waigh, T. A., Mcbain, A. J., & Lu, J. R. (2020). Aggregated Amphiphilic Antimicrobial Peptides Embedded in Bacterial Membranes. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12(40), 44420–44432. <https://doi.org/10.1021/ACSAMI.0C09931>
- Greco, I., Molchanova, N., Holmedal, E., Jenssen, H., Hummel, B. D., Watts, J. L., Håkansson, J., Hansen, P. R., & Svenson, J. (2020). Correlation between hemolytic activity, cytotoxicity and systemic in vivo toxicity of synthetic antimicrobial peptides. *Scientific Reports*, 10(1), 13206.
<https://doi.org/10.1038/S41598-020-69995-9>
- Harmouche, N., Aisenbrey, C., Porcelli, F., Xia, Y., Nelson, S. E. D., Chen, X., Raya, J., Vermeer, L., Aparicio, C., Veglia, G., Gorr, S. U., & Bechinger, B. (2017). Solution and Solid-State Nuclear Magnetic Resonance Structural Investigations

- of the Antimicrobial Designer Peptide GL13K in Membranes. *Biochemistry*, 56(32), 4269–4278. <https://doi.org/10.1021/ACS.BIOCHEM.7B00526>
- Hou, M., Zhang, N., Yang, J., Meng, X., Yang, R., Li, J., & Sun, T. (2013). Antimicrobial peptide LL-37 and IDR-1 ameliorate MRSA pneumonia in vivo. *Cellular Physiology and Biochemistry : International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 32(3), 614–623. <https://doi.org/10.1159/000354465>
- Huan, Y., Kong, Q., Mou, H., & Yi, H. (2020). Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2020.582779>
- Huang, C., Yang, X., Huang, J., Liu, X., Yang, X., Jin, H., Huang, Q., Li, L., & Zhou, R. (2019). Porcine Beta-Defensin 2 Provides Protection Against Bacterial Infection by a Direct Bactericidal Activity and Alleviates Inflammation via Interference With the TLR4/NF- κ B Pathway. *Frontiers in Immunology*, 10(JULY). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.01673>
- Ito, T., Hashimoto, W., Ohoka, N., Misawa, T., Inoue, T., Kawano, R., & Demizu, Y. (2023). Structure-Activity Relationship Study of Helix-Stabilized Antimicrobial Peptides Containing Nonproteinogenic Amino Acids. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 9(8), 4654–4661. <https://doi.org/10.1021/ACSBIOMATERIALS.3C00759>
- Jiang, Y., Chen, Y., Song, Z., Tan, Z., & Cheng, J. (2021). Recent advances in design of antimicrobial peptides and polypeptides toward clinical translation. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 170, 261–280. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2020.12.016>
- Jindal, M. H., Le, C. F., Mohd Yusof, M. Y., & Sekaran, S. D. (2014). Net charge, hydrophobicity and specific amino acids contribute to the activity of antimicrobial peptides. *Journal of Health and Translational Medicine*, 17(1), 1–7. <https://doi.org/10.22452/JUMMEC.VOL17NO1.1>
- Ju, X., Fan, D., Kong, L., Yang, Q., Zhu, Y., Zhang, S., Su, G., & Li, Y. (2021). Antimicrobial Peptide Brevinin-1RL1 from Frog Skin Secretion Induces Apoptosis and Necrosis of Tumor Cells. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(7). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26072059>
- Lazzaro, B. P., Zasloff, M., & Rolff, J. (2020). Antimicrobial peptides: Application informed by evolution. *Science (New York, N.Y.)*, 368(6490). <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAU5480>
- Lee, G., & Bae, H. (2016). Anti-Inflammatory Applications of Melittin, a Major Component of Bee Venom: Detailed Mechanism of Action and Adverse Effects. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(5). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES21050616>

- Lee, J., & Lee, D. G. (2015). Antimicrobial Peptides (AMPs) with Dual Mechanisms: Membrane Disruption and Apoptosis. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25(6), 759–764. <https://doi.org/10.4014/JMB.1411.11058>
- Lehrer, R. I., & Ganz, T. (1999). Antimicrobial peptides in mammalian and insect host defence. *Current Opinion in Immunology*, 11(1), 23–27. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(99\)80005-3](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(99)80005-3)
- Liao, M., Gong, H., Quan, X., Wang, Z., Hu, X., Chen, Z., Li, Z., Liu, H., Zhang, L., McBain, A. J., Waigh, T. A., Zhou, J., & Lu, J. R. (2023). Intramembrane Nanoaggregates of Antimicrobial Peptides Play a Vital Role in Bacterial Killing. *Small (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)*, 19(3). <https://doi.org/10.1002/SMLL.202204428>
- Liao, M., Gong, H., Shen, K., Wang, Z., Li, R., Campana, M., Hu, X., & Lu, J. R. (2024). Unlocking roles of cationic and aromatic residues in peptide amphiphiles in treating drug-resistant gram-positive pathogens. *Journal of Colloid and Interface Science*, 672, 209–223. <https://doi.org/10.1016/J.JCIS.2024.05.188>
- Luong, H. X., Kim, D. H., Lee, B. J., & Kim, Y. W. (2018). Effects of lysine-to-arginine substitution on antimicrobial activity of cationic stapled heptapeptides. *Archives of Pharmacal Research*, 41(11), 1092–1097. <https://doi.org/10.1007/S12272-018-1084-5>
- Lyu, Y., Yang, Y., Lyu, X., Dong, N., & Shan, A. (2016). Antimicrobial activity, improved cell selectivity and mode of action of short PMAP-36-derived peptides against bacteria and Candida. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/SREP27258>
- Ma, H., Zhang, L., Wang, L., Yang, Z., Liu, J., Sun, H., Ge, S., & Quan, C. (2026). Antibiotic Mechanisms and Resistance: Molecular Insights and Therapeutic Strategies. *Antibiotics*, 15(4), 351. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS15040351/S1>
- Manniello, M. D., Moretta, A., Salvia, R., Scieuzo, C., Lucchetti, D., Vogel, H., Sgambato, A., & Falabella, P. (2021). Insect antimicrobial peptides: potential weapons to counteract the antibiotic resistance. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2021 78:9, 78(9), 4259–4282. <https://doi.org/10.1007/S00018-021-03784-Z>
- Meikle, T. G., Conn, C. E., Separovic, F., & Drummond, C. J. (2016). Exploring the structural relationship between encapsulated antimicrobial peptides and the bilayer membrane mimetic lipidic cubic phase: studies with gramicidin A'. *RSC Advances*, 6(73), 68685–68694. <https://doi.org/10.1039/C6RA13658C>
- Memariani, H., Memariani, M., Moravvej, H., & Shahidi-Dadras, M. (2020). Melittin: a venom-derived peptide with promising anti-viral properties. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases : Official Publication of the*

European Society of Clinical Microbiology, 39(1), 5–17.
<https://doi.org/10.1007/S10096-019-03674-0>

- Miethke, M., Pieroni, M., Weber, T., Brönstrup, M., Hammann, P., Halby, L., Arimondo, P. B., Glaser, P., Aigle, B., Bode, H. B., Moreira, R., Li, Y., Luzhetskyy, A., Medema, M. H., Pernodet, J.-L., Stadler, M., Tormo, J. R., Genilloud, O., Truman, A. W., ... Müller, R. (2021). Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nature Reviews. Chemistry*, 5(10), 726–749.
<https://doi.org/10.1038/s41570-021-00313-1>
- Moretta, A., Scieuzo, C., Petrone, A. M., Salvia, R., Manniello, M. D., Franco, A., Lucchetti, D., Vassallo, A., Vogel, H., Sgambato, A., & Falabella, P. (2021). Antimicrobial Peptides: A New Hope in Biomedical and Pharmaceutical Fields. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11.
<https://doi.org/10.3389/FCIMB.2021.668632>
- Nawrot, R., Barylski, J., Nowicki, G., Broniarczyk, J., Buchwald, W., & Goździcka-Józefiak, A. (2014). Plant antimicrobial peptides. *Folia Microbiologica*, 59(3), 181–196. <https://doi.org/10.1007/S12223-013-0280-4>
- NO TIME TO WAIT: SECURING THE FUTURE FROM DRUG-RESISTANT INFECTIONS REPORT TO THE SECRETARY-GENERAL OF THE UNITED NATIONS*. (2019).
- Nusrat, S., Aliyu, M., & Zohora, F. T. (2025). Mechanisms of antimicrobial resistance: From genetic evolution to clinical manifestations. *AIMS Microbiology*, 11(4), 1007. <https://doi.org/10.3934/MICROBIOL.2025045>
- Patocka, J., Nepovimova, E., Klimova, B., Wu, Q., & Kuca, K. (2019). Antimicrobial Peptides: Amphibian Host Defense Peptides. *Current Medicinal Chemistry*, 26(32), 5924–5946. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180713125314>
- Petrof, E. O., Dhaliwal, R., Manzanares, W., Johnstone, J., Cook, D., & Heyland, D. K. (2012). Probiotics in the critically ill: a systematic review of the randomized trial evidence. *Critical Care Medicine*, 40(12), 3290–3302.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E318260CC33>
- Prince, A., Sandhu, P., Kumar, P., Dash, E., Sharma, S., Arakha, M., Jha, S., Akhter, Y., & Saleem, M. (2016). Lipid-II Independent Antimicrobial Mechanism of Nisin Depends On Its Crowding And Degree Of Oligomerization. *Scientific Reports*, 6.
<https://doi.org/10.1038/SREP37908>
- Raj, P. A., Edgerton, M., & Levine, M. J. (1990). Salivary histatin 5: dependence of sequence, chain length, and helical conformation for candidacidal activity. *Journal of Biological Chemistry*, 265(7), 3898–3905.
[https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)39678-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)39678-4)

- Ramamourthy, G., Park, J., Seo, C., Vogel, H. J., & Park, Y. (2020). Antifungal and Antibiofilm Activities and the Mechanism of Action of Repeating Lysine-Tryptophan Peptides against *Candida albicans*. *Microorganisms*, 8(5). <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS8050758>
- Rezende, S. B., Oshiro, K. G. N., Júnior, N. G. O., Franco, O. L., & Cardoso, M. H. (2021). Advances on chemically modified antimicrobial peptides for generating peptide antibiotics. *Chemical Communications*, 57(88), 11578–11590. <https://doi.org/10.1039/D1CC03793E>
- Sengkhui, S., Klubthawee, N., & Aunpad, R. (2023). A novel designed membrane-active peptide for the control of foodborne *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Scientific Reports* 2023 13:1, 13(1), 3507-. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30427-z>
- Simonetti, O., Cirioni, O., Goteri, G., Lucarini, G., Kamysz, E., Kamysz, W., Orlando, F., Rizzetto, G., Molinelli, E., Morroni, G., Ghiselli, R., Provinciali, M., Giacometti, A., & Offidani, A. (2021). Efficacy of Cathelicidin LL-37 in an MRSA Wound Infection Mouse Model. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS10101210>
- Song, J., Wang, J., Zhan, N., Sun, T., Yu, W., Zhang, L., Shan, A., & Zhang, A. (2019). Therapeutic Potential of Trp-Rich Engineered Amphiphiles by Single Hydrophobic Amino Acid End-Tagging. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11(47), 43820–43834. <https://doi.org/10.1021/ACSAMI.9B12706>
- Taheri, B., Mohammadi, M., Nabipour, I., Momenzadeh, N., & Roozbehani, M. (2019). Correction: Identification of novel antimicrobial peptide from Asian sea bass (*Lateolabrax niloticus*) by in silico and activity characterization. *PLoS ONE*, 14(2), e0212759. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0212759>
- Tang, S. S., Prodhan, Z. H., Biswas, S. K., Le, C. F., & Sekaran, S. D. (2018). Antimicrobial peptides from different plant sources: Isolation, characterisation, and purification. *Phytochemistry*, 154, 94–105. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.07.002>
- Ugarova, T., Moreno, B., Podolnikova, N., & Lishko, V. (2016). Identification of Human Cathelicidin Peptide LL-37 as a Ligand for Macrophage Integrin α M β 2 (Mac-1, CD11b/CD18) that Promotes Phagocytosis by Opsonizing Bacteria. *Research and Reports in Biochemistry*, 2016(6), 39–55. <https://doi.org/10.2147/RRBC.S107070>
- Ulmschneider, J. P. (2017). Charged Antimicrobial Peptides Can Translocate across Membranes without Forming Channel-like Pores. *Biophysical Journal*, 113(1), 73. <https://doi.org/10.1016/J.BPJ.2017.04.056>
- van Hoek, M. L. (2014). Antimicrobial peptides in reptiles. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 7(6), 723–753. <https://doi.org/10.3390/PH7060723>

- Wang, G. (2020). The antimicrobial peptide database provides a platform for decoding the design principles of naturally occurring antimicrobial peptides. *Protein Science*, 29(1), 8–18. <https://doi.org/10.1002/PRO.3702>
- Wang, G., Mishra, B., Epand, R. F., & Epand, R. M. (2014). High-quality 3D structures shine light on antibacterial, anti-biofilm and antiviral activities of human cathelicidin LL-37 and its fragments. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1838(9), 2160–2172. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.01.016>
- Wu, R., Patocka, J., Nepovimova, E., Oleksak, P., Valis, M., Wu, W., & Kuca, K. (2021). Marine Invertebrate Peptides: Antimicrobial Peptides. *Frontiers in Microbiology*, 12, 785085. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2021.785085>
- Xie, F., Zan, Y., Zhang, X., Zhang, H., Jin, M., Zhang, W., Zhang, Y., & Liu, S. (2020). Differential Abilities of Mammalian Cathelicidins to Inhibit Bacterial Biofilm Formation and Promote Multifaceted Immune Functions of Neutrophils. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1871. <https://doi.org/10.3390/IJMS21051871>
- Yasir, M., Dutta, D., & Willcox, M. D. P. (2019). Mode of action of the antimicrobial peptide Mel4 is independent of Staphylococcus aureus cell membrane permeability. *PloS One*, 14(7). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0215703>
- Yu, K., Lo, J. C. Y., Yan, M., Yang, X., Brooks, D. E., Hancock, R. E. W., Lange, D., & Kizhakkedathu, J. N. (2017). Anti-adhesive antimicrobial peptide coating prevents catheter associated infection in a mouse urinary infection model. *Biomaterials*, 116, 69–81. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.11.047>
- Zanetti, M., Gennaro, R., & Romeo, D. (1995). Cathelicidins: a novel protein family with a common proregion and a variable C-terminal antimicrobial domain. *FEBS Letters*, 374(1), 1–5. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)01050-O](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)01050-O)
- Zhang, Q. Y., Yan, Z. Bin, Meng, Y. M., Hong, X. Y., Shao, G., Ma, J. J., Cheng, X. R., Liu, J., Kang, J., & Fu, C. Y. (2021). Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential. *Military Medical Research*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/S40779-021-00343-2>
- Zhang, Z., Chen, W. Q., Zhang, S. Q., Bai, J. X., Lau, C. L., Sze, S. C. W., Yung, K. K. L., & Ko, J. K. S. (2022). The human cathelicidin peptide LL-37 inhibits pancreatic cancer growth by suppressing autophagy and reprogramming of the tumor immune microenvironment. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.906625>
- Zheng, S., Tu, Y., Li, B., Qu, G., Li, A., Peng, X., Li, S., & Shao, C. (2025). Antimicrobial peptide biological activity, delivery systems and clinical translation

status and challenges. *Journal of Translational Medicine*, 23(1).
<https://doi.org/10.1186/S12967-025-06321-9>

Zhu, A. (2024). Relationship Between Biophysical Properties of Antimicrobial Peptides (AMPs) and their Associated Drug Efficacies. *Aresty Rutgers Undergraduate Research Journal*, 1(5). <https://doi.org/10.14713/ARESTYRURJ.V1I5.238>

BÖLÜM 3

KANSERDE KATLANMAMIŞ PROTEİN YANITININ HEDEFLLENMESİ: MEKANİZMALARDAN TEDAVİ YAKLAŞIMLARINA

Akın YILMAZ¹

¹ Prof. Dr., Amasya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, ORCID: 0000-0002-4368-0777

1. Giriş

Kanser, dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Özellikle tedavi direncinin mevcut yaklaşımların etkinliğini sınırladığı durumlarda, yeni tedavi hedeflerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (Bray et al., 2024; Soragni et al., 2025). Son yıllarda Endoplazmik retikulum (ER) stresi ve katlanmamış protein yanıtının (Unfolded Protein Response, UPR) kanser biyolojisindeki rolü giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Bu adaptif stres yanıt yolları, yeni tedavi stratejileri açısından önemli hedefler arasında değerlendirilmektedir (Bonsignore et al., 2023; Hsu et al., 2019; Urrea et al., 2016; Wang & Kaufman, 2014).

Endoplazmik retikulum, sekretuar ve membran proteinlerinin sentezi, katlanması ve kalite kontrolünde merkezi rol oynayan temel bir organeldir (Bonsignore et al., 2023; Read & Schröder, 2021). ER protein katlanma kapasitesinin yetersiz kalması veya yanlış katlanmış proteinlerin organel içerisinde birikmesi ER stresi olarak tanımlanır (Agalakova, 2025; Read & Schröder, 2021; Wang & Kaufman, 2014). ER stresi geliştiğinde hücre, protein homeostazını yeniden sağlamak amacıyla UPR'yi devreye sokar (Read & Schröder, 2021). UPR başlangıçta koruyucu ve adaptif bir yanıt olarak işlev görür. Bu süreçte protein sentez yükü azalır, şaperon kapasitesi artar ve ER ilişkili protein yıkım yolları desteklenir (Hetz & Papa, 2018; Read & Schröder, 2021). Ancak stresin şiddetli veya kalıcı hale geldiği koşullarda bu adaptif yanıt, hücre kaderini apoptotik programlara yönlendirebilir (Hetz & Papa, 2018; Tabas & Ron, 2011).

Kanser hücreleri, hızlı proliferasyon, artmış protein sentezi, hipoksi, metabolik kısıtlılık ve tümör mikroçevresinden kaynaklanan stresler nedeniyle sürekli olarak yüksek düzeyde proteostatik baskı altında bulunur (Luo & Lee, 2013; Wang & Kaufman, 2014). Bu nedenle UPR, tümör hücrelerinin stresli koşullara uyum sağlamasına katkıda bulunabilir. Ayrıca sağkalımın sürdürülmesi ve tedavi direncinin gelişmesiyle de ilişkili olabilir (Urrea et al., 2016; Wang & Kaufman, 2014). Bununla birlikte UPR'nin tümör tipi, stres düzeyi ve hücresel koşullara göre değişen çift yönlü etkileri vardır. Bu özellik, UPR'yi kanser biyolojisinde yalnızca tümör destekleyici bir mekanizma olmaktan çıkarır. Aynı zamanda terapötik olarak hedeflenebilecek bir stres adaptasyon ağı haline getirir (Bonsignore et al., 2023; Urrea et al., 2016).

2. Katlanmamış Protein Yanıtı: Temel Mekanizmalar

2.1 ER Stresinin Tetikleyicileri

Fizyolojik koşullar altında ER, yeni sentezlenen proteinlerin doğru konformasyona ulaşmasını sağlar. Böylece hücresel protein homeostazisi olarak bilinen proteostazın korunmasına katkıda bulunur (Braakman & Bulleid, 2011). Ancak hipoksi, besin yetersizliği,

oksidatif stres, kalsiyum homeostazında bozulma, glukoz yoksunluğu, viral enfeksiyon, inflamasyon ve artmış protein sentez yükü gibi koşullar ER'nin protein katlama kapasitesini azaltabilir. Bu durumda katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinler ER lümeninde birikir (Bonsignore et al., 2023; Hetz, 2012; Hsu et al., 2019). Bu süreç kanser mikroçevresinde özellikle belirgindir. Çünkü tümör hücreleri, hızlı proliferasyon ve artmış protein sentezi nedeniyle yüksek proteostatik yük taşımakla birlikte yetersiz vaskülarizasyona bağlı hipoksi ve besin kısıtlılığıyla da karşı karşıya kalır (Wouters & Koritzinsky, 2008). Kanser hücresinin maruz kaldığı bu streslerin bir araya gelmesi ER homeostazisini bozar ve UPR'nin aktivasyonuna zemin hazırlar (Hetz, 2012; Hetz et al., 2020).

2.2 UPR'nin Üç Ana Kolu

UPR, ER membranında yerleşik üç temel stres sensörü olan inozitol gereksinim duyan enzim 1α (IRE1 α), PKR-benzeri ER kinaz (PERK) ve Aktifleştirici transkripsiyon faktörü 6'nın (ATF6) nin aktifleşmesi ile yürütülen çok eksenli bir sinyal yanıtıdır (Hetz et al., 2020; Hsu et al., 2019; Read & Schröder, 2021; Ron & Walter, 2007). Normal koşullarda ER lümenindeki ana şaperon proteinlerden biri olan glikoz düzenleyici protein 78kDa/immünoglobulin bağlanan proteini (GRP78/BiP), IRE1 α , PERK ve ATF6 ile etkileşerek bu sensörlerin inaktif durumda tutulmasına katkıda bulunur (Bertolotti et al., 2000; Shen et al., 2002). ER stresinde katlanmamış proteinler birikir. Bunun sonucunda GRP78/BiP katlanmamış proteinlere yönelir, stres sensörlerinden ayrılır ve ilgili UPR kollarının aktivasyonu kolaylaşır. Bu süreç klasik aktivasyon modeli olarak kabul edilir (Bertolotti et al., 2000; Read & Schröder, 2021). Aktivasyon sırasında IRE1 α ve PERK oligomerizasyon ve otofosforilasyon yoluyla aktive olur. ATF6 ise ER'den Golgi'ye taşınır ve proteolitik kesim sonrasında aktif bir transkripsiyon faktörü haline gelir (Read & Schröder, 2021; Shen et al., 2002).

2.2.1 IRE1 α -XBP1 Kolu

IRE1 α , ER membranında yer alan çift işlevli bir stres sensörüdür. Molekülün sitoplazmik kısmında serin/treonin kinaz ve endoribonükleaz aktivitesi sergileyen bölgeleri vardır. ER stresi sırasında GRP78/BiP'in IRE1 α 'dan ayrılması ve katlanmamış protein yükünün artması, IRE1 α 'nın dimerizasyon ve otofosforilasyon yoluyla aktive olmasına katkıda bulunur (Korennykh et al., 2009).

Aktif IRE1 α molekülü, endoribonükleaz aktivitesi aracılığıyla sitoplazmada bulunan X-kutusu bağlanma proteini (XBP1) mRNA'sından 26 nükleotidlik bir intronu çıkarır. Bu işlem sonucunda oluşan mRNA'nın translasyonu yapılarak XBP1s (spliced XBP1) proteini sentezlenir. XBP1s, ER şaperonları, protein katlanması, lipid biyosentezi ve ER ilişkili protein

yıkımı (ERAD) gibi süreçlerde görev alan genlerin ekspresyonunu artıran güçlü bir transkripsiyon faktörüdür (Yoshida et al., 2001).

Bunun yanı sıra IRE1 α , RIDD (Regulated IRE1-Dependent Decay) mekanizması aracılığıyla belirli mRNA'ların yıkımını sağlayabilir. Bu yolla ER'ye gelen protein yükünün azaltılmasına katkıda bulunur (Hetz & Papa, 2018; Hollien et al., 2009). Ancak stresin uzun süreli veya şiddetli olduğu koşullarda IRE1 α sinyali, TRAF2-JNK yolu ve belirli mikroRNA'ların kesilmesi gibi mekanizmalar üzerinden proapoptotik çıktılara da katkıda bulunabilir (Upton et al., 2012; Urano et al., 2000).

2.2.2 PERK–eIF2 α –ATF4 Kolu

PERK, ER stresine yanıt olarak aktive olan temel UPR sensörlerinden bir diğeridir. Aktive olduğunda eIF2 α 'yı (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha) fosforile eder (Harding et al., 1999; Read & Schröder, 2021). eIF2 α fosforilasyonu genel protein translasyonunu baskılar. Böylece ER'ye yönelen yeni protein yükü azalır ve hücre hızlı bir adaptif avantaj kazanır (Read & Schröder, 2021).

Bununla birlikte, translasyonel baskılanma koşullarında ATF4 (Activating Transcription Factor 4) gibi stres yanıtı transkripsiyon faktörlerinin sentezi seçici olarak artabilir (Hetz & Papa, 2018). ATF4, stres adaptasyonu ile ilişkili gen programlarını desteklerken, kronik veya şiddetli ER stresi koşullarında CHOP'u (C/EBP homologous protein) indükleyerek apoptotik yanıtı katkıda bulunabilir (Hetz et al., 2020; Hetz & Papa, 2018).

2.2.3 ATF6 Kolu

ATF6 (Activating Transcription Factor 6), ER membranında bulunan bir diğer ER stres algılayıcısıdır (Shen et al., 2002). ER stresi sırasında GRP78/BiP'in ayrılması ile serbest kalan ATF6, Golgi aygıtına vezikül aracılığı ile taşınır. ATF6 Golgi aygıtına geldiğinde, buradaki S1P ile S2P proteazları tarafından kesilerek aktif transkripsiyon faktörü formuna (ATF6f) dönüştürülür (Shen et al., 2002; Ye et al., 2000). Sonrasında ATF6f proteini sitoplazmadan çekirdeğe taşınır ve GRP78/BiP, protein disülfid izomerazları ve diğer ER şaperonlarını kodlayan genlerin ekspresyonunu artırır (Read & Schröder, 2021). Bu nedenle ATF6 kolu, özellikle ER'nin protein katlama ve kalite kontrol kapasitesini güçlendiren adaptif UPR yanıtının önemli bir bileşeni olarak kabul edilir (Read & Schröder, 2021).

2.3 Adaptif ve Apoptotik UPR Arasındaki Denge

UPR'nin biyolojik çıktısı, ER stresinin şiddetine, süresine ve hücre tipine bağlı olarak adaptif ya da apoptotik yönde şekillenebilir (Hetz & Papa, 2018). Hafif ve geçici ER stresi

koşullarında UPR, protein homeostazisini yeniden kurmaya çalışır. Bu süreçte genel protein translasyonu azalır, ER şaperon kapasitesi artar ve yanlış katlanmış proteinlerin uzaklaştırılması desteklenir (Hetz & Papa, 2018; Read & Schröder, 2021; Rutkowski & Kaufman, 2004).

Buna karşın stresin kronik veya geri döndürülemeyecek kadar aşırı hale geldiği durumlarda adaptif yanıt yetersiz kalır. Bu durumda UPR sinyali, CHOP-JNK sinyal yolağını aktive ederek, mitokondriyal apoptotik yollar ve kaspaz aktivasyonu gibi mekanizmalar üzerinden hücre ölümüne geçişi uyabilir (Hetz & Papa, 2018; Oakes & Papa, 2015; Tabas & Ron, 2011). Kanser hücreleri ise bu dengenin adaptif tarafını kendi lehlerine kullanarak stresli mikroçevre koşullarında sağkalım, tedavi toleransı ve immün baskılanma avantajı kazanabilir (Cubillos-Ruiz et al., 2017). Bu nedenle adaptif ve apoptotik UPR arasındaki eşik, kanser tedavisinde hem direnç mekanizmalarını anlamak hem de UPR'yi terapötik olarak hedefleyebilmek açısından kritik öneme sahiptir (Bonsignore et al., 2023; Cubillos-Ruiz et al., 2017).

3. Kanserde UPR'nin Rolü

3.1 Tümör Hücre Sağkalımında UPR'nin Rolü

Kanser hücreleri, hızlı proliferasyon, artmış protein sentezi, hipoksi, besin yetersizliği ve oksidatif stres gibi koşullar nedeniyle normal hücrelere kıyasla daha yüksek düzeyde proteostatik baskı altında bulunur (Luo & Lee, 2013; Wang & Kaufman, 2014). Bu nedenle UPR, tümör hücrelerinde yalnızca geçici bir stres yanıtı değildir. Çoğu zaman hücrenin stresli mikroçevre koşullarında hayatta kalmasını sağlayan adaptif bir destek mekanizması olarak işlev görür (Cubillos-Ruiz et al., 2017). Sürekli veya tekrarlayan ER stresi altında UPR sensörlerinin aktivasyonu, tümör hücrelerine sağkalım, anjiyogenez, metastatik kapasite, ilaç direnci ve immün baskılanma açısından avantaj sağlayabilir (Cubillos-Ruiz et al., 2017).

Bu bağlamda UPR'nin üç ana eksen, kanser hücrelerini destekleyen farklı biyolojik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin, PERK-eIF2 α -ATF4 eksen anjiyogenez, immün kaçış ve metabolik yeniden programlama ile ilişkilidir. ATF6 kolu apoptotik dirençle, IRE1 α -XBP1 yolağı ise tümör destekleyici inflamasyon, metastaz ve çoğalma kapasiteyle bağlantılıdır (Marfatia et al., 2025).

Dolayısı ile kanser hücrelerinde gözlenen UPR aktivasyonu, otofaji, metabolik yeniden programlama ve antiapoptotik sinyal ağlarıyla etkileşerek kanser hücrelerinin tedavi baskısı altında bile yaşamaya devam etmesine katkıda bulunabilir (Cubillos-Ruiz et al., 2017; Kimmelman & White, 2017). Bu nedenlerle UPR, kanser hücrelerinde genel olarak sağkalımı

ve çoğalmayı destekleyen bir adaptasyon mekanizması olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak ER stresinin şiddeti veya süresi arttırıldığında aynı UPR ağları apoptotik mekanizmaları tetikleyerek hücre ölümüne de yol açabildiği bilinmektedir. Bu nedenle ER stresinin terapötik olarak artırılması, bazı koşullarda tümör hücrelerini apoptotik yanıtta daha duyarlı hale getirebilir (Bonsignore et al., 2023; Peng et al., 2025).

3.2 Tümör Progresyonu, Anjiyogenez ve Metastaz

UPR'nin kanser biyolojisindeki etkisi yalnızca tümör hücre sağkalımıyla sınırlı değildir. Tümör hücreleri büyüdükçe hipoksi, besin yetersizliği, oksidatif stres ve proteostatik yük artar; bu koşullar ER stresini derinleştirerek UPR'nin sürekli veya tekrarlayan biçimde aktive olmasına neden olabilir (Cubillos-Ruiz et al., 2017; Zhang et al., 2024). Bu adaptif yanıt, tümör hücrelerinin zorlu mikroçevre koşullarına uyum sağlamasına katkıda bulunur. Bu durum anjiyogenez, invazyon, metastaz ve tedavi direnci gibi ileri kanser fenotipleriyle de ilişkilendirilmiştir (Peng et al., 2025; Urrea et al., 2016; Zhang et al., 2024).

Anjiyogenez, büyüyen tümör dokusunun oksijen ve besin gereksinimini karşılamak için yeni damar oluşumunu destekleyen temel süreçlerden biridir. Hipoksik tümör bölgelerinde HIF-1 α aktivasyonu, VEGF başta olmak üzere anjiyojenik faktörlerin ekspresyonunu artırarak damar oluşumunu destekler (Semenza, 2012). ER stresi sonucunda oluşan UPR sinyalleri, hücrede aktifleşmiş olan hipoksi yanıtı ile etkileşerek anjiyojenik programların güçlenmesine katkıda bulunabilir (Bartoszewski et al., 2022; Izadpanah et al., 2023). Özellikle IRE1 α sinyalinin malign gliomada anjiyogenez ve invazyonu desteklediğinin gösterilmesi, UPR'nin tümör damarlaşması ve lokal yayılım üzerindeki etkisine ilişkin önemli örneklerden biridir (Auf, Jabouille, Guerit, et al., 2010).

UPR aktivasyonu metastatik süreçlerle de ilişkilendirilir. Metastaz, kanser hücrelerinin primer tümörden ayrılması, invazyon kapasitesi kazanması, dolaşıma geçmesi ve uzak dokularda kolonize olması gibi çok basamaklı bir süreçtir. Bu süreçte epitelyal-mezenkimal geçiş önemli rol oynar. Epitelyal-mezenkimal geçiş, epitel özelliklerin azalması ve mezenkimal özelliklerin kazanılmasıyla karakterize edilen bir süreçtir. Bu geçiş, kanser hücrelerinin migrasyon ve invazyon kapasitesini artırır (Lamouille et al., 2014). ER stresi ve UPR aktivasyonu, bazı tümör modellerinde epitelyal-mezenkimal geçiş sürecini doğrudan veya dolaylı biçimde düzenleyebilir. Bu durum epitelyal-mezenkimal geçiş ile ilişkili transkripsiyon faktörleri, sinyal yolları, otofaji, oksidatif stres ve ferroptoz gibi mekanizmalarla şekillenen karmaşık bir ağ olarak değerlendirilir (Chai et al., 2025). Dolayısı ile UPR'nin anjiyogenez ve

metastaz üzerindeki etkileri, tümör tipi, mikroçevre koşulları ve baskın UPR koluna göre değişen süreçler olarak ele alınmalıdır.

3.3 UPR'nin Kansere Türlerine Göre Değişen Roller

UPR'nin kanserdeki rolü tümör tipine ve baskın stres kaynağına göre değişkenlik gösterir. Örneğin, multipl miyelom gibi yüksek protein sentez yüküne sahip tümörler ER proteostazına belirgin biçimde bağımlıdır. Buna karşılık, hipoksik solid tümörlerde UPR daha çok mikroçevresel strese adaptasyon, anjiyogenez ve tedavi toleransı ile ilişkilidir (Cubillos-Ruiz et al., 2017; Vincenz et al., 2013). Örneğin triple-negatif meme kanserinde (TNBC) XBP1, HIF1 α yoluyla etkileşerek tümör progresyonunu desteklerken, glioblastoma hücrelerinde ise IRE1 α sinyalinin anjiyogenez ve invazyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Auf, Jabouille, Guérit, et al., 2010; Chen et al., 2014). Bu nedenlerle, UPR hedefli tedavi yaklaşımları geliştirilirken tümör tipi, baskın UPR kolu, mikroçevresel stres düzeyi ve uygun biyobelirteçlerin bir arada değerlendirilmesi gerekmektedir.

4. UPR'nin Kanser Tedavisinde Hedeflenmesi

UPR'nin kanser tedavisinde hedeflenmesi, tümör hücrelerinin proteostatik stres altında adaptif UPR sinyallemesine bağımlı hale gelebilmesine dayanmaktadır. Bu nedenle UPR, kanserde hem tümör progresyonu ve tedavi direnciyle ilişkili bir stres adaptasyon mekanizması hem de farmakolojik olarak hedeflenebilecek bir terapötik alan olarak değerlendirilmektedir (Hetz et al., 2019; Marfatia et al., 2025; Wei et al., 2026).

4.1 Hedefleme Mantığı: Adaptif UPR'yi Baskılamak veya ER Stresini Artırmak

UPR hedefli tedavi stratejileri iki ana yaklaşıma ayrılabilir. İlk yaklaşım, tümör hücresinin stresli mikroçevre koşullarında hayatta kalmasını sağlayan adaptif UPR sinyallerinin baskılanmasıdır. Bu kapsamda IRE1 α -XBP1, PERK-eIF2 α -ATF4 ve ATF6 eksenleri ile GRP78/BiP şaperonu öne çıkmaktadır. İkinci yaklaşım ise ER stresini artırarak UPR'nin adaptif kapasitesini aşmak ve tümör hücresini apoptotik yanıtı zorlamaktır. Proteazom inhibitörleri ve ER proteostazını bozan bazı ajanlar bu stratejinin en belirgin örnekleridir (Hetz et al., 2019; Marfatia et al., 2025; Nagelkerke et al., 2014; Wei et al., 2026). Ancak UPR bileşenlerinin normal sekretuar hücreler, bağışıklık hücreleri, pankreas β -hücreleri ve nöronal dokular için de gerekli olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle hem UPR inhibitörlerinin hem de ER stresini artıran ajanların kullanımı, tümör seçiciliği, normal doku toksisitesi ve tümör mikroçevresi üzerindeki olası etkiler dikkate alınarak değerlendirilmelidir (Wang & Kaufman, 2016).

UPR'nin farmakolojik olarak hedeflenmesinde temel sorulardan biri, tümör tipine göre hangi UPR kolunun hedeflenmesinin daha uygun olduğudur. Çünkü PERK, IRE1 α ve ATF6 kolları bazı ortak hedef genleri düzenlese de her kolun kendine özgü biyolojik çıktıları vardır. Bu nedenle UPR hedefli tedavilerde tek bir yolağın mı, birden fazla yolağın mı, ya da GRP78/BiP gibi daha merkezi bir düzenleyicinin mi hedefleneceği tedavi bağlamında ayrıca değerlendirilmelidir. Özellikle PERK ve IRE1 α sinyallerinin stres koşullarında farklı sonuçlar doğurabilmesi, UPR hedeflemesinin yolak spesifik biçimde ele alınması gerektiğini göstermektedir (Nagelkerke et al., 2014).

4.2 Başlıca Terapötik Hedefler ve Ajanlar

UPR sinyal yolaklarının kanser tedavisinde kullanılabilmesini hedefleyen başlıca yaklaşımlar Tablo 1'de verilmiştir. Bu ajanların önemli bir bölümü halen preklinik veya erken klinik geliştirme aşamasında olmakla birlikte, farklı kanser modellerinde tümör hücresinin adaptif UPR kapasitesini baskılamak, ER stresini apoptotik eşiğe taşımak veya mevcut tedavilere duyarlılığı artırmak amacıyla değerlendirilmektedir (Chen & Cubillos-Ruiz, 2021; Ghemrawi et al., 2025; Hetz et al., 2019; Wei et al., 2026). UPR'yi hedefleyerek kanser tedavisine odaklanan güncel literatürde IRE1, PERK, ATF6 ve GRP78/BiP eksenlerine yönelik geliştirilen küçük moleküller, antikor temelli yaklaşımlar, gen susturma stratejileri ve kombinasyon tedavileri öne çıkmaktadır (Agalakova, 2025; Ghemrawi et al., 2025; Wei et al., 2026).

Tablo 1. Kanser Tedavisinde UPR/ER Stresi Hedefli Başlıca Terapötik Yaklaşımlar (Agalakova, 2025; Ghemrawi et al., 2025; Hetz et al., 2019; Marfatiya et al., 2025; Wei et al., 2026; Yadav et al., 2014; Zhou et al., 2025).

Hedef Yolak	Terapötik amaç	Örnek ajanlar	Kısa not
IRE1 α -XBP1	XBP1 splicing ve RIDD gerçekleşmesini baskılamak	B-I09, STF-083010, MKC3946, MKC8866 (ORIN1001), MKC9989, 4 μ 8C, KIRA6, KIRA8, HNA, 3ETH, toyokamisin	MM, CLL, AML, TNBC, over kanseri, prostat kanseri, pankreas kanseri, kolon kanseri ve glioblastom modellerinde araştırılmıştır.
PERK-eIF2 α -ATF4	Translasyonel stres adaptasyonunu modüle etmek	GSK2606414, GSK2656157, AMG44, AMG52, LY-4, ISRIB, salubrinal	Antitümör potansiyel taşıyıcı; toksisite ve hedef seçiciliği önemli sınırlılıktır.
ATF6	Adaptif şaperon/ERAD yanıtını hedeflemek	Ceapin-A7, ATF6-siRNA yaklaşımları	Daha sınırlı çalışılmıştır; radyosensitizasyon ve kemorezistans bağlamında ilgi çekmektedir.
GRP78/BiP	ER şaperon kapasitesini ve stres toleransını azaltmak	MAb159, HA15, YUM70, FL5, KP1339, PAT-SM6, Versipelostatin, BC71, BMTP78, ISM, Par-4, PAT-SM6, SubAB	Melanom, pankreas, kolon, AML ve baş-boyun kanseri ve KRAS-mutant tümörlerde ilgi çekmektedir.
Proteazom/ERAD	Katlanmamış protein birikimini artırarak apoptotik eşiği aşmak	Bortezomib, karfilzomib, iksazomib	Özellikle multipl miyelomda klinik karşılığı olan güçlü örneklerdir

4.2.1 IRE1 α -XBP1 Ekseni

IRE1 α -XBP1 yolağı, UPR'nin en iyi karakterize edilmiş kollarından biridir ve özellikle tümör hücrelerinin hipoksi, besin yetersizliği ve artmış protein sentezi gibi stres koşullarına uyum sağlamasında önemli rol oynar (Ghemrawi et al., 2025; Hetz et al., 2019; Urrea et al., 2016). Bu nedenle IRE1 α 'nın hedeflenmesi, kanser hücresinin adaptif UPR kapasitesini azaltmak ve ER stresini apoptotik eşiğe yaklaştırmak amacıyla değerlendirilen önemli terapötik stratejilerden biridir (Agalakova, 2025; Wei et al., 2026).

IRE1 α 'ya yönelik farmakolojik yaklaşımlar genel olarak iki gruba ayrılabilir. Birinci grup, IRE1 α RNaz aktivitesini inhibe ederek XBP1 mRNA splicing'ini baskılayan ajanlardır. Bu sınıfta MKC-3946, MKC8866 (ORIN1001), 4 μ 8C, STF-083010, toyocamycin, HNA ve 3ETH gibi bileşikler yer almaktadır (Agalakova, 2025; Wei et al., 2026; Zhou et al., 2025). Bu ajanlar XBP1s oluşumunu azaltarak ER şaperonları, ERAD bileşenleri ve stres adaptasyon genlerinin ekspresyonunu baskılamayı amaçlar. Preklinik çalışmalarda bu yaklaşımın multipl miyelom (MM), akut miyeloid lösemi (AML), pankreas kanseri, glioblastom, hepatoselüler

karsinom, meme kanseri ve kolon kanseri gibi farklı modellerde tümör hücresi canlılığını azaltabildiği veya kemoterapiye duyarlılığı artırabildiği bildirilmiştir (Agalakova, 2025).

IRE1 α 'ya yönelik geliştirilen ikinci grup bileşikler ise molekülün kinaz aktivitesini baskılayıp RNaz aktivitesini allosterik olarak azaltan ajanlardır (Cubillos-Ruiz et al., 2017; Zhou et al., 2025). Bu grupta özellikle KIRA6 ve KIRA8 gibi kinaz inhibe edici RNaz yavaşlatıcı ajanlar öne çıkar (Agalakova, 2025; Hetz et al., 2019). KIRA grubu bileşikler, IRE1 α 'nın aktif konformasyonunu bozarak XBP1 splicing'ini ve IRE1 α aracılığı ile oluşturulan sağkalım sinyallerini azaltır. Bu yaklaşımın özellikle MM ve bazı solid tümör modellerinde antitümör etki gösterebildiği, ayrıca bazı standart tedavi kombinasyonlarının etkinliğini artırabildiği belirtilmektedir (Agalakova, 2025; Wei et al., 2026).

IRE1 α –XBP1 hedeflemesinde dikkat edilmesi gereken önemli nokta, bu kolun yalnızca XBP1 splicingi ile sınırlı olmamasıdır. IRE1 α 'nın aynı zamanda hücrede RIDD (Regulated Ire1-Dependent Decay) aktivitesi, apoptotik sinyaller, inflamatuvar yanıtlar, otofaji ve tümör mikroçevresi üzerinde de etkili olduğu bilinmektedir (Chen & Cubillos-Ruiz, 2021; Hetz et al., 2019; Hetz & Glimcher, 2009; Unal & Saatcioglu, 2025). Bu nedenle IRE1 α inhibitörlerinin etkisi tümör tipine, baskın stres yanıtına, hücredeki XBP1s düzeyine, RIDD aktivitesine ve eşlik eden tedavilere göre değişebilir. Güncel veriler özellikle MKC8866 gibi ajanların klinik geliştirme açısından dikkat çektiğini, ancak IRE1 α hedefli tedavilerin klinik kullanıma yerleşebilmesi için hasta seçimi, biyobelirteçler, dozlama, toksisite ve kombinasyon stratejilerinin daha iyi tanımlanması gerektiğini göstermektedir (Agalakova, 2025; Wei et al., 2026).

4.2.2 PERK Eksen

PERK–eIF2 α –ATF4 yolağı, ER stresi varlığında genel protein translasyonunu azaltarak katlanmamış protein yükünü hafifleten ve kanser hücrelerinin proteostatik baskıya uyum sağlamasına katkıda bulunan önemli bir UPR yoludur (Ghemrawi et al., 2025; Hetz & Papa, 2018). Ayrıca, PERK–NRF2 hattı, ER stresine eşlik eden oksidatif stresin sınırlandırılmasına katkıda bulunarak kanser hücrelerinde sağkalımı destekleyebilir (Unal & Saatcioglu, 2025). Dolayısıyla bu yolağın aktivasyonu, kısa dönemde tümör hücresinin stres koşullarında hayatta kalmasını destekler. Ancak kronik veya aşırı aktivasyon durumunda ATF4 ve CHOP aracılığıyla apoptotik yanıtların ortaya çıkmasına da katkıda bulunabilir. Bu çift yönlü etki nedeniyle PERK eksen, kanserde adaptif stres toleransını aşmak ve tedaviye duyarlılığı artırmak için önemli bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, PERK

hedeflemesinin etkisi hücre tipine, stresin düzeyine ve eşlik eden tedavi koşullarına göre değişebilir (Agalakova, 2025; Wei et al., 2026).

PERK hedeflemesinde en çok çalışılan ajanlar arasında GSK2606414 ve GSK2656157 yer almaktadır. Bu küçük moleküller PERK'in kinaz aktivitesini baskılayarak eIF2 α fosforilasyonunu, ATF4'ün etkilerini ve PERK'e bağlı adaptif stres yanıtlarını azaltmayı amaçlar (Hetz et al., 2019; Zhou et al., 2025). Preklinik çalışmalarda PERK inhibisyonunun pankreas kanseri, multipl miyelom, glioblastom, küçük hücreli akciğer kanseri ve bazı dirençli tümör modellerinde hücre canlılığını azaltabildiği veya kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedavilere duyarlılığı artırabildiği bildirilmiştir (Agalakova, 2025; Zhou et al., 2025). Bununla birlikte PERK inhibitörlerinin pankreas toksisitesi ve hiperglisemi oluşturma potansiyellerinin olması ise önemli bir sınırlılıktır (Hetz et al., 2019). Özellikle pankreas gibi yoğun sekretuar fonksiyona sahip dokularda PERK aktivitesinin fizyolojik rolü nedeniyle terapötik etki aralığının dikkatli belirlenmesi gerektiği bildirilmektedir (Agalakova, 2025; Hetz et al., 2019).

Aktif PERK molekülünün fosforilasyon hedefi olan eIF2 α molekülünün aktivitesi, eIF2 α 'yı fosforile edebilen üç farklı kinazın (PKR, HRI ve GCN2) oluşturduğu entegre stres yanıtı (integrated stress response, ISR) düzeyinde de kontrol edilebilmektedir (Pakos-Zebrucka et al., 2016). ISR mekanizması üzerinden etki etmesi amacıyla geliştirilmiş olan ISRIB molekülü, eIF2 α fosforilasyonunun translasyonel etkilerini tersine çevirmeye yönelik bir yaklaşımı temsil eder. Aksine salubrinal ise, eIF2 α defosforilasyonunu engelleyerek fosforile eIF2 α düzeylerini artıran farklı bir strateji sunar. Bu ajanların etkileri tümör tipi, stres düzeyi ve eşlik eden tedavilere göre değişebilir. Bu nedenle PERK–eIF2 α –ATF4 ekseninin hedeflenmesi, tek yönlü bir inhibisyon yaklaşımı olarak değil, kanser hücresinin hangi stres adaptasyonuna bağımlı olduğunun belirlenmesini gerektiren hassas bir modülasyon stratejisi olarak ele alınmalıdır (Agalakova, 2025).

4.2.3 ATF6 Ekseni

ATF6 yolağı ER stresine yanıt olarak şaperon ekspresyonunu, ERAD bileşenlerini ve protein katlama kapasitesini artıran adaptif UPR programının önemli bir bileşenidir (de la Calle et al., 2022; Hetz & Papa, 2018; Liang et al., 2021). Kanser hücrelerinde ATF6 aktivasyonu, özellikle proteostatik stres altında hücre sağkalımını destekler. Bazı tümör modellerinde ise hücre çoğalması, kemoterapi direnci, invazyon, metastaz ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenlerle ATF6 yolağının baskılanması, tümör hücresinin ER stresine uyum kapasitesini

azaltmaya yönelik potansiyel bir strateji olarak değerlendirilmektedir (Marfatiya et al., 2025; Panda et al., 2025).

ATF6 hedeflemesi, IRE1 α ve PERK kollarına kıyasla daha sınırlı çalışılmıştır. Bu alanda en çok bilinen ajanlar arasında Ceapinler’lerden özellikle Ceapin-A7, yer alır. Ceapin-A7, ATF6 α ’nın ER’den Golgi’ye taşınmasını ve proteolitik aktivasyonunu engelleyerek ATF6 aracılı transkripsiyonel yanıtı baskılayan seçici bir inhibitör olarak tanımlanmıştır (Gallagher et al., 2016).

Bununla birlikte ATF6’nın hedeflenmesi konusunda önemli belirsizlikler devam etmektedir. ATF6, normal hücrelerde de ER proteostazının korunması, şaperon yanıtının düzenlenmesi ve sekretuar kapasitenin sürdürülmesi açısından gereklidir. Ayrıca ATF6 aktivitesinin tümör tipine, stresin şiddetine ve diğer UPR kollarıyla olan etkileşimine bağlı olarak farklı biyolojik sonuçlar doğurabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle ATF6 hedefli yaklaşımlar, günümüzde daha çok prelinik düzeyde umut vadeden ancak klinik çeviri açısından henüz erken aşamada bulunan stratejiler olarak değerlendirilmelidir (Hetz et al., 2019; Wei et al., 2026).

4.2.4 GRP78/BiP ve ER Şaperon Kapasitesi

GRP78/BiP, ER lümeninde protein katlanmasını destekleyen, yanlış katlanmış proteinlere bağlanan ve UPR sensörlerinin aktivasyonunu düzenleyen temel bir şaperondur (Bertolotti et al., 2000; Read & Schröder, 2021). Kanser hücrelerinde artmış protein sentezi, hipoksi, besin yetersizliği ve tedavi baskısı gibi koşullar GRP78/BiP ekspresyonunu artırabilir. Bu durum tümör hücresinin proteostatik stres toleransını güçlendirebilir (Wang & Kaufman, 2014). Bu nedenle GRP78/BiP’in hedeflenmesi, kanser hücresinin ER stresine uyum kapasitesini azaltmak ve adaptif UPR yanıtını zayıflatmak amacıyla değerlendirilen önemli stratejilerden biridir (Agalakova, 2025; Hetz et al., 2019).

GRP78/BiP hedeflemesi birkaç farklı düzeyde ele alınabilir. Birinci yaklaşım, GRP78’in ATPaz/şaperon aktivitesini baskılayarak yanlış katlanmış proteinlerin düzeltilmesini ve ER proteostazının sürdürülmesini engellemektir (Zhou et al., 2025). YUM70 ve HA15 molekülleri bu stratejinin öne çıkan örnekleri arasında yer alır. YUM70’in GRP78’e doğrudan bağlanarak ER stres ilişkili apoptozu artırdığı ve özellikle pankreas kanseri, KRAS-mutant tümörler ve sisplatin dirençli baş-boyun kanseri modellerinde antitümör etki gösterebildiği bildirilmiştir. HA15 ise GRP78’in ATPaz aktivitesini hedefleyerek melanoma, akciğer kanseri, kolon kanseri, pankreas kanseri ve bazı tedaviye dirençli modellerde ER stres, otofaji ve

apoptoz yanıtlarını artırabilen bir ajan olarak değerlendirilir (Agalakova, 2025; Ghemrawi et al., 2025).

İkinci yaklaşım, özellikle hücre yüzeyi GRP78 (csGRP78) ekspresyonunun hedeflenmesidir. Normal koşullarda GRP78 esas olarak ER lümeninde bulunmasına rağmen, bazı tümör hücrelerinde hücre yüzeyine taşınabilir ve burada proliferasyon, invazyon, sağkalım ve tedavi direnciyle ilişkili sinyal ağlarına katkıda bulunabilir (Zhou et al., 2025). Bu nedenle MAb159, PAT-SM6 ve BC71 gibi peptid temelli yaklaşımlar veya GRP78'i hedefleyen peptid/ilaç taşıyıcı sistemleri, seçici tümör hedefleme açısından ilgi çekmektedir. Bu yaklaşımın avantajı, yalnızca ER içi şaperon fonksiyonunu değil, tümör hücresinin yüzeyde sergilediği stresle ilişkili hedefleri de işlevsiz hale getirebilmesidir (Ghemrawi et al., 2025; Zhou et al., 2025).

Bununla birlikte GRP78/BiP'in hedeflenmesi dikkatli değerlendirilmelidir. GRP78, normal sekretuar hücrelerde protein katlanması, ER homeostazı ve stres toleransı için gerekli olduğundan sistemik inhibisyon potansiyel toksisite riski taşır. (Agalakova, 2025). Bu nedenle GRP78/BiP hedefli tedavilerin klinik başarısı, tümör seçiciliği, hücre yüzeyi GRP78 ekspresyonu, uygun ilaç taşıma sistemleri ve kombinasyon stratejilerinin doğru belirlenmesine bağlıdır (Wei et al., 2026; Zhou et al., 2025).

4.3 Proteazom İnhibitörleri

Proteazom inhibitörleri, doğrudan IRE1 α , PERK veya ATF6 gibi UPR sensörlerini hedefleyen ajanlar olmamakla birlikte, ER proteostazını bozarak UPR/ER stres eksenini klinik olarak en başarılı kullanan tedavi sınıflarından biridir. Proteazom aktivitesinin baskılanması, ERAD süreci ile yanlış katlanmış veya hasarlı proteinlerin yıkımını engeller. Bunun sonucunda proteotoksik stres artarak ER stresinin derinleşmesine yol açar. Bu durum özellikle yüksek protein sentez yüküne sahip tümörlerde apoptotik yanıtların tetiklenmesine neden olur (Hetz et al., 2019). Bu yaklaşımın en güçlü klinik karşılığı multipl miyelomdur. Çünkü miyelom hücreleri yoğun immünoglobulin üretimi nedeniyle ER proteostazına belirgin biçimde bağımlıdır. Bortezomib, karfilzomib ve iksazomib gibi proteazom inhibitörleri bu nedenle multipl miyelom tedavisinde sıklıkla kullanılan protokollerinin önemli bileşenleri haline gelmiştir (Ito, 2020).

5. Tedavi Direnci, Klinik Sınırlılıklar ve Kombinasyon Yaklaşımları

Kanser tedavisinde karşılaşılan temel sorunlardan biri, tümör hücrelerinin tedavi baskısı altında adaptif stres yanıtlarını kullanarak sağkalım avantajı kazanmasıdır. Daha öncede

açıkladığımız nedenlerden ötürü, ER stresi ve UPR, bu süreçte yalnızca bir stres yanıtı değil, aynı zamanda tedavi toleransı ve direnç gelişimiyle ilişkili bir adaptasyon mekanizması olarak değerlendirilmektedir (Avril et al., 2017; Nagelkerke et al., 2014).

UPR'nin terapötik açıdan önemi, çift yönlü biyolojik karakterinden kaynaklanır. Kontrollü ve orta düzeyde ER stresi tümör hücresinin sağkalımını destekleyebilirken, aşırı veya başedilemeyen ER stresi hücre ölümünü tetikleyebilir. Bu nedenle UPR hedefli yaklaşımlarda amaç, ER stresini basitçe artırmak ya da azaltmak değil, tümör hücresinin adaptif kapasitesini aşarak sağkalım yanıtını terminal stres yanıtına çevirmek olabilir. Bu strateji özellikle kemoterapi, radyoterapi, proteazom inhibitörleri veya hedefe yönelik tedavilerle kombinasyon içinde daha anlamlı görünmektedir (Agalakova, 2025; Avril et al., 2017; Nagelkerke et al., 2014).

Buna karşılık, IRE1 α , PERK, ATF6 ve GRP78/BiP'i doğrudan hedefleyen ajanların önemli bir bölümü halen preklinik geliştirme aşamasındadır. Bu ajanlar farklı kanser modellerinde umut verici sonuçlar göstermiş olsa da, klinik uygulamaya taşınmaları seçicilik, biyoyararlanım, sistemik toksisite, tümör heterojenliği ve uygun biyobelirteç eksikliği gibi sınırlılıklar nedeniyle dikkatli değerlendirilmelidir (Agalakova, 2025; Hetz et al., 2019; Wei et al., 2026; Zhou et al., 2025). Ayrıca IRE1 α , PERK ve ATF6 eksenleri yalnızca tümör hücrelerinde değil, normal sekretuar hücrelerde, immün hücrelerde ve metabolik olarak aktif hücrelerde de temel homeostatik işlevlere sahiptir. Bu nedenle UPR'nin güçlü biçimde baskılanması, tümör hücrelerinde istenen etkiyi oluştururken normal dokularda istenmeyen etkiler doğurabilir. Ek olarak UPR yanıtının tümör tipi, hastalık evresi, mutasyonel arka plan ve mikroçevresel stres koşullarına göre farklı sonuçlar verebilmesi de bu yaklaşımların dikkatle tasarlanmasını gerektirir. Bu nedenle UPR hedefli yaklaşımlar, tümör tipine, baskın stres yanıtına ve uygulanacak tedavi yaklaşımına göre birlikte değerlendirilmelidir. Bu ajanların tek başına değil, uygun kombinasyon stratejileri içinde konumlandırılması daha gerçekçi görünmektedir (Agalakova, 2025; Oakes, 2020).

Tümör mikroçevresi de UPR hedefli yaklaşımların başarısını etkileyen önemli bir faktördür. Hipoksi, inflamasyon ve besin yetersizliği gibi koşullar hem tümör hücrelerinde hem de stromal ve immün hücrelerde ER stres düzeyini değiştirebilir. UPR sinyallemesi bazı durumlarda immün baskılayıcı yanıtları destekleyebilirken, bazı tedavi koşullarında ise antitümör immün yanıtla ilişkili süreçleri etkileyebilir. Bu nedenle UPR hedefli yaklaşımlar,

özellikle immünoterapi kombinasyonları açısından dikkat çekici bir araştırma alanı oluşturmaktadır (Chen & Cubillos-Ruiz, 2021; Marfatiya et al., 2025).

Genel olarak bakıldığında, UPR hedefleme stratejileri kanserde umut verici olmakla birlikte, tek başına ve tüm hastalara uygulanabilecek genel bir tedavi yaklaşımı olarak görülmemelidir. Daha gerçekçi yaklaşım, tümörün hangi UPR koluna bağımlı olduğunun belirlenmesi, uygun biyobelirteçlerin kullanılması ve UPR modülasyonunun mevcut konvansiyonel tedavilerle rasyonel kombinasyonlar içinde değerlendirilmesidir (Agalakova, 2025; Marfatiya et al., 2025).

6. Sonuç ve Gelecek Perspektifi

Bu bölümde ele alınan bilgiler, ER stresi ve UPR'nin kanserde tek yönlü bir sağkalım ya da hücre ölümü mekanizması olarak değil, tümörün biyolojik durumuna göre değişen dinamik bir stres adaptasyon ağı olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. UPR bazı koşullarda tümör hücrelerinin zorlu mikroçevre ve tedavi baskısı altında hayatta kalmasını desteklerken, bazı koşullarda ise hücre ölümüne giden sürecin parçası haline gelebilir. Bu çift yönlü yapı, UPR'yi kanser biyolojisinde hem tümör progresyonunu anlamak hem de terapötik hedefleri tanımlamak açısından önemli bir araştırma alanı haline getirmektedir.

Gelecekteki çalışmaların temel hedefi, UPR'nin hangi tümör tiplerinde, hangi evrede ve hangi tedavi bağlamında tümör destekleyici ya da tümör baskılayıcı sonuçlar doğurduğunu daha net tanımlamak olmalıdır. Bu nedenle UPR hedefli yaklaşımlar, tek başına uygulanacak genel tedavilerden çok, tümör tipine özgü bağımlılıkların, biyobelirteçlerin ve rasyonel kombinasyon stratejilerinin belirlenmesiyle anlam kazanacaktır. Daha seçici UPR modülatörü ajanların geliştirilmesi ve bu ajanların mevcut antikanser tedavilerle birlikte dikkatli biçimde değerlendirilmesi, alanın gelecekteki en önemli translasyonel yönlerinden biri olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Agalakova, N. I. (2025). Modulation of Endoplasmic Reticulum Stress in Experimental Anti-Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(13), 6407. <https://doi.org/10.3390/ijms26136407>
- Auf, G., Jabouille, A., Guerit, S., Pineau, R., Delugin, M., Bouhecareilh, M., & Chevet, E. (2010). Inositol-requiring enzyme 1 α is a key regulator of angiogenesis and invasion in malignant glioma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(35), 15553–15558.
- Auf, G., Jabouille, A., Gu  rit, S., Pineau, R., Delugin, M., Bouhecareilh, M., Magnin, N., Favereaux, A., Maitre, M., Gaiser, T., von Deimling, A., Czabanka, M., Vajkoczy, P., Chevet, E., Bikfalvi, A., & Moenner, M. (2010). Inositol-requiring enzyme 1 α is a key regulator of angiogenesis and invasion in malignant glioma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(35), 15553–15558. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914072107>
- Avril, T., Saikali, S., Vaul  on, E., Mosser, J., Chevet, E., & Didelot, A. (2017). Hypoxia and IRE1 α signaling is essential for survival of cancer cells expressing high levels of unspliced XBP1. *Oncogene*, 36(21), 2974–2988.
- Bartoszewska, S., Collawn, J. F., & Bartoszewski, R. (2022). The Role of the Hypoxia-Related Unfolded Protein Response (UPR) in the Tumor Microenvironment. *Cancers*, 14(19), 4870. <https://doi.org/10.3390/cancers14194870>
- Bertolotti, A., Zhang, Y., Hendershot, L. M., Harding, H. P., & Ron, D. (2000). Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response. *Nature Cell Biology*, 2(6), 326–332. <https://doi.org/10.1038/35014014>
- Bonsignore, G., Martinotti, S., & Ranzato, E. (2023). Endoplasmic Reticulum Stress and Cancer: Could Unfolded Protein Response Be a Druggable Target for Cancer Therapy? *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/ijms24021566>
- Braakman, I., & Bulleid, N. J. (2011). Protein folding and modification in the mammalian endoplasmic reticulum. *Annual Review of Biochemistry*, 80, 71–99. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-062209-093836>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

- Chai, H., Yao, S., Gao, Y., Hu, Q., & Su, W. (2025). Developments in the connection between epithelial-mesenchymal transition and endoplasmic reticulum stress (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 56(1), 102. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5543>
- Chen, X., & Cubillos-Ruiz, J. R. (2021). Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, 21(2), 71–88. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00312-2>
- Chen, X., Iliopoulos, D., Zhang, Q., Tang, Q., Greenblatt, M. B., Hatziapostolou, M., Lim, E., Tam, W. L., Ni, M., Chen, Y., Mai, J., Shen, H., Hu, D. Z., Adoro, S., Hu, B., Song, M., Tan, C., Landis, M. D., Ferrari, M., ... Glimcher, L. H. (2014). XBP1 promotes triple-negative breast cancer by controlling the HIF1 α pathway. *Nature*, 508(7494), 103–107. <https://doi.org/10.1038/nature13119>
- Cubillos-Ruiz, J. R., Bettigole, S. E., & Glimcher, L. H. (2017). Tumorigenic and Immunosuppressive Effects of Endoplasmic Reticulum Stress in Cancer. *Cell*, 168(4), 692–706. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.004>
- de la Calle, C. M., Shee, K., Yang, H., Lonergan, P. E., & Nguyen, H. G. (2022). The endoplasmic reticulum stress response in prostate cancer. *Nature Reviews Urology*, 19(12), 708–726. <https://doi.org/10.1038/s41585-022-00649-3>
- Gallagher, C. M., Garri, C., Cain, E. L., Ang, K. K.-H., Wilson, C. G., Chen, S., Hearn, B. R., Jaishankar, P., Aranda-Diaz, A., Arkin, M. R., Renslo, A. R., & Walter, P. (2016). Ceapins are a new class of unfolded protein response inhibitors, selectively targeting the ATF6 α branch. *eLife*, 5, e11878. <https://doi.org/10.7554/eLife.11878>
- Ghemrawi, R., Kremesh, S., Mousa, W. K., & Khair, M. (2025). The Role of ER Stress and the Unfolded Protein Response in Cancer. *Cancer Genomics & Proteomics*, 22(3), 363–381. <https://doi.org/10.21873/cgp.20507>
- Harding, H. P., Zhang, Y., & Ron, D. (1999). Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature*, 397(6716), 271–274.
- Hetz, C. (2012). The unfolded protein response: Controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(2), 89–102.
- Hetz, C., Axten, J. M., & Patterson, J. B. (2019). Pharmacological targeting of the unfolded protein response for disease intervention. *Nature Chemical Biology*, 15(8), 764–775.
- Hetz, C., & Glimcher, L. H. (2009). Fine tuning of the Unfolded Protein Response: Assembling the IRE1 α interactome. *Molecular Cell*, 35(5), 551–561. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.08.021>

- Hetz, C., & Papa, F. R. (2018). The Unfolded Protein Response and Cell Fate Control. *Molecular Cell*, 69(2), 169–181. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.06.017>
- Hetz, C., Zhang, K., & Kaufman, R. J. (2020). Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(8), 421–438. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0250-z>
- Hollien, J., Lin, J. H., Li, H., Stevens, N., Walter, P., & Weissman, J. S. (2009). Regulated Ire1-dependent decay of messenger RNAs in mammalian cells. *The Journal of Cell Biology*, 186(3), 323–331. <https://doi.org/10.1083/jcb.200903014>
- Hsu, S.-K., Chiu, C.-C., Dahms, H.-U., Chou, C.-K., Cheng, C.-M., Chang, W.-T., Cheng, K.-C., Wang, H.-M. D., & Lin, I.-L. (2019). Unfolded Protein Response (UPR) in Survival, Dormancy, Immunosuppression, Metastasis, and Treatments of Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), 2518. <https://doi.org/10.3390/ijms20102518>
- Ito, S. (2020). Proteasome Inhibitors for the Treatment of Multiple Myeloma. *Cancers*, 12(2), 265. <https://doi.org/10.3390/cancers12020265>
- Izadpanah, A., Willingham, K., Chandrasekar, B., Alt, E. U., & Izadpanah, R. (2023). Unfolded protein response and angiogenesis in malignancies. *Biochimica Et Biophysica Acta. Reviews on Cancer*, 1878(2), 188839. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188839>
- Kimmelman, A. C., & White, E. (2017). Autophagy and Tumor Metabolism. *Cell Metabolism*, 25(5), 1037–1043. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.004>
- Korennykh, A. V., Egea, P. F., Korostelev, A. A., Finer-Moore, J., Zhang, C., Shokat, K. M., Stroud, R. M., & Walter, P. (2009). The unfolded protein response signals through high-order assembly of Ire1. *Nature*, 457(7230), 687–693. <https://doi.org/10.1038/nature07661>
- Lamouille, S., Xu, J., & Derynck, R. (2014). Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(3), 178–196.
- Liang, D., Khoonkari, M., Avril, T., Chevet, E., & Kruyt, F. A. E. (2021). The unfolded protein response as regulator of cancer stemness and differentiation: Mechanisms and implications for cancer therapy. *Biochemical Pharmacology*, 192, 114737. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114737>
- Luo, B., & Lee, A. S. (2013). The critical roles of endoplasmic reticulum chaperones and unfolded protein response in tumorigenesis and anticancer therapies. *Oncogene*, 32(7), 805–818.

- Marfatiya, S., Mubariz, F., Pal, A., RoyChoudhuri, D., Mukherjee, S., Maharajan, N., Zalzman, M., & Banerjee, A. (2025). Targeting the unfolded protein response in cancer: Exploiting endoplasmic reticulum stress for therapeutic intervention. *Biochemical Pharmacology*, 242, 117221. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.117221>
- Nagelkerke, A., Bussink, J., Sweep, F. C. G. J., & Span, P. N. (2014). The unfolded protein response as a target for cancer therapy. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1846(2), 277–284. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.07.006>
- Oakes, S. A. (2020). Endoplasmic Reticulum Stress Signaling in Cancer Cells. *The American Journal of Pathology*, 190(5), 934–946. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.01.010>
- Oakes, S. A., & Papa, F. R. (2015). The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 10, 173–194.
- Pakos-Zebrucka, K., Koryga, I., Mnich, K., Ljubic, M., Samali, A., & Gorman, A. M. (2016). The integrated stress response. *EMBO Reports*, 17(10), 1374–1395. <https://doi.org/10.15252/embr.201642195>
- Panda, S. K., Sanchez-Pajares, I. R., Rehman, A., Del Vecchio, V., Mele, L., Chipurupalli, S., Robinson, N., & Desiderio, V. (2025). ER stress and/or ER-phagy in drug resistance? Three coincidences are proof. *Cell Communication and Signaling: CCS*, 23, 223. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02232-w>
- Peng, C., Wang, J., Wang, S., Zhao, Y., Wang, H., Wang, Y., Ma, Y., & Yang, J. (2025). Endoplasmic Reticulum Stress: Triggers Microenvironmental Regulation and Drives Tumor Evolution. *Cancer Medicine*, 14(5), e70684. <https://doi.org/10.1002/cam4.70684>
- Read, A., & Schröder, M. (2021). The Unfolded Protein Response: An Overview. *Biology*, 10(5), 384. <https://doi.org/10.3390/biology10050384>
- Ron, D., & Walter, P. (2007). Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(7), 519–529.
- Rutkowski, D. T., & Kaufman, R. J. (2004). A trip to the ER: Coping with stress. *Trends in Cell Biology*, 14(1), 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2003.11.001>
- Semenza, G. L. (2012). Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*, 148(3), 399–408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
- Shen, J., Chen, X., Hendershot, L., & Prywes, R. (2002). ER stress regulation of ATF6 localization by dissociation of BiP/GRP78 binding and unmasking of Golgi localization signals. *Developmental Cell*, 3(1), 99–111. [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(02\)00203-4](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(02)00203-4)

- Soragni, A., Knudsen, E. S., O'Connor, T. N., Tognon, C. E., Tyner, J. W., Gini, B., Kim, D., Bivona, T. G., Zang, X., Witkiewicz, A. K., Goodrich, D. W., Jiang, D., Gammon, S. T., ... National Cancer Institute (NCI) Acquired Resistance to Therapy Network (ARTNet). (2025). Acquired resistance in cancer: Towards targeted therapeutic strategies. *Nature Reviews. Cancer*, 25(8), 613–633. <https://doi.org/10.1038/s41568-025-00824-9>
- Tabas, I., & Ron, D. (2011). Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nature Cell Biology*, 13(3), 184–190. <https://doi.org/10.1038/ncb0311-184>
- Unal, B., & Saatcioglu, F. (2025). Targeting the unfolded protein response for cancer therapy: Mitigating tumor adaptation and immune suppression. *Biomarker Research*, 13(1), 156. <https://doi.org/10.1186/s40364-025-00813-y>
- Upton, J.-P., Wang, L., Han, D., Wang, E. S., Huskey, N. E., Lim, L., Truitt, M., McManus, M. T., Ruggero, D., Goga, A., Papa, F. R., & Oakes, S. A. (2012). IRE1 α cleaves select microRNAs during ER stress to derepress translation of proapoptotic Caspase-2. *Science*, 338(6108), 818–822. <https://doi.org/10.1126/science.1226191>
- Urano, F., Wang, X., Bertolotti, A., Zhang, Y., Chung, P., Harding, H. P., & Ron, D. (2000). Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science*, 287(5453), 664–666. <https://doi.org/10.1126/science.287.5453.664>
- Urrea, H., Dufey, E., Avril, T., Chevet, E., & Hetz, C. (2016). Endoplasmic reticulum stress and the hallmarks of cancer. *Trends in Cancer*, 2(5), 252–262.
- Vincenz, L., Jäger, R., O'Dwyer, M., & Samali, A. (2013). Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response: Targeting the Achilles heel of multiple myeloma. *Molecular Cancer Therapeutics*, 12(6), 831–843. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0782>
- Wang, M., & Kaufman, R. J. (2014). The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development. *Nature Reviews. Cancer*, 14(9), 581–597. <https://doi.org/10.1038/nrc3800>
- Wang, M., & Kaufman, R. J. (2016). Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature*, 529(7586), 326–335.
- Wei, S., Zhang, N., Zhang, H., Chen, Z., Li, S., Wu, W., Liu, Z., Xia, Z., Luo, P., & Cheng, Q. (2026). Endoplasmic reticulum stress in disease pathogenesis: Its implications for therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 11(1), 136. <https://doi.org/10.1038/s41392-026-02600-z>

- Wouters, B. G., & Koritzinsky, M. (2008). Hypoxia signalling through mTOR and the unfolded protein response in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 8(11), 851–864.
- Yadav, R. K., Chae, S.-W., Kim, H.-R., & Chae, H. J. (2014). Endoplasmic Reticulum Stress and Cancer. *Journal of Cancer Prevention*, 19(2), 75–88. <https://doi.org/10.15430/JCP.2014.19.2.75>
- Ye, J., Rawson, R. B., Komuro, R., Chen, X., Davé, U. P., Prywes, R., Brown, M. S., & Goldstein, J. L. (2000). ER stress induces cleavage of membrane-bound ATF6 by the same proteases that process SREBPs. *Molecular Cell*, 6(6), 1355–1364. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(00\)00133-7](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)00133-7)
- Yoshida, H., Matsui, T., Yamamoto, A., Okada, T., & Mori, K. (2001). XBP1 mRNA Is Induced by ATF6 and Spliced by IRE1 in Response to ER Stress to Produce a Highly Active Transcription Factor. *Cell*, 107(7), 881–891. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00611-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00611-0)
- Zhang, W., Shi, Y., Oyang, L., Cui, S., Li, S., Li, J., Liu, L., Li, Y., Peng, M., Tan, S., Xia, L., Lin, J., Xu, X., Wu, N., Peng, Q., Tang, Y., Luo, X., Liao, Q., Jiang, X., & Zhou, Y. (2024). Endoplasmic reticulum stress—A key guardian in cancer. *Cell Death Discovery*, 10(1), 343. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02110-3>
- Zhou, R., Wang, W., Li, B., Li, Z., Huang, J., & Li, X. (2025). Endoplasmic Reticulum Stress in Cancer. *MedComm*, 6(7), e70263. <https://doi.org/10.1002/mco2.70263>

BÖLÜM 4

NUTRİGENOM VE YAPAY ZEKÂ: BİREYSEL FENOMİK VERİNİN ÖNEMİ

İbrahim KESER¹

¹ Prof.Dr. Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 07079, Antalya E-mail: ibrahimkeser44@gmail.com ORCID ID:0000-0002-5321-0701

Giriş

İnsan genom projesinin sonuçlanmasına büyük katkı sunan teknolojik gelişmeler tüm hızıyla devam ederken, insana yönelik her alandaki veri yığınlarının artışı ve amaca yönelik kullanımı da baş döndürücü hızla artmaktadır. Genomik bilgi akışı çerçevesinde genom, transkriptom ve proteom ana başlıklarını takiben, metabolom, epigenom ve regülom gibi ikinci alt başlıkların derlenip toparlanması insanın sağlık ve hastalık perpektifine yeni bakış açıları kazandırmaktadır (1,2). Nutrigenom /nutrigenetik alan da son yıllarda ortaya çıkan ve insanın yaşamsal ihtiyacı olan besin ve genetik yapı arasındaki etkileşimi çalışan önemli bilim dallarından biri olmuştur. Nutrigenom, beslenmenin temelindeki olaylara yeni bir bakış açısı getiren, birçok yeni alt araştırma alanını da kapsayan, beslenme genetiğini önceleyen güncel bir bilim dalıdır. Besinler canlı sistemler için yaşamsaldır. Besinler, insanda sistem biyolojisi kapsamında moleküler mekanizmalar ile etkileşime girerek, insan vücudundaki fizyolojik işlevleri düzenleyebilirler. Bu nedenle alınan besinlerle toplam genomda etkileşime giren genom ile ilgili alan “Nutrigenom”u tanımlarken, her bir gen varyantlarının alınan besin maddelerine ve diyet bileşenlerine karşı heterojen tepkisi “Nutrigenetik” olarak adlandırılmaktadır (3,4).

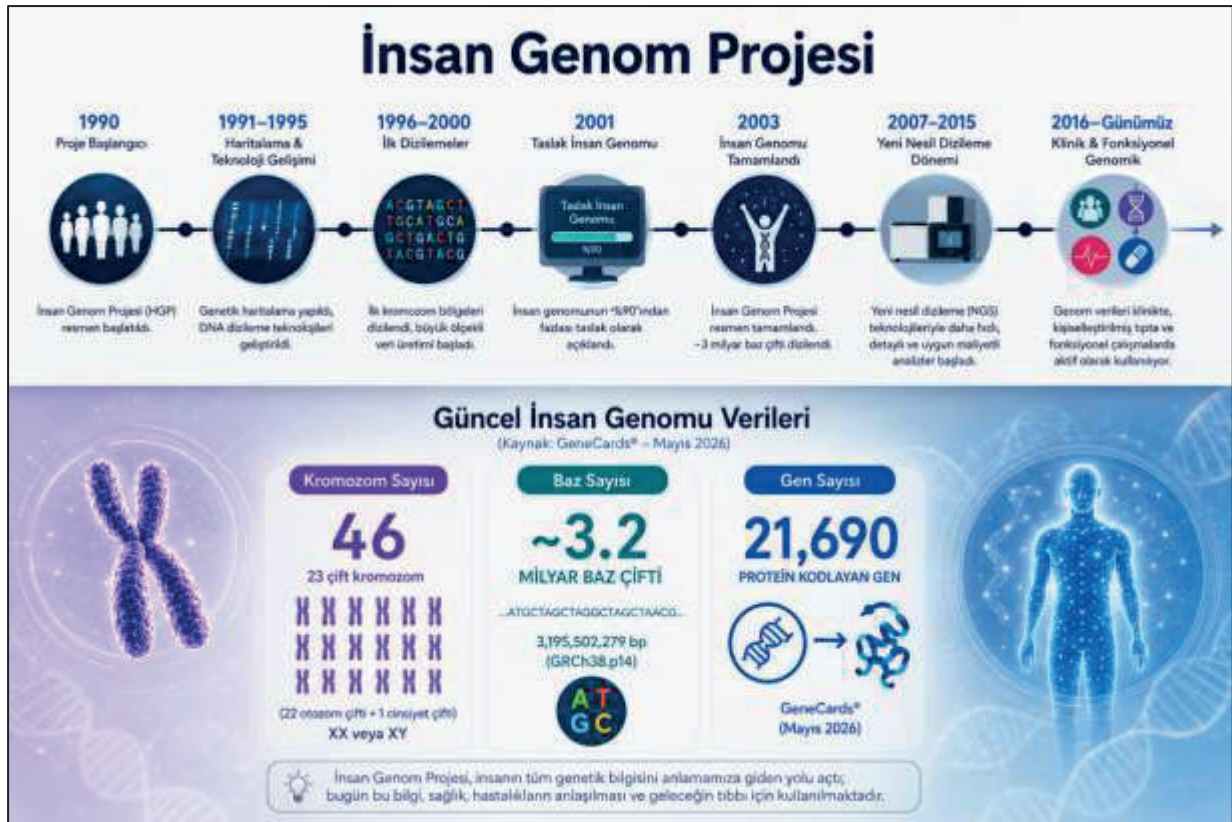
İnsanlar arasındaki genetik çeşitliliğin, insan alt populasyonları arasındaki gıda toleranslarını etkilediği ve ayrıca diyeti etkileyebileceği bilinmektedir. Bireysel genetik yapı ve bu yapı ile etkileşen besinlere gereksinimler; insanda en uygun sağlık ve ortaya çıkan hastalıkların önlenmesi için kişiselleştirilmiş beslenme modelini zorunlu kılmaktadır. Evrimsel bir arşivi barındırarak ve seçilerek milyonlarca yıllık birikim olarak gelen bireyin genomunun temeli, besin seçimini zorlamaktadır. Nutrigenom, genel diyet bileşenlerinin genlerimizi nasıl etkilediği konusunda genetik bir anlayış sağlar. Bireyin genetik yapısının ifadesini ve yapısını değiştirerek sağlık ve hastalık arasındaki dengede nutrigenetik ise, genetik profilin, vücudun biyoaktif gıda bileşenlerine verdiği tepkiyi açıklar. Bu durum besinlerin emilimini, metabolizmasını ve efektif bölgelerini etkileyerek gerçekleşir. Böylece ortaya bir fenotip çıkar. Bu fenotiplerin ortaya çıkardığı fenomik bilgi verilerinin yapay zeka araçları ile genom-fenom birlikteliğinin bireysel ve toplumsal beslenmenin, sağlık ve hastalık durumlarının düzenlemesine büyük katkı sağlaması beklenmektedir (5-8).

Bir bireydeki gen ya da gen etkileşimleri temelli tüm ölçülebilir ve gözlenebilir parametrelerin standardize edilerek, gen/genlerle ilişkilendirilerek bir “fenom” haritasının çıkarılması, fenomdan genomu doğru gidişi hızlandırmaktadır. Bu şekilde, gen-besin-sağlık veya hastalık üçgeninde yeni etkileşiminin farklı yönlerini göz önünde bulundurarak her spesifik gen için uygun diyeti tasarlama, nutrigenetiğin hedefleri arasındadır. Böylece bireysel sağlık, gen-besin ilişkisini belirleyen bireysel genom/genotipin tanısını gerektirmektedir. İşte tam burada “Yapay Zeka (YZ)”nın nutrigenoma ve

nutrigenetik veriye entegre edilmesi ve uygun yapay zeka türlerinin seçilmesi (makine öğrenmesi ve derin öğrenme gibi kişiselleştirilmiş nutrigenetiği zorunlu kılmaktadır. Bunu takiben, hem dış hem de iç çevrenin eleyiciliği altında olan genom kararsızlığında, beslenme biçiminin dengelenmesi ile tedaviyi optimize eden genotip, yeni genom düzeltme teknikleri ile sağlıklı fenotipin hastalıklara dönüşümü önlenabilir, gen-besin-hastalık/sağlık üçgenindeki nutrigenetik kontrol edilebilir ve yapay zeka kullanımı fenomdan genoma kısa yoldan gidişle sağlıklı kişiselleştirilmiş nutrigenetik yapıdan genel halk sağlığına giden yolda büyük yararlar sağlanmış olacaktır. Böylece çevresel faktörlerin hesaba katılarak, insan genomunun nutrigenomu, nutrigenomun ortaya çıkardığı nutri-fenomun ve bu fenotiplerin standardize edilerek elde edilen verilerin yapay zeka araçları aracılığıyla değerlendirilmesi insan beslenmesinin ve sonuçlarının düzenlenmesi yaşamsal öneme sahiptir (7-10).

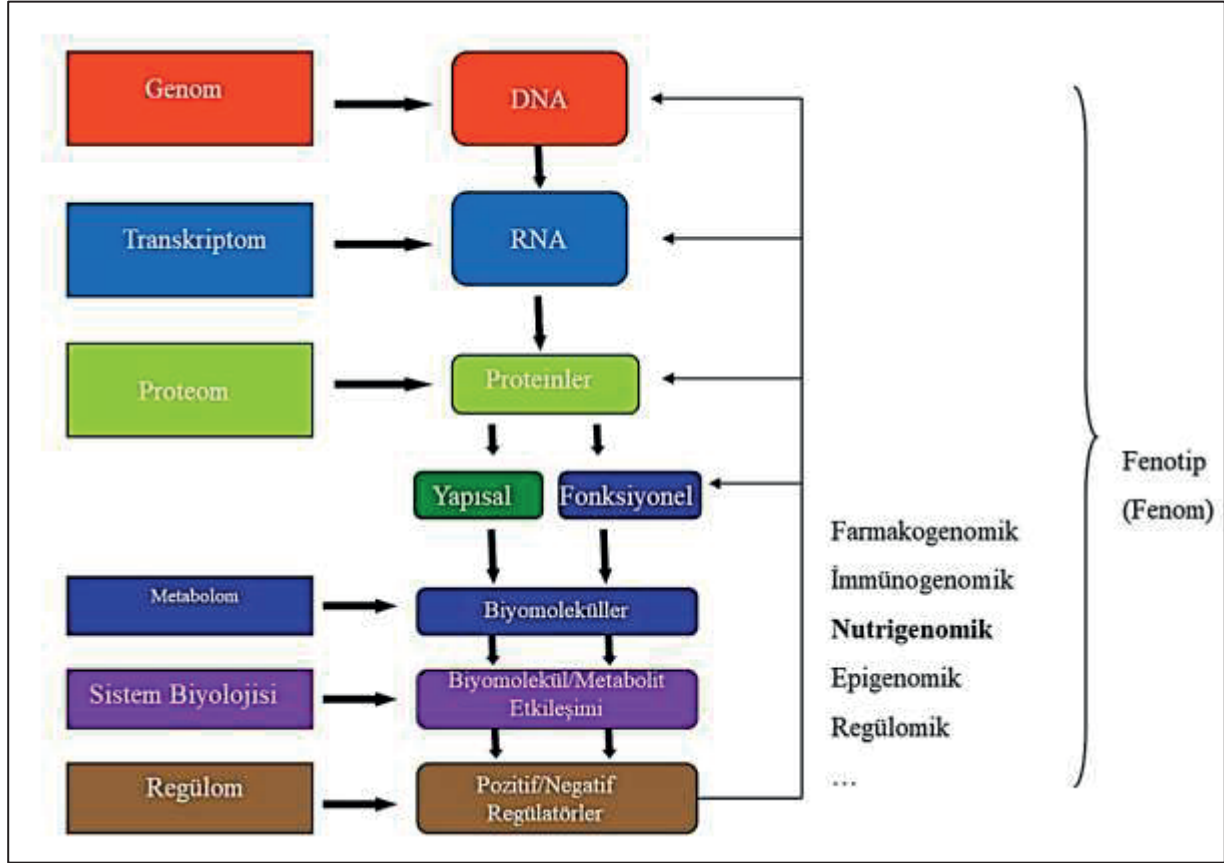
Güncel İnsan Genomu

İnsan genomunun gelişen teknolojiyle birlikte çözümsel takvimi 1990'lardan başlayıp, 2003 yılında fiziksel ve genomik kapasitenin yanında, bireysel farklılıklarımızın polimorfizm temelinde ortaya çıkarılmasını sağlamıştır (Şekil-1) (1-3,11).



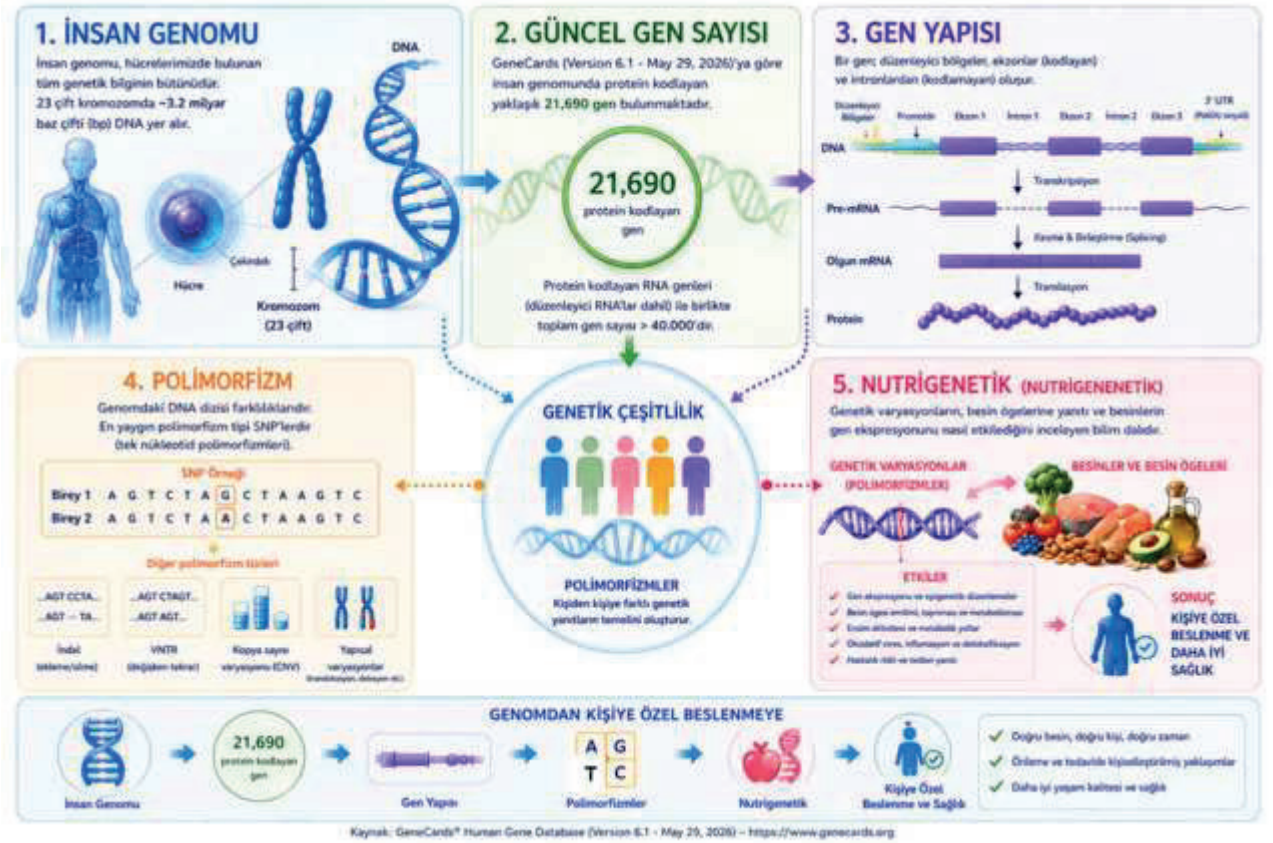
Şekil-1: İnsan genomunun ortaya çıkarılmasındaki gelişim takvimi ve güncel insan genom bilgileri (Yazarın Arşivinden).

Ortaya çıkarılan bu devasa genetik verinin bireysel değerlendirilmesi ise il önce başta farmakogenom olmak üzere hemen tüm klinik alanlarda tanı, tedavi ve takipte büyük adımlara, sıçramalara ve yeni disiplinlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (Şekil-2)



Şekil-2: İnsan genomunun yapısal ve fonksiyonel olarak aydınlatılması ile her alana özgü verilerin değerlendirmesi sonucu birçok alt omik alanlar ortaya çıkmıştır (Yazarın Arşivinden) .

İnsan genom projesinden ortaya çıkan bu disiplinlerden biri de insan için yaşamsal olan besin ve beslenme ile ilgili alan olan nutrigenom ve nutrigenetik alandır. İnsan genom kapasitesi (çekirdek ve mitokondriyal genom), güncel gen sayısı, genlerdeki bilgi akışı, bireysel genlerdeki genetik varyasyonlar (polimorfizmler; tek nükleotid polimorfizmleri; SNP, insersiyon/delesyon: indel'ler gibi), toplumdaki genetik çeşitlilik, bu çeşitlilikte besinin genetik yapı üzerine etkisi (nutrigenom) veya genetik yapının besin üzerine olan etkisi (nutrigenetik) çerçevesinde bireyselleşmiş, kişiye özel beslenmenin önemi ortaya çıkmaktadır (Şekil-3). İşte bireyde beslenme ve metabolizma ile ilgili fenotiplerin standardizasyonu fenomik verileri ortaya çıkarmakta, bu fenomik verilere karşılık gelen genotiplerle hızlı bir klinik genetik değerlendirme ve tarama olanağı doğmaktadır (12-15).



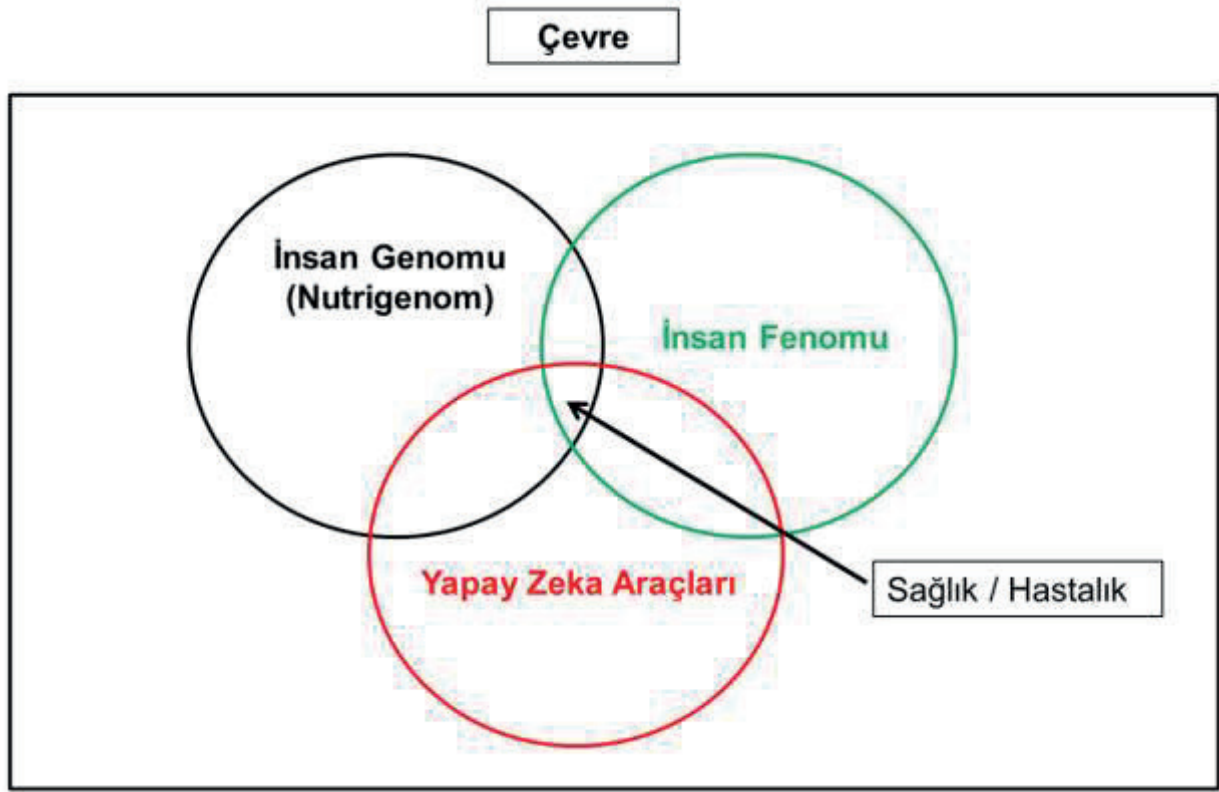
Şekil-3: İnsan genomunun kapasitesi, gen sayısı, genetik bilgi akışı, bireysel genlerdeki genetik varyasyonlar (polimorfizmler; tek nükleotid polimorfizmleri; SNP, insersiyon/delesyon: indel'ler gibi), toplumdaki genetik çeşitlilik, bu çeşitlilikte besinin genetik yapı üzerine etkisi (nutrigenom) veya genetik yapının besin üzerine olan etkisi (nutrigenetik) çerçevesinde bireyselleşmiş, genomdan kişiye özel beslenme (Yazarın Arşivinden).

İnsan Fenomu

İnsan fenomu, genomun ortaya çıkardığı fenotiplerin sınıflandırılması standardizasyonu ile çıkan ve ontolojik olarak ilişkilendirilen bilgidir. İnsan Fenotip Ontolojisi (HPO) olarak isimlendirilen bu sınıflandırma, günümüz tıbbi genetik değerlendirme ve genomik yaklaşımlarda büyük öneme sahip olduğu görülmektedir (16,17). HPO, insanda ortaya çıkan hastalıkların ve fenotiplerinin amaca yönelik analizi için detaylı, hızlı ve kapsamlı bir biyoinformatik veri kaynağı sağlar. Dolayısıyla insan genom biyolojisi ile klinik arasında hesaplamalı bir bağlantı ve köprü görevi görür. HPO, tam olarak insan hastalıklarında gözlemlenen fenotiplerin, anormalliklerin standartlaştırılmış bir sözlüğünü kapsamaktadır. HPO'daki kavram ve kelimeler sürekli denetlenmekte ve güncellenmektedir. Her çalışanın ve araştırma yapanın kolayca ulaşabileceği kaynaklara entegre edilmektedir. HPO ile sonuçta gen ve fenotip ilişkisi ortaya konmuş, model organizma verileri ile desteklenmiştir. HPO, insan kalıtsal ve diğer hastalıklarında, özellikle monogenik olanlarda karşılaşılan tüm fenotipik özelliklerin standartlaştırılmış, yapılandırılmış ve kontrollü bir sözlüğünü sağlayan, işbirliğiyle geliştirilmiş açık kaynaklı bir ontolojidir. HPO'nun ilk amacı, insan genetiği alanında çalışan araştırmacılara ve klinisyenlere iyi tanımlanmış, paylaşılan

bir ontolojik çerçeve sağlamaktır. Bu, hem klinik verilerin ve bilginin bilgisayar tarafından okunabilir standartlaştırılmış bir şekilde paylaşılmasına hem de insan fenomunu keşfetmek için hesaplamalı analiz algoritmalarının uygulanmasına olanak tanımaktadır (18).

Fenotipik anormalliklerde çevresel etkileri göz ardı etmeksizin, genom ölçekli biyoloji kavramlarını hastalık merkezli insan biyolojisi kavramlarına çeviren bir köprü görevi görmeyi amaçlamaktadır. Bu çerçevede insan sağlığı ve hastalıklarını anlamak, fenotipik varyasyon hakkındaki mevcut bilginin sistematik, insan ve yapay zeka araçları (makine öğrenmesi gibi) tarafından okunabilir bir temsili gerektirir. Bir ontoloji, bir alanın bilgisini kavramsallaştırdığı için, HPO bu bağlamda etkili bir şekilde kullanılabilir (Şekil-4).



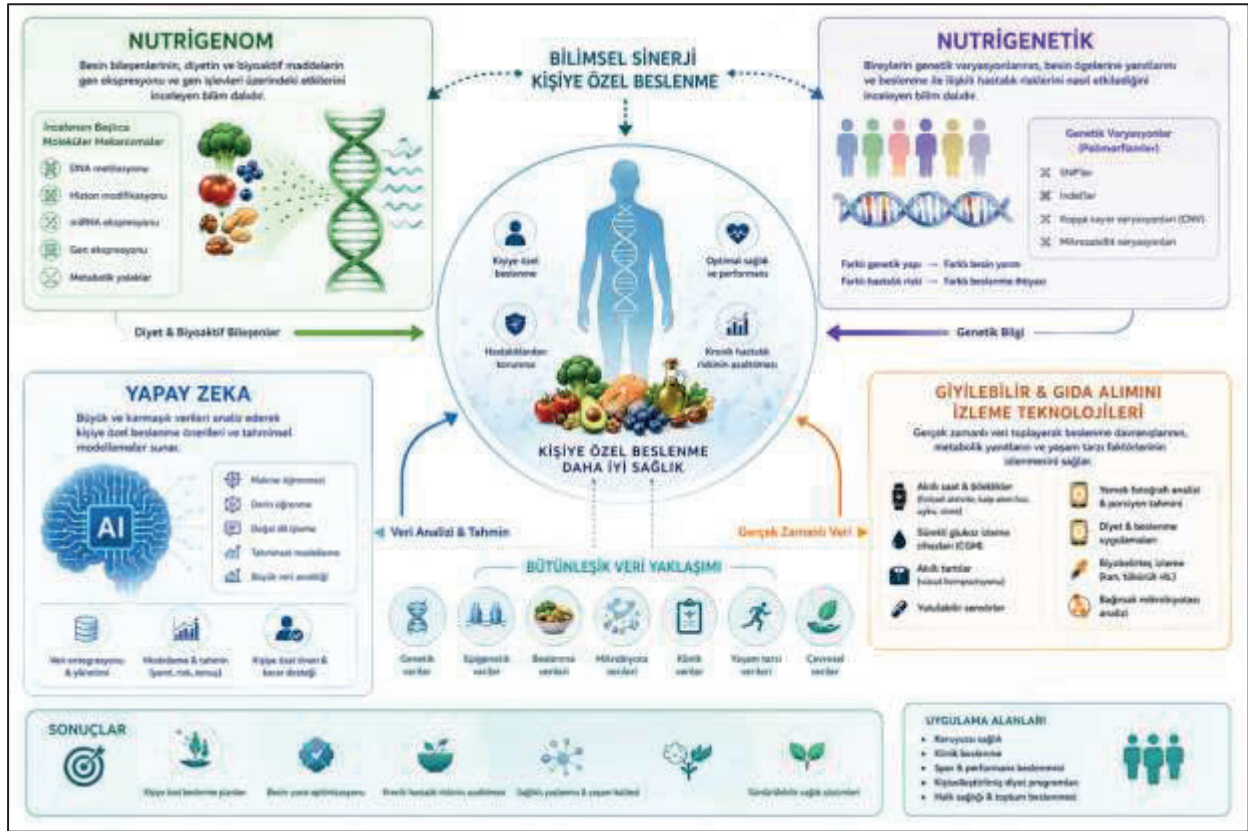
Şekil-4: Çevre, nutrigenom, insan fenomik verileri ve yapay zeka araçları arasındaki ilişki; sağlık ve hastalık değerlendirmesindeki önemi (Yazarın Arşivinden).

İnsan fenomik verilerin yapay zeka ile kullanılmasının altında çok önemli basamaklar bulunmaktadır: 1) Model organizma ile insan fenotiplerinin eşleştirilmesi, 2) Metabolizma açısından hücresel ve biyokimyasal ağlar ile ortaya çıkan anormal fenomik veriler arasında bilişim ve biyoinformatik araştırmalar planlamak, 3) Klinik verileri standart kavramlarla açıklamak, 4) İnsan fenotipinin izine genetik temelli tanı koymak. Bu kullanım alanlarına nutrigenom çerçevesinde bakıldığında, bireyselleştirilmiş beslenme modelinin ne kadar sağlam ve sürdürülebilir bir temele

oturduğunu görebiliriz. Böylece genomdan, nutrigenom ve yapay zeka araçlarıyla da sağlık ve hastalık tanısına giden bir süreç rotası öne çıkmaktadır.

Yapay Zeka, Nutrigenom ve Fenomik Veri

Son yıllarda teknolojik gelişmelerin insan sağlığı alanında farklı disiplinlere entegre edilmesi devrim niteliğinde sonuçlar ortaya koymaktadır. 1950’li yıldan itibaren büyük sıçrama yapan ve günümüzde çeşitlenen tipleri ile yapay zeka çalışmaları, ortaya çıkan devasa genetik verilere uygulanması ile yeni bir aşamaya geçmektedir (19-28). Nutrigenom insan tarafından alınan besinlerin gen ifadesini nasıl etkilediğini ve genetik polimorfizimlerin bireysel beslenmeye verilen tepkileri nasıl etkilediğini inceleyen bir bilim dalı olduğundan, spor genetiği, immünonogenetik, farmakogenetik, epigenetik gibi kişiselleştirilmiş tıbbın en temel taşlarından biri haline gelmiş, gelmeye de devam edecektir. Nutrigenomik çalışmalarla ve araştırmalarla elde edilen fenomik verilerin yapay zekayla entegrasyonu, metabolizma temelinde bireyselleştirilmiş beslenme prensiplerini anlama ve uygulama farkındalığımızda önemli bir gelişmeyi işaret etmektedir. Bu çerçevede, beslenme ve diyet uzmanları, profesyoneller, yapay zekanın nutrigenomik araştırmaları ilerletmedeki dönüştürücü rolünü ve kişiselleştirilmiş beslenmedeki pratik uygulamalarını incelemektedirler (29-41). Çoklu merkez verilerinin bütünleştirilmesi ve açık erişime sunulması yapay zeka araçlarının amaca yönelik kullanılması bireysel beslenmedeki karmaşık yolların (besin- gen ve gen-besin etkileşimi, metabolitlerin profili gibi) elle tutulur şablonlara dönüştürmesinde büyük katkı sağlamıştır. Özellikle laboratuvar ve klinik fenomik verilerin makine öğrenme, yapay sinir ağları ve derin öğrenme araçları ile işlenmesi bireye optimize beslenme protokolü sunma bakımından çok yararlı olmaktadır. Yapay zeka ile nutrigenomun entegre edilmesi; genomdan fenoma, fenomik verilerden yapay zeka araçlarının kullanımı ile kalmadı, özellikle kronik beslenme bozuklukları ve hastalıkları ile ilgili olarak kişilerin anlık verilerini (şeker, hormon ve metabolitleri) değerlendirebilen akıllı ve giyilebilir cihazların geliştirilmesi yolunu da açmış oldu. Bu da sağlık ve hastalık yönetiminde ve takibinde önemli avantajlar sağlamaktadır (Şekil-5) (42-50).



Şekil-5: Nutrigenom/nutrigenetik temelli fenomik verilerin bütünsel veri yaklaşımı, yapay zeka araçları ile analizi, giyilebilir ve gıda alımını ve metabolizmayı izleme cihazları arasındaki ilişki (Yazarın Arşivinden).

Sonuç

İnsanın sistem biyolojisi ve biyolojik üretimi temelinde; genomu ve nutrigenomu çerçevesinde bireyselleştirilmiş beslenme protokolleri için multidisipliner yaklaşımla fenomik veri tabanlarının yapay zeka araçları (makine öğrenmesi, derin öğrenme gibi) ile analizi yeni gelişmeleri beraberinde getirmektedir. İnsana dair iç ve dış çevre koşullarının da hesaba katılması ile özellikle hastalık fenotiplerine ait fenomik verilerin elde edilmesi, bütünsel veri yaklaşımı ile bu bireylerin anlık takiplerinde yapay zeka temelli akıllı telefon, görüntü, koku ve tat tabanlı sensörlü gıda tanıma sistemi ve giyilebilir cihazların gelişmesine, gebelik ve kanser gibi sıra dışı özel durumları yönetebilen sistemlere katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431(7011):93145.
2. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409(6822):860921.
3. Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y, et al. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet* 2004;36(9):94951.
4. Kohler S, Doelken SC, Mungall CJ, Bauer S, Firth HV, Bailleul-Forestier I, et al. The Human Phenotype Ontology project: linking molecular biology and disease through phenotype data. *Nucleic Acids Res* 2014;42:D96674.
5. Mailman MD, Feolo M, Jin Y, Kimura M, Tryka K, Bagoutdinov R, et al. The NCBI dbGaP Database of Genotypes and Phenotypes. *Nat Genet* 2007;39(10):11816.
6. Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, Jang W, Rubinstein WS, Church DM, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Res* 2014;42:D9805.
7. Stenson PD, Ball EV, Mort M, Phillips AD, Shaw K, Cooper DN. The Human Gene Mutation Database (HGMD) and its exploitation in the fields of personalized genomics and molecular evolution. *Curr Protoc Bioinformatics* 2012; [Chapter 1: Unit 13].
8. Intelligence in Personalized Nutrition and Food Manufacturing: A Comprehensive Review of Methods, Applications, and Future Directions,” *Frontiers in Nutrition* 12 (July 2025): 1636980.
9. X. Wu, D. Oniani, Z. Shao, et al., “A Scoping Review of Artificial Intelligence for Precision Nutrition,” *Advances in Nutrition* 16, no. 4 (April 2025): 100398.
10. S. Phugat and P. Goel, “Review on Advancement of AI in Nutrigenomics,” *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 2952 (2025): 429–444.
11. GeneCards Database <https://www.genecards.org/2026>
12. C. Ji, T. Jiang, L. Liu, J. Zhang, and L. You, “Continuous Glucose Monitoring Combined With Artificial Intelligence: Redefining the Pathway for Prediabetes Management,” *Frontiers in Endocrinology* 16 (May 2025): 1571362.
13. V. Brügger, T. Kowatsch, and M. Jovanova, “Predicting Postprandial Glucose Excursions to Personalize Dietary Interventions for type-2 Diabetes Management,” *Scientific Reports* 15, no. 1 (July 2025): 25920.
14. T. C. Dakal, C. Xu, and A. Kumar, “Advanced Computational Tools, Artificial Intelligence and Machine-Learning Approaches in Gut Microbiota and Biomarker Identification,” *Frontiers in Medical Technology* 6 (April 2025): 1434799.

15. D. C. Fonseca, G. da Rocha Fernandes, and D. L. Waitzberg, “Artificial Intelligence and Human Microbiome: A Brief Narrative Review,” *Clinical Nutrition Open Science* 59 (February 2025): 134–142.
16. Freimer, N. & Sabatti, C. The human phenome project. *Nature Genet.* 34, 15–21 (2003).
17. Yurkovich, J. T. et al. The transition from genomics to phenomics in personalized population health. *Nat. Rev. Genet.* 25, 286–302 (2024).
18. Levine, Z. et al. Genome-wide association studies and polygenic risk score phenome-wide association studies across complex phenotypes in the human phenotype project. *MED* 5, 90–101 (2024).
19. S. Wan, M. Li, W. Li, et al., “Development and Validation of a Multimodal Model Integrating Gut Microbiota and Metabolite for Identifying Sarcopenia in Patients With MASLD: A Study From Two Centers in China,” *Nutrition Journal* 24, no. 1 (2025): 129, <https://doi.org/10.1186/s12937-025-01198-2>.
20. M. Carletti, J. Pandit, M. Gadaleta, et al., “Multimodal AI Correlates of Glucose Spikes in People With Normal Glucose Regulation, Pre- Diabetes and Type 2 Diabetes,” *Nature Medicine* 31, no. 9 (2025): 3121– 3127, <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03849-7>.
21. M. H. Lim, H. Chae, J. Yoon, and I. Shin, “A Deep Learning Framework for Virtual Continuous Glucose Monitoring and Glucose Prediction Based on Life-Log Data,” *Sci Rep [Internet]* 15, no. 1 (2025): 16290. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-01367-7>.
22. C. Suarez and S. Adibi, “Integrating Traditional Nutritional Wisdom Into Digital Nutrition Platforms: Toward Culturally Adaptive and Inclusive Health Technologies,” *Nutrients* 17, no. 12 (June 2025): 1978.
23. R. Agrawal, T. Gupta, S. Gupta, S. Chauhan, P. Patel, and S. Hamdare, “Fostering Trust and Interpretability: Integrating Explainable AI (XAI) With Machine Learning for Enhanced Disease Prediction and Decision Transparency,” *Diagnostic Pathology* 20, no. 1 (2025): 105, <https://doi.org/10.1186/s13000-025-01686-3>.
24. R. Shamsuddin, H. B. Tabrizi, and P. R. Gottimukkula, “Towards Responsible AI: An Implementable Blueprint for Integrating Explainability and Social-Cognitive Frameworks in AI Systems,” *AI Perspectives & Advances [Internet]* 7, no. 1 (2025): 1, <https://doi.org/10.1186/s42467-024-00016-5>.
25. H. van Kolschooten and J. van Oirschot The EU Artificial Intelligence Act (2024): Implications for healthcare. *Health Policy (New York)* [Internet]. 2024;149:105152. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851024001623>.
26. Administration USF and D. Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2023. <https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/guidances-digital-health-content>.

27. W. DeGroat, D. Mendhe, A. Bhusari, H. Abdelhalim, S. Zeeshan, and Z. Ahmed, "IntelliGenes: A Novel Machine Learning Pipeline for Biomarker Discovery and Predictive Analysis Using Multi-Genomic Profiles," *Bioinformatics* 39, no. 12 (December 2023): btad755.
28. A. Spooner, M. K. Moridani, B. Toplis, et al., "Benchmarking Ensemble Machine Learning Algorithms for Multi-Class, Multi-Omics Data Integration in Clinical Outcome Prediction," *Briefings in Bioinformatics* 26, no. 2 (March 2025): bbaf116.
29. Cozzolino SM, Cominetti C. Biochemical and physiological bases of nutrition in different stages of life in health and disease. Sao Paulo: Monole; 2013.
30. Nasir A, Bullo MMH, Ahmed Z, Imtiaz A, Yaqoob E, Jadoon M, Ahmed H, Afreen A, Yaqoob S. Nutrigenomics: epigenetics and cancer prevention: a comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(8):1375–87. doi:10.1080/10408398.2019.1571480.
31. Kiani AK, Bonetti G, Donato K, Kaftalli J, Herbst KL, Stuppia L, Fioretti F, Nodari S, Perrone M, Chiurazzi P, et al. Polymorphisms, diet and nutrigenomics. *J Preven Med Hygiene*. 2022;63(2 Suppl 3): E125.
32. Gupta E, Shyam H, Devi S, Maurya NK. Nutrigenomics in Functional Foods and Personalized Nutrition. *Gedrag Organ Учредители Uitgev Lemma BV*. 2020;33(2):670–86.
33. Paoloni-Giacobino A, Grimble R, Pichard C (2003). Genetics and nutrition. *Clin Nutr*, 22(5): 429-35.
34. Gangotia D, Gupta A, Mani I. Role of bioinformatics in biological sciences. In: Singh V, Kumar A, editors. *Advances in bioinformatics*. Singapore: Springer; 2021. doi:10.1007/978-981-33-6191-1_3.
35. Trujillo E, Davis C, Milner J (2006). Nutrigenomics, Proteomics, Metabolomics, and the Practice of Dietetics. *J Am Diet Assoc*, 106(3): 403-13.
36. David M (2005). Mutch, Walter Wahli, Gary Williamson. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of Nutrition. *FASEB J*, 19(12): 1602-16.
37. Stover PJ. Influence of human genetic variation on nutritional requirements. *Am J Clin Nutr*, 83(2): 436- 442. (2006)
38. Stover PJ. Nutritional genomics. *Physiol Genomics*, 15; 16(2):161-165. (2004)
39. El-Sohemy A (2008). The Science of Nutrigenomics. *Health Law Review*, 16(3): 5-8.
40. Clarke SD (1999). Nutrient regulation of gene and protein expression. *Curr opin Clin Nutr Metab care*, 2(4): 287-9.
41. Stover PJ, Caudill MA (2008). Genetic and Epigenetic Contributions to Human Nutrition and Health: Managing Genome-Diet Interactions.
42. Fenech M (2007). Nutrition and genome health. *Forum Nutr*, 60:49-65.

43. Fenech M (2005). The Genome Health Clinic and Genome Health Nutrigenomics concepts: diagnosis and nutritional treatment of genome and epigenome damage on an individual basis. *Mutagenesis*, 20(4): 255-69.
44. Agrawal, P., Kaur, J., Singh, J., Rasane, P., Sharma, K., Bhadariya, V., Kaur, S., & Kumar, V. (2024). Genetics, Nutrition, and Health: A New Frontier in Disease Prevention. *Journal of the American Nutrition Association*, 43(4), 326–338. <https://doi.org/10.1080/27697061.2023.2284997>
45. Alegría-Torres, J. A., Baccarelli, A., & Bollati, V. (2011). Epigenetics and Lifestyle. *Epigenomics*, 3(3), 267–277. <https://doi.org/10.2217/epi.11.22>
46. Fenech, M., El-Sohemy, A., Cahill, L., Ferguson, L. R., French, T. A., Tai, E. S., Milner, J., Koh, W. P., Xie, L., Zucker, M., Buckley, M., Cosgrove, L., Lockett, T., Fung, K. Y., & Head, R. (2011). Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *Journal of nutrigenetics and nutrigenomics*, 4(2), 69–89. <https://doi.org/10.1159/000327772>
47. Marcum, J. A. (2020). Nutrigenetics/Nutrigenomics, Personalized Nutrition, and Precision Healthcare. *Current Nutrition Reports*, 9(4), 338–345. <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00327-z>
48. Martín-Hernández, R., Reglero, G., Ordovás, J. M., & Dávalos, A. (2019). NutriGenomeDB: A nutrigenomics exploratory and analytical platform. *Database*, 2019, baz097. <https://doi.org/10.1093/database/baz097>
49. Roosan, D. (2024). Comprehensive guide and checklist for clinicians to evaluate artificial intelligence and machine learning methodological research. *Journal Of Medical Artificial Intelligence*, 7. doi:10.21037/jmai-24-65
50. Mullins, V. A., Bresette, W., Johnstone, L., Hallmark, B., & Chilton, F. H. (2020). Genomics in Personalized Nutrition: Can You “Eat for Your Genes”? *Nutrients*, 12(10), 3118. <https://doi.org/10.3390/nu12103118>

BÖLÜM 5

AĞRI TESTİ SEÇİMİNDE PREKLİNİK YAKLAŞIM

Sezin KIROĞLU¹

¹ Öğr. Gör. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-4190-1553

Ağrı, bir hayatta kalma mekanizması olarak işlev gören, bilişsel, hoş olmayan duysal ve duygusal deneyimlerin karmaşık bir bütünüdür. Periferik sinir sisteminde ortaya çıkan ağrı sinyalleri, merkezi sinir sistemine uzanan sinir yollarıyla sinaps yapar ve merkezi sinir sistemine iletilerek sınıflandırılır ve uygun yanıtların oluşturulabilmesi için yorumlanır. Ağrı klinik pratikte birçok nörolojik ve nörolojik olmayan hastalıkların bir bileşeni olarak sıkça karşılaşılan bir şikayettir (Turner et al., 2019). Erişkin popülasyonun %20'sinde akut ağrı yakınması varken, %10 kadarı kronik ağrı nedeni bir patoloji ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu incelemede bilimsel araştırma konuları arasında önemli bir yeri olan ağrı yolları ve ağrı yanıtlarını değerlendirme yöntemleri preklinik bakış açısı ile ele alınacaktır.

Literatür incelendiğinde ağrı konulu preklinik çalışmaların sıklıkla ağrının nöral mekanizmalarını açıklamaya yönelik olduğu görülmektedir. Bunun yanında mevcut tedavilerin etkinlikleri ve yan etki profillerini belirlemek; yeni ve güvenli tedavi yolları geliştirmek ve hedefe yönelik bireysel tedavi yöntemleri geliştirmek diğer çalışma konuları arasında sayılabilir.

Preklinik çalışmalarda önemli iki önemli zorluktan ilki deney hayvanlarında insandaki ağrı modalitesinin taklit edilebilirliği ve buna uygun modellerin geliştirilmesi/seçilmesi iken diğeri doğası gereği subjektif bir duyu olan ağrıyı verbal iletişimin mümkün olmadığı preklinik deney koşullarında değerlendirebilecek uygun test yönteminin seçilmesidir. Seçilecek test yöntemi değerlendirdiği ağrı yolağının hangisi olduğu bakımından da araştırmacıya önemli veriler sunmaktadır. Bu nedenle doğru teknik-doğru veri elde etme başarısı birbiri ile sıkı ilişki içinde olan iki koşuldur (Burma et al., 2017).

Ağrı modelleri

İnflamatuar ağrı modelleri:

Doku hasarı, otoimmün hastalıklar ve iritan ajanlara maruz kalma gibi durumlar bağışıklık sistemini aktive ederek sebep oldukları inflammatuar sitokin sekresyonu sonucu nosiseptif sistemi aktive eder. Deneysel çalışmalarda da doku hasarı üzerinden inflammatuar durumu aktive edecek formalin gibi kimyasallar ya da Komplet Freund Adjuvanı – karragenanlar gibi güçlü antijenik yanıt oluşturacak bileşikler tarafından inflammatuar ağrı modelleri oluşturulabilmektedir. Bu polisakkarit yapıdaki antijenik bileşenlerin hayvanın pençesine

enjekte edilmesi ile birkaç saate varan sürelerde termal ve mekanik alodini oluşturmak mümkün olmaktadır (Barrot, 2012; Hoshijima et al., 2021).

Nöropatik ağrı modelleri

Somatosensoriyal sistemi etkileyen bir patoloji ile ortaya çıkan bir ağrı türüdür. Çoğunlukla sinir kesisi veya kompresyonu neticesinde gelişebildiği gibi diyabet gibi bir metabolik hastalık komplikasyonu olarak da nöropati gelişimi olabilmektedir. Ayrıca enfeksiyöz nedenler, nörotoksik madde maruziyeti ya da merkezi sinir sistemi kaynaklı patolojiler de nöropatik ağrıya neden olabilir.

Bu noktada nöropatik ağrının hangi zeminde oluşturulacağı kararı verildikten sonra çalışma dizaynında yöntemi belirlemek daha doğru bir yaklaşım olabilir. Diyabet gibi uzun dönemde nöropati gelişimi beklenen bir model planlaması ile cerrahi kesi neticesinde oluşturulacak tablonun insanda taklit edeceği tablo açısından farklılık göstereceği açıktır. Deney hayvanlarında nöropatik ağrıyı modellemek amacı ile çok sayıda deneysel model geliştirilmiştir. Etiyolojik nedenler temel alınarak oluşturulan bu modellere periferik sinir yaralanmaları, santral sinir sistemi hasarları, trigeminal nevralji, diyabetik nöropatiler, kemoterapiye bağlı nöropatiler ve postherpetik nevralji başlıca taklit edilmeye çalışılan tabloların başında gelmektedir (Barrot, 2012; Larson et al., 2019).

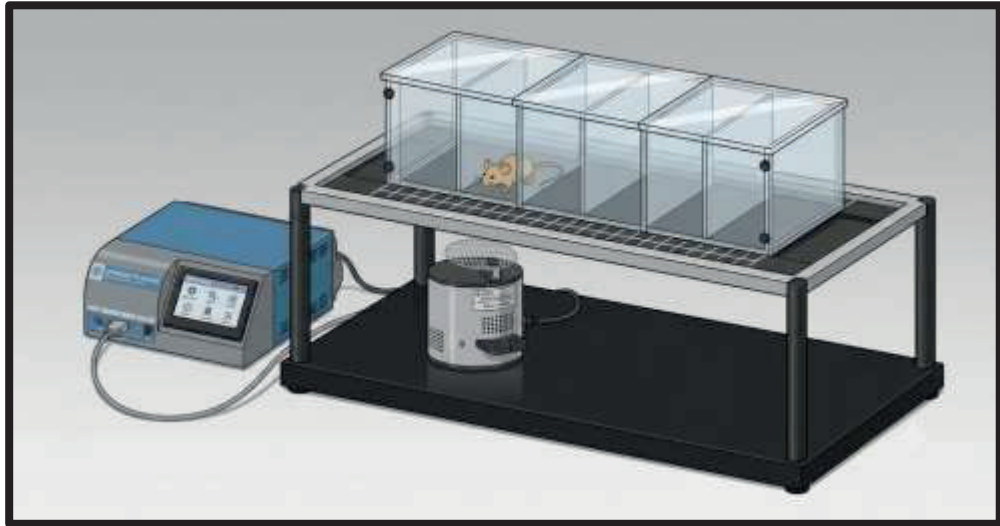
Ağrı testleri

Preklinik çalışmalarda kullanılan ve ağrı testleri olarak isimlendirilen testler ağrının kendisinden çok, nosiseptif uyaranlara karşı gelişen savunma amaçlı kaçınma reflekslerinin değerlendirmektedir. Nosiseptörlerin aktivasyonundan supraspinal entegrasyona kadar uzanan bu süreçlerin doğru analiz edilmesi, preklinik araştırmalardan klinik uygulamalara geçişteki başarı oranını belirleyen en kritik faktördür. Bu bölümde mekanik ve termal uyaranların neden olduğu ağrı duyusu testlerine yer verilecektir.

Mekanik ağrı testleri

Kemirgenlerde uygulanan mekanik algesimetrik yöntemler, uyaranın niteliğine (noktasal, dinamik, derin kompresyon), uygulandığı anatomik bölgeye (plantar, dorsal, trigeminal, visseral) ve ölçülen davranışsal parametrelere göre çeşitlilik göstermektedir. Bu testler, periferik somatosensoriyel sistemde yer alan ve farklı eşik değerlerine sahip birincil afferent lif popülasyonlarını selektif olarak aktive etmeyi amaçlar (Deuis et al., 2017).

Bu grupta ilk örnek çalışmalarda sıklıkla kullanılan von Frey testidir. Manuel ve elektronik olarak uygulanabilen iki formu bulunmaktadır. Noktasal statik ya da rampalı basınç uyarıları ile çalışan bu testte temel olarak düşük eşikli A-beta, yüksek eşikli A-delta ve C lifleri test edilmektedir. Verilen uyarıya deney hayvanının pençesini geri çekme hareketi ile yanıt vermesi pozitif yanıt olarak kabul edilir. Testin manuel formunda farklı kalınlık ve bükülme kuvvetlerine sahip kalibrede naylon filaman set kullanılırken, elektronik formunda otomatize bir cihaz sayesinde istenen süre aralığı ve istenen kuvvet artış hızına izin verecek şekilde metal filamanın deney hayvanının pençesine uygulanması mümkün olmaktadır. Manuel yöntemin en büyük dezavantajı olan uzun uygulama süresi ve hayvanda gelişen habitüasyon/öğrenilmiş kaçınma durumunu aşmak amacıyla elektronik von Frey (eVF) cihazları geliştirilmiştir (Şekil 1). eVF cihazlarında, tepe noktasına bağlı bir rijit uç hayvana uygulanır ve el ünitesi üzerindeki transduser yardımıyla hayvanın pençesini çektiği andaki tam fiziksel kuvvet dijital olarak kaydedilir (Tena et al., 2012). Bu yöntem, tek bir uyarım seansı ile tepe değerini belirleyerek deney süresini kısaltır ve deneyi gerçekleştiren kişiden kaynaklanan subjektif hataları en aza indirir (*Electric Von Frey - Maze Engineers*, n.d.). Latens sürelerinin kısalması hiperaljezi/allodini lehine yorumlanırken uzamış pençe çekme latensleri çoğu kez bir nöropati tablosu ilişkili olmaktadır.



Şekil 1 Elektronik von Frey test Düzeneği

Bir diğer mekanik ağrı testi olan test Randall-Selitto künt ve doğrusal artan basınç uygulaması ile A-delta ve C liflerini test eden bir yöntemdir. Künt ve konik uçlu bir aparat yardımı ile giderek artan basınçlarda deney hayvanının pençesine uygulama yapılır ve geri çekme ve/veya vokalizasyon yanıtının alınması pozitif bulgu kabul edilir. Dokulardaki

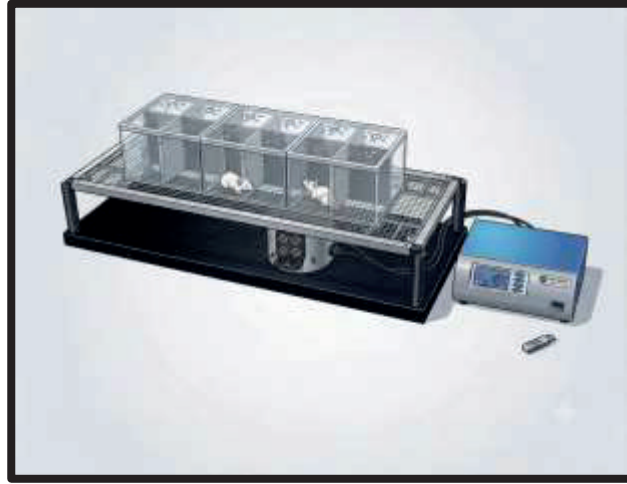
inflatuar süreçler (prostaglandin, bradikinin, sitokin artışı) ve travmatik ödem, bu yüksek eşikli nosiseptörlerin mekanik uyarılma sınırını düşürerek derin mekanik hiperaljezinin ortaya çıkmasına neden olur. Randall-Selitto testinin en büyük avantajı, hayvanın kendi vücut ağırlığını taşımasını gerektirmemesidir. Bu sayede, spinal kord yaralanmaları veya nörolojik motor hasarlar nedeniyle ayağa kalkamayan deneklerde, erken post-operatif dönemde dahi derin nosiseptif hassasiyet başarıyla ölçülebilmektedir (Falk et al., 2015). Daha nadir olarak kullanılan forseps ile doğrusal sıkıştırma ve kompresyon ile de ağrı duyusu tetiklenebilir. Bu metotta yüksek eşikli kutanöz nosiseptörler ve derin yerleşimli nosiseptörler test edilmiş olur. Uygulama basınç sensörü entegre edilmiş manuel ya da el pensleri ile daha objektif ve kantitatif olarak değerlendirilmiş olmaktadır. Yüksek zaman çözünürlüğü sunarak (<5 dakika aralıklarla ölçüm) özellikle çok kısa etkili analjeziklerin farmakodinamik eğrilerinin çizilmesinde ve hızlı tarama testlerinde avantaj sağlamaktadır (Kashiwadani et al., 2017). Pin-Prick testinde ise noktasal mekanik penetrasyon ile keskin ağrının iletiminden sorumlu A-delta liflerinin durumunu değerlendirmek mümkündür. Deney hayvanının pençesini çekme latensi, akut kaçınma ya da yalama süresi de ağrı durumu hakkında faydalı veriler sağlayabilmektedir.

Termal ağrı testleri

Bu test grubunda uygulanan termal uyaranlar akut uygulamalar olabileceği gibi rampalı bir şekilde artan düzeylerde de uygulanabilmektedirler. Büyük çoğunluğu sıcak yönde uygulanan bu testlerin yanında soğuk ağrısının değerlendirilmesi de kemoterapi ile indüklenen soğuk nöropatisi gibi özel modellerin araştırılmasına olanak sağlamaktadır. Farklı prensiler ile çalışan termal testler için ilk örnek Kuyruk fırlatma (Tail Flick) testi olarak verilebilir. Bu test sırasında kızılötesi ve noktasal bir ısı kaynağı ya da sabit sıcaklıkta sıcak su banyosu (46-52 derece) kullanılmaktadır (Morgan et al., 1994). A-delta ve C liflerinin fonksiyonlarını değerlendirildiği bu testte ayrıca medulla spinalis düzeyinde refleks yanıtlar ve TRPV1 ve TRPV2 kanallarının fonksiyonları test edilmektedir. Sırasıyla 40 ve 50 derece üzerinde aktive olan bu katyon kanalları ısı artışı depolarize olur ve uyarı oluşturmaya başlarlar. Ayrıca doku hasarı ve inflamasyon sırasında salgılanan prostaglandinler, bradikinin ve nöral büyüme faktörü (NGF) TRPV1 kanallarının aktivasyon eşikliğini düşürerek etki göstermekte ve latens sürelerinin kısalmasına neden olmaktadır (Maximiano et al., 2024). Bu sayede bu test aracılığı ile termal hiperaljeziyi tespit etmek mümkün olmaktadır Isı uyarını uygulaması sonrasında deney hayvanının kuyruğunu ani fırlatma/ çekme hareketi pozitif olarak kabul edilir. Sakınma hareketinin

latensi değerlendirilerek olası nöropati varlığının değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Kuyruk çekme omurilik kaynaklı bir refleksi gösterdiğinden bu test ile supraspinal ve emosyonel ağrı süreçleri değerlendirilemeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Plantar termal ağrının değerlendirildiği Hargreaves testinde ise cam tabanlı bir düzeneğe üzerine yerleştirilen bir deney hayvanının seçilen arka pençesine denk gelecek şekilde kızılötesi ışık kaynağı cam taban altından hizalanır (Şekil 2). Pençeyi geri çekme hareketi sergilemesi pozitif sonuç olarak kabul edilir. Bu test düzeneğinin önemli bir özelliği otomatize cihazlar ile ısı düzeyinin ayarlanabilmesi ve zaman bilgisinin de eş zamanlı olarak gösterilmesidir. Kuyruk fırlatma testine benzer şekilde A-delta ve C liflerinin fonksiyonları, kutanöz nosiseptörler ve TRPV1 kanallarının işlevleri test edilmektedir. Hargreaves testinin önemli bir avantajı aynı deney hayvanında kontra lateral ekstremitede ağrı duyusunun aynı seansta test edilmesine olanak sağlamasıdır. Bu sayede hasarsız ekstremitte kontrol görevi görerek nöropatik duyarlılıkların daha hassas şekilde değerlendirilmesine olanak tanır (Deuis & Vetter, 2016).



Şekil 2 Hargreaves Test Düzeneği

Sıcak plaka testi (Hot Plate) sabit ya da araştırmacının tercihine göre rampalı şekilde 52-55 derecelere kadar artan tarzda ısı uygulamasına olanak veren bir prensip ile çalışır. Bu testte silindirik bir test düzeneğine yerleştirilen deney hayvanı ısıyı ayarlanabilen bir plaka üzerinde konumlanır (Şekil 3). Daha önce bahsedilen testlere kıyasla ısının hissedilmesi ve ağırlı bir uyaran olarak etki etmesi daha uzun zaman aldığından bu test ile verilen pençe yalama, zıplama ya da kaçış gibi yanıtların supraspinal düzeyde bir yanıtı göstermektedir. Bu pozitif bulgulara ulaşma latensi da olası nöropatik tabloları değerlendirebilmek için değerli veriler sunmaktadır. Bu yöntemin başlıca kısıtlılığı aynı deney hayvanında

ekstremita ağrı yanıtlarını ayrı ayrı değerlendirmeye olanak tanımamasıdır. Burada deney hayvanı ısı artışını plakaya temas eden gövde kısımları ile de algılamaktadır.



Şekil 3 Sıcak / Soğuk Plaka Test Düzeneği

Sıcak plaka düzeneği ile yapılan bir diğer termal ağrı testi ise Soğuk plaka (Cold Plate) testidir. Soğuğa duyarlı C ve A delta liflerinin değerlendirildiği bu test aynı zamanda TRPM8 ve TRPA1 kanallarının işlevi hakkında veriler sağlamaktadır (Qi et al., 2025). -4 derece soğukluğa kadar düşürülebilen metal plaka üzerine yerleştirilen deney hayvanının sıcak plaka testinde gösterdiği benzer rahatsızlık belirtileri testin pozitif olduğu an olarak kabul edilir ve latens bilgisi kaydedilir. Kemoterapotik ilişkili soğuk nöropatisinin değerlendirilmesinde nicel veriler sağlamaktadır (Tanimoto-Mori et al., 2008; Yalcin et al., 2009).

Test seçimi

Ağrının değerlendirilmek istendiği bir bilimsel araştırmada seçilecek test yöntemine birden fazla faktöre göre karar verilmesi gerekir. Bu faktörlerin başında hipotezde neyin test edilmek istendiğinin ortaya konması gelmektedir. İkinci önemli nokta ise test edilen ağrı modeli ve bu modelin ilişkili olduğu ağrı yollarının belirlenmesidir. Uygun model ve uygun test seçimi sonrasında uygulamanın yapılacağı düzenek, test aparatları ve ortamın uygunluğu gelmektedir. Tüm testlerde olduğu gibi ağrı testlerinin uygulaması sırasında 3R prensiplerine ve etik kurallara uygun olacak şekilde ve hayvan refahı ön planda tutulmasına dikkat edilmelidir.

Bu kısımda bazı testler üzerinden örnekler ile uygun model-uygun test eşleşmelerine örnekler verilecektir. Mekanik ağrı testlerinde patolojik durumun doku derinliği ile mekanik ağrının doğru değerlendirilmesi doğrudan ilişkilidir. Kutanöz ve derin doku-kas dokusu ağrısı değerlendirmeleri farklı tekniklerin kullanılmasını gerektirebilir. Kutanöz ağrıyı ve dinamik allodiniyi von Frey filamaları ile ortaya çıkarmak mümkün iken kas, eklem ve derin doku kaynaklı ağrıların değerlendirilmesinde yetersiz kalabilmektedir. Bu tip deneysel modellerde eklemlere künt uygulama yapılabilen Randall-Selitto yöntemini kullanmak daha doğru bir tercih olacaktır. Bir diğer nöropati modeli spinal kord yaralanması temelli modeldir. Bu durumda kısmi ya da tam parapleji deney hayvanının ayakta durmasına engel olacak ve von Frey gibi ayakta durmayı gerektiren testleri uygulamak mümkün olmayacaktır. Lokomotor durumdan bağımsız olarak uygulanabilecek testler bu modellerde daha avantajlı olmaktadır (Santos-Nogueira et al., 2012).

Termal testlerde tercih yaparken hangi düzeyde bir ağrı yanıtının araştırıldığı önemli bir belirleyici olabilmektedir. Spinal ya da supraspinal yanıtların farklı test yöntemleri ile değerlendirilebileceği yukarıdaki kısımlarda belirtilmiştir.

Yöntemsel sınırlılıklar

Preklinik çalışmalarda elde edilen ağrı testi yanıtları ve bu veriler üzerinden oluşturulan yeni hipotezlerin klinik çalışmalarda insan verileri ile tam bir paralellik göstermediği ve bu durumun bir translasyonel açık oluşturduğu görülmektedir. Bu uyumsuzluğun nedeni çoğu kez ağrı testlerinin tasarımsal kısıtlamaları olmaktadır. Testlerin çoğunda pozitif bir sonuç olarak değerlendirilen pençe/kuyruk çekme hareket latensinin uzamasının analjezik bir ajanın etkisinin test edildiği bir çalışmada, bu yanıtın analjezik yanıttan bağımsız şekilde ilaç kaynaklı bir kas relaksasyonu, sedasyon ya da koordinasyon bozukluğu veya hayvanın dikkatinin dağılmasına bağlı olarak da gelişebilmesi mümkündür .

Prensip olarak deney hayvanının sabit durmasını ve uyarının tek noktaya uygulanmasının gerektiği termal testler aşırı motor aktiviteyi uyarabilecek durum ve kimyasal deney hayvanının hiper mobil olmasına ve termal uyarana karşı sakınma latensinin doğru şekilde ölçülememesine neden olacaktır(Tappe-Theodor et al., 2025).

Deney hayvanlarının test uygulamaları sırasında kafeslerinden uzaklaştırılıp deney düzeneklerine alınmaları yeterli habituasyon protokolleri uygulansa bile doğaları gereği bir tehdit olarak algılanıp stres seviyelerinin artmasına, hipotalamo hipofizer aksın

aktivasyonuna neden olabilmektedir. Bu durumda da ağrı testlerinin hassasiyeti ve tekrarlanabilirliği etkilenecektir.

KAYNAKÇA

- Barrot, M. (2012). Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience*, 211, 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.041>
- Burma, N. E., Leduc-Pessah, H., Fan, C. Y., & Trang, T. (2017). Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation. *Journal of Neuroscience Research*, 95(6), 1242–1256. <https://doi.org/10.1002/JNR.23768>
- Deuis, J. R., Dvorakova, L. S., & Vetter, I. (2017). Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 271711. <https://doi.org/10.3389/FNMOL.2017.00284/FULL>
- Deuis, J. R., & Vetter, I. (2016). The thermal probe test: A novel behavioral assay to quantify thermal paw withdrawal thresholds in mice. *Temperature: Multidisciplinary Biomedical Journal*, 3(2), 199. <https://doi.org/10.1080/23328940.2016.1157668>
- Electric Von Frey - Maze Engineers*. (n.d.). Retrieved June 23, 2026, from <https://maze.conductscience.com/portfolio/electric-von-frey/>
- Falk, S., Ipsen, D. H., Appel, C. K., Ugarak, A., Durup, D., Dickenson, A. H., & Heegaard, A. M. (2015). Randall Selitto pressure algometry for assessment of bone-related pain in rats. *European Journal of Pain (London, England)*, 19(3), 305–312. <https://doi.org/10.1002/EJP.547>
- Hoshijima, H., Hunt, M., Nagasaka, H., & Yaksh, T. (2021). Systematic Review of Systemic and Neuraxial Effects of Acetaminophen in Preclinical Models of Nociceptive Processing. *Journal of Pain Research*, 14, 3521. <https://doi.org/10.2147/JPR.S308028>
- Kashiwadani, H., Kanmura, Y., & Kuwaki, T. (2017). Application of calibrated forceps for assessing mechanical nociception with high time resolution in mice. *PLoS ONE*, 12(2), e0172461. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0172461>
- Larson, C. M., Wilcox, G. L., & Fairbanks, C. A. (2019). The Study of Pain in Rats and Mice. *Comparative Medicine*, 69(6), 555–570. <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-19-000062>
- Maximiano, T. K. E., Carneiro, J. A., Fattori, V., & Verri, W. A. (2024). TRPV1: Receptor structure, activation, modulation and role in neuro-immune interactions and pain. *Cell Calcium*, 119. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2024.102870>
- Morgan, M. M., Heinricher, M. M., & Fields, H. L. (1994). Inhibition and facilitation of different nocifensor reflexes by spatially remote noxious stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 72(3), 1152–1160. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.3.1152>
- Qi, Y., Gong, H., Shen, Z., Wu, L., Xu, Z., Shi, N., Lin, K., Tian, M., Xu, Z., Li, X., & Zhao, Q. (2025). TRPM8 and TRPA1 ideal targets for treating cold-induced pain. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 282. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2024.117043>

- Santos-Nogueira, E., Redondo Castro, E., Mancuso, R., & Navarro, X. (2012). Randall-Selitto Test: A New Approach for the Detection of Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma*, 29(5), 898. <https://doi.org/10.1089/NEU.2010.1700>
- Tanimoto-Mori, S., Nakazato-Imasato, E., Toide, K., & Kita, Y. (2008). Pharmacologic investigation of the mechanism underlying cold allodynia using a new cold plate procedure in rats with chronic constriction injuries. *Behavioural Pharmacology*, 19(1), 85–90. <https://doi.org/10.1097/FBP.0B013E3282F3D0A3>
- Tappe-Theodor, A., Martin, T. J., & Negus, S. S. (2025). Editorial: Preclinical animal models and measures of pain: improving predictive validity for analgesic drug development - volume II. *Frontiers in Pain Research*, 5, 1523938. <https://doi.org/10.3389/FPAIN.2024.1523938>
- Tena, B., Escobar, B., Arguis, M. J., Cantero, C., Rios, J., & Gomar, C. (2012). Reproducibility of Electronic Von Frey and Von Frey monofilaments testing. *The Clinical Journal of Pain*, 28(4), 318–323. <https://doi.org/10.1097/AJP.0B013E31822F0092>
- Turner, P. V., Pang, D. S. J., & Lofgren, J. L. S. (2019). A Review of Pain Assessment Methods in Laboratory Rodents. *Comparative Medicine*, 69(6), 451. <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-19-000042>
- Yalcin, I., Charlet, A., Freund-Mercier, M. J., Barrot, M., & Poisbeau, P. (2009). Differentiating thermal allodynia and hyperalgesia using dynamic hot and cold plate in rodents. *The Journal of Pain*, 10(7), 767–773. <https://doi.org/10.1016/J.JPAIN.2009.01.325>

BÖLÜM 6

SPOR PERFORMANSINDA KOGNİTİF-MOTOR ISINMA YAKLAŞIMLARI

Elif Buse ŞEFLEK¹, Büşra ALKAN²

¹ Fzt., KTO Karatay Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID: 0009-0005-5277-7756

² Dr. Öğr. Üyesi, KTO Karatay Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID: 0000-0001-7612-6185

1. Giriş ve Kavramsal Çerçeve

1.1 Spor Performansının Çok Boyutlu Yapısı

Spor performansı, sporcunun bir sportif görev sırasında fiziksel, bilişsel ve sosyal yönünü ortaya koyduğu çok boyutlu bir olgu olarak tanımlanabilir (Heilmann ve ark., 2024). Geleneksel bakış açısında sporun sadece fiziksel boyutu ele alınıp performansı etkileyebilecek diğer faktörler büyük ölçüde göz ardı edilmiştir (Mujika ve ark., 2018). Ancak, Delgado'ya göre her spor aktivitesi taktik, teknik ve bunlarla bağlantılı bir motor beceriyi kapsamakta ve tüm bu süreçler psikolojik faktörlerle yönetilebilmektedir. Bu yüzden performans etkileyen tüm bileşenler birlikte değerlendirilmelidir (Delgado-Bordonau, 2012). Benzer şekilde elit tekerlekli sandalye ragbi sporcuları üzerinde yapılan bir çalışmada, spor aktivitesinin dikkat, özgüven, algısal beceriler ve baskı altında karar verme gibi zihinsel faktörlerle birlikte bütüncül bir yaklaşımla incelenmesi gerektiği vurgulanmıştır (Martin ve Malone, 2013). Tüm bu bulgular doğrultusunda spor performansının birçok bileşenden etkilendiği söylenebilir.

1.2. Performansın Temel Bileşenleri

1.2.1. Psikomotor Performans

Psikomotor beceri; bir bilginin anlaşılması, işlenmesi ve doğru hareket çıktısı oluşturulmasında görevlidir (Huzarska-Rynasiewicz ve ark., 2026). Bu sistem, tek uyarana verilen reaksiyon süresi, bilişsel seçim gerektiren reaksiyon süresi, visuomotor koordinasyon, algı ve konsantrasyon gibi işlemleri içerir (Niewczas-Czarny ve Rydzik, 2026).

1.2.2. Kognitif Performans

Yürütücü işlevler, dikkat, algı, tepki süresi, karar verme ve problem çözme gibi bilişsel süreçlerin yönetilmesini ve üst düzey kontrolünü sağlar (Huzarska-Rynasiewicz ve ark., 2026; Baddeley, 2010). Bilişsel yetenek ise bireyin bilgiyi anlama, işleme ve yorumlama kapasitesini göstermekte ve bilişsel süreçlerin performansa yansıyan yönünü ifade etmektedir (Huzarska-Rynasiewicz ve ark., 2026).

Yürütücü işlevler temel olarak inhibisyon, çalışma belleği ve bilişsel esneklik bileşenlerinden oluşmaktadır (Diamond, 2013). İnhibisyon otomatik olarak ortaya çıkmış veya başlatılmış bir tepkinin durdurulabilme kapasitedir (Meng ve ark., 2019). Çalışma belleği bilginin kısa süreli olarak hafıza edilmesini ifade eder (Baddeley, 2010). Bilişsel esneklik kavramı ise değişen koşullara göre bireyin zihinsel mekanizmalarını değiştirebilmesidir (Cañas ve ark., 2003).

1.2.3. Nöromotor Performans

Nöromotor sistem santral sinir sisteminin duyuşal girdileri değerlendirerek uygun bir motor cevap oluşturmasını ifade etmektedir (Silvestru ve ark., 2026). Bu sistem hareketin planlanmasını, başlatılmasını ve dñzenlenmesini sağlamaktadır. Propriyosepsiyon duyusu nöromotor sistemde rol oynayan en önemli duyulardan biridir (Koz, 2019). Özellikle denge, postural kontrol, koordinasyon, refleksler ve kas tepki süresi gibi motor yanıtlar propriyoseptif mekanizma tarafından kontrol edilmektedir. (Ergen ve ark., 2007).

1.3. Kognitif ve Motor Sistemlerin Entegrasyonu

Psikomotor, kognitif ve nöromotor kavramları uzun yıllardır kullanılan kavramlardır. Ayrıca bilişsel ve motor sistemlerin entegrasyonunu ifade etmek için algısal-bilişsel-motor, algısal-bilişsel, bilişsel-motor, duyuşal-bilişsel gibi başka birçok kavram da ortaya konmuştur. Ancak bu entegrasyonu ifade eden net bir kavram yoktur (Huzarska-Rynasiewicz ve ark., 2026). Kavramsal olarak henüz bir fikir birliği olmasa da bilişsel ve motor sistemlerin bütüncül olarak fonksiyon aldığı güncel literatürde vurgulanmaktadır (Wang ve ark., 2023). Özellikle spor performansı gibi planlı ve bilinçli hareket gerektiren aktivitelerde bu sistemlerin birbirinden bağımsız tutulması uygun olmamaktadır (Huzarska-Rynasiewicz ve ark., 2026).

2. Bilişsel ve Motor Performans Süreçleri

2.1 Bilişsel Süreçler

Biliş, düşünme, deneyim ve duyular yoluyla bilgi ve anlayış kazanma eylemi olup bilişsel süreçler ise bu kazanılmış bilgilerin kullanıldığı ve yeni bilgiler üretildiği mekanizmalardır. Bilişsel süreçler dikkat, algı, hafıza, çalışma belleği, inhibisyon, bilişsel esneklik, problem çözme ve karar verme gibi birçok olguyu içermektedir (Sternberg ve Sternberg, 2009).

2.1.1 Dikkat, Algı ve Bilgi İşleme

Algı; duyuşal bilgilerin merkezi sinir sistemiyle işlenerek anlaşılmaması, yorumlanması ve organize edilmesi olarak tanımlanıp geçmiş deneyimler, duyuşal durum, kültür, öğrenme, dikkat ve kişinin beklentisi gibi faktörlere göre değişen bir süreçtir (Schacter, 2011). Dikkat; algılanmış bilgilerden seçici olarak belirli bir tanesine odaklanma olarak tanımlanan davranışsal ve bilişsel bir süreçtir. Odaklanma, ise bilincin bir şeye yoğunlaşmasını ifade eder ve dikkat süreçleri için önemlidir (Anderson, 2004). Görsel ve seçici dikkatin oluşum sürecinde ilk aşamada birçok bilgi algı sistemine girer ve daha sonra bu bilgiler göreve veya

isteğe göre filtrelendirir. Bu sayede dikkat belirli bir bölgeye veya uyarana yöneltilir. Hangi bilginin işleneceği, hangisinin görmezden gelineceği dikkat kaynaklarının yönlendirilmesine bağlıdır (Johnson, 2004).

Yapılan çalışmalarda birden çok görevin aynı anda yapılması durumunda dikkatin bölünmesinden kaynaklı görevlerde hata ortaya çıktığı veya görevlerin daha yavaş yapıldığı belirtilmiştir (Matlin, 2013). Özellikle takım sporları gibi açık beceri gerektiren branşlarda sporcular sürekli olarak çoklu görev gerçekleştirmek zorunda kalırlar (Casanova ve ark., 2009). Bu yüzden dikkat kaynaklarını birçok uyarana dağıtabilme yeteneğine sahip olmalıdırlar (Williams ve ark., 1999). Çoklu görevler akut olarak performansta düşüşe sebep olsa da uzun dönemde uygulandığı takdirde hem motor hem de bilişsel performansta iyileşme sağlar (Lüder ve ark., 2018).

2.1.2 Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler, hedefe yönelik davranışların gerçekleşmesi için diğer bilişsel süreçleri yöneten üst düzey zihinsel mekanizmalardır (Friedman ve Robbins, 2022). Temel olarak inhibisyon, çalışma belleği ve bilişsel esneklik olgularını içerir (Miyake ve ark., 2000).

Performans sırasında çevreden gelen uyaranların gerekli olanlarının alınıp dikkat dağıtıcı olanlarının baskılanması, bu uyaranların uzun süreli belleğe kaydedilmesi ve elde edilen bilgileri koşula uygun motor yanıtla dönüştürülebilmesi gerekmektedir. Bu da ancak yürütücü işlevlerin etkili çalışmasıyla gerçekleşebilir (Shi ve ark., 2022). Bu görevlerde etkili görsel bilgi tarama yeteneği gibi duyuşsal yetenekler, sporcunun performans esnasında kritik ipuçlarını yakalamasında, rakip veya takım oyuncularının reaksiyonlarını farketmesinde önemlidir (Mann ve ark., 2007). Özellikle açık beceri branşları yapan ve daha deneyimli sporcularda yürütücü işlev performansı daha yüksek olarak bulunmuştur (Ren ve ark., 2024). Yürütücü işlevlerin yetersizliği performans düşüşüyle ilişkilendirilmiştir (Hughes, 2002). Bu bilgiler doğrultusunda açık becerileri destekleyen, sporun doğasına özgü değişken parametreler içeren ve sporcunun duyuşsal tarama yeteneğini geliştirmeye yönelik programlar planlamak yürütücü işlevlerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

2.1.3 Karar Verme ve Motor Planlama

Karar verme ve motor planlama birbiriyle yakından bağlantılıdır. Bu süreçler hedefe yönelik herhangi bir görevi yerine getirirken hangi hareketin yapılacağı, hareketin ne zaman ve nasıl yapılacağı, değişen koşullara göre nasıl düzenleneceği ve planlanacağı gibi süreçleri belirler

(Cisek ve Kalaska, 2010). Karar verme süreçlerinin, duyuşal bilginin zaman içinde birikmesi ve bu bilginin belirli bir eşiğe ulaşması sonucunda gerçekleştiğı kabul edilmektedir (Gold ve Shadlen, 2007).

Motor sistem, çevre ve vücuttan gelen sürekli bilgiyi alır ve bu verileri hareketin kontrolünde kullanır. Bu geri bildirimler sayesinde hareket, hedefe daha hızlı ve doğru ulaşacak şekilde dinamik olarak düzenlenir. (Selen ve ark., 2012). Karar verme, yalnızca hareket öncesinde gerçekleşen bir süreç değil, hareket boyunca çevresel değişikliklere göre sürekli güncellenen dinamik bir süreçtir (Resulaj ve ark., 2009). Çoklu seçenek durumlarında ise karar verme süreçleri gelecekteki hareketler veya hedefler hesaba katılarak oluşturulur (Diamond ve ark., 2017).

Sporda baskı, zaman kısıtlamaları ve oyunun dinamik yapısı nedeniyle karar verme performansın önemli bir bileşenidir (Höner ve ark., 2020). Bu nedenle, karar verme becerilerini geliştirmeye yönelik antrenmanların planlanması önemlidir.

2.2 Motor Performans Bileşenleri

2.2.1 Reaksiyon Süresi ve Motor Yanıt

Reaksiyon süresi, çevresel uyarıların algılama, uyarı tanıma, yanıt seçimi ve motor yanıtın planlanması gibi bilişsel aşamalar ile motor yanıtın başlatılması ve ortaya çıkması gibi motor evreleri içeren ve tüm bu süreçlerin tamamlanması için gereken süre olarak tanımlanabilir (Wong ve ark., 2017). Daha kısa reaksiyon süresi daha iyi spor performansı ile ilişkilendirilmiş ve karar verme, analiz ve motor yanıt hızından etkilendiğı belirtilmiştir (Theofilou ve ark., 2022).

İstemli hareketten önce suplemler motor alan ve singulat korteksten kaynaklanan hazırlık potansiyeli (HP), reaksiyon süresinin motor süreçlerinde etkilidir. HP genliğı arttıkça reaksiyon süresinin azalması beklenir (Shibasaki ve Hallett, 2006; Casella ve ark., 2024). Prefrontal negatiflik (pN) ise inferior frontal girustan kaynaklanır ve dikkat, karar verme ve inhibisyon gibi işlevlerle ilişkili olup reaksiyonun doğruluğı ile bağlantılıdır (Di Russo ve ark., 2019). Bir çalışmada bilişsel-motor antrenmanın etkileri elektroensefalografi (EEG) ölçümleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Bulgular, antrenman sonrasında HP'nin anlamlı düzeyde arttığını, pN değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte artış eğilimi görüldüğünü göstermiştir (Casella ve ark., 2024). Benzer şekilde, görsel uyarana dayalı

bilişsel-motor antrenmanın reaksiyon süresini anlamlı düzeyde kısalttığı belirtilmiştir (Theofilou ve ark., 2022).

2.2.2 Koordinasyon ve Motor Kontrol

Görsel, işitsel ve somatosensoriyel sistemlerden gelen bilgiler aracılığı ile hareket sırasında oluşan hatalar tespit edilerek motor yanıt anlık olarak düzenlenir (Gallivan ve ark., 2016). Motor kontrol duyuşal geri bildirimin pasif olarak alınmasıyla değil duyuşal bilgilerin sinir sistemi tarafından çevresel koşullara ve görev bağlamına göre düzenlenmesiyle oluşur. Yani gereksiz duyuşal girdiler baskılanırken gerekli olanlar güçlendirilir. Böylece doğru ve koordineli hareket ortaya çıkar (Schneider ve ark., 2018; Azim ve Seki, 2019).

Duyuşal geri bildirim sistemlerinin de doğuştan gelen sabit sistemler olmadığı, öğrenme ve adaptasyon mekanizmalarıyla değiştirilebileceği bildirilmiştir (Schneider ve ark., 2018). Bu durum görsel ve işitsel uyarın içeren bilişsel-motor egzersizlerin motor kontrol ve koordinasyon mekanizmalarını geliştirebileceğini düşündürmektedir. Koordinasyon becerilerinin geliştirilmesi, sporcuların motor becerileri daha doğru, etkili ve kontrollü biçimde uygulamalarına katkı sağlamaktadır (Magill, 2011). Etkili spor performansı için koordinasyon ve motor kontrolün geliştirilmesi önemlidir.

2.2.3 Postüral Kontrol ve Postüral Denge

Postural kontrol, bireyin postürünü farklı koşullarda koruyup düzenleyen, merkezi sinir sisteminin çoklu duyuşal bilgileri sürekli entegre ederek motor süreçlere hazırlık sağladığı sinirsel, duyuşal ve motor mekanizmaları içeren ve deneyime, bireye ve amaca göre şekillenen bir süreçtir (Horak, 2006). Postural kontrol sistemi, tonik kas aktivitesi ile oluşan postür ve dışsal/işsel bozulmaları düzeltmeye yönelik denge mekanizmaları olmak üzere iki düzeyden ele alınır (Shadmehr, 2017).

Postural denge, vücudun stabilitesini koruyup yeniden düzenleyen sistem olarak postural kontrolün performans çıktısıdır (Paillard, 2014). Aynı zamanda yalnızca pasif bir mekanizma değil, istemli hareket öncesinde vücudu organize eden aktif bir süreçtir. Geleneksel olarak refleks temelli açıklanan denge, güncel yaklaşımlarda duyuşal, sinirsel ve biyomekanik sistemlerin etkileşimiyle oluşan dinamik ve bağlama duyarlı aktif bir yapı olarak ele alınmaktadır. Bu sistem görev, birey ve çevresel koşullara göre değişkenlik gösterir (Beretta ve ark., 2025).

Spor bağlamında postural kontrol, performansı artırırken yaralanma riskini azaltır. Daha iyi denge; çeviklik, yön değiştirme ve sıçrama performansını artırırken yaralanma oranlarını düşürmektedir (Wang ve ark., 2024). Spor ortamlarının doğası gereği bilişsel ve motor süreçlerin birlikte çalışması gerektiğinden, denge performansının geliştirilmesinde çift görevli yaklaşımlar etkili olabilir.

2.2.4 Hız ve Çeviklik

Çeviklik, hız ve yön değiştirme gibi motor süreçler ile algılama ve karar verme gibi bilişsel süreçlerin birlikte çalışmasıyla oluşan bir olgudur (Young ve ark., 2015). İlaveten, hedefe yönelik hareketler esnasında bilişsel, motor ve duysal süreçlerin bütüncül olarak işlev aldığı ve bunları düzenleyen karmaşık bir sistemin alt bileşeni olarak tanımlanmıştır (Baumeister, 2013; Young ve ark., 2015).

Sporda sıklıkla yön değiştirme, hızlanma ve durma hareketleri spor sırasında oluşan anlık ve değişen durumlara göre tepki olarak şekillenmektedir (Meir ve ark., 2001). Bu da çevikliğin spor performansının oldukça önemli bir belirleyicisi olduğunu vurgulamaktadır. Çevikliğin çok boyutlu yapısı gereği bilişsel ve motor sistemler birlikte ele alınarak antrenman yaklaşımları planlanması performans gelişimine katkıda bulunabilir.

3. Kognitif-Motor Isınmanın Temelleri

3.1 Kognitif-Motor Isınmanın Tanımı ve Kapsamı

Isınma, basitçe vücut sıcaklığını artıran ve bireyi fiziksel efora ya da sportif aktiviteye hazırlayan uygulamalar olarak tanımlanabilir (McCrary ve ark., 2015). Kas sıcaklığındaki artışın, kasın güç üretme kapasitesini ve kas lifi iletim hızını artırdığı belirtilmektedir (Gray ve ark., 2006). Yüksek sıcaklıklarda kas gevşemesi daha hızlı gerçekleşmektedir. Bu durum özellikle hızlı hareket gerektiren aktivitelerde önem taşımaktadır (De Ruiter ve ark., 1999). Hareket hızı ve süresindeki artışın, kas içi sıcaklığın yükselmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Price ve Campbell, 1997). Bunun yanı sıra yüksek yoğunluklu ısınmanın oksijen tüketimi (VO₂) düzeyinde artış sağladığı bildirilmektedir. Artan VO₂ düzeyi, aerobik performansın gelişmesine katkı sağlayarak anaerobik kapasitenin performansın ileri aşamaları için korunmasına yardımcı olabilir (Jones ve ark., 2008).

Isınma, yaralanma riskini azaltmak ve fiziksel performansı artırmanın yanı sıra sporcunun zihinsel olarak da hazırlanmasına katkı sağlar (Afonso ve ark. 2024). Ayrıca elit sporcuların görselleştirme, anahtar kelime kullanımı, dikkat odağı ve zihinsel aktivasyon teknikleri

kullanarak zihinsel olarak kendilerini performansa hazırladıkları belirtilmiştir (Weinberg ve Gould, 2011). Yapılan çalışmalar bazı elit sporcularda bilişsel hazır oluş stratejilerinin performansı geliştirebileceğini belirtmiştir (Wycik ve ark., 2025). Bu bağlamda fiziksel ısınma periyotlarına bilişsel ısınma stratejilerinin eklenmesi spor performansının bütüncül yapısına uygun olabilir.

Bilişsel-motor çift görev içeren aktivitelerde kortikal dikkat süreçlerinin devreye girmesi ile artan bilişsel yük motor hareketin yavaşlamasına neden olabilir (Leone ve ark., 2017). Bununla birlikte, bir çalışmada bilişsel-motor çift görev içeren bir eğitim programının yeterli düzeyde uygulanması sonrası katılımcıların çift görev performansını tek görev performansına benzer sürede gerçekleştirebildiği belirtilmiştir (Schumacher ve ark., 2001). Sporcular performans esnasında sürekli olarak bilişsel-motor süreçleri birlikte yönetmektedir. Bu süreçlerin herhangi bir aksama olmadan yürütülmesi spor performansı açısından önem taşımaktadır. Dolayısıyla uygulanacak hazırlayıcı programların performansın doğasına uygun olarak bilişsel-motor görevler içermesi çift görev kaynaklı performans hatalarının en aza indirilmesi açısından önemlidir. Örneğin, son yıllarda yapılan çalışmalar futbolda, tekrar odaklı geleneksel antrenman modelleri yerine oyuncunun bilişsel süreçlere aktif katılımını destekleyen oyun temelli yaklaşımların ön plana çıktığını göstermiştir (Bergmann ve ark., 2021). Bu yaklaşımlar arasında, oyunun taktiksel boyutunu merkeze alan Oyunu Anlayarak Öğrenme Modeli (TGfU; Bunker ve Thorpe, 1982), oyuncuların çevresel uyaranlara uyum sağlayarak bireysel hareket çözümleri geliştirmesini hedefleyen Doğrusal Olmayan Pedagoji (NLP; Chow ve ark., 2011) ve değişken uygulamalar aracılığıyla öz-organizasyonu destekleyen Diferansiyel Öğrenme (DL; Schöllhorn, 1999) yer almaktadır. Bu tür algısal-bilişsel-motor uygulamaların tek düze yaklaşımlardan daha iyi sonuç verebileceği belirtilmiştir (Bergmann ve ark., 2021).

3.2 Kognitif Isınmanın Süresi ve Uygulama Prensipleri

Isınma programları hazırlayıcı egzersiz kategorisinde olduğu için performans öncesi yorgunluk oluşturulmaması önemlidir. Bu sebeple program optimal sürede uygulanmalıdır. Tomaras ve MacIntosh (2011), çalışmalarında 50 dakikalık yüksek yoğunluklu ısınma programıyla 15 dakikalık orta yoğunluklu ısınma protokollerini karşılaştırmış ve 15 dakikalık ısınma programının anlamlı derecede performansı daha çok arttırdığını bulmuşlardır. Yine yapılan başka bir çalışmada Yanci ve ark. (2019), 25, 15 ve 8 dakikalık ısınma programlarını karşılaştırmıştır. 25 dakikalık uzun süreli ısınma programının hem algılanan efor düzeyini anlamlı derecede arttırdığını hem de sprint performansını olumsuz etkilediğini bulmuşlardır.

Bu çalışmalar, programlarında sadece fiziksel yük kullanmasına rağmen uzun süreli ısınma programları yorgunluk oluşturarak performans düşüşüne yol açmıştır. Kognitif-motor ısınma protokolünde sporcuya hem fiziksel hem de zihinsel bir yük oluşturulacağı için daha kısa süreli uygulamalar tercih edilmelidir. Örnek olarak Ganji ve ark. (2025), çalışmalarında bilişsel-motor ısınma programını 7 dakika uygulamışlardır. Shalom ve ark. (2025), ise 10 dakikalık genel ısınma 10 dakikalık bilişsel-motor ısınma içeren programın performansı geliştirdiği bulmuşlardır. Ancak her iki çalışma da yalnızca motor ısınma ile bilişsel-motor ısınmayı karşılaştırmış olup ısınma süresiyle veya yorgunluk derecesiyle ilgili bir bulgu vermemiştir. Bu sebeple bu çalışmalar referans alınarak bir uygulama süresi seçilebilir. Bununla birlikte, optimal uygulama süresine ilişkin daha net sonuçlara ulaşılabilmesi için ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bilişsel-motor ısınma egzersizleri; görsel-işitsel uyaranlar aracılığıyla dikkat, reaksiyon süresi ve karar verme gibi bilişsel süreçleri devreye sokarak bunları uygun bir motor yanıtla dönüştürme prensibine dayanmaktadır. Temel amacı bireyde aşırı fiziksel veya zihinsel yorgunluk oluşturmaktan sporcuyu performansla hem kognitif hem de motor açıdan hazırlamak olan bu programlar; branşın gereksinimlerine ve sporcunun düzeyine göre modifiye edilerek antrenör ya da terapistler tarafından yapılandırılabilir.

4. Uygulama Yaklaşımları ve Protokoller

Bilişsel-motor ısınma programlarının uygulanmasına yönelik standart bir protokol bulunmamaktadır. Uygulamalar; hedeflenen bilişsel süreçler, kullanılan uyaran türleri ve spor branşına göre farklılık gösterebilmektedir. Bununla birlikte, bilişsel süreçlerin etkin bir şekilde devreye girmesi için uygulamaların değişken yapıda olması ve öğrenme etkisinin en aza indirilmesi gerekmektedir (Ganji ve ark., 2025; Chow ve ark., 2011). Bu doğrultuda aşağıda, önceki çalışmalarda kullanılan bilişsel-motor egzersiz uygulamalarına ilişkin örnek yaklaşımlar sunulmuştur.

4.1 Görsel Uyarana Dayalı Uygulamalar

Zwierko ve ark. (2023), tarafından voleybolcularda uygulanan protokolde sporcular, renkli görsel uyaranların bulunduğu bir duvar önünde konumlandırılmış ve topu duvara atarak gelen topu başüstü pas tekniği ile karşılamıştır. Ardından duvarda önceden belirlenen renge dokunmaları istenmiştir. Antrenman sırasında bilişsel yükü artırmak amacıyla strobo gözlük kullanılarak görsel algı kısıtlanmış, uygulama yorgunluk oluşmaması için dinlenme aralıklarıyla sürdürülmüştür.

Basketbolcularda yapılan bir çalışmada, iki katılımcı karşılıklı pozisyonlanmıştır. Saha içine 4'er koni ile 2 adet kare şekli oluşturulmuş ve katılımcılar merkezde durmuşlardır. Sırasıyla 1. katılımcı rastgele bir koniye dokunmuş ve diğer katılımcı hızlı bir şekilde kendi önünde ona karşılık gelen koniye dokunmuştur. Egzersiz karşılıklı olarak tekrar edilmiştir (Shalom ve ark., 2025). Yine aynı çalışmada, katılımcılardan bir topu belirlenen noktada havaya atmaları ve top bir kez sektikten sonra topu yakalamaları istenmiştir. Katılımcılar bu görevi 3 kez uyguladıktan sonra 10 metre sprint gerçekleştirmişlerdir. Katılımcılar, topun sekme yönü belli olmadığından görsel bilgiye dayalı karar vermiş ve buna uygun motor hareketi gerçekleştirmişlerdir (Shalom ve ark., 2025).

Ganji ve ark. (2025), futbolcular üzerinde yaptığı çalışmada bilişsel-motor egzersiz grubunu sözel uyaranlı ve görsel uyaranlı olarak iki gruba ayırmıştır. Uygulanan birinci egzersizde saha içine sol-merkez-sağ olmak üzere koniler yerleştirilmiştir. Katılımcıya görsel işaretlerle uyarın verilmiş ve istenilen yöne lateral shuffle (rotasyonel hareket yapmadan yana adımlama şeklinde dönme hareketi) yapması gerekmiştir. Katılımcı her seferinde merkeze dönmüş ve bu noktadan uyarın almıştır. Aynı egzersiz sözel uyaranlı olarak başka bir gruba uygulanmıştır. Aynı çalışmada uygulanan ikinci egzersizde, saha içerisine iki adet kale yerleştirilmiş ve bu kaleler renkli konilerle işaretlenmiştir. İki sporcu karşılıklı paslaşırken sırasıyla renk kartlarıyla işaret almış ve uygun kaleye şut atmaları gerekmiştir. Aynı egzersiz işitsel grupta "sol kale", "sağ kale" şeklinde sözel uyarınla uygulanmıştır.

Futbolcularda yapılan çalışmalarda bilişsel-motor antrenmanların spora özgü ve oyun temelli yapılar içerisinde uygulandığı bildirilmiştir. Bu kapsamda küçük alan oyunları ve koşullandırılmış oyun formatlarının kullanıldığı, hücum ve savunma prensiplerine yönelik değişken görevlerin verildiği belirtilmiştir. Sporcuların oyun sırasında görsel uyarınları analiz ederek uygun motor yanıtlar ürettikleri, antrenör müdahaleleri ile (sözel yönlendirme, soru sorma ve oyunu durdurma gibi) karar verme süreçlerinin desteklendiği ifade edilmiştir (Machado ve ark., 2024).

4.2 İşitsel Uyarana Dayalı Uygulamalar

Voleybolcular üzerinde yapılan çalışmada, uygulanan egzersizlerden biri karşılıklı iki sporcu karşılıklı pozisyona geçmiştir. Sporculardan biri pas atarken karşısındaki sporcu bir renk söylemiştir. Pası atan sporcu kendi önündeki renklerden söylenen renge koşarak dokunmuş ve konumuna geri dönmüştür. Egzersiz karşılıklı olarak sürdürülmüştür. Bu egzersiz de daha

önce anlatıldığı gibi strobo gözlüğü kullanılarak ve kullanılmadan iki grupta uygulanmıştır (Zwierko ve ark., 2023).

Ganji ve ark. (2025) tarafından yapılan çalışmada üçüncü egzersizde sahaya yerleştirilen renkli koniler ve yardımcı oyuncular kullanılmış, katılımcılar merkezde konumlanarak sözel renk uyarılarına göre ilgili hedefe pas vermiştir. Aynı egzersiz bir diğer grupta görsel renk kartları ile uyarı verilerek uygulanmıştır. Son egzersizde ise katılımcılar slalom dribbling ile başlayıp sözel uyarı doğrultusunda belirlenen renkli konilere yönelmiş, ardından ilgili kaleye şut atmıştır. Bu uygulama da diğer grupta görsel renk kartları ile gerçekleştirilmiştir.

4.3 Teknoloji Destekli Uygulamalar

Shalom ve ark. (2025), basketbolcularda yaptığı çalışmada, Blaze pod led sistemi kullanılarak görsel-motor uyarı içeren bir egzersiz planlanmıştır. 4 adet pod kare şeklinde sahaya yerleştirilmiş bu karenin içine de iki adet daha pod eklenmiştir. Katılımcılar top sürme eğlemi gerçekleştirirken renk-hareket eşleşmelerini (mavi=sol el, kırmızı=sol el) hatırlayıp yanan renge göre istenen hareketi yapması gerekmiştir. Ek olarak hareket eşleşmesi bulunmayan dikkat dağıtıcı renkler de bulunmaktadır. Bu noktada inhibisyon ve karar verme mekanizmasının kullanılması amaçlanmıştır.

Yarış pilotlarında yapılan bir çalışmada, görsel uyarılara dayalı bilişsel-motor egzersiz protokolü uygulanmıştır. Uygulamada Wetty SEM adı verilen ledli bir sistem kullanılmıştır. 8 adet led farklı konumlarda yerleştirilmiştir. Uygulayıcılar 1-5 dakikalık 5 adet blok oluşturmuş ve her blok için bir renk belirlemişlerdir. Katılımcıların yalnızca o blok için verilen renge tepki göstermeleri gerekmektedir. Uygulama toplam 15 dakikalık yapılmış, bloklar arasında 2'şer dakikalık dinlenme araları verilmiştir. Program 6 hafta boyunca haftada 2 kez uygulanmıştır (Horváth ve ark., 2022).

Basketbolcularla yürütülen bir çalışmada, LED ışıklı uyarı sistemleri kullanılarak branşa özgü bir bilişsel-motor antrenman protokolü oluşturulmuştur. Bu protokol kapsamında uygulanan bir egzersizde, iki adet LED sistemi eş zamanlı olarak kullanılmıştır. Bu sistemlerden ilki sabit bir renkte ışık uyarısı verirken, sporcu bu sabit ışığın yanında top sürme (dripling) görevini sürdürmüştür. Diğer LED sistemi ise farklı renklerde dinamik uyarılar göndermiştir. Sporcudan, bu ikinci sistemde yanan renklere göre daha önceden kendisine öğretilmiş olan renk-hareket eşleşmelerini hatırlaması ve en uygun motor cevabı hızla vermesi istenmiştir (Lucia ve ark., 2023).

Hicheur ve ark. (2020), futbolcularda yaptıkları çalışmada, görsel uyaranlar, hareket yaklama kameraları ve performans geri bildirim sistemlerini birleştiren COGNIFOOT sistemini kullanmışlardır. Sporcular saha içerisinde paslaşırken büyük bir projeksiyon keranından rastgele bir hedef işaret almışlar ve bu işaretin bir sonraki yerini tahmin ederek o bölgeye şut gerçekleştirmişlerdir. Hareket algılayan kameralar sayesinde atılan şutun doğruluğu hesaplanmış ve sporculara sesli uyaranla bildirilmiştir. Ana hedef dışında yanıltıcı hedefler de ekranda sürekli olarak gösterilmiştir. Böylece dikkat, hızlı karar verme ve inhibisyon mekanizmalarının kullanılması hedeflenmiştir.

Genç yetişkinlerde sanal gerçeklik gözlüğü kullanarak bilişsel-motor egzersiz protokolü uygulayan bir çalışmada, ekranda farklı renkte ışıklar yanarken kişinin sırasıyla sol veya sağ eliyle belirlenen ışıklara dokunmaları istenmiştir (Casella ve ark., 2024). Uygulama genç yetişkinlerde yapılmış olsa da bilişsel-motor egzersiz olarak sporcular için de uygulanabilir.

Bu çalışmaların sonucunda, bilişsel-motor egzersiz içeren programların reaksiyon süresi, dikkat, karar verme, görsel algı, çeviklik ve spora özgü teknik beceriler üzerinde olumlu etkileri olduğu bulunmuştur. Geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında oyun içi karar verme, top sürme, pas gibi performans parametrelerinde de gelişim gözlenmiştir. Nihayetinde sporcuların hem motor hem de bilişsel performanslarının geliştiği görülmüştür. Çalışmalarda uygulanan programlar kısa süreli ısınma programlarının yanı sıra uzun süreli antrenman oturumları şeklinde de oluşturulmuştur. Ancak bu egzersizler örnek yaklaşımlar olarak değerlendirilmekte olup, süre ve yapılaş amacına uygun düzenlenip ısınma programı olarak yapılandırılabilir.

5. Sonuç ve Gelecek Perspektifler

Sonuç olarak, bilişsel-motor çift görev paradigmalarını barındıran ısınma programları, sporcuların çok boyutlu performans kapasitelerini optimize etmede güçlü bir potansiyele sahiptir. Ancak bu yenilikçi yaklaşımın sahada tam anlamıyla standartlaşabilmesi için gelecekte daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Özellikle, bilişsel-motor ısınma programlarının akut etkilerini en üst düzeye çıkaracak "ideal uygulama süresi ve şiddeti" üzerine odaklanan spesifik araştırmaların yapılması literatürdeki büyük bir boşluğu dolduracaktır. Bununla birlikte, mevcut performans testlerinin çoğunlukla yalnızca motor veya yalnızca bilişsel bileşenleri izole olarak ölçtüğü göz önüne alındığında; sporun dinamik yapısını yansıtan, bilişsel-motor performans testlerinin geliştirilmesi gelecekteki çalışmalar için önemlidir.

Kaynaklar

- Afonso, J., Rocha-Rodrigues, S., Clemente, F. M., Aquino, R., Nikolaidis, P. T., Rosemann, T., & Knechtle, B. (2024). Revisiting the “whys” and “hows” of the warm-up: Are we asking the right questions? *Sports Medicine*, 54(1), 23–30. <https://doi.org/10.1007/s40279-023-01908-y>
- Anderson, J. R. (2004). *Cognitive psychology and its implications* (6th ed.). Worth Publishers.
- Azim, E., & Seki, K. (2019). Gain control in the sensorimotor system. *Current Opinion in Physiology*, 8, 177–187. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.03.005>
- Baddeley, A. (2010). Working memory. *Current Biology*, 20(4), R136–R140. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.014>
- Baumeister, J. (2013). *Sensorimotor control and associated brain activity in sports medicine research*. Paderborn University Press.
- Beretta, V. S., Santos, P. C. R. dos, Orcioli-Silva, D., & Barbieri, F. A. (2025). Biomechanics of balance. In *Gait, balance, and mobility analysis: Theoretical, technical, and clinical applications* (pp. 155–170). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-21484-4.00005-3>
- Bergmann, F., Gray, R., Wachsmuth, S., & Höner, O. (2021). Perceptual-motor and perceptual-cognitive skill acquisition in soccer: A systematic review on the influence of practice design and coaching behavior. *Frontiers in Psychology*, 12, Article 772201. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.772201>
- Bunker, D., & Thorpe, R. (1982). A model for the teaching of games in secondary schools. *Bulletin of Physical Education*, 18(1), 5–8.
- Cañas, J., Quesada, J., Antolí, A., & Fajardo, I. (2003). Cognitive flexibility and adaptability to environmental changes in dynamic complex problem-solving tasks. *Ergonomics*, 482–501. <https://doi.org/10.1080/0014013031000061640>
- Casanova, F., Oliveira, J., Williams, A. M., & Garganta, J. (2009). Expertise and perceptual-cognitive performance in soccer: A review. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, 9, 115–122.

- Casella, A., Panacci, C., Aydin, M., Lucia, S., Di Bello, B., & Di Russo, F. (2024). Effects of a virtual reality reaction training protocol on physical and cognitive skills of young adults and their neural correlates: A randomized controlled trial study. *Brain Sciences*, 14(7), 663. <https://doi.org/10.3390/brainsci14070663>
- Chow, J. Y., Davids, K., Hristovski, R., Araújo, D., & Passos, P. (2011). Nonlinear pedagogy: Learning design for self-organizing neurobiological systems. *New Ideas in Psychology*, 29(2), 189–200. <https://doi.org/10.1016/j.newideapsych.2010.10.001>
- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2010). Neural mechanisms for interacting with a world full of action choices. *Annual Review of Neuroscience*, 33, 269–298. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135409>
- De Ruiter, C. J., Jones, D. A., Sargeant, A. J., & de Haan, A. (1999). Temperature effect on the rates of isometric force development and relaxation in the fresh and fatigued human adductor pollicis muscle. *Experimental Physiology*, 84(6), 1137–1150. <https://doi.org/10.1017/S0958067099018953>
- Delgado-Bordonau, J. L., & Méndez-Villanueva, A. (2012). Tactical periodization: Mourinho's best-kept secret? *International Journal of Performance Analysis in Sport*, 12(2), 389–406.
- Di Russo, F., Berchicci, M., Bianco, V., Perri, R. L., Pitzalis, S., Quinzi, F., & Spinelli, D. (2019). Normative event-related potentials from sensory and cognitive tasks reveal occipital and frontal activities prior and following visual events. *NeuroImage*, 196, 173–187. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.04.033>
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Diamond, J. S., Wolpert, D. M., & Flanagan, J. R. (2017). Rapid target foraging with reach or gaze: The hand looks further ahead than the eye. *PLoS Computational Biology*, 13(7), e1005504. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005504>
- Ergen, E., Ülkar, B., & Eraslan, A. (2007). Propriyosepsiyon ve koordinasyon. *Turkish Journal of Sports Medicine*, 42(2), 57–83.

- Friedman, N. P., & Robbins, T. W. (2022). The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 47, 72–89. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01132-0>
- Gallivan, J. P., Logan, L., Wolpert, D. M., & Flanagan, J. R. (2016). Parallel specification of competing sensorimotor control policies for alternative action options. *Nature Neuroscience*, 19(2), 320–326. <https://doi.org/10.1038/nn.4216>
- Ganji, S., Sepehri Rahnama, H., Németh, S., Jantal, D., Vadasz, K., & Prokai, J. (2025). The effects of motor–cognitive warm-up protocols on sport-specific skills in 8-year-old football players. *Sports*, 13(12), 416. <https://doi.org/10.3390/sports13120416>
- Gold, J. I., & Shadlen, M. N. (2007). The neural basis of decision making. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 535–574. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113038>
- Gray, S. R., De Vito, G., Nimmo, M. A., Farina, D., & Ferguson, R. A. (2006). Skeletal muscle ATP turnover and muscle fiber conduction velocity are elevated at higher muscle temperatures during maximal power output development in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 290(2), R376–R382. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00291.2005>
- Heilmann, F., Knöbel, S., & Lautenbach, F. (2024). Improvements in executive functions by domain-specific cognitive training in youth elite soccer players. *BMC Psychology*, 12, 528. <https://doi.org/10.1186/s40359-024-02017-9>
- Hicheur, H., Chauvin, A., Cavin, V., Fuchslocher, J., Tschopp, M., & Taube, W. (2020). Augmented-feedback training improves cognitive motor performance of soccer players. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 52(1), 141–148. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002118>
- Horak, F. B. (2006). Postural orientation and equilibrium: What do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age and Ageing*, 35(Suppl 2), ii7–ii11. <https://doi.org/10.1093/ageing/afl077>
- Horváth, D., Négyesi, J., Győri, T., Szűcs, B., Tóth, P. J., Matics, Z., Ökrös, C., Sáfár, S., Szabó, N., Takács, B., Kathy, R., Tóth, K., Ferguson, D. P., Nagatomi, R., & Rácz, L. (2022). Application of a reactive agility training program using light-based stimuli to enhance the physical and cognitive performance of car racing drivers: A randomized

- controlled trial. *Sports Medicine – Open*, 8(1), 113.
<https://doi.org/10.1186/s40798-022-00509-9>
- Höner, O., Larkin, P., Leber, T., & Feichtinger, P. (2020). Talentausswahl und -entwicklung im Sport. In J. Schuler, M. Wegner, & H. Plessner (Eds.), *Sportpsychologie: Grundlagen und Anwendung* (pp. 499–530). Springer.
- Hughes, M. (2002). *Notational analysis of sport: Systems for better coaching and performance in sport*. Routledge.
- Huzarska-Rynasiewicz, I., Martinho, D. V., Marques, A., Nascimento, M. de M., Gouveia, É. R., Ihle, A., & Przednowek, K. (2026). Psychomotor and basic cognitive abilities in professional athletes: A systematic review. *Journal of Human Kinetics*, 100, 259–280.
<https://doi.org/10.5114/jhk/203566>
- Johnson, A. (2004). *Attention: Theory and practice*. SAGE Publications.
- Jones, A. M., DiMenna, F., Lothian, F., Taylor, E., Garland, S. W., Hayes, P. R., & Thompson, K. G. (2008). ‘Priming’ exercise and O₂ uptake kinetics during treadmill running. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 161(2), 182–188.
<https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.02.001>
- Koz, M. (2019). Nöromusküler kontrol sistemi. In İ. Yüksel (Ed.), *Spor yaralanmalarının rehabilitasyonunda nöromusküler yaklaşımlar* (pp. 1–9). Türkiye Klinikleri.
- Leone, C., Feys, P., Moumdjian, L., D’Amico, E., Zappia, M., & Patti, F. (2017). Cognitive-motor dual-task interference: A systematic review of neural correlates. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 75, 348–360.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.010>
- Lucia, S., Aydin, M., & Di Russo, F. (2023). Sex differences in cognitive-motor dual-task training effects and in brain processing of semi-elite basketball players. *Brain Sciences*, 13(3), 443. <https://doi.org/10.3390/brainsci13030443>
- Lüder, B., Kiss, R., & Granacher, U. (2018). Single- and dual-task balance training are equally effective in youth. *Frontiers in Psychology*, 9, Article 912.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00912>
- Machado, G., González-Víllora, S., Roca, A., & Teoldo, I. (2024). Developing cognitive and motor decision-making skills through tactical principles and small-sided games in

- youth soccer. *International Journal of Performance Analysis in Sport*, 24(5), 444–463. <https://doi.org/10.1080/24748668.2024.2321039>
- Magill, R. A. (2011). *Motor learning and control: Concepts and applications* (9th ed.). McGraw-Hill.
- Mann, D. T. Y., Williams, A. M., Ward, P., & Janelle, C. M. (2007). Perceptual-cognitive expertise in sport: A meta-analysis. *Journal of Sport & Exercise Psychology*, 29(4), 457–478. <https://doi.org/10.1123/jsep.29.4.457>
- Martin, J. J., & Malone, L. (2013). Elite wheelchair rugby players' mental skills and sport engagement. *Journal of Clinical Sports Psychology*, 7, 253–263.
- Matlin, M. W. (2013). *Cognition* (8th ed.). Wiley.
- McCrary, J. M., Ackermann, B. J., & Halaki, M. (2015). A systematic review of the effects of upper body warm-up on performance and injury. *British Journal of Sports Medicine*, 49(14), 935–942. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-094228>
- Meir, R., Newton, R., Curtis, E., Fardell, M., & Butler, B. (2001). Physical fitness qualities of professional rugby league football players: Determination of positional differences. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 15(4), 450–458.
- Meng, F.-W., Yao, Z.-F., Chang, E. C., & Chen, Y.-L. (2019). Team sport expertise shows superior stimulus-driven visual attention and motor inhibition. *PLOS ONE*, 14, e0217056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217056>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Mujika, I., Halson, S., Burke, L. M., Balagué, G., & Farrow, D. (2018). An integrated, multifactorial approach to periodization for optimal performance in individual and team sports. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 13, 538–561.
- Niewczas-Czarny, P., & Rydzik, Ł. (2026). Relationship between selected somatic characteristics and psychomotor performance in members of the national team in traditional karate. *Applied Sciences*, 16(6), 2759. <https://doi.org/10.3390/app16062759>

- Paillard, T. (2014). Sport-specific balance develops specific postural skills. *Sports Medicine*, 44(7), 1019–1020. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0174-x>
- Price, M. J., & Campbell, I. G. (1997). Thermoregulatory responses of paraplegic and able-bodied athletes at rest and during prolonged upper body exercise and passive recovery. *European Journal of Applied Physiology*, 76(6), 552–560. <https://doi.org/10.1007/s004210050289>
- Ren, S., Shi, P., Feng, X., & Zhang, K. (2024). Executive function strengths in athletes: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior*. <https://doi.org/10.1002/brb3.70212>
- Resulaj, A., Kiani, R., Wolpert, D. M., & Shadlen, M. N. (2009). Changes of mind in decision-making. *Nature*, 461(7261), 263–266. <https://doi.org/10.1038/nature08275>
- Schacter, D. L. (2011). *Psychology*. Worth Publishers.
- Schneider, D. M., Sundararajan, J., & Mooney, R. (2018). A cortical filter that learns to suppress the acoustic consequences of movement. *Nature*, 561, 391–395. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0520-5>
- Schöllhorn, W. I. (1999). Individualität – ein vernachlässigter Parameter? *Leistungssport*, 29(2), 5–12.
- Schumacher, E. H., Seymour, T. L., Glass, J. M., Fencsik, D. E., Lauber, E. J., Kieras, D. E., & Meyer, D. E. (2001). Virtually perfect time sharing in dual-task performance: Uncorking the central cognitive bottleneck. *Psychological Science*, 12(2), 101–108. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00318>
- Selen, L. P. J., Shadlen, M. N., & Wolpert, D. M. (2012). Deliberation in the motor system: Reflex gains track evolving evidence leading to a decision. *Journal of Neuroscience*, 32(7), 2276–2286. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5273-11.2012>
- Shadmehr, R. (2017). Distinct neural circuits for control of movement vs. holding still. *Journal of Neurophysiology*, 117(4), 1431–1460. <https://doi.org/10.1152/jn.00840.2016>
- Shalom, A., Gottlieb, R., Shalom, I., Gafni, G., Levy, A., & Calleja-Gonzalez, J. (2025). A pilot study exploring the optimization of warm-up strategies: Modern cognitive

- warm-up with open-skill demands vs. traditional closed-skill warm-up in basketball. *Sensors*, 25(11), Article 3279. <https://doi.org/10.3390/s25113279>
- Shi, P., Tang, Y., Zhang, Z., Feng, X., & Li, C. (2022). Effect of physical exercise in real-world settings on executive function of typical children and adolescents: A systematic review. *Brain Sciences*, 12(12), 1734. <https://doi.org/10.3390/brainsci12121734>
- Shibasaki, H., & Hallett, M. (2006). What is the Bereitschaftspotential? *Clinical Neurophysiology*, 117(11), 2341–2356. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.025>
- Silvestru, V., Potop, V., & Eshtaev, A. (2026). Neuromotor processing speed, agility and visual reaction time as determinants of psychomotor and technical-tactical performance in pankration athletes. *Journal of Physical Education and Sport Science*, 20(1), 145–158. <https://doi.org/10.32782/2522-1795.2026.20.1.23>
- Sternberg, R. J., & Sternberg, K. (2009). *Cognitive psychology* (6th ed.). Wadsworth, Cengage Learning.
- Theofilou, G., Ladakis, I., Mavroidi, C., Kilintzis, V., Mirachtsis, T., Chouvarda, I., & Kouidi, E. (2022). The effects of a visual stimuli training program on reaction time, cognitive function, and fitness in young soccer players. *Sensors*, 22(17), Article 6680. <https://doi.org/10.3390/s22176680>
- Tomaras, E. K., & MacIntosh, B. R. (2011). Less is more: Standard warm-up causes fatigue and less warm-up permits greater cycling power output. *Journal of Applied Physiology*, 111(1), 228–235. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00253.2011>
- Wang, K. P., Frank, C., Hung, T. M., et al. (2023). Neurofeedback training: Decreases in Mu rhythm lead to improved motor performance in complex visuomotor skills. *Current Psychology*, 42, 20860–20871. <https://doi.org/10.1007/s12144-022-03190-z>
- Wang, P., Liu, Y., & Chen, C. (2024). Effects of neuromuscular training on dynamic balance ability in athletes: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 10(16), e35823. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35823>
- Weinberg, R. S., & Gould, D. (2011). *Foundations of sport and exercise psychology* (5th ed.). Human Kinetics.

- Williams, A. M., Davids, K., & Williams, J. G. P. (1999). Visual perception and action in sport. E & FN Spon.
- Wycik, M., Kondratiuk, G., Kruk, A., Łupińska, M., Stępień, K., Kucińska, J., Chmielewski, H., Wądołowski, A., Przeniosło, J., & Komar, J. (2025). The effects of warm-up strategies on athletic performance: A systematic review. *African Journal of Biomedical Research*, 28(4s), 555–563. <https://doi.org/10.53555/AJBR.v28i4S.8705>
- Yanci, J., Iturri, J., Castillo, D., Pardeiro, M., & Nakamura, F. Y. (2019). Influence of warm-up duration on perceived exertion and subsequent physical performance of soccer players. *Biology of Sport*, 36(2), 125–131. <https://doi.org/10.5114/biolsport.2019.81114>
- Young, W. B., Dawson, B., & Henry, G. J. (2015). Agility and change-of-direction speed are independent skills: Implications for training for agility in invasion sports. *International Journal of Sports Science & Coaching*, 10(1), 159–169. <https://doi.org/10.1260/1747-9541.10.1.159>
- Young, W., Rayner, R., & Talpey, S. (2021). It's time to change direction on agility research: A call to action. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 24(9), 849–854. <https://doi.org/10.1186/s40798-021-00304-y>
- Zwierko, M., Jedziniak, W., Popowczak, M., & Rokita, A. (2023). Effects of in-situ stroboscopic training on visual, visuomotor and reactive agility in youth volleyball players. *PeerJ*, 11, e15213. <https://doi.org/10.7717/peerj.15213>

BÖLÜM 7

SUBAKROMİYAL SIKIŞMA SENDROMLU BİREYLERDE AĞRI, KİNEZYOFOBİ VE FONKSİYON

Filiz AYGÜL¹, Seda YILDIZ²

¹ Fzt., Haliç Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye, afiliz.aygulfiliz@gmail.com ORCID-ID: 0009-0000-5673-970X

² Dr. Öğr. Üye., Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü (İngilizce), İstanbul-Türkiye, sedayildiz@halic.edu.tr ORCID-ID: 0000-0003-2197-5475

1. Giriş

Omuz eklemi, geniş hareket açıklığına sahip olması nedeniyle kas-iskelet sistemi problemlerine yatkın bir yapı olup, bu problemler bireylerin genel sağlık durumunu ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen yaygın klinik rahatsızlıklar arasında yer almaktadır (Özcan et al., 2006). Omuz ağrısı, günümüz toplumunda sık karşılaşılan kas-iskelet sistemi şikayetlerinden biri olup, yetişkin bireylerin yaklaşık %44–65'inin yaşamlarının herhangi bir döneminde omuz ağrısı deneyimlediği bildirilmektedir (Guo et al., 2025a). Bu problemler arasında subakromiyal sıkışma sendromu, omuz kompleksinde en sık görülen patolojilerden biri olarak kabul edilmekte ve omuz ağrısı ile fonksiyon kaybının başlıca nedenleri arasında gösterilmektedir (Pekgöz et al., 2020; Tahrán & Yeşilyaprak, 2020).

2. Omuz Eklem Anatomisi ve Biyomekaniği

Omuz kuşağı; klavikula, skapula ve humerus ile beraber bu osseöz yapıların bir araya gelmesi ile meydana gelen glenohumeral (GH), akromiyoklavikular, sternoklavikular ve skapulotorasik eklemlerden oluşur (Karabacak, 2025). GH eklem, vücutta yer alan eklemler arasında en hareketli olan eklemdir. Bu yüksek hareketlilik, eklemden instabilite ve sıkışma gibi problemlerin oluşma riskini artırır. Bu yüksek hareketliliğin sebebi, kemik yapılar, kaslar ve bağların uyumlu bir şekilde işlev görmesine olanak sağlar. Hareketin büyük bir bölümünü oluşturan GH eklem, kemik yüzeyleri açısından orantısız bir yapıya sahiptir. Glenoid fossa, humerus başının yaklaşık %25'ini kapsayacak şekilde yer alır. Bu sebeple, eklem stabilizasyonunun dinamik ve statik stabilizatörler aracılığıyla sağlanması büyük önem taşır (Yalçın, 2025).

Gevşek eklem kapsülü ve sığ glenoid fossa ile humerus başının göreceli boyutunun büyük olması hareket açıklığını arttıran esas faktörler arasında yer almaktadır. Bu artan eklem hareket açıklığı eklem stabilitesinin azalmasına ve en sık dislokasyon gelişen eklem olmasına sebep olmaktadır. Bu sebepten dolayı geniş hareket aralığı omuz eklemine yaralanma ve dejenerasyon riskini artırmaktadır (Karabacak, 2025).

3. Subakromiyal Sıkışma Sendromu

3.1 Tanım

Subakromiyal sıkışma sendromu (SSS); rotator manşet tendonları, özellikle supraspinatus tendonu, biceps brakii uzun baş tendonu ve subakromiyal bursanın humerus başı ile korakoakromiyal kemer arasında mekanik olarak sıkışması sonucu ortaya çıkan klinik bir tablodur (Pekgöz et al., 2020). Tekrarlayan baş üstü aktiviteler, omuz instabilitesi, aşırı kullanım ve anatomik varyasyonlar sendromun etiolojisinde rol oynayan başlıca faktörler arasında yer almaktadır (Alfaya et al., 2023; Guo et al., 2025b). Bununla birlikte SSS'nin özellikle sporcularda, ağır iş yüküne sahip çalışanlarda ve ileri yaş bireylerde daha sık görüldüğü; mesleki ve rekreasyonel aktivitelerle yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir (Guo et al., 2025b).

Neer tarafından tanımlanan subakromiyal sıkışma mekanizmasına göre, kol elevasyonu sırasında akromiyonun rotator manşet tendonları üzerine uyguladığı mekanik stres omuz ağrısına neden olmaktadır (Zhong et al., 2024). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ağrı şiddetinin arttığı, gece ağrısının belirgin hale geldiği ve ileri evrelerde istirahat sırasında dahi ağrının ortaya çıkabildiği belirtilmektedir (Guo et al., 2025b).

3.2 Etiyoloji

Subakromiyal sıkışma sendromunun oluşma sebepleri arasında intrinsik ve ekstrinsik faktörler yer almaktadır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

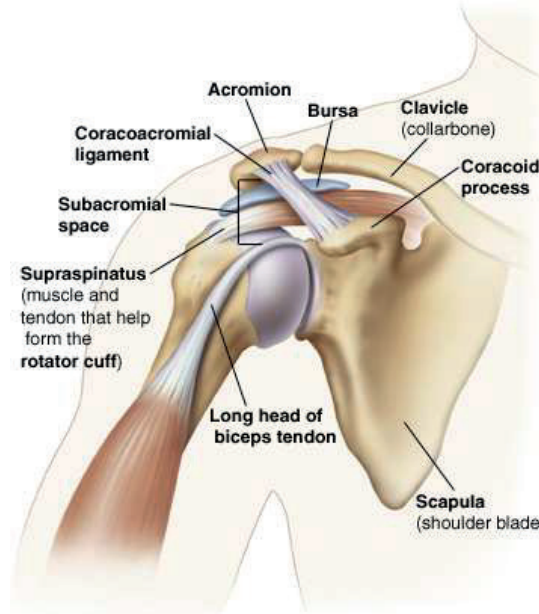
- Tendonun aşırı kullanımına bağlı dejeneratif süreç
- Rotator manşet ve skapular kas zayıflığı
- Glenohumeral ve skapulotorasik eklem kinematiğindeki değişiklik
- Posterior kapsülün gerginliği
- Humerus başı patolojisi
- Anormal akromiyal anatomi (tip 3, kanca tip akromion)
- Torakal ve servikal omurganın fleksiyonunda artış

- Omuz ve skapula duruşundaki değişiklikler
- Akromiyoklavikular eklemden osteofit veya artrit varlığının olması
- Tendon ve bursa patolojileri
- Kalınlaşmış korakoakromiyal ligament
- Korakoid çıkıntı

yer almaktadır (Karabacak, 2025).

3.3 Klinik Bulgular

- Omuzun anterolateral bölgesinde oluşan ağrı
- Gece ağrısı
- Baş üstü aktivitelerde zorlanma
- Hareket kısıtlılığı
- Kas kuvetsizliği
- Fonksiyon kaybı (Benli, 2025).



Şekil 1. Subakromiyal sıkışma mekanizmasının şematik gösterimi. (Neer, 1983).

4. Subakromiyal Sıkışma Sendromunda Değerlendirme

SSS'nin tanısı ayrıntılı anamnez ve fizik muayene bulgularına dayanmaktadır. Fizik muayenenin tanısal duyarlılığının yaklaşık %90 olduğu bildirilmektedir. Radyolojik incelemeler ise klinik değerlendirme ile uyumlu olduğu sürece tanıyı destekleyici nitelik taşımaktadır. Fizik muayene kapsamında inspeksiyon, palpasyon, eklem hareket açıklığı değerlendirmeleri ve kas kuvvet testleri uygulanmaktadır. Ayrıca omuz patolojilerine özgü klinik testlerden yararlanılmakta olup bunlar arasında Neer ve Hawkins-Kennedy testleri sıklıkla kullanılmaktadır (Peken Avcı, 2019).

4.1. Neer Testi

Neer testi sırasında fizyoterapist hastanın arkasında pozisyon alarak bir eliyle skapular rotasyonu stabilize ederken diğer eliyle hastanın kolunu skapular düzlemde pasif elevasyona zorlamaktadır. Bu manevra sırasında ağrı oluşması testin pozitif olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır (İkiz, 2008).

4.2. Hawkins-Kennedy Testi

Hawkins-Kennedy testinde hasta ayakta pozisyonda iken omuz 90° fleksiyona getirilmekte ve omuz eksternal rotasyondan internal rotasyona doğru pasif olarak hareket ettirilmektedir. Manevra sırasında ağrı oluşması veya mevcut ağrının artması testin pozitif olduğunu göstermektedir (İkiz, 2008).

5. Subakromiyal Sıkışma Sendromunda Ağrı

Ağrı uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından “gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili hoş olmayan duygusal veya duyuşsal bir deneyim” olarak tanımlanmıştır (Akın, 2025).

Omuz ağrısı, dünya nüfusunun önemli bir bölümünü etkileyen yaygın bir kas iskelet sistemi şikayetidir. Omuz ağrısı, bel ve boyun ağrısından sonra en sık görülen önemli kas iskelet sistemi problemidir (Karabacak, 2025). Kronik (altı aydan uzun süren) omuz ağrısı olan hastalar genellikle önemli fonksiyonel yetersizlik ve azalmış psikososyal iyilik hali yaşarlar. Omuz karmaşık bir kemik, kas, tendon ve sinir dizisinden oluşur ve bu da ağrının nedenini

çözmeyi zorlaştırır. Omuz ağrısının çeşitli nedenleri arasında, subakromiyal sıkışma sendromu en yaygın ve klinik olarak zorlayıcı durumlardan biri olmaya devam etmektedir

Omuz ağrısı, farklı yaş gruplarında ve çeşitli aktivitelerde sıkça karşılaşılan bir sağlık sorunu olup, özellikle sporcularda ve yaştan ilerlemesiyle daha yüksek prevalansa sahip olduğu gözlemlenmektedir (Gör & Çobankaya, 2025). SSS’de hastalar genellikle omuz ağrısı şikayeti ile başvurur. Omuz ağrıları genellikle kaslar, tendonlar ve bursalar gibi eklem dışı yapılardan kaynaklanır. Eklem orijinli ağrılar ise daha nadir görülmektedir. Bu durum, omuzun çevresindeki yumuşak dokuların (kaslar, tendonlar ve bursalar) yoğun bir şekilde hareket etmesi ve travmalara daha duyarlı olması nedeniyle sıkça ağrıya neden olmaktadır (Gör & Çobankaya, 2025).

Ağrı özellikle omuzun 60°-120° aralığında abduksiyon esnasında belirginleşir ve bu durum “ağrılı ark” olarak isimlendirilir. Bunun yanı sıra gece ağrıları ve özellikle yan yatış pozisyonunda artış gösteren rahatsızlıklar sıkça bildirilmiştir. SSS’li bireylerde, günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan belirtiler görülmektedir. Özellikle baş üstü aktiviteler, omuzda ağrının artmasına ve işlevsellikte azalmaya sebep olur. Kavrama gücünde zayıflama, el becerilerinde azalma ve omuz eklemine sertlik gibi bulgular da çokça bildirilmiştir. Bu durum, bireylerin üst ekstremité fonksiyonlarını ve hareket açıklığını olumsuz yönde etkileyerek yaşam kalitesini düşüşe neden olur (Karaca, 2025).

Omuz ağrısına sebep olan fiziksel ve biyolojik etkenlerin yanında psikolojik etkenlerin araştırılması ağrı sürecinin yönetilmesi açısından önemlidir (Karabacak, 2025).

6. Kinezyofobi

Vücutta meydana gelen bir yaralanma sonrası oluşan ağrı, hastaların hareketini kısıtlar, sonrasında yaralanma geçse bile ağrının ve yaralanmanın tekrarlama korkusu nedeniyle bu hareket kısıtlılığı devam edebilir (Kırıköz, 2024). Bu durum rehabilitasyon sürecini olumsuz etkileyebilmekte ve iyileşme süresinin uzamasına neden olabilmektedir (Gör & Çobankaya, 2025). Bu kişinin fonksiyonelliğini ve hayat kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Kinezyofobi tanımı ilk olarak 1990 yılında Kori ve ark. tarafından yapılmıştır. Kinezyofobiyi, kırılabilirlik ve yaralanmaya yatkınlık inanışından kaynaklı, harekete ilişkin mantıksız ve yıkıcı korku olarak tanımlamışlardır (Kırıköz, 2024).

Kinezyofobi, “kinesis” (hareket) ve “phobos” (korku) kelimelerinden türetilmiş olup, ağrı veya yeniden yaralanma korkusu nedeniyle bireyin hareketten kaçınması durumunu ifade etmektedir. Kinezyofobi; fonksiyonellikte azalma, yaşam kalitesinde düşüş ve anksiyete düzeyinde artış ile ilişkili bir durumdur. Hareket korkusu, kas iskelet sistemi ağrısında en çok odaklanılan psikososyal faktör olmuştur. Vücutta herhangi bir yaralanma meydana geldiğinde oluşan ağrıya bağlı hareket kısıtlılığı gelişebilir ve iyileşme olduktan sonra bile hareket kısıtlılığı devam edebilir, hareket etme korkusu oluşabilir (Karabacak, 2025).

7. Fonksiyonellik ve Omuz Fonksiyonları

Fonksiyonellik; bireyin vücut yapı ve fonksiyonlarını kullanarak günlük yaşam aktivitelerini, toplumsal rollerini ve katılım gerektiren görevleri bağımsız ve etkin bir şekilde yerine getirebilme kapasitesini ifade eden çok boyutlu bir kavramdır. Dünya Sağlık Örgütü’nün Uluslararası Fonksiyonellik, Yeti-yitimi ve Sağlık Sınıflandırması (ICF) modeline göre fonksiyonellik; vücut fonksiyonları ve yapıları, aktivite ve katılım bileşenlerinden oluşmaktadır (World Health Organization, 2001).

Üst ekstremité fonksiyonelliği; omuz, dirsek ve el bileği eklemlerinin koordineli çalışmasıyla uzanma, kavrama, taşıma, baş üstü aktiviteler ve öz bakım görevlerinin yerine getirilebilmesini kapsamaktadır. SSS gibi omuz patolojilerinde ağrı, eklem hareket açıklığı kısıtlılığı, kas kuvvetsizliği ve motor kontrol bozuklukları fonksiyonelliği olumsuz etkileyerek günlük yaşam aktivitelerinde performans kaybına neden olmaktadır (Powell et al., 2024). Fonksiyonel yetersizliklerin yalnızca fiziksel performansı değil, aynı zamanda bireyin yaşam kalitesini ve sosyal yaşama katılımını da olumsuz etkilediği bildirilmektedir (Beaton et al., 2001; Green et al., 2003).

8. Subakromiyal Sıkışma Sendromunda Tedavi Yaklaşımları

SSS tedavisinin temel amaçları; ağrının azaltılması, eklem hareket açıklığının artırılması ve zarar görmüş rotator manşet yapılarının fonksiyonlarının iyileştirilmesidir (Pekgöz et al., 2020). Fizyoterapi uygulamaları arasında yer alan elektroterapi ajanları (TENS, ultrason), sıcak uygulamalar (hotpack), manuel terapi, germe ve kuvvetlendirme egzersizleri, lazer tedavisi, ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (ESWT) ve bantlama yöntemleri olarak sıralanabilir (Karabacak, 2025).

Rehabilitasyon programı dört ana basamakta değerlendirilebilir.

Faz I Egzersiz programının başlangıç evresinde amaç etkilenen omuzun tam ve ağrısız hareket aralığının restore edilmesidir. Codman egzersizleri glenohumeral hareketliliği korurken yapılan eklem hareket açıklığı egzersizleri ile destek verilmelidir. Bu evrede başlatılan diğer egzersizler arasında yer alan parmak merdiveni egzersizleri, omuz çarkı egzersizleri ve posterior kapsüler germe egzersizidir. Diğer taraftan omuz seviyesinin altında günlük işlere ait aktiviteler yararlıdır. Faz 2 bu fazda hedeflenen omuz çevresi kaslarının güçlendirilmesidir. Programa, rotator manşet kasları, skapular stabilize edici kasları ve deltoidi güçlendirecek egzersizler yer almalıdır. Hastaların pasif hareket aralığı egzersizlerine de devam etmeleri önemlidir. Bu egzersizler için therabandlar kullanılabilir. Kaslar güçlendikçe uygulanan direnç artırılır ve bu faz yaklaşık üç ay sürer. Faz 3 bu faz kişinin eski sosyal yaşantısına, işine, hobilerine ve sportif aktivitelere geri dönüşünü içermelidir. Kademeli olarak aktivitelere başlanmalı ve bu aktiviteler ile ağrının olup olmadığı gözlemlenmelidir. Konservatif modalitelerle ağrı kontrol altına alınamamışsa cerrahi müdahalede söz konusu olabilir. (Bağcıer, 2017).

9. Sonuç

Subakromiyal sıkışma sendromu, omuz ağrısı ve fonksiyon kaybına yol açan yaygın kas-iskelet sistemi problemlerinden biridir.

Ağrı şiddetinin artması ile birlikte omuz fonksiyonlarında azalma görülmekte, buna paralel olarak bireylerin günlük yaşam aktivitelerine katılımı olumsuz etkilenmektedir. Ayrıca uzun süre devam eden ağrı durumlarında gelişen kinezyofobi, rehabilitasyon sürecini zorlaştırarak tedaviye uyumu azaltabilmektedir.

Bu nedenle subakromiyal sıkışma sendromlu bireylerin değerlendirilmesinde yalnızca ağrı düzeyinin değil, fonksiyonel durum ve kinezyofobi düzeyinin de birlikte ele alınması önem taşımaktadır. Tedavi programlarının biyopsikososyal yaklaşımla planlanması; ağrının azaltılması, fonksiyonel kapasitenin artırılması ve hareket korkusunun azaltılması açısından önemli katkılar sağlayabilir. Özellikle fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarının bireye özgü planlanması, omuz fonksiyonlarının geliştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından etkili bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu etkilerin daha net ortaya konulabilmesi için geniş örneklemli ve uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

- Akın, E. (2025). Fibromiyalji sendromuna sahip bireylerde ağrı fenotiplerinin belirlenmesi (Doktora tezi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi).
- Alfaya, F. F., Reddy, R. S., Alkhamis, B. A., Kandakurti, P. K., & Mukherjee, D. (2023). Shoulder Proprioception And Its Correlation With Pain Intensity And Functional Disability İn Individuals With Subacromial Impingement Syndrome—A Cross-Sectional Study. *Diagnostics*, 13(12). <https://doi.org/10.3390/Diagnostics13122099>
- Bağcıer, F. (2017). Omuz impingement sendromunda kinezyobantlama uygulamasının etkinliği (Uzmanlık tezi). Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul.
- Beaton, D. E. ;Katz, J. N. ; F. A. H. ; W. J. G. ; T. V. ; B. C. (2001). Measuring The Whole Or The Parts? Disabilities Of The Arm, Shoulder And Hand Outcome Measure. *Journal Of Hand Therapy*, 14(2), 128–146.
- Benli, S. Ç. (2025). Omuz impingement sendromlu bireylerde aşamalı motor imgelemenin ağrı, eklem hareket açıklığı, kinezyofobi, pozisyon hissi ve yaşam kalitesine etkisi (Yüksek lisans tezi). Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bandırma.
- Demircioğlu, G., & Genç, H. (2024). Immediate Effects Of Kinesio Taping On Pain, Proprioception, And Posture İn Round Shoulder Individuals With Subacromial Impingement Syndrome: A Randomized, Double-Blinded Controlled Trial. *Medicine (United States)*, 103(50), E40498. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000040498>
- Göksu, H., Tuncay, F., & Borman, P. (2016). The Comparative Efficacy Of Kinesio Taping And Local Injection Therapy İn Patients With Subacromial Impingement Syndrome. *Acta Orthopaedica Et Traumatologica Turcica*, 50(5), 483–488. <https://doi.org/10.1016/J.Aott.2016.08.015>
- Gör, A., & Çobankaya, Ş. (2025). Kronik Omuz Ağrısı Olan Hastalarda Kinezyofobinin Üst Ekstremitte Kas Kalınlığı, Yaşam Kalitesi Ve Fonksiyonelliğe Etkisi.

- Green, S., Buchbinder, R., & Hetrick, S. E. (2003). Physiotherapy Interventions For Shoulder Pain. In Cochrane Database Of Systematic Reviews (Vol. 2003, Issue 2). John Wiley And Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004258>
- Guo, R., Luo, Y., Xu, Y., Lan, K., & Zhao, Y. (2025a). Efficacy Of Modified Posterior Shoulder Stretching Exercises On Shoulder Function İn Subacromial İmpingement Syndrome A Comprehensive Meta-Analysis. Medicine (United States), 104(2). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000041117>
- Gör, A., & Çobankaya, Ş. (2025). Kronik Omuz Ağrısı Olan Hastalarda Kinezyofobinin Üst Ekstremitte Kas Kalınlığı, Yaşam Kalitesi ve Fonksiyonelliğe Etkisi.
- Guo, R., Luo, Y., Xu, Y., Lan, K., & Zhao, Y. (2025b). Efficacy Of Modified Posterior Shoulder Stretching Exercises On Shoulder Function İn Subacromial İmpingement Syndrome A Comprehensive Meta-Analysis. Medicine (United States), 104(2). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000041117>
- [Habermeyer P, Magosch P, Lichtenberg S, Habermeyer W. İmpingement syndrome of the shoulder. Deutsches Ärzteblatt International. 2017;114\(45\):765–776.](#)
- Huang, Y. C., Chang, K. H., Liou, T. H., Cheng, C. W., Lin, L. F., & Huang, S. W. (2017). Effects Of Kinesio Taping For Stroke Patients With Hemiplegic Shoulder Pain: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Journal Of Rehabilitation Medicine, 49(3), 208–215. <https://doi.org/10.2340/16501977-2197>
- İkiz, F. İ. (N.D.). İmpingement Sendromu Olan Hastalarda Omuz Kuşağı Kasları Ve Skapular Kasların Kassal ve Fonksiyonel Değerlendirilmesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı Yüksek Lisans Tezi Ankara 2008.
- Karabacak, S. (2025). Omuz sıkışma sendromu olan hastalarda geleneksel fizyoterapiye ek olarak yapılan rijit bantlama ve kinezyolojik bantlama tedavisinin kas kuvveti, skapular asimetri, ağrı ve pozisyon hissine etkisinin karşılaştırılması [Master's thesis]. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi.
- Karaca, İ. (2025). Subakromial sıkışma sendromu olan hastalarda farklı fizyoterapi yöntemlerinin ağrı, fonksiyonellik ve yaşam kalitesi açısından karşılaştırılması: Randomize kontrollü çalışma (Doktora tezi). Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Doktora Programı, Denizli.

- Kırıköz, A. G. (2024). Supraspinatus tendinopatisinde fizik tedaviye eklenen kuru iğnelemenin etkinliğinin araştırılması (Tıpta uzmanlık tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi).
- Peken Avcı, G. (2019). Subakromial İmpingement Sendromlu Hastalarda Dokuz Delikli Peg Testinin Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması (Master's Thesis). Gazi Üniversitesi.
- Pekgöz, F., Taâkiran, H., Mutlu, E. K., Atalay, A., & Çeliker, R. (2020). Comparison Of Mobilization With Supervised Exercise For Patients With Subacromial İmpingement Syndrome. Turkish Journal Of Physical Medicine And Rehabilitation, 66(2), 184–192. <https://doi.org/10.5606/TFTRD.2020.3649>
- Powell, J. K., Lewis, J., Schram, B., & Hing, W. (2024). Is exercise therapy the right treatment for rotator cuff-related shoulder pain? Uncertainties, theory, and practice. In Musculoskeletal Care (Vol. 22, Issue 2). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/msc.1879>
- Tahran, Ö., & Yeşilyaprak, S. S. (2020). Effects Of Modified Posterior Shoulder Stretching Exercises On Shoulder Mobility, Pain, And Dysfunction İn Patients With Subacromial Impingement Syndrome. Sports Health, 12(2), 139–148. <https://doi.org/10.1177/1941738119900532>
- Tauqeer, S., Arooj, A., & Shakeel, H. (2024). Effects Of Manual Therapy İn Addition To Stretching And Strengthening Exercises To İmprove Scapular Range Of Motion, Functional Capacity And Pain İn Patients With Shoulder İmpingement Syndrome: A Randomized Controlled Trial. BMC Musculoskeletal Disorders, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07294-4>
- World Health Organization. (2001). İnternational Classification Of Functioning Disability And Health.
- Yalçın, Y. (2025). Judocularlarda kinezyo-bant uygulaması ve nöral mobilizasyonun el kavrama kuvveti ile üst ekstremité dengesine akut etkisi (Yüksek lisans tezi). Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Yüksek Lisans Programı.

Zhong, Z., Zang, W., Tang, Z., Pan, Q., Yang, Z., & Chen, B. (2024). Effect Of Scapular Stabilization Exercises On Subacromial Pain (İmpingement) Syndrome: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. In Frontiers In Neurology (Vol. 15). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1357763>

(World Health Organization, 2001) (Zhong et al., 2024)