

Sağlık ve Biyokimya

**Editörler: Doç. Dr. İsmet Meydan
Doç. Dr. Canan Demir**



ÖZGÜR
YAYINLARI

Sağlık ve Biyokimya

Editörler:

Doç. Dr. İsmet Meydan

Doç. Dr. Canan Demir



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şhitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozguryayinlari.com

✉ info@ozguryayinlari.com

Sağlık ve Biyokimya

Editörler: Doç. Dr. İsmet Meydan • Doç. Dr. Canan Demir

Language: Turkish-English

Publication Date: 2025

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-625-5757-65-4

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub???>



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>. This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Meydan, İ. (ed), Demir, C. (ed) (2025). *Sağlık ve Biyokimya*. Özgür Publications. DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub???>. License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozguryayinlari.com/>



Önsöz

Değerli okurlar; “Sağlık ve Biyokimya” isimli bu kitapta birbirinden kıymetli 11 bölüme yer verilmiştir. Bu bölümler alanında yetkin bilim insanlarının araştırmalarını kapsayan çok önemli bilgiler içermektedir. Bu kitabın oluşturulmasındaki amaç bu alanda çalışan bilim insanlarının deneyimleri ve araştırmaları ile ortaya çıkardıkları yeni yaklaşımları bir kitap altında toplamak ve okuyuculara sunmaktır. Eserin hayata geçirilmesinde emeği geçen tüm bölüm yazarlarına, zaman ayırıp değerli görüşlerini sunan tüm hakemlere ve saygı değer yayın ekibine teşekkürlerimizi sunmakla beraber çalışmamızın Biyokimya alanında bilimsel çalışma yapan tüm okuyuculara önemli katkılar sağlamasını dileriz.

Editörler:

Doç. Dr. İsmet Meydan

Doç. Dr. Canan Demir

İçindekiler

Önsöz

iii

Bölüm 1

Adsorpsiyonun Canlı Yaşamındaki Önemi: Besin Alımından Toksinlerin Eliminasyonuna Kadar Bir İnceleme	1
<i>Ali Rıza Kul</i>	
<i>Sibel Ergin</i>	

Bölüm 2

Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki	9
<i>Maşallah Ermaya</i>	

Bölüm 3

Beslenme Biyokimyası: Fonksiyonel Gıdalar ve Biyolojik Etkinlikleri	23
<i>Sema Kaptanoğlu</i>	
<i>Fatma Calayır</i>	
<i>Ali Rıza Kul</i>	

Bölüm 4

Antidiyabetik Bitkiler ve Diyabet İlişkisi	53
<i>Ercan Demirok</i>	
<i>Uğur Özdek</i>	

Bölüm 5

Biyokimyanın Kişiselleştirilmiş Tıptaki Öncü Rolü: Moleküler Bilgiden Klinik Uygulamalara	61
<i>Fatma Calayır</i>	
<i>Sema Kaptanoğlu</i>	
<i>Ali Rıza Kul</i>	

Bölüm 6

Crohn Hastalığı ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki nedir?	85
<i>Halis Gökyer</i>	
<i>Maşallah Ermaya</i>	
<i>Muhammed Yusuf Akgeyik</i>	
<i>Halit Demir</i>	
<i>Can Ebiri</i>	

Bölüm 7

Gaucher Hastalığı ve Oksidatif Stres İlişkisi	101
<i>Muhammed Yusuf Akgeyik</i>	
<i>Halit Demir</i>	
<i>İsmet Meydan</i>	
<i>Maşallah Ermaya</i>	
<i>Halis Gökyer</i>	

Bölüm 8

Gümüş Nanopartiküllerinin Antioksidan Etkisi	107
<i>Muhammed Yusuf Akgeyik</i>	
<i>Halit Demir</i>	

Bölüm 9

Isı Şok Proteini 70 (I.Ş.P 70) ve Terapötik Etkinliği	115
<i>Ayhan Beyazpolat</i>	
<i>Uğur Özdek</i>	
<i>Yeter Değer</i>	

Bölüm 10

Ovarian Cancer: Etiology, Clinical Features and Treatment Approaches	127
<i>Mustafa Bilici</i>	

Bölüm 11

Wilson Hastalığı ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki	145
<i>Maşallah Ermaya</i>	
<i>Halis Gökyer</i>	
<i>Yusuf Akgeyik</i>	
<i>Halit Demir</i>	

Adsorpsiyonun Canlı Yaşamındaki Önemi: Besin Alımından Toksinlerin Eliminasyonuna Kadar Bir İnceleme

Ali Rıza Kul¹

Sibel Ergin²

Özet

Adsorpsiyon, bir yüzeyin üzerine moleküllerin veya atomların toplanması sürecidir ve bu süreç, doğal ve yapay sistemlerde birçok fiziksel ve kimyasal olayla etkileşime girer. Canlı organizmalarda adsorpsiyon, besin maddelerinin alımından toksinlerin uzaklaştırılmasına kadar çeşitli biyolojik süreçlerde kritik bir rol oynamaktadır. Bu makalede, adsorpsiyon olayının canlı yaşamındaki önemi, mekanizmaları ve uygulama alanları kapsamlı bir şekilde ele alınacaktır.

1. Giriş

Adsorpsiyon, birçok bilimsel disiplinin kesişim noktasında yer alan temel bir fenomen olup, fiziksel ve kimyasal süreçlerin anlaşılmasında kritik bir rol oynamaktadır. Bu olay, bir yüzeyde moleküllerin veya atomların toplanması ve bu süreçlerin farklı biyolojik ve çevresel sistemlerdeki etkileri açısından büyük önem taşımaktadır. Canlı organizmalardaki adsorpsiyon, yalnızca moleküler etkileşimler açısından değil, aynı zamanda organizmanın genel sağlığı ve işlevselliği üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir.

Canlı sistemlerde, adsorpsiyon; bitkilerden hayvanlara, mikroorganizmalardan insanlara kadar geniş bir yelpazede gözlemlenmektedir. Bitkiler, toprakta bulunan besin maddelerini kökleri aracılığıyla adsorbe ederek büyüme ve gelişme için gerekli olan besin öğelerini alırlar. Aynı zamanda, hayvanlar ve insanlar da sindirim sistemlerinde besin maddelerini

1 Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, alirizakul@yyu.edu.tr, 0000-0001-9331-775X

2 Dr. Öğrencisi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, sblrgn19@gmail.com, 0009-0005-1654-5608

adsorbe ederek enerji ve besin bileşenlerini elde ederler. Bu süreç hem metabolizmanın düzenlenmesi hem de organizmanın genel sağlığının korunması açısından kritik öneme sahiptir.

Adsorpsiyon, toksinlerin ve atık ürünlerin organizmalardan uzaklaştırılmasında da önemli bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Örneğin, karaciğer ve böbrek gibi organlar, zararlı maddeleri adsorbe ederek bunları metabolize eder ve vücuttan atılmalarını sağlar. Bu süreçler, organizmanın homeostazisini korumak için gereklidir.

Ayrıca, modern tıpta ilaçların etki mekanizmalarını anlamak için adsorpsiyon süreçleri büyük bir öneme sahiptir. İlaçların belirli hücre yüzeylerine adsorbe olması, onların biyoyararlanımını artırarak tedavi etkinliğini yükseltmektedir. Bu durum, ilaç formülasyonları geliştirilirken adsorpsiyon özelliklerinin dikkate alınmasını zorunlu kılmaktadır.

Tüm bu nedenlerle, adsorpsiyonun canlı yaşamındaki rolü, çeşitli biyolojik ve çevresel süreçlerin derinlemesine anlaşılması için büyük bir önem taşımaktadır. Bu bölümde, adsorpsiyon olayının mekanizmaları, canlı organizmalardaki önemi ve uygulama alanları detaylı bir şekilde incelenecektir.

2. Adsorpsiyon Mekanizmaları

Adsorpsiyon, bir yüzey üzerinde moleküllerin veya atomların birikmesi sürecidir. Bu süreç, fiziksel veya kimyasal etkileşimlerle gerçekleşebilir ve çeşitli mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir. Adsorpsiyonun temel mekanizmaları, fiziksel adsorpsiyon (fizisorpsiyon) ve kimyasal adsorpsiyon (kimyasal bağlanma) olarak iki ana kategoriye ayrılır.

2.1. Fiziksel Adsorpsiyon (Fizisorpsiyon)

Fizisorpsiyon, Van der Waals kuvvetleri gibi zayıf etkileşimler aracılığıyla gerçekleşen bir adsorpsiyon biçimidir. Bu süreç, genellikle düşük sıcaklıklarda ve basınçta meydana gelir ve birkaç ana karakteristik özelliğe sahiptir:

Zayıf Bağlanma Enerjisi: Fizisorpsiyon, tipik olarak 5-40 kJ/mol arasındaki enerji değişimlerine sahiptir. Bu düşük enerji seviyesi, adsorbatların yüzeye bağlanmasının geri dönüşümlü olmasını sağlar (Stern, 1974).

Katman Oluşumu: Fizisorpsiyon, birden fazla katman oluşturabilir; yani, bir molekül yüzeye adsorbe olduktan sonra, başka moleküllerin de aynı yüzeye adsorbe olmasına olanak tanır. Bu durum, özellikle gazların veya sıvıların sıvı yüzeylerinde yoğunlaşması sırasında görülür (Gregg & Sing, 1982).

Düşük Seçicilik: Fizisorpsiyon, yüzeydeki moleküller arasında belirgin bir seçicilik göstermeyebilir. Yüzeyde bulunan tüm moleküller, benzer bir enerji düzeyinde adsorbe olabilir (Ruthven, 1984).

2.2. Kimyasal Adsorpsiyon (Kımyasal Bağlanma)

Kımyasal adsorpsiyon, bir yüzeyle moleküller arasında kımyasal bağların (kovalent, iyonik veya metalik) oluştuğı bir süreçtir. Bu mekanizma, fiziksel adsorpsiyona göre daha güçlüdür ve aşağıdaki özelliklere sahiptir:

Yüksek Bağlanma Enerjisi: Kımyasal adsorpsiyon, genellikle 40-800 kJ/mol arasında bir enerji değişimi gerektirir. Bu yüksek enerji, moleküllerin yüzeyle sıkı bir şekilde bağlanmasını sağlar ve geri dönüşümsüz bir süreç olarak kabul edilir (Gibbons, 1996).

Tek Katman Oluşumu: Kımyasal adsorpsiyon, genellikle tek katmanlı bir yapı oluşturur. Bu durum, moleküllerin yüzeye sıkıca bağlanmasını sağlar ve yüzeyin doygunluk noktasına ulaşmasını engeller (Mackenzie & Stuart, 1996).

Yüzey Seçiciliğı: Bu mekanizma, yüzeydeki belirli gruplara veya atomlara karşı belirgin bir seçicilik gösterebilir. Örneğın, asidik veya bazık yüzeylerin varlığı, belirli moleküllerin adsorpsiyonunu etkileyebilir (Chakraborty & Maiti, 2015).

2.3. Elektrokımyasal Adsorpsiyon

Elektrokımyasal adsorpsiyon, yüzeyde meydana gelen elektrostatik etkileşimlerle gerçekleşir. Bu tür adsorpsiyon, özellikle elektrokımyasal hücrelerde ve sensörlerde önemli bir rol oynamaktadır. İyonik bağlantılar ve yüzey yükleri, elektrokımyasal adsorpsiyonda belirleyici faktörlerdir (Froment & Bischoff, 1990).

2.4. Mikroskopik ve Makroskopik Düşünceler

Adsorpsiyon, genellikle iki aşamada gerçekleşir: ilk olarak, moleküllerin yüzeye yaklaşması ve ikinci olarak, yüzeye bağlanması. Bu aşamalar, difüzyon ve yüzey etkileşimleri ile belirlenir. Mikroskopik düzeyde, moleküller, Brown hareketi ve kinetik enerji ile yüzeye yaklaşırken, makroskopik düzeyde ise yüzeyin yapısı, yüzey alanı ve sıcaklık gibi faktörler adsorpsiyon hızını ve kapasitesini etkiler (Hinsinger, 2001).

3. Canlı Yaşamında Adsorpsiyonun Önemi

Canlı yaşamında adsorpsiyonun önemi birkaç ana başlık altında incelenebilir:

3.1. Besin Alımı

Bitkiler, toprakta bulunan besin maddelerini kökleri aracılığıyla adsorbe eder. Bu süreç, bitkilerin büyümesi ve gelişmesi için gerekli olan besin maddelerinin alımını sağlar (Low, 2007). Örneğin, azot, fosfor ve potasyum gibi elementler, bitki kökleri tarafından fiziksel ve kimyasal adsorpsiyon süreçleri ile emilir. Hayvanlar ve insanlar da sindirim sistemlerinde besin maddelerini adsorbe ederek enerji ve besin öğelerini elde ederler.

3.2. Toksinlerin ve Atıkların Eliminasyonu

Adsorpsiyon, organizmalardaki toksinlerin ve atık ürünlerin uzaklaştırılmasında önemli bir rol oynar. Örneğin, karaciğerdeki hücreler, kan dolaşımındaki zararlı maddeleri adsorbe ederek metabolize eder ve atık ürünlerin vücuttan atılmasını sağlar (Wang & Peng, 2010). Ayrıca, böbrekler de kanın filtrelenmesi sırasında atık maddeleri adsorbe ederek idrar yoluyla dışarı atılmalarını sağlar.

3.3. İlaç Etkileşimleri

İlaçların etkili bir şekilde vücutta kullanılabilmesi için belirli hücre yüzeylerine adsorbe olmaları gerekir. İlaçların biyoyararlanımı, adsorpsiyon süreçleri ile doğrudan ilişkilidir (Khurshid & Zafar, 2016). İlaçların formülasyonunda adsorpsiyon özellikleri dikkate alınmalı; böylece ilaçların etkili bir şekilde hedeflenen bölgelere ulaşması sağlanmalıdır.

4. Uygulama Alanları

Adsorpsiyon, canlı yaşamındaki önemli rolünün yanı sıra, birçok bilimsel ve mühendislik alanında geniş bir uygulama yelpazesine sahiptir. Aşağıda, adsorpsiyonun çeşitli alanlardaki uygulama örnekleri detaylandırılmıştır:

4.1. Tarım ve Bitki Besleme

Tarımda, adsorpsiyon bitkilerin besin maddelerini alabilme yeteneğini etkileyen kritik bir faktördür. Toprakta bulunan besin maddeleri, kök sistemleri aracılığıyla adsorbe edilir ve bu süreç, bitkilerin sağlıklı büyümesi için gereklidir. Organik tarımda, toprakta bulunan mikroorganizmalara ve humik maddelere bağlı olarak adsorpsiyon süreçleri, bitki beslemesi ve toprak verimliliği açısından önem kazanmaktadır. Özellikle, organik gübrelerin ve biyolojik preparatların kullanımı, toprakta adsorpsiyon kapasitesini artırarak bitkilerin besin alımını optimize etmektedir (Hinsinger, 2001).

4.2. Çevre Mühendisliği

Çevre mühendisliğinde, adsorpsiyon, su ve hava kirliliğini azaltmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Atık su arıtımında aktif karbon, zeolit ve diğer adsorbentler, zararlı kimyasalları ve ağır metallerin adsorbe edilmesinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Örneğin, aktif karbonun atık su arıtımındaki rolü, organik kirleticilerin ve toksik bileşenlerin adsorbe edilmesinde belirleyici olmaktadır (Namasivayam & Kavitha, 2002). Ayrıca, hava kalitesinin iyileştirilmesi amacıyla, adsorpsiyon sistemleri, toksik gazların ve uçucu organik bileşiklerin temizlenmesinde de önemli bir rol oynamaktadır (Huang et al., 2012).

4.3. Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji

Biyoteknolojide, adsorpsiyon süreçleri, biyomoleküllerin ayrıştırılması ve saflaştırılması için kullanılmaktadır. Özellikle enzimlerin ve antikörlerin üretiminde, hedef moleküllerin belirli yüzeylere adsorbe edilmesi, biyoproseslerin verimliliğini artırmaktadır (Freitas et al., 2011). Ayrıca, biyosensörler ve immunosensörler gibi cihazların geliştirilmesinde adsorpsiyonun rolü büyüktür; bu tür cihazlar, biyomoleküllerin belirli yüzeylere bağlanmasını sağlayarak hastalıkların erken teşhisinde kullanılmaktadır (Wang et al., 2013).

4.4. İlaç Geliştirme ve Taşıma Sistemleri

İlaç geliştirme süreçlerinde adsorpsiyon, aktif bileşenlerin biyoyararlanımını artırma konusunda kritik bir mekanizmadır. İlaçların belirli hedef hücrelerde etkili olabilmesi için, adsorpsiyon süreçleri dikkatlice optimize edilmelidir. Özellikle nanopartiküller ve diğer taşıma sistemleri, ilaçların hedef hücrelere daha etkili bir şekilde ulaşmasını sağlamak için tasarlanmaktadır. Bu alandaki yenilikçi yaklaşımlar, kanser tedavisi gibi zorlu hastalıkların tedavisinde umut verici sonuçlar sunmaktadır (Gao et al., 2014).

4.5. Gıda Teknolojisi

Gıda endüstrisinde, adsorpsiyon, gıda maddelerinin korunması ve kalitesinin artırılması için kullanılmaktadır. Örneğin, gıda katkı maddeleri ve koruyucular, adsorpsiyon yöntemleri ile belirli yüzeylerde tutulabilmekte ve bu sayede gıdaların raf ömrü uzatılmaktadır (Bakkali et al., 2008). Ayrıca, zararlı toksinlerin ve mikrobiyal kontaminantların uzaklaştırılması amacıyla adsorpsiyon süreçleri, gıda güvenliğini artırmak için uygulanmaktadır.

4.6. Nanoteknoloji ve Malzeme Bilimi

Nanoteknoloji alanında, adsorpsiyon süreçleri, yeni malzemelerin geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Nanopartiküller, yüzey alanlarının büyüklüğü sayesinde yüksek adsorpsiyon kapasitelerine sahip olabilirler. Bu özellik, yeni nesil katalizörler, filtreler ve diğer malzemelerin tasarımında kullanılmaktadır (Choi et al., 2016). Ayrıca, yüzey modifikasyonları ve nanokompozitler, adsorpsiyon özelliklerini iyileştirerek daha verimli ve sürdürülebilir malzemelerin ortaya çıkmasına olanak tanımaktadır.

5. Sonuç

Bu bölümde, adsorpsiyon olayının canlı yaşamındaki önemi detaylı bir şekilde incelenmiştir. Adsorpsiyon, yalnızca fiziksel bir süreç olmanın ötesinde, biyolojik sistemlerin işleyişini etkileyen karmaşık bir mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır. Canlı organizmalar, besin maddelerinin alımından atıkların elimine edilmesine kadar çeşitli yaşamsal işlevlerini sürdürebilmek için adsorpsiyon süreçlerine güvenirler. Bu nedenle, adsorpsiyonun anlaşılması hem temel bilimler hem de uygulamalı bilimler açısından büyük bir önem taşımaktadır.

Biyolojik sistemlerdeki adsorpsiyon süreçleri, özellikle bitkilerde besin alımında, hayvanlarda ve insanlarda sindirimde, toksinlerin eliminasyonunda ve ilaç etkileşimlerinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Bitkiler, kökleri aracılığıyla topraktaki besinleri adsorbe ederek gelişimlerini sürdürürken, hayvanlar ve insanlar da sindirim sistemlerinde besinleri adsorbe ederek enerji elde ederler. Ayrıca, karaciğer ve böbrek gibi organlar, zararlı maddeleri adsorbe ederek bunları vücuttan uzaklaştırmakta kritik bir işlev üstlenmektedir.

İlaçların etkinliğinin artırılması ve hedeflenmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından adsorpsiyonun rolü de göz ardı edilmemelidir. İlaç formülasyonları, adsorpsiyon özelliklerinin dikkate alınması ile optimize edilerek, hastaların tedavi süreçlerinde daha etkili sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.

Gelecek araştırmaların, adsorpsiyon süreçlerinin daha iyi anlaşılması için moleküler düzeydeki etkileşimleri ve mekanizmaları derinlemesine incelemesi gerektiği açıktır. Bu sayede, biyoteknoloji, çevre mühendisliği ve tıp alanlarındaki uygulamaların geliştirilmesine yönelik yenilikçi yaklaşımlar ortaya konulabilir. Örneğin, adsorpsiyon süreçlerinin biyoremediasyon ve atık su arıtımındaki uygulamaları, çevresel sürdürülebilirlik açısından büyük bir potansiyel taşımaktadır.

Sonuç olarak, adsorpsiyon, canlı yaşamında hayati bir öneme sahip olan karmaşık bir olaydır. Bu fenomenin anlaşılması, sadece biyolojik sistemlerin işleyişini değil, aynı zamanda çevresel ve tıbbi uygulamaları da derinlemesine etkilemektedir. Adsorpsiyonun çeşitli alanlarda daha fazla araştırılması, bilimsel ve teknolojik ilerlemeler açısından kritik bir adım olacaktır.

Kaynaklar

- Stern, S. A. (1974). Adsorption of gases on solid surfaces. American Institute of Chemical Engineers Journal, 20(5), 1090-1095.
- Gregg, S. J., & Sing, K. S. W. (1982). Adsorption, Surface Area and Porosity. Academic Press.
- Ruthven, D. M. (1984). Principles of Adsorption and Adsorption Processes. John Wiley & Sons.
- Gibbons, R. D. (1996). The principles of chemical adsorption. Analytical Chemistry, 68(19), 2757-2766.
- Mackenzie, J. D., & Stuart, W. (1996). The effects of surface coverage on adsorption. Journal of Chemical Physics, 105(12), 5067-5070.
- Chakraborty, S., & Maiti, K. (2015). The role of surface functionalities in chemical adsorption. Journal of Physical Chemistry C, 119(10), 5393-5401.
- Froment, G. F., & Bischoff, K. B. (1990). Chemical Reaction Engineering. John Wiley & Sons.
- Hinsinger, P. (2001). Bioavailability of trace elements as a key to assess the impact of soil on plant growth. Environmental Chemistry, 1(3), 151-157.
- Namasivayam, C., & Kavitha, D. (2002). Removal of heavy metals from industrial waste water by adsorption onto activated carbon prepared from coir pith. Carbon, 40(15), 2381-2388.
- Huang, H., et al. (2012). Air pollution control by activated carbon adsorption: A review. Environmental Science and Technology, 46(6), 3381-3394.
- Freitas, J. B., et al. (2011). Adsorption of antibodies on immobilized protein A: Effect of salt concentration. Journal of Chromatography B, 879(29), 3297-3303.
- Wang, J., et al. (2013). Biosensor based on the adsorption of proteins on gold nanoparticles. Analytica Chimica Acta, 788, 36-44.
- Gao, W., et al. (2014). The application of nanoparticles in drug delivery systems: A review. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 86(3), 407-414.
- Bakkali, F., et al. (2008). Biological effects of essential oils: A review. Food and Chemical Toxicology, 46(2), 446-475.
- Choi, H., et al. (2016). Nanomaterials in energy applications: The significance of adsorption processes. Journal of Materials Chemistry A, 4(8), 2991-3003.

Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki

Maşallah Ermaya¹

Özet

Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı (Maple Syrup Urinary Disease; MSUD) lösin, izölösün ile valin metabolizmalarındaki bozukluğun neticesinde meydana gelen, idrarda akçaağaç şurubu kokusuyla karakterizelendirilmiş otozomal resesif geçişli bir rahatsızlıktır. Söz konusu rahatsızlığın ülkemizdeki karşılaşılma yoğunluğu 1/200.000'dir. Bu hastalığa yakalanmış bireyler tarafından, sunulmuş olan temelde kliniksel özelliklerin arasında ketoasidoz, büyüme ve gelişmede gerilik, beslenmenin yeterli olmayışı, apne, ataksi, nöbetler, koma, psikomotorda geciklik, hiperaktivite ilaveten zihinsel gerileme gözlenmektedir. Bu hastalığın klasik, aralıklı, orta seviye, tiamine karşı hassas, E3 noksanlığı olması suretiyle beş çeşidi mevcuttur. Genellikle yenidoğan bebeklerde karşılaşılan klasik MSUD, yetersiz beslenmeden dolayı komayla ayrıca tedavi edilmemesi durumunda ölümle neticelenebilir. Belirtilerin çıkmaya başlaması, protein alımı ölçüsüne dayalı farklılık gösterir. Belirtilerin ortaya çıkmasının ardından birkaç gün içerisinde tedavi edilmiş olan hastaların geneli hayati tehlikeyi atlattır ayrıca hiçbir nörolojik tahribat geliştirmeyebilmektedir. Krizi akut olan atakların düzeltilmesinin ardından Dalı Zincirli Amino Asit'leri sınırlamaya doğru uzunca müddetli beslenme tedavisine geçilip söz konusu tedavinin hayatı boyunca devam edilmesi gerekir. Son zamanlarda yapılmış olan çalışmalar, beslenme tedavisine erkenden başlanması durumunda meydana gelebilecek beyin tahribatlarının asgari düzeye indirildiği teyit edilmiştir. Serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki herhangi bir dengesizlik, proteinlerin, yağların, nükleik asitlerin ilaveten karbonhidratların oksidatif tahribatına sebep olmaktadır. Böylesi bir durum oksidatif stres diye nitelendirilir. Günümüz koşullarında oksidatif stresle alakalı yapılmış ve yapılan araştırmalar, bilim insanlarının çokça ilgisini çeken bir durum olmuştur. Atomik orbital üstünde serbest elektronu olan moleküller diye belirtilen serbest radikaller, oksidatif stresin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu çalışmada akçaağaç şurubu idrar hastalığının oksidatif stresle ilişkisindeki ehemmiyetin vurgulanması gaye edilmiştir.

1 S.B.Ü. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Van, Türkiye
masallahermaya65@gmail.com, Orcid: 0000- 0002- 8762- 6131

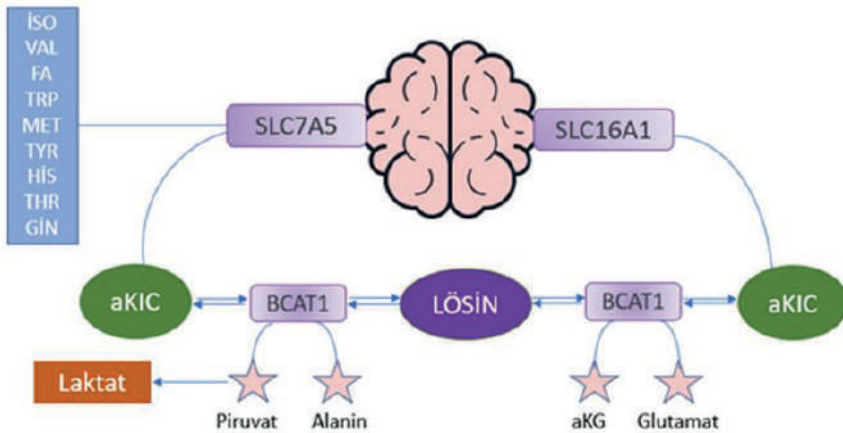
1. GİRİŞ

Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı (MSUD); valin, lösin ile izolösin dekarboksilasyonunda gerekli rolü bulunan Dallı Zincirli Alfa- Ketoasit Dehidrogenaz (BCKAD) enzimdeki tahribatlar neticesinde meydana gelmiş, doğuştan gelmiş metabolik rahatsızlıktır. Valin, lösin, izolösin ile toksik metabolitlerinin kan ile idrarda birikmesiyle karakterize edilmesiyle, idrarda akçağaç şurubu kokusunun varlığına rastlanır (Köksal ve Gökmen, 2019; Blackburn vd., 2017). Otozomal resesif geçiş özelliğine sahip metabolik rahatsızlık olan MSUD'nin karşılaşılma yaygınlığı dünya çapında 1:185.000 doğumun canlı gerçekleştiği açıklanmış olsa bile, söz konusu oranın çokça yüksek olabilme ihtimali mevcuttur (Karahan vd., 2014). ABD'de Mennonitesler'de karşılaşılma yaygınlığı 1/176, Gürcistan'da 1/84.000, İspanya'da 1/50.000 ilaveten Türkiye'de de bahsi geçen oranın 1/200.000 olduğu belirtilmiştir. MSUD patogenezi için genetik etken diye E1- alfa subunit gen (BCKDHA), E1-beta subunit gen (BCKDHB) ilaveten E2 subunit gen (DBT) diye üç tane gen sorumludur. Bahsi geçen genlerin allellerinde meydana gelen patojenik varyantların, fonksiyon yitimine sebep olması ile rahatsızlık meydana gelir (Maden vd., 2021). MSUD' de Alfa-Ketoasit Dehidrojenaz Kompleksi (BCKD)' ne ait 4 tane alt birim bileşeni mevcuttur. Söz konusu bileşenlerin; E1a, E1b, E2 ile E3 olduğu açıklanmıştır. Her allele ait alt birimi kodlayan patojenik varyantlar enzim kompleksinin etkinliğinin düşmesine ayrıca DZAA'ların doku ilaveten plazmada karşılık gelen BCKA'nın birikimine sebep olabilirliliği de söz konusudur (Maden vd., 2021).

2. Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Akçağaç şurubu idrar rahatsızlığı, dallı zincirli α -ketoasit dehidrojenaz (DZKD) enzim kompleksine ait olan E1 α , E1 β ile E2'nin alt birimleri programlayan 3 genin (BCKDHA, BCKDHB ile DBT) patojenik çeşitlilikleri sebebiyle lösin, izolösin ilaveten valinin metabolize edilmesinin mümkün olmadığı otozomal resesif geçiş özellikli ender rahatsızlıktır (Blackburn vd., 2017). Dallı zincirli amino asitler (lösin, izolösin, valin) protein yönüyle zengin besinlerde bulunmakta olup gerekli olan amino asitlerin arasında bulunmaktadır. Hücrel sinyalin mekanizması ile glikozun metabolizmasında protein sentezi, mühim rolleri bulunmaktadır. Dallı zincirli amino asit metabolizmasının birinci adımı; lösin, izolösin ile valinin mitokondri içerisindeki dal zinciri aminotransferazla alakalı α -ketoasitlere dönüştürme işlemini içermektedir. Öteki pek çok amino asit metabolizmasının tersine, söz konusu zaman ritüelinin geneli iskeletin kaslarında gerçekleşmektedir (Burrage vd., 2014; Lynch CJ ve Adams,

2014). Dalli zincirli amino asit katabolizmasındaki 2. adım esnasında, DZKD kompleksi α -ketoasitlerin oksidatif dekarboksilasyonunu başlatmaktadır. Bahsi geçen periyot, α -ketoasitlerin asetoasetat, asetil-KoA ile süksinil-KoA'ya çevrilmesiyle neticelenir. Enzim noksanlığından dolayı DZAA'lar ile alakalı α -ketoasitler kanda birikip nörotoksik tesir gösterir (Plöckinger, 2017). Yetişkinlik sürecinde hasta bireylerde tremor, distoni, basit motor tikleri misali iskelet kas sistemi sıkıntıları ayrıyeten beyindeki ak madde içerisinde sinyal bozuklukları ile demiyelinizasyon tespit edildiğinden MSUD teşhisli hasta bireylerin özenli biçimde nörolojik muayene yapılması tavsiye edilmektedir (Carecchio vd., 2011; Klee vd., 2013). Bunun haricinde MSUD'lu hastalarda protein sınırlamasına dayalı kalınarak çeşitli mikro besin unsurlarında da eksiklik olduğu açıklanmıştır. Yapılmış olan bir çalışmada; MSUD teşhisli bebekte çinko eksikliğinden dolayı deri lezyonları görüldüğü açıklanmıştır (Uaariyapanichkul vd., 2017). Ayrı bir araştırmada da; MSUD teşhisli 15 çocuk, sağlıklı 15 çocukla kıyaslandığında L-karnitin seviyelerinin düşük çıktığı açıklanmıştır. Neticede MSUD hasta bireylere L-karnitin takviyesi verilmesinin gerektiği açıklanmıştır (Kumru ve Hismi, 2019). Erkenden teşhis; pozitif aile hikayesiyle alakalı olup erkenden teşhis konulsa da nörolojik bulgular çoğunlukla engellenememektedir (Herber vd., 2015). Tedavisi için diyetle DZAA'ı sınırlamak en mühim metodlardandır. Dolayısıyla uzman grup tarafınca hazırlanmış ayrıca takibi yapılan tıbbi beslenme tedavisi gerçekleşmektedir. Erkenden teşhisle başlanan diyet tedavilerinde klinik gözlem güzel gitmektedir. Tedavinin gecikmesi durumunda mental retardasyon gelişmektedir. Rahatsızlığın tedavi edilmemesi durumunda ölüm kaçınılmazdır (Özel, 2014).



Şekil 1. MSUD'nin Patofizyolojisi (Maden ve vd., 2021)

2.1. Risk Faktörleri

Kalıtımsal metabolik rahatsızlıkların prenatal teşhisi, bilhassa akraba evliliği fazla bulunan ülkelerde mevcuttur (Chapman, 2014). Ülkemizde nüfus ve sağlık araştırması istatistik verileri göz önüne alındığında; ülkemizde akraba evlilikleri oranının %22- %24 görüldüğü saptanmıştır (Koç ve Eryurt, 2017). Akraba evliliklerinin çokça bulunmasından kaynaklı olarak, kalıtsal metabolizma rahatsızlıklarının Türkiye açısından mühim sağlık problemidir (Tanacan ve vd., 2019). MSUD de otozomal resesif özellikli kalıtımsal bir rahatsızlıktır ayrıca adı geçen rahatsızlıktan etkilenen bir bireyin, kardeşlerinden her birinin etkilenmesi olasılığı %25, etkilenmeme olasılığı %50 ayrıca taşıyıcı olma olasılığı da %25'tir. MSUD' lu aile bireyinde patojenik varyantlar saptanmışsa, risk taşıyan akrabalar açısından taşıyıcı testi ile riski yüksek olan hamilelikler açısından prenatal teşhis uygulanması uygun olur (Strauss vd., 2020).

2.2. Belirti ve Bulgular

MSUD hasta bireyleri tarafınca sunulmuş olan bazı klinik nitelikler içerisinde ketoasidoz, büyüme ile gelişmede gerilik, beslenmenin yeterli olmayışı, apne, ataksi, nöbetler, koma, psikomotorda geciklik, hiperaktivite ile zihinsel gerilik gözlenmektedir (Muelly vd., 2013). MSUD' lu 17 yetişkin (ortalama 27,5 yaş) üstü yapılmış olan çalışmada 12 kişide (%70,6) kliniksel muayenelerinde hareket bozukluğu (esasen titreme, distoni ya da her ikisinin bir kombinasyonu) açıklanmıştır (Carecchio vd., 2011). Ayıryeten çalışmalardan, oksidatif stresin MSUD nöropatolojisinde rol oynayabildiği gözlenmiştir (Mescka vd., 2014). Lösin, izolösin ile valinin normal olmayan birikimi, beslenme sıkıntıları, kusma, uyuşukluk, sinirlilik ile idrarın karakteristik akçağaç şurubu kokusu misali farklı belirtilerle neticelenir. Dallı Zincirli Alfa-Ketoasitler (DZAA'ler) den bilhassa lösin beyin hücrelerine sitotoksiktir ayrıca miyelinli beyaz maddeye etki eden sitotoksik, beyin ödemeine sebep olmaktadır. Yükselmiş plazma izolösin de idrarda akçağaç şurubunun karakteristik kokusuyla alakalıdır. Alfa-ketoizokaproik asit ile öteki BCKA' ler, kas ile beyindeki transaminasyon tepkimelerine müdahale edip toksisite gösterebilmektedir. Yapılmış olan olgu araştırmasında MSUD'lu bebekler 5 günlükken letarji, emme güçlüğü ile idrarlarında yanmış şeker kokusu misali belirtiler saptanmıştır (Kale ve Karaoğlu, 2017). Belirtilerin çıkmaya başlaması, beslenmelerindeki protein ölçüsüne dayalı olarak değişebilmektedir. Belirtilerin başlamasının ardından birkaç gün içerisinde tedavisi yapılan hasta bebeklerin geneli sağ kalırlar ayrıca herhangi bir nörolojik tahribat geliştirmeyebildiği açıklanmıştır (Kathait vd., 2018).

2.3. MSUD'nin Çeşitleri

MSUD klinik semptomlar ile tiamine cevap vermesi açısından 5 çeşide ayrılmaktadır.

2.3.1. Klasik (Neonatal) MSUD

Klasik MSUD, maksimum sıklıkla karşılaşılan ayrıca en şiddetli biçimidir. Bebekler doğdukları zaman genellikle normal olurlar fakat genelde birkaç gün sağlıklı kalmaktadırlar. Doğumun gerçekleşmesinin ardından 12 ile 24 saat içinde dallı zincirli amino asitlerin (DZAA'lar; lösin, izölösin ile valin) ile alloizölösin konsantrasyonları yükselir ayrıca akçaağaç şurubunun kokusu idrarda saptanabilir. 2-3 gün içinde metabolik zehirlenme semptomlarına ilaveten idrarda dallı zincirli alfa-ketoasitler, asetoasetat ile beta-hidroksibutiratın var oluşu eşlik etmektedir. 4-6 gün içinde ensefalopati kötüye gider ve idrarda akçaağaç şurubunun kokusu belirginleşir. 7-10 gün içinde vahim bir şekilde serebral ödem, koma ile merkezi solunum yetmezliğinde çok güçlü zehirlenme meydana gelir (Blackburn vd., 2017). Klasik MSUD' lu hastalar üstünde yapılmış araştırmada duygusal rahatsızlık (depresyon, anksiyete ile panik bozukluğu) ihtimali %83 -%100 arasında tespit edilmiştir (Muelly vd., 2013). Yapılmış olan başka araştırmaya bakıldığında; 1964 ile 2013 seneleri arası tedavi edilmiş yenidoğan MSUD'lu hasta çocuklarda dışsallaştırma ilaveten anksiyete bozukluğu sıklıkla görülmüş olup %56'sında psikolojik ile psikiyatrik bakıma gereksinim duyulduğu görülmüştür (Abi-Wardé vd., 2017).

2.3.2. Aralıklı (İntermittent) MSUD

MSUD' un öteki çeşitleri Klasik MSUD'e nazaran daha hafif olduğu açıklanmıştır. Bahsi geçenlerden birincisi ayrıca Klasik MSUD'dun ardından maksimum yaygın karşılaşılan aralıklı dallı zincirli ketoasidüridir. Bu türden hastalar, enfeksiyon ya da ameliyat misali vakaların mevcudiyeti haricinde herhangi bir sıkıntı yaşamayabilmektedirler. Fakat söz konusu hastalığın bir takım durumlarda ölümcül olabildiği belirtilmiştir (Nyhan WL vd., 2006). Seneler boyunca herhangi bir belirtiye karşılaşmamış hasta bireylerde, hafiften enfeksiyonla birlikte koma, konvülsiyonlar ile ölüm gelişebilmektedir (Goedde HW vd., 1970). Aralıklı MSUD hastalığında sıklıkla karşılaşılan klinik semptomlar içerisinde; normal erkenden büyüme ve gelişmeyle birlikte şiddetli olabilme durumu olan epizodik dekompanasyonlar görülebildiği belirtilmiştir (Blackburn vd., 2017). İntermittent MSUD hastalığında biyokimyasal semptomlar, klasik profile benzemekte olup DZAA'lar normaldir. Normal BCKD aktivitesi de %5 ile %20 arası bir oranında görülür.

2.3.3. Orta Düzeyde (İntermediate) MSUD

3. biçim olan İntermediate MSUD' lu hasta bireyler genelde zekâ geriliğiyle başvurmakta olup ayrıca öteki iki biçime nazaran minimum sıklıkta karşılaşılır. Bahsi geçen çeşitte gözlenen semptom ile belirtiler aralarında; akçaağaç şurubu kulak kirinin kokusu, beslenmenin yetersizliği, büyümenin yetersizliği, gelişimsellikte gecikme durumları, sinirlilik ile rahatsızlık esnasında ensefalopati mevcuttur. İntermediate MSUD durumunda da biyokimyasal testler klasik fenotipe benzer biçimde görülmektedir fakat kantitatif yönden şiddetli durumu minimumdur ayrıca BCKD aktivitesi %3 ile %30 arasındadır (Strauss vd., 2020).

2.3.4. Tiamine Duyarlı MSUD

Tiamine karşı hassas MSUD ya da öteki ismiyle tiamine karşı hassas dallı zincirli oksoasidüri, başta günlük 10 mg gibi düşüklükte tiamine cevap veren nispeten hafiften klinik bulgulara sahip bir hasta bireyde tanımlanmıştır (Scriver CR vd., 1971). Bu çeşit hasta bireylerde tiamin takviyesinin iyileştirdiği gözlenmiştir. Normal BCKD etkinliği %2- %40 'tır ayrıca tiamin tedavisiyle lösin toleransının ayrıca biyokimyasal profilin iyileştirilmesi amaçlanır (Strauss vd., 2020).

2.3.5. E3 noksanlığına dayalı MSUD

Ender rastlanan bir tip olup E3 noksanlığına dayalı meydana gelir. E3 noksanlığına dayalı MSUD rahatsızlığı gözlenen bir vakada birinci haftada beslenmenin zorlukları, kusması, büyümesi ilaveten gelişmede gerilik şikayetleriyle başvuruda bulunmuştur (Nyhan WL vd., 2005).

3. OKSİDATİF STRES

Serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki herhangi bir dengesizlik, proteinlerin, yağların, nükleik asitlerin ilaveten karbonhidratların oksidatif tahribatına sebep olmaktadır. Böylesi bir durum oksidatif stres diye nitelendirilir. Günümüz koşullarında oksidatif stresle alakalı yapılmış ve yapılan araştırmalar, bilim insanlarının çokça ilgisini çeken bir durum olmuştur. Atomik orbital üstünde serbest elektronu olan moleküller diye belirtilen serbest radikaller, oksidatif stresin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Prior ve Cao, 1999: 255; Azab vd., 2017: 235). Vücudu serbest radikallerin tehlikeli tesirlerinden muhafaza eden antioksidanlar, oksidatif stresin meydana gelmesini önlemektedirler (Robinson vd., 1997: 291; Azab vd., 2017: 235). Asgari seviyede meydana gelen oksidatif stres, hücreler tarafınca etkisiz duruma getirilse dahi genellikle antioksidan enzim

sisteminin aktif duruma geçmesine engel olmaya çalışır. Hücre içi savunma sistemi pasifleşmesi durumunda reaktif oksijen molekülleri ile antioksidanlar arasındaki ilişki zarar görür. Bu vaziyet lipid, protein, DNA misali yapıların tahribatıyla neticelenir (Gutteridge, 1994: 133; Berger, 2005: 172; Zádák vd., 2009:13; Wildburger, 2009:189; Yıldız, 2025). Reaktif oksijen türlerine karşı endojen antioksidan savunması, onları güçlendiren ve ROT'u nötralize ederek optimum dengeyi yeniden sağlayan doğal antioksidanlarla güçlendirilir (Al-Mamary vd. 2002: 1041; Azab vd. 2017: 235; Azab ve Albasha 2018:8). Serbest oksijen radikalleri, organizmada enerjetik, reaktif ilaveten metabolik olması suretiyle 3 temel mekanizma ile meydana gelmekte olup metabolik tepkimeler, en mühim serbest oksijen radikalleri kaynağı diye karşımıza çıkıp, meydana gelen serbest oksijen radikalleri yüksek derecede reaktif oldukları için de hücrelerde toksik etkilerin oluşmasına sebep olurlar (Pellegrini vd., 2009). Bütün hücre açısından intrinsik oksidasyon ile antioksidanlar aralarındaki dengenin fizyolojik seviyelerde tutulması organ-dokular yönünden mühimdir (Pellegrini vd., 2009; Cemeli vd., 2009; Hassimotto vd., 2008). Singlet oksijenin eliminasyonunda (süpürülüp temizlenmesinde) β -karoten ile diğer karotenoidler miktarınca A vitamini ile öteki retinoidler etkin olurken, hidrojen peroksit Se ihtiva eden GSH-Px tarafınca, süperoksit anyon radikali de bakır (Cu) ile çinko (Zn) İhtiva eden sitoplazmik enzimler veya mangenez (Mn) ihtiva eden mitokondriyal SOD tarafınca etkin şekilde elimine edildiği belirtilmiştir (Hassimotto vd., 2008). Oksidatif strese dayalı kalınarak lipidler, proteinler, enzimler, karbonhidratlar ile DNA zarar görebilmekte, membranlardaki tahribatın sonucunda DNA zincirlerinde gelişigüzel kırılmalar ilaveten bağlanmalar oluşmakta, enzim ilaveten yapısal proteinlerin zarar görmesi hücrenin ölümüyle sonlanabildiği tarzda bu vakalar kanser, nörodejeneratif, kardiyovasküler rahatsızlıklar, diyabet ve otoimmün bozuklukların gelişmesinde moleküler temeli meydana getirmektedir (Pellegrini vd., 2009; Ratnam vd., 2006; Cemeli vd., 2009). Nörodejeneratif rahatsızlıkların bazılarında mühim oranında kan-beyin bariyerini aşabilirliği olan antioksidanlara gereksinim mevcuttur (Pellegrini vd., 2009; Cemeli vd., 2009; Kusano ve Ferrari, 2008). Serbest oksijen radikalleri eliminasyonunda, endojen olan antioksidan enzimler (GSH-Px, SOD, CAT) ile bir takım vitaminler (vitamin A, C ile E) fonksiyonlu olabildiği tarzda eksojen olan antioksidanlar (likopen, resveretrol) ve antioksidan özellikli ön maddelere (benzoik, gallik, vanillik asit) de ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (Cornelli, 2009; Pellegrini vd., 2009; Kusano ve Ferrari, 2008). Hücre metabolizmasında önemli rollere sahip olan B vitamini, kimyasal yönden farklı bir vitamin sınıfını meydana getirmektedir. Sigara, alkol ile ihtiyarlanmanın zararlı tesirlerine karşın antioksidan misali

vazifeyi üstlenmiş tiamin (vit B1) B sınıfı vitamini iken, ona benzer vitaminler tarzda antioksidanlar aralarında gruplandırılmamakta, fakat bunların rollerine besinsel etkenler diye vurgulanır. Bu anlamda, folik asit (vit B9), kobalamin (vit B12) ile çinko (Zn) hücrelerde DNA'nın tamirinde ayrıca metabolizmasında önemli olan başka besin öğeleridir. Folik asit, bilhassa pürin ile primidin nükleotidlerinden timidinin sentezinde rol oynadığı şekilde, serbest oksijen radikalleri ya da genotoksik bileşiklerin DNA'ya erişmesinin önlenmesi ayrıca DNA'nın stabilitesinin sağlanması için de önemlidir (Cemeli vd., 2009; Davidson ve Decker, 2009; Moller ve Loft, 2006). Kanser başlangıç zamanlarında; radyasyon, tetraklorodibenzodiyoksin (TCDD), benzen türevleri, poliaromatik hidrokarbonlar (PAH) ile aroklor misali bir takım kimyasallar ile antioksidanın yeterli tüketilmemesi önemlidir. Yeterli seviyede ve devamlı bitkisel antioksidan (karotenoid, vitamin C, folik asit, retinol) tüketimi oksidatif stresin DNA tahribatını önlerken, gelişim göstermiş tahribatlı hücrelerin büyümelerini, tümöral yapı kazanmalarını ilaveten metastazını da önlemektedirler (Kapoor vd., 2009; Davidson ve Decker, 2009). Amerika Birleşik Devletleri Milli Kanser Araştırmaları Enstitüsü, kimyasal engellemeyi; “İlaç, vitamin ya da öteki ajanları kullanıp kanser gelişiminin tehlikesini geciktirebilmek, önlemek veya yok etmek” şeklinde tanımlı yapmıştır. Bu ön kimyasal önleyiciler aralarında karotenoidler, indoller ayrıca sebze ile meyvelerle alınmış antioksidanlar en önde gelir (Davidson ve Decker, 2009;). Bilhassa kanser tedavilerinde uygulanan ilaçlardan beklenen en mühim öteki fayda da hasarsız doku ile hücrelerin muhafaza edilmesidir üstelik bu etkiyi azami düzeyde en iyi sağlama imkanı olan ajanların başında ise meyve antioksidanları gelir. Doğal antioksidanların mühim kaynağı olan bitkiler, 8000 gibi çeşitli yapıdaki bitki fenolikleri literatürlerde anılmaktadır (Davidson ve Decker, 2009). Havanın kirliliği, sigara, kötü beslenme alışkanlıkları (alkol, yetersiz ayrıca kaliteli olmayan beslenme) ile stres eksojen ayrıca endojen şeklinde serbest oksijen radikalleri meydana gelişini yükseltmektedir. Organizmanın antioksidan kapasitesinin yeterli olmaması halinde, metabolik tepkimeler hücreler açısından zararlı olmakta ayrıca engellenemeyen bu zararlı tepkimeler sonucunda deride akne ile kırışıklık, prematüre yaşlanma, koroner damar rahatsızlıkları, diyabet, alzheimer, parkinson ayrıca farklı kanser çeşitlerinin meydana gelmesine zemin hazırladığı belirtilmiştir (Cornelli,2009; Kapoor vd., 2009; Davidson ve Decker, 2009;). Yeni araştırmalar, oksidatif stresle atriyal fibrilasyonun ayrıca yangısal vakaların endotel disfonksiyonla alakalı olduğu, miyofibriller proteinlerin oksidatif modifikasyonu teşvik ettiği, miyofibrillerdeki C vitamini seviyesindeki azalışın protein nitrasyonunda (NO meydana gelmesi ilaveten biyoyararlanımı) yükselişte ayrıca hücrelere Ca^{+} yüklenmesinde

mühim uyarlayıcı mekanizma misali rol üstlendiğini, miyofibrillerdeki oksidatif tahribatın hidroksil radikalleri ilaveten peroksinitrit ile miyofibriler kreatin kinaz aktivitesinin uyarılması ile alakalı olduğunu açıklamaktadırlar (Tousoulis vd., 2009).

4. SONUÇ

Sonuç olarak, oksidatif stresin akçağaç şurubu idrar hastalığı üzerinde etkilerinin bulunduğu mevcut literatürlerde gözlenmektedir. Dolayısıyla bu hastalık için özellikle antioksidan enzimlerin düzeylerinin çok dikkat edilmesi ve azami düzeyde takip edilmesi gerekmektedir.

Kaynakça

- Abi-Wardé, M. T., Roda, C., Arnoux, J. B., Servais, A., Habarou, F., Brassier, A., Pontoizeau, C., Barbier, V., Bayart, M., Leboeuf, V., Chadeaux-Vekemans, B., Dubois, S., Assoun, M., Belloche, C., Alili, J. M., Husson, M. C., Lesage, F., Dupic, L., Theuil, B., Ottolenghi, C., ... de Lonlay, P. (2017). Long-term metabolic follow-up and clinical outcome of 35 patients with maple syrup urine disease. *Journal of inherited metabolic disease*, 40(6), 783–792. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0083-x>
- Al-Mamary, M., Al-Meer, A., Al-Habori, M. (2002). “Antioxidant activities and total phenolics of different types of honey”. *Nutrition research*, 22(9), 1041-1047.
- Azab, A.E., Albasha, M.O., Elsayed, A. (2017). “Prevention of nephropathy by some natural sources of antioxidants”. *Yangtze Medicine*, 1 (4), 235-266.
- Azab, A.E., Albasha, M.O. (2018). “Hepatoprotective effect of some medicinal plants and herbs against hepatic disorders induced by hepatotoxic agents”. *Journal of Applied Biology and Biotechnology*, 2(1), 8-23.
- Berger, M.M. (2005). “Can oxidative damage be treated nutritionally?”. *Clinical Nutrition*, 24 (2), 172-183.
- Blackburn, PR., Gass, JM., Vairo, FP., Farnham, KM., Atwal, HK., Macklin, S., Klee, EW., Atwal, PS. (2017). Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *The application of clinical genetics* 10:57-66. doi: 10.2147/TACG.S125962.
- Burrage, LC., Nagamani, SCS., Campeau, PM., Lee, BH. (2014) Branched-chain amino acid metabolism: from rare Mendelian diseases to more common disorders. *Hum Mol Genet*, 23(R1):R1-R8. doi: 10.1093/hmg/ddu123.
- Carecchio, M., Schneider, SA., Chan, H., Lachmann, R., Lee, PJ., Murphy, E., Bhatia, KP. (2011). Movement disorders in adult surviving patients with maple syrup urine disease. *Movement disorders*, 26(7):1324-1328. doi: 10.1002/mds.23629.
- Cemeli, E., Baumgartner, A., Anderson, D. (2009). Antioxidants and the Comet assay. *Mutat Res* ; 681: 51–67.
- Chapman, KA. (2014) Systemic organic acidemias: Identification, diagnosis, management and long term complications. *J Pediatr Biochem*.4(4):193–200.
- Cornelli, U. (2009). Antioxidant use in nutraceuticals. *Clin Dermatol*. 27: 175–94.
- Davidson, GP., Decker, TR. (2009). Chemopreventive Role of Fruits and Vegetables in Oropharyngeal Cancer. *Nutr Clin Pract*; 24: 250–60.

- Gutteridge, JMC. (1994). "Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection". *Chemico-Biological Interactions*, 91(2-3), 133-140.
- Goedde, HW., Langenbeck, U., Brackertz, D., Keller, W., Rokkones, T., Halvorsen, S., Kiil, R., Merton, B. (1970). Clinical and biochemical-genetic aspects of intermittent branched-chain ketoaciduria. Report of two Scandinavian families. *Acta paediatrica Scandinavica*, 59(1), 83-87. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1970.tb15519.x>
- Hassimotto, NMA., Pinto, MDS., Lajolo, FM. (2008). Antioxidant status in humans after consumption of blackberry (*Rubus fruticosus* L.) juices with and without defatted milk. *J Agric Food Chem*; 56:11727-33.
- Herber, S., Schwartz, IVD., Nalin, T., Netto, CBO., Junior, JSC., Santos, ML., Ribeiro, EM., Schüler-Faccini, L., Souza, CFM. (2015). Maple syrup urine disease in Brazil: a panorama of the last two decades. *Jornal de pediatria*, 91(3):292-298. doi: 10.1016/j.jpmed.2014.08.010.
- Kale, Y., Karaoğlu, E. (2017). Kraniyal görüntüleme bulguları ile akçaagaç şurubu idrar hastalığı. *Ege Tıp Dergisi*, 56 (2), 99-101. DOI: 10.19161/etd.344253
- Karahan, MA., Sert, H., Havlioğlu, İ.,Yüce, HH. (2014). The Anaesthetic Management of a Patient with Maple Syrup Urine Disease. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*, 42(6), 355-357. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2014.07830>
- Kathait, AS., Puac, P.,Castillo, M. (2018). Imaging Findings in Maple Syrup Urine Disease: A Case Report. *Journal of pediatric neurosciences*, 13(1), 103-105. https://doi.org/10.4103/JPN.JPN_38_17
- Kapoor,VK., Dureja-Chadha., R. (2009). Herbs in the control of ageing. *Drug Discov Today* 2009; 14(19-20): 992-8.
- Khanna, A., Hart, M., Nyhan, W L., Hassanein, T., Panyard-Davis, J., Barshop, BA. (2006). Domino liver transplantation in maple syrup urine disease. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 12(5), 876-882. <https://doi.org/10.1002/lt.20744>
- Klee, D., Thimm, E., Wittsack, HJ., Schubert, D., Primke, R., Pentang, G., Schaper, J., Mödder, U., Antoch, A., Wende, IU., Cohnen, U. (2013). Structural white matter changes in adolescents and young adults with maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis*, 36(6):945-953. doi: 10.1007/s10545-012-9582-y.
- Koç, İ., Eryurt, M A. (2017). The Causal Relationship Between Consanguineous Marriages And Infant Mortality In Turkey. *Journal Of Biosocial Science*, 49(4), 536-555. <https://doi.org/10.1017/S002193201600033X>

- Köksal, G., Gökmen, H. (2019) Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. Hapitoğlu Yayınları:124. Sertifika No:13777. Sayfa numarası: 446-450.
- Kumru, B., Hismi, BO. (2019). Investigation of L-carnitine concentrations in treated patients with maple syrup urine disease. *J Pediatr Genet*, 8(03):133-136. doi: 10.1055/s-0039-1691789.
- Kusano, C., Ferrari, B. (2008). Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *Haliç University J Cell Mol Biol*; 7: (1) 1-15.
- Lynch, CJ., Adams, SH. (2014) Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*, 10(12):723. doi: 10.1038/nrendo.2014.171.
- Maden, E., Uçak, S., Yılmaz, Y. (2021). Akçağaç Şurubu Hastalığının Beslenme Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *European Journal of Science and Technology No. 25, pp. 145-151*,
- Mescka, CP., Wayhs, C.A., Guerreiro, G., Manfredini, V., Dutra-Filho, C.S., Vargas, CR. (2014). Prevention of DNA damage by L-carnitine induced by metabolites accumulated in maple syrup urine disease in human peripheral leukocytes in vitro. *Gene*, 548(2), 294–298. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.07.051>
- Moller, P., Loft, S. (2006). Dietary antioxidants and beneficial effect on oxidatively damaged DNA. *Free Radic Biol Med*; 41: 388–415.
- Muelly, ER., Moore, GJ., Bunce, SC., Mack, J., Bigler, D.C., Morton, DH., Strauss, K A. (2013). Biochemical correlates of neuropsychiatric illness in maple syrup urine disease. *The Journal of clinical investigation*, 123(4), 1809–1820. <https://doi.org/10.1172/JCI67217>
- Özel, HG. (2014). Diyet tedavisi. In: Coşkun, T., Yurdakök, M. (ed). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 348-350.
- Pellegrini, N., Miglio, C., Del Rio, D., et al.(2009). Effect of domestic cooking methods on the total antioxidant capacity of vegetables.*Int J Food Sci Nutr*; 60 (Suppl 2): 12–22.
- Plöckinger, U. (2017). Adolescence, Emerging Adulthood, And Problems Of Transition. In: Hoffmann, GE, Nyhan, WL., Zschocke, J. (ed). *Inherited Metabolic Diseases*: Springer, pp 49-60.
- Prior, RL., Cao, G. (1999). “Antioxidant Capacity And Polyphenols Components Of Teas: Implications For Altering In Vivo Antioxidant Status”. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 220 (4), 255-261.
- Ratnam, DV., Ankola, DD., Bhardwaj, V., et al.(2006). Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *J Control Release*;113: 189–207

- Robinson, EE., Maxwell, SR., Thorpe, GH. (1997). "Investigation Of The Antioxidant Activity Of Black Tea Using Enhanced Chemiluminescence". *Free Radical Research*, 26(3), 291-302.
- Scriver, CR., Mackenzie, S., Clow, CL., Delvin, E. (1971). Thiamine-Responsive Maple-Syrup-Urine Disease. *Lancet (London, England)*, 1(7694), 310-312. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)91041-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)91041-5)
- Strauss, K.A., Carson, V J., Soltys, K., Young, M.E., Bowser, LE., Puffenberger, EG., Brigatti, KW., Williams, KB., Robinson, DL., Hendrickson, C., Beiler, K., Taylor, CM., Haas-Givler, B., Chopko, S., Hailey, J., Muelly, ER., Shellmer, DA., Radcliff, Z., Rodrigues, A., Loeven, K., Morton, DH. (2020). Branched-Chain α -Ketoacid Dehydrogenase Deficiency (Maple Syrup Urine Disease): Treatment, Biomarkers, And Outcomes. *Molecular Genetics And Metabolism*, 129(3), 193-206. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.01.006>
- Tanacan, A., Gurbuz, BB., Aydin, E., Erden, M., Coskun, T., Beksac, MS. (2019). Prenatal Diagnosis of Organic Acidemias at a Tertiary Center. *Balkan Journal Of Medical Genetics: BJMG*, 22(1), 29-34. <https://doi.org/10.2478/bjmg-2019-0003>
- Tousoulis, D., Zisimos, K., Antoniadis, C. et al. (2009). Oxidative Stress and Inflammatory Process In Patients With Atrial Fibrillation: The Role Of Left Atrium Distension. *Int J Cardiol*; 136: 258-62.
- Uaariyapanichkul, J., Saengpanit, P., Damrongphol, P., Suphapeetiporn, K., Chomtho, S. (2017). Skin Lesions Associated With Nutritional Management Of Maple Syrup Urine Disease. *Case Reports in Dermatological Medicine*, 1-4. doi: 10.1155/2017/3905658.
- Wildburger, R., Mrakovcic, L., Stroser, M., Andrisic, L., Borovic Sunjic, S., Zarkovic, K., Zarkovic, N. (2009). "Lipid Peroxidation and Age-Associated Diseases-Cause Or Consequence?". Review Citation. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 29 (1), 189-193.
- Yıldız, H. E. (2025). Investigation of photon interaction parameters of some premedication drugs. *Journal of Scientific Reports-A*, (061), 88-99.
- Zadák, Z., Hyspler, R., Tichá, A., Hronek, M., Fikrová, P., Rathouská, J., Hrnčiariková, D., Stetina, R. (2009). "Antioxidants and Vitamins In Clinical Conditions". *Physiological Research*, 58 (Suppl 1), 13-17.

Beslenme Biyokimyası: Fonksiyonel Gıdalar ve Biyolojik Etkinlikleri

Sema Kaptanoğlu¹

Fatma Calayır²

Ali Rıza Kul³

Özet

Bu bölümde, fonksiyonel gıdaların biyokimyasal temelleri, sağlık üzerindeki etkileri ve geliştirilmesine yönelik yenilikçi yaklaşımlar disiplinler arası bir bakış açısıyla ele alınmıştır. Fonksiyonel gıdalar; sadece temel beslenmeyi sağlamakla kalmayıp, içerdiği biyoaktif bileşenler aracılığıyla fizyolojik işlevleri destekleyen ve kronik hastalıkların önlenmesine katkı sağlayan ürünler olarak öne çıkmaktadır. Probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler, diyet lifleri, antioksidanlar, esansiyel yağ asitleri, fitokimyasallar ve fenolik bileşikler gibi çok sayıda bileşenin sağlık üzerindeki biyolojik etkinlikleri açıklanmıştır. Ayrıca 3B yazıcı teknolojisi, vakumlu emdirme, gıda atıklarının değerlendirilmesi, nutrigenomik ve tersine mühendislik gibi çağdaş üretim yöntemlerinin fonksiyonel gıdaların geliştirilmesinde sunduğu olanaklara değinilmiştir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmaların ışığında, fonksiyonel gıdaların bağışıklık, kardiyovasküler sağlık, sindirim sistemi ve obezite gibi alanlarda koruyucu etkileri vurgulanmış; bu alandaki yasal düzenlemeler ve tüketici davranışları da değerlendirilmiştir. Fonksiyonel gıdaların beslenme stratejilerindeki rolü giderek önem kazanmakta olup, sağlık politikalarının ayrılmaz bir parçası haline gelmektedir.

- 1 Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, semakaptanoglu@yyu.edu.tr, 0000-0002-5614-7496
- 2 Afyonkarahisar Gazi Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi, fatma.calayir27@gmail.com, 0000-0001-7995-6045
- 3 Dr. Öğretim Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, alirizakul@yyu.edu.tr, 0000-0001-9331-775X

1. Giriş

Bireyin yaşamını sürdürebilmesi için beslenme temel bir gereksinimdir. Beslenme sadece karın doyurma eylemi değildir; yaşamın devamı, büyüme ve gelişme, fiziksel aktivitelerin gerçekleştirilmesi, üreme fonksiyonlarının sürdürülmesi ve sağlığın korunması için dışarıdan uygun besinlerin alınmasıdır (Ersoy, 2011).

Vücudun sağlıklı işleyişi, yenilenmesi ve büyümesi için gereken besin öğelerinin yeterli miktarda alınması ve doğru şekilde değerlendirilmesine “yeterli ve dengeli beslenme” denir. Bu öğeler ihtiyaç duyulan seviyede alınmadığında, enerji eksikliği ve dokuların yenilenememesi nedeniyle “yetersiz beslenme” ortaya çıkar. Öte yandan, gereğinden fazla besin alımı, fazla besin öğelerinin vücutta yağ olarak depolanmasına yol açarak sağlık sorunlarına neden olur; bu durum ise “dengesiz beslenme” olarak tanımlanır. Ayrıca, yeterince beslenilse bile yanlış besin seçimi veya uygunsuz pişirme yöntemleri nedeniyle bazı besin öğelerinin alınamaması da benzer şekilde sağlık problemlerine sebep olur. Bu durum da yine dengesiz beslenmeye işaret eder (Çakırcalı, 1998; Baysal, 2010). Günümüzde artan paketli ve hazır gıda tüketimi, fiziksel aktivitenin azalması ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları, sindirim sistemi hastalıkları, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve bağırsak rahatsızlıkları gibi sağlık sorunlarının artmasına neden olmaktadır. Bu hastalıkların çoğunun temelinde yetersiz veya dengesiz beslenme yatmaktadır (Burdurlu ve Karadeniz, 2003).

Yaşam standartlarının artmasıyla beraber, tüketiciler gıdaların kalitesi ve sağlık üzerindeki etkileri konusunda daha bilinçli hale gelmiştir. Özellikle kalp hastalıkları ve kanser gibi kronik hastalıklardan dolayı artan ölüm oranları, araştırmacıların sigara, alkol ve stres gibi bilinen risk faktörlerinin yanı sıra beslenme alışkanlıklarını da incelemesine neden olmuştur. Sağlığı koruma ve hastalıkları önleme stratejileri, tıp alanında önemli çalışma konuları arasında yer almaktadır. Bu süreçte, doğal olarak yetişen sebze, meyve ve bitkilerin insan vücuduna faydaları giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Bitkisel antioksidan bileşenlerin, hücrelerde hasara yol açan oksijen türevleri ve zararlı maddelerin etkisini azaltarak koruyucu bir rol üstlenmesi, bu tür doğal kaynaklara olan ilgiyi artırmaktadır (Kris-Etherton ve ark., 2002).

Fonksiyonel gıdalar, yalnızca temel besin öğelerinin sağlanmasının ötesinde, insan fizyolojisi ve metabolizması üzerinde ek yararlar sunan; böylece hastalıklardan korunmayı destekleyen ve sağlıklı yaşamı teşvik eden gıda veya gıda bileşenleridir (Messina ve ark., 2008; Hacıoğlu ve Kurt, 2012; Bigliardi ve Galati, 2013; Dayısoylu ve ark., 2014). Bu tür gıdalar, tamamen doğal hallerinde bulunabileceği gibi, fonksiyonel özellikleri

artırmak amacıyla belirli besin öğeleri ile zenginleştirilmiş ya da genetik mühendisliği uygulanmamış şekilde değiştirilmiş ürünler olarak da günlük beslenmede yer alabilir (Krystallis ve ark., 2008).

Uluslararası Gıda Enformasyon Konseyi (IFIC), fonksiyonel gıdaları, temel beslenmenin ötesinde sağlık yararları sağlayabilen ürünler olarak tanımlamaktadır (Ayoob ve ark., 2002). Benzer şekilde, Uluslararası Yaşam Bilimleri Enstitüsü (ILSI) fonksiyonel gıdaları, biyolojik olarak aktif bileşenler içeren ve sağlığı olumlu etkileyen gıdalar olarak ifade etmektedir (Farr, 1997). Başka bir ifadeyle, günlük beslenme kapsamında tüketilen, sentetik bileşen içermeyen ve besleyici özelliklerinin yanı sıra hastalık riskini azaltan ve genel sağlık durumunu iyileştiren ürünler fonksiyonel gıda olarak kabul edilmektedir. Bir gıdanın fonksiyonel sayılabilmesi için, biyoaktif bileşikler, probiyotik mikroorganizmalar veya prebiyotik maddeler gibi aktif unsurlara sahip olması ve bu unsurların vücutta hedef bölgeye etkin şekilde ulaşması gerekmektedir. Ayrıca, biyoaktif bileşenlerin etkisi, temel besin eksikliğinden kaynaklanan hastalıkların giderilmesiyle karıştırılmamalı; bu bileşenlerin sağladığı yararlar, besinin temel fonksiyonlarının ötesinde olmalıdır (Erbaş, 2006). Fonksiyonel gıdalar alanındaki ilk çalışmalar, 1984 yılında Japon hükümeti tarafından başlatılmıştır. 1991 yılında kabul edilen Sağlıklı Gıda Tüzüğü (Foods for Specified Health Use - FOSHU) kapsamında, Japonya’da günümüzde 300’den fazla fonksiyonel gıda lisansı alan ürün bulunmaktadır (Ayoob ve ark., 2002).

Son yıllarda, günlük beslenme alışkanlıklarında önemli bir yer edinmeye başlayan fonksiyonel gıdaların yaygınlaşmasında bir dizi toplumsal, ekonomik ve teknolojik faktör etkili olmuştur. Bu faktörler arasında bilimsel ve teknolojik alanlardaki hızlı ilerlemeler, sağlık hizmetlerinin maliyetindeki artış, genç nüfus oranının giderek azalması, bireylerin beslenme ile sağlık arasındaki ilişkiye yönelik farkındalığının artması ve gıda pazarlama stratejilerinde yaşanan dönüşümler öne çıkmaktadır (Farr, 1997; Korhonen, 2002; Roberfroid, 2002; Bayram ve ark., 2013).

Bu bölümün amacı, beslenme biyokimyası alanında fonksiyonel gıdaların tanımı, bileşenleri ve insan sağlığı üzerindeki biyolojik etkilerini kapsamlı bir şekilde ele almaktır. Fonksiyonel gıdaların metabolik süreçler üzerindeki rolü ve bu gıdaların hastalıkların önlenmesi ve yönetimindeki potansiyel katkıları bilimsel temeller ışığında incelenmektedir. Bölüm, fonksiyonel gıdaların içerdiği biyoaktif maddelerin moleküler mekanizmalarını açıklayarak, bu gıdaların fizyolojik işlevlere nasıl olumlu etkiler sağladığını ortaya koymayı hedeflemektedir. Ayrıca, fonksiyonel gıdaların güncel araştırmalar ışığında biyolojik etkinliklerinin değerlendirilmesi ve sağlık üzerindeki faydalarının

anlaşılması için disiplinler arası bir perspektif sunmaktadır. Bu kapsamda, fonksiyonel gıdaların geliştirilmesi, kullanımı ve beslenme bilimi içerisindeki yeri detaylandırılarak, sağlık açısından sürdürülebilir beslenme stratejilerine katkıları vurgulanmaktadır.

2. Fonksiyonel Gıdaların Biyokimyasal Temelleri

Gıdaların terapötik etkileri, tarih boyunca bilinen ve kabul gören bir olgudur. Bu anlayış, yaklaşık 2500 yıl önce yaşamış olan ve modern tıbbın kurucusu olarak kabul edilen Hipokrat'ın "Besinler ilacınız, ilacınız besininiz olsun" sözüyle ifadesini bulmuştur. 19. yüzyılda modern farmasötik tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, gıdaların tedavi edici amaçlarla kullanımı bir süre arka planda kalmış; ancak 20. yüzyılın başlarından itibaren, özellikle hastalıkların önlenmesi ve sağlığın korunmasında diyetin önemi yeniden gündeme gelmiştir (Hasler, 2002).

Fonksiyonel gıda kavramı ilk kez 1980'li yılların başında Japonya'da ortaya atılmıştır. Bu kavram, 1991 yılında "Belirli Sağlık Kullanımları İçin Gıdalar" anlamına gelen FOSHU (Foods for Specific Health Use) sistemiyle mevzuata dâhil edilmiştir (Castillo ve ark., 2018). FOSHU, sağlığa katkı sağladığı ve fizyolojik etkileri bilimsel olarak kanıtlandığı belirli bileşenleri içeren gıdaları ifade eder. Japonya Sağlık, Çalışma ve Refah Bakanlığı'na göre bu tür ürünler, sağlığın korunması ve geliştirilmesi ile kan basıncı ve kolesterol gibi belirli sağlık parametrelerinin kontrolü amacıyla tüketilmelidir (Ministry of Health, Labour and Welfare, t.y.). Japonya'daki bu gelişmeler, zamanla Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da da fonksiyonel gıdalara yönelik farkındalığın artmasına ve çeşitli bilimsel çalışmaların yapılmasına zemin hazırlamıştır (Hasler, 1996; Farr, 1997; Ovesen, 1997; Bellisle ve ark., 1998; Saris ve ark., 1998). Fonksiyonel gıdaların küresel pazarda giderek daha fazla yer edinmesiyle birlikte kavramsal çerçevesine yönelik tanımlama çalışmaları hız kazanmış; ancak yaklaşık otuz yıl geçmesine rağmen bu ürünlerin literatürde genel kabul görmüş net bir tanımı hâlâ bulunmamaktadır (Özdemir ve ark., 2009; Crowe ve Francis, 2013).

Küresel ölçekte yapılan çalışmalar, yaşam tarzında özellikle beslenme alışkanlıklarında yapılacak değişikliklerin koroner kalp hastalıklarının yaklaşık %80'inin, tip 2 diyabet vakalarının %90'ının ve kanser vakalarının üçte birinin önlenebileceğini ortaya koymaktadır. Yetersiz meyve ve sebze tüketimi, diyetle bağlı yüksek kolesterol, hipertansiyon ve obezite gibi faktörler, bu hastalık yükünün önemli bir bölümünden sorumlu olan başlıca risk etmenleri arasında yer almaktadır (Kotilainen ve ark., 2006). Diyetle ilgili yapılan müdahaleler sayesinde kronik hastalıkların görülme

sıklığı azaltılabilmektedir. Öte yandan, ülkeler arasındaki sosyoekonomik eşitsizlikler nedeniyle obezite ve diğer kronik hastalıklar, düşük gelirli topluluklarda daha yaygın olarak görülmektedir. Aşırı doymuş yağ tüketimi ile meyve ve sebze alımının yetersiz olması, bu hastalıkların temel beslenme kaynaklı belirleyicilerindendir. Özellikle çocuklarda obezite ve buna bağlı olarak tip 2 diyabetin artış göstermesinde; yoksulluk, yetersiz beslenme, fiziksel aktivite eksikliği ve psikolojik sorunlar gibi etmenlerin oluşturduğu döngünün kırılması gereklidir (Binns ve Howlett, 2009).

Fonksiyonel gıdalar, yalnızca temel besin öğelerinin karşılanmasıyla sınırlı kalmayıp, insan fizyolojisi ve metabolik işlevler üzerinde ek yararlar sağlayarak hastalıklardan korunmaya ve sağlıklı bir yaşamın desteklenmesine katkıda bulunan gıda ürünleri ve bileşenleri olarak tanımlanmaktadır (Erbaş, 2006; Laudadio ve ark., 2015). Bu gıdalar, genellikle günlük diyet kapsamında, sentetik bileşik içermeyen ve sağlık üzerinde olumlu etkileri bilimsel olarak gösterilmiş ürünler şeklinde tüketilmektedir. Fonksiyonel gıdalar; doğal formunda hiçbir işleme tabi tutulmamış olabileceği gibi, belirli fonksiyonel bileşenlerle zenginleştirilmiş ya da genetik olarak modifiye edilmiş ürünler de olabilir. Bu ürünlerin etkili olabilmesi için biyoaktif bileşikler, probiyotik mikroorganizmalar ve prebiyotik maddeler gibi işlevsel unsurlar içermesi ve bu bileşenlerin organizmanın ilgili bölgelerine etkin şekilde taşınması gereklidir. Fonksiyonel gıdaların; kalp-damar hastalıkları, kanser, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, ülser ve ishal gibi çeşitli rahatsızlıkların görülme riskini azalttığı bilinmektedir (Ziemer ve Gibson 1998; Erbaş, 2006; Dayısoylu ve ark., 2014). Bu kavram ilk kez, kalsiyum ve bazı vitamin benzeri bileşenlerin sağlık üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle gıdalara eklenmesiyle gündeme gelmiş; daha sonraki yıllarda ise bağırsak mikrobiyotası üzerindeki olumlu etkileriyle bilinen ve genellikle probiyotik içeren katkıların kullanımıyla daha da gelişmiştir (Gürsoy ve Kınık, 2004).

ADA, fonksiyonel gıdaları üç ana grupta sınıflandırmaktadır (Crowe ve Francis, 2013):

1. **Doğal biyoaktif bileşikler içeren geleneksel gıdalar:** Sebze, meyve, tahıl, süt ve et gibi temel besinler, vücuda ek faydalar sağlayan biyoaktif bileşikler içerir. Örneğin, portakal suyu antioksidan vitaminler, soya bazı gıdalar izoflavonlar ve yoğurt ise prebiyotik ve probiyotikler barındırır.
2. **Biyoaktif bileşiklerle zenginleştirilmiş modifiye gıdalar:** Omega-3 ile güçlendirilmiş yumurta ve margarinler ile kalsiyum ve D vitamini eklenmiş süt ürünleri bu gruba örnektir.

3. **Sentezlenmiş gıda bileşenleri:** Prebiyotik özellik taşıyan oligosakkaritler ve dirençli nişasta gibi sindirilemeyen karbonhidratlar bu kategoriye girer.

Diaz ve arkadaşları ise fonksiyonel gıdaları uygulanan işlemlere göre dört gruba ayırmıştır (Domínguez Díaz ve ark., 2020):

1. **Fortifiye ürünler:** Mevcut besin öğelerinin miktarının artırıldığı gıdalar (örneğin, C vitamini artırılmış portakal suyu).
2. **Zenginleştirilmiş ürünler:** Daha önce bulunmayan besin öğelerinin eklendiği gıdalar (örneğin, kalsiyum eklenmiş meyve suları).
3. **İçeriği değiştirilmiş ürünler:** Zararlı bileşenlerin azaltıldığı veya sağlığa faydalı bileşenlerle değiştirildiği gıdalar (örneğin, sodyumu azaltılmış tuz, yağ oranı düşürülmüş süt ürünleri).
4. **Geliştirilmiş ürünler:** Hammaddede yapılan değişikliklerle besin değerleri artırılmış gıdalar (örneğin, vitamin içeriği yükseltilmiş meyveler).

2.1. Fonksiyonel Gıda Bileşenleri ve Sağlık Üzerine Etkileri

2.1.1. Probiyotikler

Probiyotik terimi, Latince kökenli “pro” (için) ve “bios” (yaşam) kelimelerinden türetilmiş olup “yaşam için” anlamını taşımaktadır. Bu kavram ilk olarak 1950’li yıllarda W. Kollath tarafından ortaya atılmıştır. 1965 yılında Lilly ve Stillwell, probiyotikleri, hayvancılıkta antibiyotik kullanımını azaltmak amacıyla hayvan yemlerine eklenen takviye edici mikroorganizmalar olarak tanımlamıştır (Lilly ve Stillwell, 1965). Daha sonra 1989 yılında Fuller, probiyotikleri “bağırsak mikrobiyotasındaki dengeyi koruyarak konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar” şeklinde tanımlamıştır (Fuller, 1989). Günümüzde ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), probiyotikleri yeterli miktarda alındığında sağlığa fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlamaktadır (Biçer ve Eminoğlu, 2022).

Probiyotik mikroorganizmaların büyük bir kısmı, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından “genel olarak güvenli kabul edilen” (GRAS: *Generally Recognized As Safe*) sınıfında değerlendirilen *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerine aittir (Çakır ve Çakmakçı, 2004). Bu mikroorganizmalar, bağırsak mikrobiyotasının pH seviyesini düşürerek zararlı patojenlerin çoğalmasını engeller ve bağırsak sağlığının korunmasına katkı sağlar. Ayrıca probiyotiklerin; alerjik reaksiyonların önlenmesi, laktoz

intoleransına bağlı semptomların hafifletilmesi, rota virüs kaynaklı ve antibiyotik kullanımına bağlı ishallerin önlenmesi, karsinojenik ve mutajenik etkilere karşı koruma sağlanması ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının riskinin azaltılması gibi pek çok olumlu etkisi bulunmaktadır (Demirbağ ve ark., 2023). Günlük beslenmede en yaygın probiyotik kaynakları ise başta kefir olmak üzere fermente süt ürünleridir (Biçer ve Eminoglu, 2022).

2.1.2. Prebiyotikler

Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Bilimsel Birliği (ISAPP), prebiyotikleri, konakçının bağırsak mikrobiyotası tarafından seçici olarak kullanılan ve sağlık üzerinde olumlu etkiler sağlayan substratlar olarak tanımlamaktadır. Prebiyotikler, sindirim sistemindeki probiyotik mikroorganizmaların yaşamını sürdürmesi, çoğalması ve metabolik aktivitelerinin desteklenmesi açısından önemli bileşenlerdir. Laktuloz, galaktooligosakkaritler, fruktooligosakkaritler, ksilooligosakkaritler, inülin ve bu bileşiklerin hidrolizatları gibi bazı sindirilemeyen gıda bileşenleri kolona ulaşarak burada fermente edilir. Bu süreç sonucunda prebiyotikler; kolesterol düzeylerinin düşürülmesi, kardiyovasküler hastalıkların riskinin azaltılması, obezite ve kabızlık gibi sağlık sorunlarının önlenmesine katkı sağlar. Prebiyotik açısından zengin doğal kaynaklar arasında baklagiller, meyveler ve sebzeler yer almaktadır (Mohanty vd., 2018).

2.1.3 Sinbiyotikler

Probiyotik ve prebiyotiklerin birlikte kullanılmasıyla oluşturulan sinbiyotikler, her iki bileşeni bir arada içeren gıda veya katkı maddeleri olarak tanımlanmaktadır. Sinbiyotiklerin temel amacı, gastrointestinal sistemde probiyotik mikroorganizmalar için uygun besin ve üreme ortamı sağlayarak bu mikroorganizmaların yaşam süresini ve etkinliğini artırmaktır. Bu sayede bağırsaktaki yararlı bakterilerin çoğalması desteklenerek mikrobiyota dengesi korunur. En yaygın kullanılan sinbiyotik kombinasyonları arasında *Lactobacillus* türleri ile inülin; *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Enterococcus* türleri ile fruktooligosakkaritler; ayrıca *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri ile oligofruktoz bulunmaktadır (Nabizade, 2018).

2.1.4. Diyet Lifleri

Diyet lifleri, suda çözünen ve suda çözünmeyen olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Selüloz ve lignin, suda çözünmeyen lifler arasında yer alırken, pektin suda çözünen lifler grubuna dâhildir. Bazı diyet lifleri, sindirilmeden büyük oranda kalın bağırsağa (kolon) ulaşır ve burada bulunan çeşitli

mikroorganizmalar tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır (Dülger ve Gahan, 2011).

2.1.5. Esansiyel Yağ Asitleri

Vücudun sağlıklı metabolik işleyişi için bazı temel bileşenlere ihtiyaç vardır. Bunlardan biri, vücutta üretilmeyen ve mutlaka dışarıdan alınması gereken esansiyel yağ asitleridir. Diyet yoluyla alınan bu yağ asitleri, ince bağırsakta emildikten sonra kan dolaşımına katılarak hedef dokulara taşınır (Turan ve ark., 2013). Linoleik asit (omega-6) ve linolenik asit (omega-3) esansiyel yağ asitleri arasında yer almaktadır (Baysal, 2022). Omega-3 yağ asitleri somon, ton balığı, uskumru ve sardalya gibi yağlı balıklarda, ayrıca soya ve kanola yağında yüksek miktarda bulunurken; omega-6 yağ asitleri soya, ayçiçek, mısır ve aspir yağlarında yoğunlaşmıştır (Turan ve ark., 2013). Bu yağ asitlerinin koroner arter hastalığı riskini ve serum trigliserit düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca gebelik sürecinde sinir dokusu gelişimi ve yeni doku oluşumu için de önem taşımaktadırlar (Baysal, 2022).

2.1.6. Antioksidanlar

Antioksidanlar, gıdaların tarladan sofraya kadar geçen süreçte oksidatif bozulmaya karşı korunmasını sağlayan maddelerdir. Hem doğal hem sentetik olan bu bileşikler, besinlerin dokusunu, aromasını, rengini, tazeliğini ve tadını korumada önemli rol oynar. Antioksidanlar, serbest radikaller olarak bilinen ve hücrelere zarar verebilen reaktif molekülleri etkisiz hale getirirler (Wilson ve ark., 2017).

Serbest radikaller, vücutta oksijen atomlarının çift elektron bağından yoksun, yüksek reaktiviteye sahip moleküllerdir. Bu moleküller, protein, hücre ve DNA yapısına zarar vererek kansere, damar sertliğine, yaşlanmaya ve diğer birçok hastalığa yol açabilir. Vücutta serbest radikal miktarının antioksidan kapasitesini aşması durumunda oksidatif stres oluşur ve bu da hücre hasarına neden olur (Grajek ve ark., 2005).

Antioksidanlar dört farklı mekanizma ile oksidanları nötralize eder (Memişoğulları, 2005):

- Temizleyici Etki: Serbest radikalleri daha az zararlı hale getirir.
- Baskılayıcı Etki: Oksidanlara hidrojen aktararak onları etkisizleştirir (çoğunlukla flavonoidlerle).
- Onarıcı Etki: Oksidanların oluşturduğu hasarları onarır.
- Zincir Koparıcı Etki: Oksidanları bağlayarak işlevlerini durdurur (E vitamini ve hemoglobin örneklerindendir).

Antioksidanların, LDL kolesterolün oksidasyonunu engelleyerek kalp hastalıklarına karşı koruma sağladığı düşünülmektedir. En etkili antioksidanlar arasında fenolik bileşikler, karotenoidler, E ve C vitaminleri bulunmaktadır (Gökbulut ve Şarer, 2008).

Bazı sentetik antioksidanların yan etkileri nedeniyle doğal antioksidanlara ilgi artmıştır. Doğal antioksidanlar, gıda formülasyonlarında stabilizatör olarak kullanılabilir veya gıdalara doğrudan eklenebilir. Örneğin, yulaf ve amarant yağı yüksek antioksidan içerirken, yeşil çay, biberiye ve adaçayı özleri gıdalarda oksidasyonu önlemek için kullanılır (Shahidi, 2000).

Doğal antioksidanlar vücutta üretilen endojen ve dışarıdan alınması gereken ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılır. İnsan vücudundaki antioksidan üretimi yaşla birlikte azalırken, bitkisel kaynaklar bu açığı kapatmada önemli rol oynar. Meyve ve sebzeler en zengin doğal antioksidan kaynaklarıdır ve hücre hasarını önleyip anormal hücre büyümesini engellerler (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015).

Antioksidan içeriği yüksek olan başlıca meyve ve sebzeler arasında elma, kırmızı üzüm, muz, kestane, kayısı, yaban mersini, kırmızı lahana, soğan, sarımsak, fasulye, ıspanak, brokoli ve domates sayılabilir. Ayrıca bal, çay ve kepekli ekmek gibi besinler de önemli antioksidan kaynaklarıdır (Yılmaz, 2010; Floegel ve ark., 2011).

2.1.7. Proteinler

Proteinler, 20 farklı amino asidin peptit bağlarıyla bir araya gelmesiyle oluşan, insan vücudunun temel yapı taşlarından makromoleküllerdir. Tüm hücre ve dokularda bulunur ve birçok metabolik süreçte aktif rol oynarlar. Büyüme, çoğalma ve hücrelerin kendini onarma gibi canlılığın temel fonksiyonları, proteinler ve bunların bağlı olduğu nükleik asitler sayesinde gerçekleşir. Proteinler ayrıca enzim olarak katalizör görev yapar, oksijen taşır ve depolar, sinir sinyallerinin iletiminde, bağışıklık tepkilerinde, kas hareketlerinde ve gelişim süreçlerinde rol alır (Gürdöl, 2018).

Proteinler, amino asitlerin amid bağlarıyla uzun zincirler halinde birleşmesi sonucu oluşur. Vücudumuz bazı amino asitleri kendisi sentezleyebilirken, bazılarını besin yoluyla almak zorundayız. Diyetle alınması gereken esansiyel amino asitler arasında lösin, izolösin, valin, fenilalanin, triptofan, histidin, treonin, metionin ve lizin bulunur. Vücut tarafından üretilen amino asitler ise prolin, arginin ve tirozindir. Bir besinin protein kalitesi, içindeki esansiyel amino asit miktarıyla doğru orantılıdır. Et, balık, süt ve yumurta gibi besinler esansiyel amino asit açısından zengindir (Demir ve Karakaya, 2019).

Peptitler ise amino asitlerin peptit bağlarıyla birleşerek oluşturduğu kısa protein parçacıklarıdır ve birçok biyolojik fonksiyona sahiptir. Hem laboratuvar hem de canlı çalışmaları, peptitlerin antimikrobiyal, antitrombotik, antihipertansif, immün düzenleyici, kolesterol düşürücü, mineral bağlayıcı ve antioksidan etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır (Esmailpaur ve ark., 2016; Ayyash ve ark., 2018; Prados ve ark., 2018).

Özellikle peynir altı suyu proteinleri, dengeli amino asit yapısı ve yüksek biyoyararlanımı sayesinde fonksiyonel gıdalarda yaygın olarak kullanılır. Bu proteinler, sporcu takviyeleri, düşük yağlı süt ürünleri, bebek mamaları ve yaşlılar için besin desteklerinde önemli bir bileşendir (Shandilya ve Sharma, 2017).

2.1.8. Fitosteroller

Bitki sterolleri ve stanolleri, bitki hücrelerinde genellikle serbest halde değil, ester ya da glikozid bağlarıyla kovalent bağlı olarak bulunan yağda çözünebilen bileşiklerdir. Fitosterol açısından zenginleştirilmiş fonksiyonel gıdalar, yaklaşık yirmi yıl önce Finlandiya'da sürülebilir ürünler olarak piyasaya çıkmıştır (Moreau ve ark., 2018). Kolesterolle yapısal benzerlikleri nedeniyle, fitosteroller ve stanoller hem laboratuvar ortamında hem de canlılarda kolesterol emilimini azaltma etkisi göstermiş ve bu etkinin klinik olarak da kanıtlandığı bildirilmiştir (Danesi ve ark., 2015).

2.1.9. Vitaminler ve Mineraller

Vitaminler, sağlığın korunması ve yaşamın sürdürülmesinde önemli olan birçok biyokimyasal reaksiyonda görev alır (Baysal, 2022). Yağda eriyen vitaminlerden A vitamini, karaciğerde retinole dönüştürülür ve retinol bağlayıcı proteinler aracılığıyla dokulara taşınır. Bu vitamin, özellikle monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerin sitokin üretimini engelleyerek hücre farklılaşmasını düzenlemeye yardımcı olur (Arts ve ark., 2015). Benzer şekilde, D vitamini de yağda eriyen bir vitamindir ve bağırsaktan kalsiyum ile fosfat emilimini sağlar. D vitamininin iki ana formu vardır: bitkilerde bulunan D2 (ergokalsiferol), ergosterolün ultraviyole B ışınına maruz kalmasıyla üretilirken; D3 vitamini (kolkalsiferol) ise insan vücudunda sentezlenir. D vitamininin multipl skleroz, otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar ve kanser riskini azaltıcı etkileri olduğu bildirilmiştir (Chowdhury ve ark., 2014).

2.1.10. Karotenoidler

Karotenoidler, sebze ve meyvelerde bol bulunan hidrokarbon karoten ve lutein gibi pigmentlerin genel adıdır. Sarı, turuncu ve yeşil renklerin

oluşmasında rol oynarlar. Önemli karotenoidler arasında α -karoten, β -karoten, retinol, ksantofiller, lutein ve likopen bulunur (Baysoy, 2020). Antioksidan özellikleri sayesinde serbest radikallerle mücadelede vücudu korurlar (Sönmez ve Ellialtıoğlu, 2014).

2.1.11. Fitoöstrojenler

Bitkisel kaynaklı fitoöstrojenler, östrojen benzeri etkilere sahip bileşiklerdir (Konar ve ark., 2005). İzoflavonlar, kumestanlar, lignanlar ve stilbenler olmak üzere dört grupta sınıflandırılırlar. Bu bileşikler östrojenik, antiöstrojenik, antienflamatuar, antianjiogenetik ve antiproliferatif özellikler gösterirler (İnanç ve ark., 2005).

2.1.12. Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler; meyve, sebze, tahıl ve baklagiller gibi sıkça tüketilen birçok gıdada, ayrıca şarap, çay ve kahve gibi bitkisel içeceklerde bulunan doğal bileşiklerdir. Bitkilerde genellikle ultraviyole ışınlarına ve zararlı mikroorganizmalara karşı koruma sağlayan yan ürünler olarak görev yaparlar (Farah ve Donangelo, 2006).

Araştırmalar, fenolik bileşiklerin yaşlanma sürecini yavaşlattığını ve vücutta zararlı serbest radikallerle mücadele ederek sağlığın korunmasına yardımcı olduğunu göstermektedir (Velioglu, 2000; Rupasinghe ve Clegg, 2007). Bunlar ayrıca kanser, cilt sorunları, enfeksiyonlar, kan pıhtılaşması ve mide ülseri gibi çeşitli hastalıkların önlenmesinde faydalı etkiler sergiler. Ayrıca, yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, fenolik bileşiklerin düzenli tüketilmesinin kalp hastalıklarına bağlı ölümleri azaltabileceği belirtilmiştir (Bisson, 1995; Rupasinghe ve Clegg, 2007).

3. Fonksiyonel Gıdaların Klinik ve Epidemiyolojik Çalışmalarla Desteklenen Etkileri

Fonksiyonel gıdalar, önleyici sağlık hizmetleri kapsamında değerlendirilmektedir. Günümüzde kronik hastalıkların tedavisi, özellikle yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte, sağlık sistemlerinde ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır (WHO, 2021). Fonksiyonel gıdaların içerdiği flavonoidler, karotenoidler, fenolik asitler gibi biyoaktif bileşikler, bu yükü azaltmada önemli bir rol oynayabilir. Bu bileşikler bitkilerde doğal olarak bulunur ve sağlık üzerinde çeşitli yararlı etkiler gösterir. Meyve, sebze, baklagil, tahıl, deniz ürünleri, fermente gıdalar, otlar, kahve ve çay gibi birçok gıdada bu bileşiklere rastlanmaktadır (King ve Bolling, 2020; Banwo ve ark., 2021).

Fonksiyonel gıdaların bağışıklık sistemini güçlendirme, kalp-damar hastalıklarını önleme, obezite ve bazı kanser türleriyle mücadele gibi sağlık üzerindeki olumlu etkileri bilimsel verilerle desteklenmektedir (Granato ve ark., 2010; Topolska ve ark., 2021). Bu gıdaların tüketimi, sağlık harcamalarının azalmasına da katkı sağlamaktadır. Örneğin, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), çözünür lif içeren yulaf kepeği gibi bazı fonksiyonel gıdaların kalp sağlığı üzerindeki etkilerini kabul etmektedir (Tondt ve Bays, 2022).

Fonksiyonel gıdalar aynı zamanda yetersiz beslenmenin önlenmesinde de önemli bir yer tutar. Günümüzde 820 milyondan fazla insan yeterli beslenememekte, çok daha fazlası da düşük kaliteli diyetlerle yaşamaktadır (Willett ve ark., 2019; Ahmed ve ark., 2022). Bu durum, obezite, diyabet ve kalp hastalıkları gibi birçok kronik hastalığın artmasına neden olmaktadır. Fonksiyonel gıdalar, diyetlerin besin yoğunluğunu artırarak bu sorunlara çözüm sunabilir (Yuan ve ark., 2024).

Özellikle gizli açlık (mikrobesin eksikliği) gibi durumlar, sağlıklı bir yaşam için gerekli vitamin ve minerallerin yeterince alınamamasından kaynaklanır. Fonksiyonel gıdalar, bu eksiklikleri gidermek için diyetin zenginleştirilmesinde etkili olabilir. Bu gıdaların tüketimi, özellikle yaşlı bireylerde temel besin öğelerinin yeterli alımını sağlamada destekleyicidir (Ahmed ve ark., 2022).

Öte yandan, obezite dünya genelinde hızla artmaktadır. 2016 yılında 1,9 milyar yetişkin fazla kilolu, 650 milyon kişi ise obezdi (WHO, 2016). Bu nedenle bireyler, iştahı düzenleyen ve kilo kontrolüne yardımcı olan lif ve protein açısından zengin fonksiyonel gıdalara daha fazla yönelmektedir (Esmacili ve ark., 2022).

4. Fonksiyonel Gıdaların Geliştirilmesinde Güncel Yaklaşımlar

Fonksiyonel gıdaların sağlık üzerindeki olumlu etkileri, içeriklerinde doğal olarak bulunan fenolik bileşikler, karotenoidler, vitaminler ve esansiyel mineraller gibi çeşitli biyoaktif bileşenlere bağlıdır. Bu bileşenlerin korunması ve fonksiyonel özelliklerinin artırılması, son yıllarda geliştirilen çeşitli teknolojiler sayesinde mümkün hâle gelmiştir. Özellikle 3 boyutlu yazıcı sistemleri, vakum destekli emdirme teknikleri, nutrigenomik yaklaşımlar, tarımsal atıkların değerlendirilmesi ve tersine mühendislik uygulamaları, fonksiyonel bileşenlerce zengin gıdaların tasarlanmasında yeni olanaklar sunmaktadır. Bu yenilikçi yöntemler, sadece mevcut gıdaların besin değerini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda tüketiciye yönelik daha hedefli ve etkili ürünlerin geliştirilmesini de mümkün kılmaktadır (Zrnic ve ark., 2023).

4.1. 3D Yazıcı Teknolojisi

Fonksiyonel gıdaların üretiminde yenilikçi teknolojilerden biri olan üç boyutlu (3B) yazıcılar, kişiye özel ve besin değeri yüksek ürünler yapma imkanı sunar. Bu teknolojiyle, istenen şekil, tat, aroma ve besin içeriğine sahip gıdalar katman katman basılarak üretilir (Lille ve ark., 2017). Ürünler önce bilgisayar programlarıyla tasarlanır, sonra 3B yazıcılara aktarılır. Böylece hem dışı hem içi karmaşık yapıda gıdalar yapılabilir (Yang ve ark., 2017).

3B yazıcılarla meyve-sebze püreleri, süt ürünleri, makarna, kurabiye, çikolata ve özel besin içeriğine sahip ürünler üretilebilir. Gıda malzemeleri şırınga benzeri bir düzenele kontrollü şekilde yazıcıya aktarılır ve katman katman şekillenir. Sonrasında pişirme veya kesme gibi işlemlerle ürün tamamlanır (Yang ve ark., 2017; Singhal ve ark., 2020).

Bu teknolojiye en çok kullanılan yöntem, ekstrüzyon bazlı yazdırma'dır. Ayrıca mürekkep püskürtme ve bağlayıcı püskürtme yöntemleri de vardır (Pitayachaval ve ark., 2018; Sharma ve ark., 2024).

3B yazıcılar, farklı fonksiyonel bileşenleri tek üründe birleştirerek sağlık açısından faydalı ve yeni tatlarda ürünler oluşturmayı sağlar (Eswaran ve ark., 2023). Ayrıca, yaş, cinsiyet ve sağlık durumu gibi bireysel özelliklere göre beslenme çözümleri sunulabilir (Dankar ve ark., 2018).

Ancak 3B yazıcı ile yapılan ürünlerin raf ömrü genellikle kısadır. Bunun nedeni, işlem sırasında gıdanın ısıtılması, soğutulması ve çoğunlukla püre formunda kullanılmasıdır (Lille ve ark., 2017; Dankar ve ark., 2018). Ayrıca bu teknoloji endüstride henüz yaygın değil, daha çok araştırma ve geliştirme aşamasındadır (Singhal ve ark., 2020; Eswaran ve ark., 2023).

4.2. Vakumlu Emdirme (İmpregnasyon)

Son yıllarda, doğal gıdaların fonksiyonel ve biyolojik özelliklerini artırmak amacıyla geliştirilen bilimsel ve endüstriyel uygulamalarda öne çıkan yöntemlerden biri vakumlu emdirme (VE) tekniğidir. Bu yöntem, özellikle gıdaya zarar vermeden fonksiyonel bileşenlerin (örneğin fenolik bileşikler, vitaminler, mineraller, probiyotikler) kazandırılması açısından pratik ve etkili bir işlem olarak değerlendirilmektedir (Duran-Castaneda ve ark., 2024). Özellikle meyve ve sebze gibi gözenekli yapıya sahip ürünlerde yaygın olarak uygulanmaktadır.

Vakumlu emdirme işlemi, ozmotik temelli bir prosestir. Bu işlemde gıda materyali, belirli bir çözelti içerisinde vakum altında tutulur. Uygulanan düşük basınçla ($p_1 < p_a$), gıdanın içindeki gazlar dışarı çıkar; daha sonra

basınç normale döndürüldüğünde, bu boşalan gözeneklere emdirmeye çözeltisinde bulunan fonksiyonel bileşenler geçiş yapar (Zhao ve Xie, 2004; Vinod ve ark., 2024). Böylece istenilen maddeler gıda dokusuna nüfuz eder.

VE işlemi genellikle iki temel aşamadan oluşur:

1. Vakum aşaması: Basınç düşürülerek gıdanın içindeki gazların çözeltiden uzaklaştırılması sağlanır.
2. Restorasyon aşaması: Basınç tekrar atmosfer seviyesine çıkarılarak çözeltideki bileşenlerin gıda dokusuna emilimi gerçekleştirilir (Vinod ve ark., 2024).

Bu yöntemin etkinliğini belirleyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bunlar arasında:

- Ürünün gözeneklilik yapısı (gözenek boyutu ve sıklığı),
- Biçimi ve boyutu,
- Yüzey/hacim oranı,
- Emdirme çözeltisinin özellikleri (konsantrasyon, viskozite, bileşen içeriği),
- Uygulanan vakum basıncı ve süresi,
- Vakum sonrası restorasyon süresi,
- Ve çözelti/ürün oranı yer almaktadır (Neri ve ark., 2016; Yılmaz ve Ersus Bilek, 2017; Vinod ve ark., 2024).

Bu yöntem gıdanın besinsel kalitesini artırmada ve sağlık açısından fayda sağlayan yeni fonksiyonel ürünlerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

4.3. Gıda İşleme Yan Ürünlerinin Fonksiyonel Gıda Üretiminde Kullanılması

Son yıllarda, gıda işleme sırasında oluşan atıklardan faydalı bileşenler çıkarılarak fonksiyonel gıdalar üretiliyor. Bu atıklar, fenolik bileşikler, vitaminler, yağ asitleri, mineraller, lif, protein ve prebiyotikler gibi besin değerleri içeriyor. Ancak işlenen gıdanın yaklaşık üçte biri atık olarak kalıyor ve bu atıklar çevre sorunlarına yol açıyor (Comunian ve ark., 2021; Kalusevic ve Veljovic, 2023).

Bu atıklar, fonksiyonel gıda üretiminde değerlendirilebiliyor. Örneğin, hayvansal atıklar peynir altı suyu ve balık atıkları; bitkisel atıklar ise meyve-sebze posaları, yapraklar, çekirdekler, kabuklar gibi maddelerden oluşuyor. Bu atıklar doğrudan kullanılabilir ya da içerdikleri faydalı bileşenler

ayrıştırılarak gıdalarda değerlendirilebilir (de Toledo ve ark., 2017; Routray ve Orsat, 2019).

Bileşenlerin çıkarılması için klasik yöntemlerin yanında mikrodalga, ultrason, yüksek basınç ve enzim destekli gibi yeni teknikler de kullanılıyor (Echegaray ve ark., 2024).

Fonksiyonel gıda üretiminde sürdürülebilir kaynaklar da önem kazanıyor. Deniz yosunları ve mikroalgler yüksek protein içeriyor ve süt, yumurta gibi geleneksel protein kaynaklarına benzer. Ayrıca böcekler de protein kaynağı olarak öne çıkıyor. Böceklerin yemden proteine dönüşümü daha verimli; örneğin, 1 kg sığır eti için 10 kg yem gerekirken, böcekler için bu 1.7 kg'dır (Mariutti ve ark., 2021).

4.4. Nutrigenomiğin Fonksiyonel Gıda Üretimindeki Rolü

Nutrigenomik, beslenmenin genler üzerindeki etkilerini inceleyen bir bilim dalıdır (Brennan ve de Roos, 2021). Örneğin, fenolik bileşikler gibi antioksidanların hücrelerdeki sinyal yollarını etkileyerek genlerin çalışmasını değiştirebildiği bilinmektedir (Nunes ve ark., 2018). Bu alanda, yediğimiz gıdalar ile genetik yapımız arasındaki etkileşimler araştırılır.

Fonksiyonel gıdalar, sadece beslenme amacıyla değil, aynı zamanda sağlığa ekstra faydalar sağlamak için tasarlanır. Ancak bu faydalar, kişinin genetik özelliklerine göre farklılık gösterebilir. Nutrigenomik, bireye özel daha etkili fonksiyonel gıdalar geliştirmeye yardımcı olabilir (Ferguson, 2009; Bigliardi ve Galati, 2013).

Nutrigenomik halen gelişmekte olan bir alandır ve fonksiyonel gıda üretimi için yeterince veri bulunmamaktadır (Bigliardi ve Galati, 2013). Yine de bu bilim sayesinde diyetle ilgili hastalıklardan korunmak, yeni beslenme yöntemleri geliştirmek ve besinlerin olumlu veya olumsuz etkilerini daha iyi anlamak mümkün olabilir. Bu nedenle, genlerle beslenme arasındaki ilişkiler ve çevresel faktörlerin etkileri üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Pavlidis ve ark., 2015).

4.5. Tersine Mühendisliğin Fonksiyonel Gıda Üretimindeki Kullanımı

Tersine mühendislik, bir ürünün fiziksel ve kimyasal özelliklerini bilgisayar destekli sistemlerle inceleyip, aynı özelliklerde veya geliştirilmiş yeni ürünler yapma yöntemidir. Bu yöntem, yeni fonksiyonel gıdalar tasarlamak ve üretmek için kullanılır. Ayrıca, sürdürülebilir bileşenler kullanarak ürün kalitesini artırma ve standart hale getirme imkanı sunar (Lie-Piang ve ark., 2024).

Bu yöntemde önce CAD gibi yazılımlarla ürünün dijital modeli oluşturulur (Çelik ve ark., 2017). Modelde ürünün şekli, boyutu ve içeriği belirlenir. Daha sonra bu veriler kullanılarak 3D yazıcı gibi cihazlarla ürün üretilir (Çelik ve ark., 2017; Thomopoulos ve ark., 2019). Böylece yeni ürün geliştirme süreci %40'tan fazla hızlanabilir (Tao, 2013).

5. Yasal Düzenlemeler ve Tüketici Bilinci

Fonksiyonel gıdalara ilişkin sağlık beyanları, ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Her ülke, sağlık iddialarının doğruluğunu belirlemek amacıyla farklı bilimsel kanıt düzeylerini ve değerlendirme süreçlerini esas almaktadır. Bu nedenle, bir ülkede yeterli görülen bilimsel dayanaklar, başka bir ülkedeki düzenlemeleri karşılamayabilir; dolayısıyla bir ülkede izin verilen bir sağlık iddiası, başka bir ülkede yasaklanmış olabilir (Lalor ve Wall, 2011).

Tüketiciyi yanıltabilecek beyanların kullanımı ise pek çok ülke tarafından yasal çerçevede engellenmektedir. Bu bağlamda, sağlık beyanlarının kullanımı çoğunlukla özel mevzuatlar ve düzenleyici hükümlerle sınırlandırılmıştır (Bigliardi ve Galati, 2013). Ayrıca bu tür iddialar yalnızca hastalık riskinin azaltılmasına yönelik olabilir; hastalığın teşhisi, tedavisi, hafifletilmesi veya doğrudan tedavi edilmesine dair beyanlar kabul edilmemektedir (Martirosyan ve Singharaj, 2016). Tüketicilerin gıda seçimlerinde bu tür sağlık iddialarının etkili olduğu bilinmektedir; bu nedenle, ilgili iddiaların denetlenmesi için özel düzenleyici mekanizmaların geliştirilmesi zorunludur.

Avrupa Birliği, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya sağlık beyanları bakımından benzer içeriklere sahip olsa da bu beyanların onay süreçleri ve yasal altyapıları büyük ölçüde farklılık göstermektedir. Avrupa'da sağlık beyanlarına ilişkin süreç, Amerika'daki sisteme kıyasla daha bürokratik ve sıkı denetimlidir. Örneğin; henüz tam olarak bilimsel olarak kanıtlanmamış ancak potansiyel sağlık etkisi olan "nitelikli sağlık beyanları" ABD ve Japonya'da belirli koşullar altında kullanılabilirken, Avrupa'da bu tür beyanlara izin verilmemektedir. Avrupa Birliği'ne üye ülkelerde ise tüm sağlık beyanlarının güçlü bilimsel kanıtlarla desteklenmesi gereklidir. Bu bağlamda, ürünün iddiası onaylanmadan önce Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından kapsamlı bir bilimsel değerlendirme sürecinden geçirilmek zorundadır (Díaz ve ark., 2020).

Japonya, fonksiyonel gıdalar konusunda yasal düzenlemeleri hayata geçiren ilk ülkelerden biri olmuştur. 1991 yılında yürürlüğe giren bir yasa ile belirli sağlık iddialarını karşılayan ürünlerin *FOSHU* (Foods for Specified Health Uses) etiketiyle ticarileştirilmesine resmi olarak izin verilmiştir (Farr, 1997). *FOSHU* kapsamında onaylanmış ürünler, Japonya Sağlık

Bakanlığı'nın denetiminden geçmiş olduklarını gösteren özel bir amblem taşımakta ve ambalajlarında ürünün FOSHU kategorisinde olduğu açıkça belirtilmektedir. Ayrıca, ürün etiketlerinde sağlığa olan etkileri, önerilen tüketim şekli ve kullanıcıya yönelik bilgilendirme metinlerine de yer verilmektedir (Farr, 1997).

FOSHU lisansı alabilmek için oldukça ayrıntılı ve sıkı bir değerlendirme sürecinden geçilmesi gerekmektedir. Başvuru yapan üreticilerin aşağıdaki kriterleri belgelerle karşılaması zorunludur:

1. Ürünün, bireyin beslenme alışkanlıklarını geliştirici ve sağlığı destekleyici etkiler sunması beklenmektedir.
2. Ürünün sağlığa olan katkısı tıbbi ya da beslenme temelli bilimsel dayanaklarla açıklanmalıdır.
3. Ürünün veya içerdiği fonksiyonel bileşenlerin, önerilen günlük tüketim miktarları bilimsel temele dayanmalı ve açıkça tanımlanabilir olmalıdır.
4. Gıda ve/veya fonksiyonel bileşenleri, geçerli güvenlik verileri ile desteklenmelidir.
5. Etkin bileşenler, fiziksel ve kimyasal özellikleri açısından tanımlanabilir nitelikte olmalı ve nicel-nitel analiz yöntemleri ile doğrulanmalıdır.
6. Ürünün besin değeri, benzer türdeki geleneksel gıdalarla karşılaştırıldığında bozulmaya uğramamalıdır.
7. Ürün, alışılmış diyetlerde yer alan yaygın gıdalar arasında olmalıdır.
8. Sunumu, normal bir gıda formunda (örneğin kapsül veya tablet yerine) olmalıdır.
9. Gıda veya içerdiği bileşenler, tedavi edici bir ilaç sınıfında yer almamalıdır (Farr, 1997).

Japonya'daki bu kapsamlı düzenleme modeli, diğer ülkelerin de fonksiyonel gıdalar konusundaki yaklaşımlarını etkilemiştir. Örneğin İsveç, 1990 yılında gıda endüstrisi ile iş birliği içinde sağlık beyanları içeren ürünlerin etiketlenmesine yönelik ilk ulusal düzenlemeyi hazırlayan ülke olmuştur (Landström ve ark., 2007). Avrupa Birliği ise 1996 yılında FUFOSA ve PASSCLAIM projeleri ile fonksiyonel gıdalara ilişkin bilimsel temelli yaklaşımlar geliştirmiştir. Ancak hâlen AB içinde sağlık beyanlarının ürün etiketlerinde yer almasına yönelik sınırlamalar bulunmaktadır (Boyacıoğlu, 2012).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ise fonksiyonel gıdalarda sağlık beyanlarının etikette yer alması ilk kez 1993 yılında başlamıştır. 1998 yılı itibarıyla, Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) bilimsel temellere dayalı sağlık beyanlarına izin vermesi ile bu ürünlerin pazardaki varlığı önemli ölçüde artış göstermiştir (Boyacıoğlu, 2012).

Fonksiyonel gıdalar, içeriğinde yer alan bileşenlerin miktar veya yapılarında yapılan belirli değişikliklerle sağlık üzerine olumlu etkiler sağlayan ürünlerdir. Bu tür gıdalar; doğal olarak mevcut bir bileşenin miktarının artırılması, sağlığa faydalı bir bileşenin (örneğin probiyotik veya prebiyotik) sonradan eklenmesi, kolesterol veya doymuş yağ asitleri gibi zararlı bileşenlerin azaltılması, bir bileşenin yapısal özelliklerinin sağlık faydası sağlayacak biçimde değiştirilmesi (örneğin protein hidrolizi) ya da mevcut bileşenlerin biyoyararlılığının artırılması gibi çeşitli yaklaşımlar kullanılarak geliştirilebilmektedir. Ayrıca, bu yöntemlerin bir arada kullanıldığı kombine uygulamalarla da fonksiyonel özellikler kazandırılabilir (Tekün, 2015).

Bu tür gıdaların, günlük beslenme içinde doğal formda (kapsül, draje vb. değil) tüketilmesi ve etiketinde ilgili fonksiyonel etkiyi bilimsel olarak destekleyen, yasal olarak onaylanmış bir sağlık beyanına yer verilmesi gerekmektedir (Tekün, 2015).

Türk Gıda Kodeksi Etiketleme Yönetmeliği'ne göre, fonksiyonel özellik taşıyan gıdalarda etikette yer alacak ifadeler belirli koşulları karşılamalıdır (Otay, 2016):

- Tüketici, ürünün önerilen miktardan fazla tüketilmesine teşvik edilmemeli ve bu durum yanlış beslenme riskine yol açmamalıdır.
- Fonksiyonellik, ürünün raf ömrü boyunca aynı dozda ve etki düzeyinde korunmalıdır.
- Eğer ürün, alerjen proteinler ya da laktoz gibi istenmeyen bileşenlerden arındırılmışsa, bu işlem besin değerinde kayba neden olmamalıdır.
- Fonksiyonel iddialar, geçerliliği kabul görmüş ve bilimsel olarak doğrulanabilir yöntemlerle test edilebilir nitelikte olmalıdır.
- Etiketle yer alan bilgiler, tüketiciye doğru ve detaylı bilgi sunmalı; bireyin bilinçli bir tercih yapmasına yardımcı olacak şekilde hazırlanmalıdır.

5.1. Fonksiyonel Gıdalara Yönelik Tutumları Etkileyen Faktörler

Fonksiyonel gıdaların etkisi, bireyin genel sağlık durumu, tıbbi hassasiyetleri, sağlığına yönelik farkındalığı ve bilgi düzeyine bağlıdır.

Ancak bazı tüketiciler, bu ürünlerin içeriğini ya da sağladığı faydaları tam olarak bilmeden de fonksiyonel gıdaları tercih edebilmektedir. Tüketiciler için önemli olan, ürünün bilimsel mekanizmasından çok, sağladığı yararları anlayabilmektir (Siro ve ark., 2008).

Fonksiyonel gıdaların tercih edilmesinde üç temel etken rol oynar: gıdanın özellikleri, bireysel faktörler ve çevresel-ekonomik koşullar. Kişisel tutumlar ve çevresel etkiler gıda seçimini doğrudan etkiler. Tutum; bir bireyin bir ürünü olumlu ya da olumsuz değerlendirme eğilimi olarak tanımlanır ve tüketici tercihleri üzerinde güçlü bir etkisi vardır (Urala ve Lahteenmaki, 2004).

5.1.1. Demografik Arka Plan

Toplumdaki sosyodemografik eğilimler, fonksiyonel gıdaların gelişimini doğrudan etkiler (Menrad, 2003). Cinsiyet, yaş ve eğitim düzeyi gibi demografik faktörler, bu tür gıdaların kabulünü belirlemede önemli rol oynar (Urala, 2005).

5.1.2. Kişisel Motivasyon

Belirli bir fonksiyonel gıdanın kabul edilebilirliği, tüketicinin o gıdada bulunan bileşenlerin sağlık üzerindeki etkilerine dair bilgisiyle ilişkilidir. Tüketicilerde uzun süreli farkındalık yaratan bileşenler (örneğin vitaminler, lif, kalsiyum, demir gibi) genellikle daha kısa süreli tanıtımı yapılan bileşenlere (örneğin flavonoidler, karotenoidler, Omega-3 yağ asitleri) göre daha yüksek kabul görmektedir. Bu nedenle, bir fonksiyonel gıdanın sağlık açısından etkili olması önemli bir ön koşul olsa da pazar başarısı için tek başına yeterli değildir. Ayrıca tüketiciler, bu tür ürünleri tüketmek için yaşam tarzlarını veya beslenme alışkanlıklarını değiştirmeye çoğunlukla istekli değildir (Menrad, 2003). İnsanlar genel olarak gıdayı sağlıkla ilişkilendirse de fonksiyonel gıdaları tercih etmeleri için ayrıca bu alana ilgi duymaları da gereklidir (Urala, 2005).

5.1.3. Hedonik Algı

Gıdanın tadı ve kokusu gibi duyuşal özellikleri, insanların gıda seçiminde en önemli etkidir (Urala, 2005). Fonksiyonel gıdalar da temelde gıda olduğundan, geleneksel ürünlere göre tadı veya dokusu azalan ürünler genellikle tüketiciler tarafından kabul görmez. Fonksiyonel gıda üretiminde, ürünün duyuşal özellikleri başarılı olmasında temel faktördür (Fogliano ve Vitaglione, 2005). Verbeke'nin araştırmasına göre, katılımcıların yarısından fazlası, ürün fonksiyonel özelliklere sahip olsa bile tadından ödün

vermek istememektedir (Verbeke, 2005). Ancak, bazı durumlarda gıdanın sağlık açısından önemli olması, tadı feda etme isteğiyle pozitif bir ilişki göstermektedir (Verbeke, 2006).

5.1.4. Fonksiyonel Gıdalara Güven

Yeni geliştirilen fonksiyonel bileşenlerin sağlık etkileri hakkında tüketicilerin bilgisi sınırlıdır. Bu yüzden tüketicilerin bilgilendirilmesi önemlidir. Tıp doktorları ve beslenme uzmanları gibi profesyonellerin yaptığı bilgilendirme, fonksiyonel gıda pazarının başarısında önemli rol oynar. Bu bilgilendirmeler, ürünün sağlık faydalarını tüketicilere basit ve anlaşılır şekilde, uzman terimleri ve tıbbi detaylardan kaçınarak aktarmalıdır (Menrad, 2003).

5.1.5. Doğallığa Duyulan Algi

Doğal tercih, özellikle gıda gibi birçok alanda, insanların doğal ürünleri, yapay olarak üretilenlere tercih etmesi anlamına gelir. Birçok tüketici doğal olarak gördükleri gıdaları tercih eder (Rozin ve ark., 2004).

SONUÇ

Fonksiyonel gıdalar, içerdiği biyoaktif bileşenler sayesinde günümüz beslenme anlayışında yalnızca temel enerji ve besin ögesi kaynağı olmanın ötesine geçmekte, sağlığı destekleyici bir rol üstlenmektedir. Bu bağlamda, fonksiyonel bileşenlerin tanımlanması, etkinliğinin bilimsel olarak kanıtlanması ve tüketiciye doğru şekilde sunulması büyük önem taşımaktadır. Gelişen teknoloji ve artan bilimsel bilgi birikimi sayesinde, bu ürünlerin bireye özgü olarak tasarlanması ve üretimi daha mümkün hale gelmektedir. Özellikle 3 boyutlu yazıcılar, nutrigenomik uygulamalar ve vakumlu emdirme gibi yöntemlerle fonksiyonel gıdaların içeriği zenginleştirilmekte, bireysel ihtiyaçlara yanıt verecek düzeyde özelleştirilebilmektedir.

Diğer yandan, tüketici bilinci, düzenleyici politikalar ve güvenilirlik algısı, bu ürünlerin toplumda kabul görmesi ve etkin biçimde kullanılmasında belirleyici unsurlar arasında yer almaktadır. Sağlık iddialarının etikette belirtilmesi ve bu beyanların bilimsel temellere dayanması, tüketicinin bilinçli tercihler yapmasına katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, fonksiyonel gıdaların geliştirilmesi ve toplumun bu ürünler hakkında doğru bilgilendirilmesi, sürdürülebilir ve sağlıklı beslenme modellerinin oluşturulmasında kritik rol oynamaktadır. Bu alanda yapılacak disiplinler arası araştırmalar ve yenilikçi üretim yaklaşımları, halk sağlığı açısından büyük katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

- Ahmed, M. H., Vasas, D., Hassan, A. ve Molnár, J. (2022). The impact of functional food in prevention of malnutrition. *PharmaNutrition*, 19, 100288.
- Arts, R. J., Blok, B. A., Van Crevel, R., Joosten, L. A., Aaby, P., Benn, C. S. ve Netea, M. G. (2015). Vitamin A induces inhibitory histone methylation modifications and down-regulates trained immunity in human monocytes. *Journal of Leucocyte Biology*, 98(1), 129-136.
- Ayoob, K. T., Duyff, R. L. ve Quagliani, D. (2002). Position of the American Dietetic Association: food and nutrition misinformation. *Journal of the American Dietetic Association*, 102(2), 260-266.
- Ayyash, M., Johnson, S. K., Liu, S. Q., Al-Mheiri, A. ve Abushelaibi, A. (2018). Cytotoxicity, antihypertensive, antidiabetic and antioxidant activities of solid-state fermented lupin, quinoa and wheat by Bifidobacterium species: In-vitro investigations. *Lwt*, 95, 295-302.
- Banwo, K., Olojede, A. O., Adesulu-Dahunsi, A. T., Verma, D. K., Thakur, M., Tripathy, S. ve Utama, G. L. (2021). Functional importance of bio-active compounds of foods with Potential Health Benefits: A review on recent trends. *Food Bioscience*, 43, 101320.
- Bayram, S. E., Özeker, E. ve Elmacı, Ö. L. (2013). Fonksiyonel gıdalar ve çilek. *Akademik Gıda*, 11(2), 131-137.
- Baysal, A. (2010). *Genel Beslenme*. 13. Baskı, Hatiboğlu Yayınevi, Ankara.
- Baysal A. (2022). *Beslenme*. Twenty First Edition. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, p. 560.
- Baysoy, G. (2020). *Fonksiyonel Besinler*. First Edition. Ankara: Akademi Yayınevi, 2020; p. 368.
- Bellisle, F., Blundell, J. E., Dye, L., Fantino, M., Fern, E., Fletcher, R. J. ve Westerterp-Plantenga, M. S. (1998). Functional food science and behaviour and psychological functions. *British journal of nutrition*, 80(S1), S173-S193.
- Biçer, D., Dal, G. ve Eminoglu, D. Ö. (2022). Probiyotikler ve Periodontal Sağlık. *Selcuk Dental Journal*, 9(2), 706-712.
- Bigliardi, B. ve Galati, F. (2013). Innovation trends in the food industry: The case of functional foods. *Trends in Food Science & Technology*, 31(2), 118-129.
- Binns, N. ve Howlett, J. (2009). Functional Foods in Europe: international developments in science and health claims. *Summary Report of an International Symposium Held 9-11 May 2007*, Portomaso, Malta.
- Bisson, L. F. (1997). Metabolic Syndrome X and the French Paradox. Wine: Nutritional and Therapeutic Benefits. *ACS Symposium Series*, 661, 180-195

- Boyacıoğlu, D. (2012). *Fonksiyonel gıdalar*. <https://www.foodelphi.com/tag/fonksiyonelgidalar-roportaj-prof-dr-dilek-boyacioglu/>
- Brennan, L. ve de Roos, B. (2021). Nutrigenomics: lessons learned and future perspectives. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 113(3), 503-516.
- Burdurlu, H. S. ve Karadeniz, F. (2003). Gıdalarda Diyet Lifinin Önemi. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 7(15), 18-27.
- Castillo, M., Iriando-DeHond, A. ve Martirosyan, D. M. (2018). Are functional foods essential for sustainable health?. *Ann Nutr Food Sci.*, 2(1), 1-4.
- Chowdhury, R., Kunutsor, S., Vitezova, A., Oliver-Williams, C., Chowdhury, S., Kieffe-de-Jong, J. C. ve Franco, O. H. (2014). Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *Bmj*, 348.
- Comunian, T. A., Silva, M. P. ve Souza, C. J. (2021). The use of food by-products as a novel for functional foods: Their use as ingredients and for the encapsulation process. *Trends in Food Science & Technology*, 108, 269-280.
- Crowe, K. M. ve Francis, C. (2013). Position of the academy of nutrition and dietetics: functional foods. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(8), 1096-1103.
- Çakır, İ. ve Çakmakçı, M. L. (2004). Probiyotikler: tanımı, etki mekanizması, seçim ve güvenilirlik kriterleri. *Gıda*, 29(6), 427-434.
- Çakırcalı, E. (1998). *Hemşirelikte Temel İlke ve Uygulamalar*, II. Baskı, Ege Üniversitesi Matbaası, İzmir, 149-154.
- Çelik, H. K., Rennie, A. E. W. ve Akinci, I. (2017). Reverse engineering approach for precise measurement of the physical attributes related to the geometric features of agricultural products. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 11, 75-84.
- Danesi, F., Gómez-Caravaca, A. M., de Biase, D., Verardo, V. ve Bordon, A. (2016). New insight into the cholesterol-lowering effect of phytosterols in rat cardiomyocytes. *Food Research International*, 89, 1056-1063.
- Dankar, I., Haddarah, A., Omar, F. E., Sepulcre, F. ve Pujolà, M. (2018). 3D printing technology: The new era for food customization and elaboration. *Trends in food science & technology*, 75, 231-242.
- Dayısoylu, K. S., Gezginç, Y. ve Cingöz, A. (2014). Fonksiyonel gıda mı, fonksiyonel bileşen mi? Gıdalarda fonksiyonellik. *Gıda*, 39(1), 57-62.
- De Toledo, N. M. V., Nunes, L. P., da Silva, P. P. M., Spoto, M. H. F. ve Canniatti-Brazaca, S. G. (2017). Influence of pineapple, apple and melon by-products on cookies: Physicochemical and sensory aspects. *International Journal of Food Science and Technology*, 52(5), 1185-1192.
- Demir, H. ve Karakaya, B. (2019). Comparison of the Functional Food Knowledge-Awareness Levels and Consumption Frequencies of University

- Students. *International Journal of Medical Science and Clinical Invention*, 6(8), 4530-4538.
- Demirbağ, Z., Alan, S. ve Öksüztepe, G. (2023). Fonksiyonel gıdalar ve beslenmedeki önemi. *Bozok Veterinary Sciences*, 4(2), 54-60.
- Díaz, L. D., Fernández-Ruiz, V. ve Cámara, M. (2020). An international regulatory review of food health-related claims in functional food products labeling. *Journal of Functional Foods*, 68, 103896.
- Domínguez Díaz, L., Fernández-Ruiz, V. ve Cámara, M. (2020). The frontier between nutrition and pharma: The international regulatory framework of functional foods, food supplements and nutraceuticals. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(10), 1738-1746.
- Duran-Castaneda, A. C., González-Moya, S., Sánchez-Burgos, J. A., Sáyago-Ayerdi, S. G. ve Zamora-Gasga, V. M. (2024). Applications of vacuum impregnation as a technology to incorporate functional components in vegetal matrices. *Food Chemistry Advances*, 4, 100579.
- Dülger, D. ve Gahan, Y. (2011). Diyet lifin özellikleri ve sağlık üzerindeki etkileri. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 25(2), 147-158.
- Echegaray, N., Viuda-Martos, M., Campagnol, P. C. B., Agregán, R., Santos, E. M., Munekata, P. E. S. ve Domínguez, R. (2024). New technologies for obtaining healthy foods. In *Strategies to Improve the Quality of Foods* (pp. 33-63). Academic Press.
- Erbaş, M. (2006). Yeni bir gıda grubu olarak fonksiyonel gıdalar. *Türkiye*, 9, 24-26.
- Ersoy, G. (2011). *Egzersiz ve Spor Yapanlar için Beslenme*. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Esmacili, M., Ajami, M., Barati, M., Javanmardi, F., Houshiarrad, A. ve Mousavi Khaneghah, A. (2022). The significance and potential of functional food ingredients for control appetite and food intake. *Food Science & Nutrition*, 10(5), 1602-1612.
- Esmailpour, M., Ehsani, M. R., Aminlari, M., Shekarfroush, S. ve Hoseini, E. (2016). Antimicrobial activity of peptides derived from enzymatic hydrolysis of goat milk caseins. *Comparative Clinical Pathology*, 25, 599-605.
- Eswaran, H., Ponnuswamy, R. D. ve Kannapan, R. P. (2023). Perspective approaches of 3D printed stuffs for personalized nutrition: A comprehensive review. *Annals of 3D Printed Medicine*, 12, 100125.
- Farah, A. ve Donangelo, C. M. (2006). Phenolic compounds in coffee. *Brazilian journal of plant physiology*, 18, 23-36.
- Farr, D. R. (1997). Functional foods. *Cancer Letters*, 114(1-2), 59-63.
- Ferguson, L. R. (2009). Nutrigenomics approaches to functional foods. *Journal of the American Dietetic Association*, 109(3), 452-458.

- Floegel, A., Kim, D. O., Chung, S. J., Koo, S. I. ve Chun, O. K. (2011). Comparison of ABTS/DPPH assays to measure antioxidant capacity in popular antioxidant-rich US foods. *Journal of food composition and analysis*, 24(7), 1043-1048.
- Fogliano, V. ve Vitaglione, P. (2005). Functional foods: planning and development. *Molecular nutrition & food research*, 49(3), 256-262.
- Fuller, R. (1989). Probiotics in man and animals. *The Journal of Applied Bacteriology*, 66(5), 365-378.
- Gökbulut, A. ve Engin Şarer, E. (2008). Karotenoitler ve Sağlık. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 37(3), 235-256.
- Grajek, W., Olejnik, A. ve Sip, A. (2005). Probiotics, prebiotics and antioxidants as functional foods. *Acta Biochimica Polonica*, 52(3), 665-671.
- Granato, D., Branco, G. F., Nazzaro, F., Cruz, A. G. ve Faria, J. A. (2010). Functional foods and nondairy probiotic food development: trends, concepts, and products. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 9(3), 292-302.
- Gürdöl, F. (2018). *Beslenme Biyokimyası*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Gürsoy, O. ve Kınık, Ö. (2004). Fonksiyonel gıda ingrediyeenti olarak probiyotikler ve yasal düzenlemeler için Japonya Modeli. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 34, 200-209.
- Hacıoglu, G. ve Kurt, G. (2012). Tüketicilerin Fonksiyonel Gıdalara Yönelik Farkındalığı, Kabulü ve Tutumları: İzmir İli Örneği. *Business and Economics Research Journal*, 3(1), 161.
- Hasler, C. M. (1996). Functional foods: the western perspective. *Nutrition Reviews*, 54(11), 6.
- Hasler, C. M. (2002). Functional foods: benefits, concerns, and challenges—a position paper from the American Council on Science and Health. *The Journal of nutrition*, 132(12), 3772-3781.
- İnanç, N., Şahin, H. ve Çiçek, B. (2005). Probiyotik Ve Prebiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri. *Erciyes Tıp Dergisi*, 27(3), 122-127.
- Kalusevic, A. ve Veljovic, M. (2023, Şubat). Functional products based on food industry by-products. CASB Proceedings Book, Academy of Applied Studies, Belgrade.
- Kasnak, C. ve Palamutoğlu, R. (2015). Doğal antioksidanların sınıflandırılması ve insan sağlığına etkileri. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 3(5), 226-234.
- King, E. S. ve Bolling, B. W. (2020). Composition, polyphenol bioavailability, and health benefits of aronia berry: A review. *Journal of Food Bioactives*, 11.

- Konar, N., Poyrazoğlu, E. S., Demir, K., Haspolat, I. ve Artık, N. (2011). Fitoöstrojenler: Bitkisel kaynaklı östrojenik bileşikler. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 1(2), 69-75.
- Korhonen, H. (2002). Technology options for new nutritional concepts. *International Journal of Dairy Technology*, 55(2), 79-88.
- Kotilainen, L., Rajalahti, R., Ragasa, C. ve Pehu, E. (2006). Health enhancing foods. *World Bank*.
- Kris-Etherton, P. M., Hecker, K. D., Bonanome, A., Coval, S. M., Binkoski, A. E., Hilpert, K. F ve Etherton, T. D. (2002). Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *The American journal of medicine*, 113(9), 71-88.
- Krystallis, A., Maglaras, G. ve Mamalis, S. (2008). Motivations and cognitive structures of consumers in their purchasing of functional foods. *Food Quality and Preference*, 19(6), 525-538.
- Lalor, F ve Wall, P. G. (2011). Health claims regulations: comparison between USA, Japan and European Union. *British Food Journal*, 113(2), 298-313.
- Landström, E., Hursti, U. K. K., Becker, W. ve Magnusson, M. (2007). Use of functional foods among Swedish consumers is related to health-consciousness and perceived effect. *British Journal of Nutrition*, 98(5), 1058-1069.
- Laudadio, V., Lorusso, V., Lastella, N. M. B., Dhama, K., Karthik, K., Tiwari, R., Alam, G. M. ve Tufarelli, V. (2015). Enhancement of nutraceutical value of table eggs through poultry feeding strategies. *International Journal of Pharmacology*, 11, 201-212.
- Lie-Piang, A., Boom, R. ve van der Padt, A. (2024). Towards low-impact food products through reverse engineering: A functionality-driven approach. *Journal of Food Engineering*, 367, 111857.
- Lille, M., Nurmela, A., Nordlund, E., Metsä-Kortelainen, S. ve Sozer, N. (2018). Applicability of protein and fiber-rich food materials in extrusion-based 3D printing. *Journal of Food Engineering*, 220, 20-27.
- Lilly, D. M. ve Stillwell, R. H. (1965). Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 147(3659), 747-748.
- Mariutti, L. R. B., Rebelo, K. S., Bisconsin-Junior, A., de Moraes, J. S., Mag-nani, M., Maldonado, I. R. ve Cazarin, C. B. B. (2021). The use of alternative food sources to improve health and guarantee access and food intake. *Food Research International*, 149, 110709.
- Martirosyan, D. M. ve Singharaj, B. (2016). Health claims and functional food: The future of functional foods under FDA and EFSA regulation. *Functional foods for chronic diseases*, 1, 410-417.
- Memişoğulları, R. (2005). Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce medical journal*, 7(3), 30-39.

- Menrad, K. (2003). Market and marketing of functional food in Europe. *Journal of food engineering*, 56(2-3), 181-188.
- Messina, F., Saba, A., Turrini, A., Raats, M., Lumbers, M. ve in Later Life Team, F. (2008). Older people's perceptions towards conventional and functional yoghurts through the repertory grid method: A cross-country study. *British Food Journal*, 110(8), 790-804.
- Ministry of Health, Labour and Welfare. (t.y.). *Food with health claims, food for special dietary uses, and nutrition labeling*. Retrieved from <https://www.mhlw.go.jp/english/topics/foodsafety/fhc/02.html>
- Mohanty, D., Misra, S., Mohapatra, S. ve Sahu, P. S. (2018). Prebiotics and synbiotics: Recent concepts in nutrition. *Food bioscience*, 26, 152-160.
- Moreau, R. A., Nyström, L., Whitaker, B. D., Winkler-Moser, J. K., Baer, D. J., Gebauer, S. K. ve Hicks, K. B. (2018). Phytosterols and their derivatives: Structural diversity, distribution, metabolism, analysis, and health-promoting uses. *Progress in lipid research*, 70, 35-61.
- Nabizade L. (2018). *Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin, kısa ve uzun dönemde tokluk ve besin tüketimi üzerine etkisi* (Yüksek lisans tezi). Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Neri, L., Di Biase, L., Sacchetti, G., Di Mattia, C., Santarelli, V., Mastrocola, D. ve Pittia, P. (2016). Use of vacuum impregnation for the production of high quality fresh-like apple products. *Journal of Food Engineering*, 179, 98-108.
- Nunes, M. A., Rodrigues, F., Vinha, A. E., Alves, R. C. ve Oliveira, M. B. P. (2018). Nutrigenomics and polyphenols. In *Polyphenols: Properties, recovery, and applications* (pp. 103-132). Woodhead Publishing.
- Otay, N. (2016). *Tıp 2 Diyabetli Bireylerin Fonksiyonel Gıdaları Bilme, Kullanma Durumları Ve İlişkili Etmenlerin Belirlenmesi* (Yüksek lisans tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Ovesen, L. (1997). Regulatory aspects of functional foods. *European Journal of Cancer Prevention*, 6(5), 480-482.
- Özdemir, P. Ö., Fettahlioğlu, S. ve Topoyan, M. (2009). Fonksiyonel Gıda Ürünlerine Yönelik Tüketici Tutumlarını Belirleme Üzerine Bir Araştırma. *Ege Akademik Bakış Dergisi*, 9(4).
- Pavlidis, C., Patrinos, G. P. ve Katsila, T. (2015). Nutrigenomics: A controversy. *Applied & translational genomics*, 4, 50-53.
- Pitayachaval, P., Sanklong, N. ve Thongrak, A. (2018). A review of 3D food printing technology. In *MATEC Web of Conferences* (Vol. 213, p. 01012). EDP Sciences.
- Prados, I. M., Marina, M. L. ve García, M. C. (2018). Isolation and identification by high resolution liquid chromatography tandem mass spectrometry

- of novel peptides with multifunctional lipid-lowering capacity. *Food Research International*, 111, 77-86
- Roberfroid, M. B. (2002). Global view on functional foods: European perspectives. *British Journal of Nutrition*, 88(S2), S133-S138.
- Routray, W. ve Orsat, V. (2019). Agricultural and food industry by-products: source of bioactive components for functional beverages. In *Nutrients in Beverages* (pp. 543-589). Academic Press.
- Rozin, P., Spranca, M., Krieger, Z., Neuhaus, R., Surillo, D., Swerdlin, A. ve Wood, K. (2004). Preference for natural: instrumental and ideational/moral motivations, and the contrast between foods and medicines. *Appetite*, 43(2), 147-154.
- Rupasinghe, H. V. ve Clegg, S. (2007). Total antioxidant capacity, total phenolic content, mineral elements, and histamine concentrations in wines of different fruit sources. *Journal of Food Composition and analysis*, 20(2), 133-137.
- Saris, W. H. M., Asp, N. G. L., Björck, I., Blaak, E., Bornet, F., Brouns, F. J. P. H. ve Vogel, M. (1998). Functional food science and substrate metabolism. *British Journal of Nutrition*, 80(S1), S47-S75.
- Shahidi, F. (2000). Antioxidants in food and food antioxidants. *Food/Nahrung*, 44(3), 158-163.
- Shandilya, U. K. ve Sharma, A. (2017). Functional foods and their benefits: an overview. *J. Nutr. Health Food Eng*, 7(4), 353-356.
- Sharma, R., Nath, P. C., Hazarika, T. K., Ojha, A., Nayak, P. K. ve Sridhar, K. (2024). Recent advances in 3D printing properties of natural food gels: Application of innovative food additives. *Food Chemistry*, 432, 137196.
- Singhal, S., Rasane, P., Kaur, S., Garba, U., Bankar, A., Singh, J. ve Gupta, N. (2020). 3D food printing: paving way towards novel foods. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 92(3), e20180737.
- Siró, I., Kápolna, E., Kápolna, B. ve Lugasi, A. (2008). Functional food. Product development, marketing and consumer acceptance—A review. *Appetite*, 51(3), 456-467.
- Sönmez, K. ve Ellialtıoğlu, Ş. (2014). Domates, karotenoidler ve bunları etkileyen faktörler üzerine bir inceleme. *Derim*, 31(2), 107-130.
- Tao, C. S. (2013). Application of reverse engineering technology based on linear scanning on food packaging. *Applied Mechanics and Materials*, 437, 941-944.
- Tekün, E. (2015). *Farklı Eğitim Düzeylerindeki Obez Olan ve Olmayan Bireylerin Fonksiyonel Besinleri Kullanma Durumlarının Belirlenmesi* (Yüksek lisans tezi). Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

- Thomopoulos, R., Baudrit, C., Boukhelifa, N., Boutrou, R., Buche, P., Guichard, E. ve Tonda, A. (2019). Multi-criteria reverse engineering for food: Genesis and ongoing advances. *Food Engineering Reviews*, 11, 44-60.
- Tondt, J. ve Bays, H. E. (2022). Concomitant medications, functional foods, and supplements: an obesity medicine association (OMA) clinical practice statement (CPS) 2022. *Obesity Pillars*, 2, 100017.
- Topolska, K., Florkiewicz, A. ve Filipiak-Florkiewicz, A. (2021). Functional food—Consumer motivations and expectations. *International journal of environmental research and public health*, 18(10), 5327.
- Turan, H., Erkoyuncu, İ. ve Kocatepe, D. (2013). Omega-6, omega-3 yağ asitleri ve balık. *Aquaculture Studies*, 2013(2).
- Urala, N. ve Lähteenmäki, L. (2004). Attitudes behind consumers' willingness to use functional foods. *Food quality and preference*, 15(7-8), 793-803.
- Urala, N. (2005). *Functional foods in Finland – Consumers' views, attitudes and willingness to use* (Doctoral dissertation). University of Helsinki, Helsinki, Finland.
- Verbeke, W. (2005). Consumer acceptance of functional foods: socio-demographic, cognitive and attitudinal determinants. *Food quality and preference*, 16(1), 45-57.
- Verbeke, W. (2006). Functional foods: Consumer willingness to compromise on taste for health? *Food quality and preference*, 17(1-2), 126-131.
- Velioglu, S. (2000). Doğal antioksidanların insan sağlığına etkileri. *Gıda*, 25(3).
- Vinod, B. R., Asrey, R., Sethi, S., Menaka, M., Meena, N. K. ve Shivaswamy, G. (2024). Recent advances in vacuum impregnation of fruits and vegetables processing: A concise review. *Heliyon*, 10.
- WHO. (2016). *Obesity and overweight fact sheet*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- WHO. (2021). *Noncommunicable diseases*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- Willett, W., Rockström, J., Loken, B., Springmann, M., Lang, T., Vermeulen, S. ve Murray, C. J. (2019). Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *The lancet*, 393(10170), 447-492.
- Wilson, D. W., Nash, P., Buttar, H. S., Griffiths, K., Singh, R., De Meester, E. ve Takahashi, T. (2017). The role of food antioxidants, benefits of functional foods, and influence of feeding habits on the health of the older person: An overview. *Antioxidants*, 6(4), 81.
- Yang, F., Zhang, M. ve Bhandari, B. (2017). Recent development in 3D food printing. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(14), 3145-3153.

- Yılmaz, F. M. ve Ersus Bilek, S. (2017). Natural colorant enrichment of apple tissue with black carrot concentrate using vacuum impregnation. *International Journal of Food Science and Technology*, 52(6), 1508-1516.
- Yılmaz, İ. (2010). Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 17(2), 143-154.
- Yuan, X., Zhong, M., Huang, X., Hussain, Z., Ren, M. ve Xie, X. (2024). Industrial Production of Functional Foods for Human Health and Sustainability. *Foods*, 13(22), 3546.
- Zhao, Y. ve Xie, J. (2004). Practical applications of vacuum impregnation in fruit and vegetable processing. *Trends in food science & technology*, 15(9), 434-451.
- Ziemer, C. J. ve Gibson, G. R. (1998). An overview of probiotics, prebiotics and synbiotics in the functional food concept: perspectives and future strategies. *International Dairy Journal*, 8(5-6), 473-479.
- Zrnic, M., Gajic, T. ve Vukolic, D. (2023). The future of functional foods: trends, opportunities and obstacles in the food industry. *Proceedings Book*, 137.

Antidiyabetik Bitkiler ve Diyabet İlişkisi 8

Ercan Demirok¹

Uğur Özdek²

Özet

Diabetes Mellitus, akut komplikasyonlara ilave olarak makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarıyla da erken ölüm riskini ve bakım maliyeti arttıran metabolik bir hastalıktır. Dünya çapında görülme oranı giderek artmakta, her toplumda insidansı farklılık gösterebilmektedir. Diyabetin en yaygın bilinen sınıflandırılmaları tip 1 diabetes mellitus, Tip 2 diabetes mellitus ve gebelik diyabetidir. İdeal bir antidiyabetik ajan plazma glukoz değerini normal aralığa çekerken, yan etkileri minimum değerde olmalıdır. Oral antidiyabetikler insüline gereksinim duymayan diyabetlilerde ve diyetle kan şekerleri kontrol altına alınamıyorsa kullanılır. Geleneksel tıbbın kullanılmasına rağmen, zayıf glisemik kontrolü olan hastaların kişisel veya manevi inançları, dinleri ve inançları veya aileleri veya arkadaşlarının önerileri nedeniyle tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAM) seçeneğini tercih etme eğiliminde oldukları bildirilmiştir. Bitkisel ürünlerin kullanımı sadece gıda, beslenme vb. gibi diyet kullanımlarıyla sınırlı değildir, çeşitli hastalıkların tedavisinde de kendine özgü bir rolü vardır. Bitkisel ilaçlar kullanılarak yapılan tamamlayıcı veya alternatif tedaviler birçok diyabet hastasının dikkatini çekmektedir. Çok sayıda yaygın bitkinin kan şekeri seviyesini düşürdüğü iddia edilmektedir, bu nedenle bitkisel ilaçlar olarak daha iyi glisemik kontrole sahip olma veya insülin enjeksiyonlarına daha az bağımlı olma olasılığı şüphesiz çekicidir. Bitkisel ilaçlar, toprağa olan inanç ve uygun fiyatlılık nedeniyle hastalar tarafından her zaman tercih edilen tedavi seçenekleri veya diyabet için geleneksel tedaviye ek olarak kullanılır, bu nedenle laboratuvar araştırmaları klinik deneyler ve pazarlanan formülasyonlar aracılığıyla hastaların yatağına ulaşmıştır. Ancak diyabetin kontrolünde tamamlayıcı ve alternatif olarak kullanılacak bitkilerin etki ve olası yan etkileri kanıta dayalı uygulamalar ve çeşitli testlerle desteklenmelidir.

1 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, Van Türkiye

2 Van Vocational School of Health Services, Van Yüzüncü Yıl University, Van, Turkey

1. Diyabet

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de diyabet öngörülerin ötesinde sürekli artmasından dolayı “salgın” halini almıştır. Bu nedenle hastalık hakkında toplumda bilinç oluşturulmasında; hastalığın önlenmesi ve yönetiminde, diyabetli hastanın bakım ve izleminde; komplikasyonların önlenmesi ve geciktirilmesinde gösterilen çaba büyük önem arz etmektedir (1).

Yediğimiz gıdaların özellikle karbonhidrat bulunan gıdaların çoğu vücutta enerji olarak kullanmak için glikoza çevrilir. Midenin arka tarafında yerleşik bir organ olan pankreas, kasların ve diğer dokuların kandan glukozu alarak enerji olarak kullanmalarını sağlayan “insülin” adı verilen hormonu üretir. Gıdalarla kana geçen glukoz, insülin hormonu yardımıyla hücrelere girebilir. Hücreler glukozu enerji sağlamak için kullanır. Şayet vücuda alınan glukoz oranı ihtiyacıntan fazla ise geriye kalan kısım karaciğerde depolanır (2).

1.1. Diyabetes Mellitusun Tanımı ve Açıklaması

Diabetes Mellitus (DM), akut komplikasyonlara ilave olarak makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarıyla da erken ölüm riskini ve bakım maliyeti arttıran metabolik bir hastalıktır. Dünya çapında görülme oranı giderek artmakta, her toplumda insidansı farklılık gösterebilmektedir (3). Diyabet, halk sağlığı açısından önemli bir sorun olmasının yanında kronik metabolik bir hastalıktır (4).

1.2. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması

Diyabetin en yaygın bilinen sınıflandırılmaları tip 1 diabetes mellitus (T1DM), Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve gebelik diyabeti (GD) dir. T2DM insülin direnci ve insülin salgılanmasının göreceli eksikliği ile karakterizedir. Mutlak plazma insülin konsantrasyonu (hem açlık hem de öğün uyarılı) genellikle artar, ancak insülin direncinin ciddiyetine “göre”, plazma insülin konsantrasyonu normal glikoz homeostazını korumak için yetersizdir. T2DM’li hastaların çoğunda insülin salgılamada problem git gide artar. Tip1 DM, çoğunda beta hücresi işlevinde mutlak bir eksikliğe neden olur. Beta hücrelerinin otoimmün yıkımı yaygın bir kökendir, ancak vakalar idiyopatik olarak sınıflandırılmaya devam etmektedir. GD ilk olarak gebelik sırasında fark edilen glikoz intoleransı olarak tanımlanır. GD gelişen kadınların çoğunda, bozukluk gebeliğin üçüncü trimesterinde başlar ve Gebelik Diabetes Mellituslu hastaların daha sonraki yaşamlarında T2DM geliştirme riski artar. Diyabete sebep olduğu diğer durumlar genetik bozukluklar, pankreasa zarar veren hastalıklar ve büyüme hormonu ve

glukokortikoidler gibi belirli hormonların fazla olması sayılabilir. DM ayrıca ilaçlar, kimyasallar veya enfeksiyonlardan da kaynaklanabilir. Diyabet tipinin doğru sınıflandırılması genellikle uygun tedaviyi belirlemeye yardım eder (5).

2. Antidiyabetikler

T2DM'de doktor kontrolünde uygun diyet planlaması ve bireyin yaşam tarzının değiştirmelidir. Aksi takdirde plazma glukoz değeri ayarlanamaz ve tedaviye oral antidiyabetikler (OAD) eklenmesi gerekir. Kan şekerini kontrol altına almaya yarayan OAD ajanlar genelde insülin sekresyonunu arttırma, insüline duyarlılığı arttırma ya da karbonhidrat emilimini azaltarak etkisini gösterirler. İncretin bazlı ajanların glukagonu baskılayan etkisi de vardır. İdeal bir antidiyabetik ajan plazma glukoz değerini normal aralığa çekerken, yan etkileri minimum değerde olmalıdır ve mikro-makrovasküler komplikasyon gelişimini de önlemelidir (6).

2.1. Antidiyabetik Olarak Kullanılan İlaçlar

Diyabet tedavisinde güçlü etkileri olmasına rağmen insülinin oral antidiyabetik ilaçlar (OADİ) olarak oral yoldan alınmaması önemli bir problemdir. Bundan dolayı oral yoldan etki edebilen antidiyabetik ilaçların bulunması için uzun süren çalışmalar yapılmıştır. İlk olarak 1920'lerde bitkisel kaynaklı bir alkaloid olan dekametilendiguanid maddesi bulunmuştur. Bu madde, kan glukozunu düşürmesinin yanında, bariz bir şekilde hepatotoksik etkisinden dolayı bundan vaz geçilmiştir. Dekametilendiguanid' den sonra bulunan ve aynı zamanda bir alkaloid' de olan hipoglisin A maddesi de hipoglisemik etkisine rağmen, toksik etkilerinin çokluğundan dolayı kabul görmemiştir. 1955 yılında karbutamid adlı sülfonilüre türevi ilaç tedaviye girmiş ve bundan sonra da toksik etkisi az olan ilaçlar tedavide yer almıştır. OADİ, insüline gereksinim duymayan diyabetlilerde ve diyetle kan şekerleri kontrol altına alınamıyorsa kullanılır. OADİ ile tedavisi en iyi olan hastalar 40 yaşından sonra diyabet gelişen ve 5 yıldan daha az süredir diyabet hastası olan kişilerdir. 5 yıldan fazla diyabet hastası olan bireylerin kan şekerinin kontrolünün sağlanabilmesi için insülinin ve oral antidiyabetiklerin birlikte kullanılması gerekebilir. OADİ tip 1 diyabetin tedavisinde kullanılmamaktadır. Kan şekerini kontrol altına almaya yarayan oral antidiyabetik ajanlar genelde insülin sekresyonunu arttırma, insüline duyarlılığı arttırma veya karbonhidrat absorpsiyonunu azaltarak etki gösterir. İdeal bir antidiyabetik ajan; plazma glukozu değerlerini normal sınırlara indirmeli, yan etkileri en az olmalı, mikro ve makrovasküler komplikasyon gelişmesini önlemelidir. Bu kriterleri sağlayan ideal bir ajan maalesef bulunmamakta; fakat kan şekerini kontrol

altında tutmaya yardımcı fazlaca diğer gruplardan da ajanlar mevcuttur. Bu ilaçların avantaj ve dezavantajları göz önünde bulundurularak, tek başına ya da birlikte kullanıldığında, hastalarda hedeflenen değerlere ulaşılması glisemik değerler açısından mümkün olabilmektedir. Diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçların etkileyeceği yerler belirtilmiştir.

İnsülin Salgılatıcı İlaçlar Bu grupta pankreasın β hücrelerinden insülin salınımını arttıran sülfonilüreler ile glinidler bulunmaktadır (7).

3. Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler

Diyabetes mellitus (DM), ciddi komplikasyonlara sahip büyüyen bir sağlık sorunudur. Hastalığın kronik ve ilerleyici yapısı, hastaları sıklıkla tamamlayıcı ve bütünleyici tıp kullanmaya yönlendirir (8).

Bir bireyin düşüncesini, benlik duygusunu ve hastalık deneyimini etkileyebilecek derin bir sosyal ve tarihsel bağlam vardır. En iyi niyetlerine ve çabalarına rağmen, modern tıp çok az etkiye sahip gibi görünmektedir ve diyabetin artan yaygınlığına ve sürekli yürüyüşüne seyirci kalmaktadır (9).

3.1. Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp

T2DM'li bazı hastalar antidiyabetik ilaçlarla hipoglisemi durumunda intolerans ve olumsuz yan etkiler yaşayabilir. Geleneksel tıbbın kullanılmasına rağmen, zayıf glisemik kontrolü olan hastaların kişisel veya manevi inançları, dinleri ve inançları veya aileleri veya arkadaşlarının önerileri nedeniyle tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAM) seçeneğini tercih etme eğiliminde oldukları bildirilmiştir (10).

TAM, geleneksel Batı tıbbından farklı bir kullanım geçmişine veya kökene sahip bir dizi sağlık sistemi, uygulaması ve ürünü olarak tanımlanmakta ve üç modaliteye ayrılmaktadır: 1) bitkiler, vitaminler, mineraller ve probiyotikler gibi doğal ürünlerin kullanımı; 2) yoga, meditasyon, masaj ve akupunktur gibi zihin ve beden uygulamaları; ve 3) naturopati, Ayurvedik tıp ve geleneksel Çin tıbbı gibi diğer tamamlayıcı sağlık yaklaşımları (11).

Bitkisel ilaç gibi doğal ürün tabanlı uygulamalar, diyabetli hastalar arasında TAM için en yaygın kullanılan modalitelerdir (12). Diyabet dahil olmak üzere kronik hastalıkları tedavi etmek için birkaç bitkisel bitki geleneksel ilaçlarla birlikte kullanılmıştır (13).

Bildirildiğine göre, T2DM'li hastalar antidiyabetik ajanların olası yan etkileri konusundaki endişeler ve doğal kaynaklardan elde edilen bitkisel ilaçların daha güvenli ve daha etkili olduğuna dair kişisel inançları nedeniyle

bitkisel ilaç kullanma eğilimindedir. Ancak, sağlık profesyonelleri diyabetin yönetimi için bitkisel ilacı genellikle çok az kabul etmiştir (14).

4. Antidiyabetik Etki Gösteren Bitkiler

Birçok antidiyabetik ilaç mevcuttur, ancak özellikle gelişmekte olan ülkelerde T2DM insidansındaki artış, bu ilaçlarla ilişkili olumsuz olaylarla birlikte daha etkili, daha güvenli ve daha az maliyetli yönetim yaklaşımlarına olan ihtiyacı vurgulamıştır (15).

Bitkisel ürünlerin kullanımı sadece gıda, beslenme vb. gibi diyet kullanımlarıyla sınırlı değildir, çeşitli hastalıkların tedavisinde de kendine özgü bir rolü vardır. Bazen fitomedikal veya botanik ilaç olarak da bilinen bitkisel ilaç, tıbbi amaçlar için çiçekleri, meyveleri, tohumları, yaprakları, meyveleri, kabukları ve kökleri dahil olmak üzere bitkilerin farklı kısımlarını kullanır (16).

Bitkisel tıp, tamamlayıcı ve alternatif tıbbi (TAM) tedavilerinin alt gruplarından biridir. Birçok hasta, geleneksel tedavilerden elde edilen tatmin edici olmayan sonuçlar, daha yüksek tedavi maliyetleri ve modern ilaçların artan yan etkileri nedeniyle geleneksel tedaviler yerine TAM'ı düşünmektedir (17).

Hastalıkların tedavisi için binlerce tıbbi bitki vardır. Kanseri, hafıza bozukluğu, karaciğer bozukluğu, peptik ülser ve diğer gastrointestinal bozukluklar, inflamatuvar bozukluk, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, hiperlipidemi, tüberküloz, dermatolojik enfeksiyonlar, tanımlanamayan kas ağrıları ve idrar yolu, solunum yolu ve merkezi sinir sistemi ile ilgili diğer hastalıklar dahil olmak üzere bitkisel ilaçlarla tedavi edilmesi hedeflenen birkaç komplikasyon vardır (18).

Bitkisel ilaçlar kullanılarak yapılan tamamlayıcı veya alternatif tedaviler birçok diyabet hastasının dikkatini çekmektedir. Çok sayıda yaygın bitkinin kan şekeri seviyesini düşürdüğü iddia edilmektedir, bu nedenle bitkisel ilaçlar alarak daha iyi glikemik kontrole sahip olma veya insülin enjeksiyonlarına daha az bağımlı olma olasılığı şüphesiz çekicidir. Ancak, bitki seçimi diyabetin ilerleme aşaması, hastaların sahip olduğu eşlik eden hastalıkların türleri, bulunabilirlik, karşılanabilirlik ve bitkilerin güvenlik profili gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir (18).

Çeşitli tıbbi bitkilerin diyabetin farklı evrelerinde etkili olduğu gösterilmiştir, örneğin kurkumin, kanıtlanmış faydaları ve güvenlik profili nedeniyle T2DM'nin ilerlemesini önlemek için pre-diyabet tedavisinde müdahalelerden biri olarak kullanılması önerilmiştir (18) oysa tarçın,

eş zamanlı hipertansiyonu olan diyabet hastaları için daha iyi bir seçenek olabilir, (20) ve diğer yandan, 300 mg/kg dozlu *Aloe vera* yaprağı jeli özütü, yenilenen pankreas beta hücrelerinden artan insülin seviyeleri göstermiştir (21). Bu nedenle hastanın uygun şekilde tedavisi için hastanın geçmişini ve tıbbi bitkinin terapötik faydalarını bilmek önemlidir (18).

5. Sonuç ve Öneriler

Bitkilerin kullanımı, altta yatan farmakolojik etki mekanizmasını ve ilişkili faydalarını ve olumsuz etkilerini değerlendirme isteğiyle günümüz toplumunda görülmektedir. Bu nedenle, bitkisel ilaçların kullanımı diyabetin önlenmesi, refahı ve tedavisi için modern toplumda hala devam etmektedir. Ticari olarak üretilen ilaçlar büyük ölçüde bitkilerden türetilir ve günümüzün modern tıbbının ana akımını oluşturur. Bu nedenle, birçok bitkinin, hastaların glisemik kontrolünü iyileştirmek için insülin salgılanmasını, hücrelere insülin duyarlılığını, glikoz bozulmasını vb. düzenleyerek antidiyabetik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bitkisel ilaçlar, toprağa olan inanç ve uygun fiyatlılık nedeniyle hastalar tarafından her zaman tercih edilen tedavi seçenekleri veya diyabet için geleneksel tedaviye ek olarak kullanılır, bu nedenle laboratuvar araştırmaları klinik deneyler ve pazarlanan formülasyonlar aracılığıyla hastaların yatağına ulaşmıştır. Ancak diyabetin kontrolünde tamamlayıcı ve alternatif olarak kullanılacak bitkilerin etki ve olası yan etkileri kanıta dayalı uygulamalar ve çeşitli testlerle desteklenmelidir.

6. Kaynakça

- https://www.turkdiab.org/admin/PICS/files/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2019.pdf
- <https://www.turkdiab.org/diyabet-hakkinda-hersey.asp?lang=TR&id=46>
(International Diabete International Diabetes Federation (IDF), 2013).
(Durna&Akın, 2012; Satman vd., 2016).
- Solis-Herrera C, Triplitt C, Reasner C, DeFronzo RA, Cersosimo E. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması. In: Endotext. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA); 2000. PMID: 25905343.
- http://www.eczaakademi.org/images/upld2/ecza_akademi/makale/20110325013320diabet_mellitus_tedavisi.pdf
- Kocatepe Vet J (2015) 8(1): 95-102
- Ilhan M, Demir B, Yüksel S, Çataklı SA, Yıldız RS, Karaman O, Taşan E. The use of complementary medicine in patients with diabetes. North Clin Istanbul. 2016 May 16;3(1):34-38. doi: 10.14744/nci.2016.63825. PMID: 28058383; PMCID: PMC5175075.
- Johnson, R., Fiddler, T., Pirozek, J., Gordon, J., Sodhi, S., Poirier, J., ... & Kelly, L. (2022). Traditional medicine and type 2 diabetes in first nations patients. *Canadian Journal of Diabetes*, 46(1), 53-59.
- Choudhury H., Pandey M., Hua CK, Mun CS, Jing JK, Kong L., Ern LY, Ashraf NA, Kit SW, Yee TS, Pichika MR, Gorain B., Kesharwani P. Diyabet mellitus tedavisindeki doğal bileşiklere ilişkin bir güncelleme: sistematik bir inceleme. J. Tradit. Complement. Med. 2018;8:361-376. doi: 10.1016/j.jtcme.2017.08.012
- Prasopthum A, Insawek T, Pouyfung P. Herbal medicine use in Thai patients with type 2 diabetes mellitus and its association with glycemic control: A cross-sectional evaluation. Heliyon. 2022 Sep 28;8(10):e10790. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10790. PMID: 36212012; PMCID: PMC9535297.
- Garrow D., Egede LE cilt 12. 2006. ss. 895-902. <https://home.liebertpub.com/acm> (Diyabetli Yetişkinlerde Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kullanımının Ulusal Modelleri ve Korelatları)
- Salehi B., Ata A., Kumar NVA, Sharopov F, Ramírez-Alarcón K., Ruiz-Ortega A., Ayatollahi SA, Fokou PVT, Kobarfard F, Zakaria ZA, Iriti M., Taheri Y., Martorell M., Sureda A., Setzer WN, Durazzo A., Lucarini M., Santini A., Capasso R., Ostrander EA, ur-Rahman A., Choudhary MI, Cho WC, Sharifi-Rad J. Tıbbi bitkilerin antidiyabetik potansiyeli ve aktif Bileşenleri. *Biyomol.* 2019;9:551. doi: 10.3390/biom9100551.
- Kesavadev J., Saboo B., Sadikot S., Das AK, Joshi S., Chawla R., Thacker H., Shankar A., Ramachandran L., Kalra S. Diyabet için kanıtlanmamış te-

- daviler ve bunların etkileri. Adv. Ther. 2016;34:60–77. doi: 10.1007/s12325-016-0439-x
- Gupta, RC, Chang, D., Nammi, S. *ve diğerleri*. Antidiyabetik ilaçlar ve bitkiler arasındaki etkileşimler: etki mekanizmalarına ve klinik çıkarımlara genel bakış. *Diabetol Metab Syndr* 9 , 59 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0254-9>
- Bitkisel Tıp | Maryland Üniversitesi Tıp Merkezi
- Kesavadev J., Saboo B., Sadikot S. Diyabet için kanıtlanmamış tedaviler ve bunların etkileri. Adv Ther. 2017;34(1):60–77. doi: 10.1007/s12325-016-0439-x
- Choudhury H, Pandey M, Hua CK, Mun CS, Jing JK, Kong L, Ern LY, Ashraf NA, Kit SW, Yee TS, Pichika MR, Gorain B, Kesharwani P. An update on natural compounds in the remedy of diabetes mellitus: A systematic review. J Tradit Complement Med. 2017 Nov 29;8(3):361-376. doi: 10.1016/j.jtcme.2017.08.012. PMID: 29992107; PMCID: PMC6035310.
- Chuengsamarn S., Rattanamongkolgul S., Luechapudiporn R., Phisalaphong C., Jirawatnotai S. Tıp 2 diyabetin önlenmesi için kurkumin özütü. Diyabet Bakımı. 2012;35:2121–2127. doi: 10.2337/dc12-0116. Kasım.*
- Howard ME, White ND Tıp 2 Diyabette Tarçının Potansiyel Faydaları. 2013;7(1):2013–2016.
- Pothuraju R., Sharma RK, Onteru SK, Singh S., Hussain SA Aloe vera özü preparatlarının hipoglisemik ve hipolipidemik etkileri: bir inceleme. Phyther Res. 2016;30(2):200–207. doi: 10.1002/ptr.5532

Biyokimyanın Kişiselleştirilmiş Tıptaki Öncü Rolü: Moleküler Bilgiden Klinik Uygulamalara

Fatma Calayır¹

Sema Kaptanoğlu²

Ali Rıza Kul³

Özet

Kişiselleştirilmiş tıp, bireylerin genetik, biyokimyasal ve moleküler profillerine dayalı olarak sağlık hizmetlerini optimize etmeyi amaçlayan multidisipliner bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Biyokimya, genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik gibi omik teknolojilerin entegrasyonu, hastalıkların tanı, tedavi ve izlem süreçlerinde bireysel farklılıkların dikkate alınmasını sağlamış ve tedavi etkinliğini artırırken advers reaksiyon risklerini azaltmıştır. Genomik ve fonksiyonel genomik yaklaşımlar, bireylerin genetik varyasyonlarını ve genlerin biyolojik fonksiyonlarını anlamada temel araçlar sunarken; transkriptomik, proteomik ve metabolomik analizler, hücresel ve moleküler düzeyde dinamik süreçleri değerlendirme imkânı vermektedir.

Biyobelirteçler, kişiselleştirilmiş tıbbın klinik uygulamalarındaki temel yapı taşlarını oluşturmaktadır. Diagnostik, prognostik, prediktif, farmakodinamik ve izleme biyobelirteçleri, hastalıkların tanısı, tedavi yanıtının öngörülmesi ve prognozun belirlenmesi için kritik bilgiler sağlamaktadır. Moleküler biyobelirteçler, genomik ve proteomik yaklaşımlarla keşfedilmekte; örneğin SNP'ler, gen metilasyonu ve mikrosatellit instabilite gibi göstergeler, kanser ve diğer kompleks hastalıkların yönetiminde rehber olarak kullanılmaktadır.

Farmakogenomik, bireylerin genetik yapısına dayalı olarak ilaç yanıtlarını öngörerek en uygun ilaç ve dozaj seçiminde önemli rol oynamaktadır. CYP450 enzimleri gibi genetik varyasyonlar, ilacın metabolizmasını ve

1 Afyonkarahisar Gazi Vocational and Technical Anatolian High School, fatma.calayir27@gmail.com, 0000-0001-7995-6045

2 Asst. Prof. Dr., Van Yüzcüncü Yıl University, semakaptanoglu@yyu.edu.tr, 0000-0002-5614-7496

3 Asst. Prof. Dr., Van Yüzcüncü Yıl University, alirizakul@yyu.edu.tr, 0000-0001-9331-775X

etkinliğini doğrudan etkilemekte, kanser tedavisinde HER2 ve KRAS mutasyonları gibi genetik göstergeler, hedefe yönelik terapötik stratejilerin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Biyoinformatik ve veri analitiği ise büyük veri kümelerinin işlenmesini, moleküler etkileşimlerin modellenmesini ve klinik karar süreçlerine entegrasyonunu mümkün kılmaktadır.

Klinik uygulamalarda, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, nörolojik ve otoimmün hastalıklarda biyokimya ve moleküler biyobelirteçlerin kullanımı, tedavi yanıtını optimize etmekte ve hastalık progresyonunu izlemekte etkili olmaktadır. Bununla birlikte, kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları etik, yasal ve sosyal boyutlarda dikkat gerektirmektedir; veri gizliliği, bilgilendirilmiş onam süreçleri, genetik ayrımcılık ve sağlık hizmetlerine erişim eşitsizliği gibi sorunların çözümü önem arz etmektedir.

Son olarak, yapay zekâ destekli analizler, CRISPR temelli gen düzenleme teknikleri ve multi-omik entegrasyonlar, kişiselleştirilmiş tıbbın geleceğinde temel belirleyiciler olarak öne çıkmaktadır. Biyokimya temelli bu multidisipliner yaklaşım, sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmakta, tedavilerin etkinliğini ve güvenliğini yükseltmekte ve bireylerin yaşam kalitesini iyileştiren devrim niteliğinde bir dönüşümü mümkün kılmaktadır.

1. Giriş

21. yüzyılın ikinci yarısında hızla gelişen moleküler biyoteknolojiler ve omik bilimlere, klasik tıbbın sınırlarını zorlayarak bireyselleştirilmiş (kişiselleştirilmiş) tıp kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Kişiselleştirilmiş tıp (personalized medicine), bireylerin genetik, biyokimyasal, çevresel ve yaşam tarzı verilerini temel alarak daha etkili, güvenli ve hedefe yönelik sağlık hizmeti sunmayı amaçlamaktadır (Mirnezami ve ark., 2012).

Biyokimya, hastalıkların kökenlerini ve nasıl ilerlediğini anlayabilmek için sinyal yollarını ve genetik mekanizmaları çözerek, atomik ve hücresel düzeydeki süreçlerin işleyişini anlamamıza yardımcı olur. Bu sayede daha hassas tanı araçları geliştirilmiş ve hastalıkların doğru şekilde teşhis edilip tedavi edilmesi sağlanmıştır (Barr, 2018)

Biyokimya bilimi, kişiselleştirilmiş tıbbın temel taşı niteliğindedir. Özellikle genetik polimorfizmler, protein ekspresyon profilleri, enzim aktivite düzeyleri ve metabolit analizleri gibi moleküler düzeydeki biyokimyasal bilgiler, bireylerin hastalık risklerinin belirlenmesinden tedavi planlarının özelleştirilmesine kadar birçok süreçte kullanılmaktadır (Nicholson ve ark., 1999). Bu doğrultuda biyokimya, yalnızca bir laboratuvar disiplini olmaktan çıkıp klinik karar destek sistemlerinin temel bileşeni haline gelmiştir.

Modern tıpta son yıllarda gözlemlenen dönüşüm, yalnızca semptomlara odaklanan ve tedavi edici müdahaleleri esas alan “bekle ve tepki göster” modelinden, daha bütüncül, birey merkezli ve proaktif bir anlayışa geçişi ifade etmektedir. Bu yeni yaklaşım, hastalıkları ortaya çıkmadan önce öngörmeyi, bireysel farklılıkları dikkate alarak tedavi süreçlerini planlamayı ve hastaları tedavi sürecine aktif olarak dâhil etmeyi amaçlamaktadır (Barbiero ve ark., 2021).

Bu bağlamda öne çıkan kişiselleştirilmiş tıp (KT) kavramı, 20. yüzyılın sonlarına doğru kavramsallaştırılmış ve zamanla sağlık hizmetlerinde etkili bir paradigma hâline gelmiştir. Kişiselleştirilmiş tıp, önleyici (preventif), öngörücü (prediktif), kişiye özel (kişiselleştirilmiş) ve katılımcı (partisipatif) yaklaşımların birleşiminden oluşan entegre bir sağlık modeli sunmaktadır (Yuan, 2022).

KT’nin temelinde, bireyin genetik yapısı, yaşam tarzı, çevresel faktörleri ve kişisel tercihlerinin bütüncül olarak değerlendirilmesi yer almaktadır. Tanı, tedavi ve izlem süreçleri, bu bireysel farklılıklar doğrultusunda özelleştirilmektedir. Böylece hekimler, biyolojik belirteçlerden yararlanarak her hastaya özel teşhis ve tedavi stratejileri geliştirme olanağına sahip olmaktadır. Genomik, proteomik, metabolomik gibi ileri düzey biyoteknolojik analizlerin kullanımı sayesinde hastanın tedaviye vereceği yanıt daha öngörülebilir hâle gelmekte, tedavi etkinliği artırılmakta ve gereksiz müdahalelerin önüne geçilmektedir (Mishra ve ark., 2019).

KT modeli yalnızca tedavi süreçlerini değil, bireyin sağlık okuryazarlığını ve kendi sağlığı üzerindeki sorumluluğunu da artırmayı hedeflemektedir. Birey, sahip olduğu genetik ve klinik bilgiler doğrultusunda daha bilinçli kararlar alabilmekte, hastalıkların önlenmesine yönelik adımlarda daha aktif rol üstlenebilmektedir (Tekpınar ve Erdem, 2019).

Kişiselleştirilmiş tıbbın potansiyelinden özellikle onkoloji, kardiyooloji, nöroloji ve hepatoloji gibi pek çok tıp disiplini yararlanmaktadır. Örneğin, kanser hastalarının moleküler düzeyde sınıflandırılması, tedavi protokollerinin başarı oranını artırmakta ve hastalığın seyri üzerinde belirleyici bir etki yaratmaktadır (Pritchard ve ark., 2017). Benzer şekilde, Alzheimer hastalığının erken teşhisi ya da kalp-damar hastalıklarına yatkınlığın belirlenmesinde KT yaklaşımları umut verici sonuçlar doğurmaktadır (Ginsburg ve Willard, 2009).

Ancak bu sistemin etkin biçimde uygulanabilmesi için bireylerin mahremiyet haklarına saygılı, etik temellere dayalı ve güven esaslı bir yapının kurulması gerekmektedir. Kişiselleştirilmiş tıbbın sağlık sistemine

entegrasyonu ile tedavi hatalarının azalması, sağlık maliyetlerinin düşmesi ve hasta memnuniyetinin artması gibi olumlu sonuçlar elde edilebileceği öngörülmektedir (Calcaterra ve ark., 2023).

Son yıllarda kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi kompleks hastalıkların kişiye özel tanı ve tedavisinde biyokimyasal biyobelirteçlerin önemi artmış; aynı zamanda farmakogenetik uygulamalarla ilaç tedavilerinin bireysel düzeyde optimize edilmesi mümkün olmuştur (Hamburg ve Collins, 2010).

Bu bölümde; kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımının bilimsel temelleri, biyokimyanın bu süreçteki yeri ve klinik uygulamalara yansımaları ele alınacaktır. Ayrıca biyoinformatik, farmakogenomik ve omik teknolojilerin biyokimyasal verilerle entegrasyonu da değerlendirilecek, etik ve hukuki boyutlara da kısaca değinilecektir.

2. Kişiselleştirilmiş Tıbbın Temelleri

Kişiselleştirilmiş tıbbın temelinde bireyler arası biyolojik çeşitliliğin tanınması ve bu çeşitliliğin sağlık hizmetlerine entegre edilmesi anlayışı yatmaktadır. Özellikle genetik varyasyonlar, epigenetik modifikasyonlar, protein ekspresyon seviyeleri ve metabolit profilleri gibi faktörler, bireyin hastalık riskinden tedavi yanıtına kadar olan tüm süreçlerde farklılık göstermektedir (Ginsburg ve Phillips, 2018).

Genetik yapı, bireylerin göz rengi, vücut şekli gibi fiziksel özelliklerinin yanı sıra, hastalıklara karşı duyarlılıkları ve tıbbi tedavilere verdikleri yanıtları da belirleyici niteliktedir. İnsan organizmasında yaklaşık 35.000 gen bulunduğu öngörülmektedir. Bu genlerin tamamının oluşturduğu bütünsel yapıya “insan genomu” adı verilmektedir. İnsan genomu, organizmanın biyolojik işleyişine dair kapsamlı bir rehber niteliği taşır. Her bir gen, protein sentezi için gerekli biyolojik talimatları içerir ve bu proteinler, hücresel işlevlerin düzenlenmesinde temel rol oynar (FDA, 2024).

İnsan vücudundaki hücrelerin büyük bir çoğunluğu, anneden ve babadan gelen 23'er kromozom olmak üzere toplam 46 kromozom içerir. Kromozomlar, kalıtsal bilgiyi taşıyan ve kuşaklar boyunca aktarılan deoksiribonükleik asit (DNA) yapısından oluşur ve binlerce geni bünyesinde barındırır. Genom bilimi, yani “genomics”, bireyin genetik yapısını yalnızca kendi içinde değil, aynı zamanda çevresel etkileşimler bağlamında da incelemeyi amaçlar.

Bu bağlamda genom çalışmaları, modern tıbbın uygulamalarında dönüşümsel bir etki yaratma potansiyeline sahiptir. Bu dönüşüm,

“kişiselleştirilmiş tıp” kavramı altında şekillenmektedir (Baskın, 2007). Genom bilimi; yeni ilaç, aşı ve tanı yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik olarak çok sayıda biyolojik hedef sunmakta, bilim insanlarına inovatif stratejiler sağlamaktadır. Genom temelli tıbbi uygulamalar kapsamında küçük moleküllü ilaçlar, protein bazlı tedaviler ve potansiyel gen terapileri gibi çok çeşitli tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir.

Kişiselleştirilmiş tıp yalnızca tedavi ve hastalıkların önlenmesine değil, aynı zamanda hastalıkların erken tanınmasına da genomik verilerin entegre edilmesini kapsamaktadır. Bu bağlamda, koruyucu hekimliğe örnek olarak BRCA1 geninde belirli mutasyonları taşıyan bireylerin meme, over (yumurtalık), prostat ve kolorektal kanserler açısından artmış risk altında oldukları bilinmektedir. Benzer şekilde, BRCA2 genindeki mutasyonlar; meme, pankreas, safra kesesi ve mide kanserleriyle ilişkili bulunmuştur (Eisen ve ark., 2005; Turnbull ve Hodgson, 2005; Chang-Claude ve ark., 2007; Couch ve ark., 2007).

2.1. Omik Teknolojiler

Kişiselleştirilmiş tıbbın yapı taşlarını oluşturan “*omik*” teknolojiler (genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik vb.), biyokimyasal düzeyde bireyin sistemsel analizini mümkün kılar.

2.1.1. Genomik

Genomik, bir organizmadaki tüm genetik materyalin (DNA dizilerinin) yapısını, fonksiyonunu, evrimsel ilişkilerini ve etkileşimlerini inceleyen bilim dalıdır (Debnath ve ark., 2009). Bu alan, genlerin yalnızca bireysel etkilerini değil, aynı zamanda gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerini de analiz eder. Genomik, klasik genetiğin aksine yalnızca tek gen mutasyonlarına değil, tüm genomun bütünsel yapısına odaklanır.

İnsan Genom Projesi’nin (Human Genome Project) tamamlanması, genomik araştırmalar için bir dönüm noktası olmuştur. Bu proje, insan DNA’sındaki yaklaşık 3 milyar baz çiftinin haritalanmasıyla genetik varyasyonların, hastalık eğilimlerinin ve kalıtsal özelliklerin anlaşılmasını sağlamıştır (Debnath ve ark., 2009). Günümüzde yüksek verimli dizileme teknolojileri (Next-Generation Sequencing, NGS), genetik verilerin hızlı ve maliyet etkin bir biçimde elde edilmesine olanak tanımaktadır.

Kişiselleştirilmiş tıpta genomik, bireylerin genetik profiline dayalı olarak hastalık riskinin öngörülmesi, tedaviye yanıtın belirlenmesi ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde temel bir rol oynar. Örneğin, BRCA1

ve BRCA2 gen mutasyonlarının belirlenmesi, meme ve over kanserlerinde bireye özgü önleyici yaklaşımların planlanmasını mümkün kılmaktadır.

2.1.1.1. Yapısal ve Fonksiyonel Genomik

Yapısal genomik, DNA dizisinin ayrıntılı biçimde çözümlenmesini ve genetik materyalin fiziksel organizasyonunun tanımlanmasını amaçlayan bir bilim dalıdır. Bu alanda, DNA'daki nükleotid dizilerinin sırası, sayısı ve düzeni belirlenerek bireyler arasındaki genetik varyasyonlar ortaya konur. Yapısal genomik çalışmalarda kullanılan temel yaklaşımlar arasında genotipleme (genotyping) yer alır. Genotipleme, bireylerin DNA diziliminde meydana gelen varyasyonları analiz ederek belirli genetik özelliklerle ilişkili alellerin tanımlanmasını sağlar.

Bu süreçte çeşitli moleküler biyoloji teknikleri kullanılmaktadır. En sık başvurulan yöntemler arasında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), gerçek zamanlı PCR (qPCR), DNA dizileme teknolojileri, allele-specific oligonucleotide (ASO) problemleri ve mikrodizi (microarray) hibridizasyonu yer alır (Brown, 2017; Goodwin ve ark., 2016). Bu yöntemler, genetik varyantların belirlenmesinde yüksek doğruluk sağlar ve genetik farklılıkların kişisel tıp uygulamalarına entegre edilmesi açısından büyük önem taşır.

Fonksiyonel genomik ise genlerin biyolojik işlevlerini, ekspresyon profillerini ve hücresel düzeydeki etkilerini inceleyen bir alt disiplindir. Yapısal genomikten farklı olarak, yalnızca gen dizilerini tanımlamakla kalmaz, bu genlerin hücresel ortamdaki fonksiyonlarını anlamaya odaklanır (Hieter ve Boguski, 1997). Özellikle toksik ajanlara karşı genlerin ve proteinlerin nasıl tepki verdiğini değerlendiren bu yaklaşım, genetik yapı ile fizyolojik yanıt arasındaki ilişkileri açıklamada kritik bir araçtır.

Fonksiyonel genomik analizler, toksikogenomik araştırmalarda yaygın biçimde kullanılmakta olup, hücrelerin belirli toksik bileşiklere maruz kalması durumunda gen ağlarının (gene networks) davranışlarını inceleme olanağı sunar. Böylece, belirli genlerin, gen varyantlarının veya protein ürünlerinin fenotipik etkileri doğrudan ilişkilendirilebilir. Bu yönüyle fonksiyonel genomik, kişiselleştirilmiş tıbbın moleküler temelini anlamada vazgeçilmez bir araştırma alanı hâline gelmiştir (Tripathi ve ark., 2017; Hasin ve ark., 2017).

2.1.2. Transkriptomik

Transkriptomik, bir hücre ya da organizmada aktif olarak ifade edilen genlerin tüm RNA transkriptlerini inceleyen bir bilim dalıdır (Zhang ve ark., 2010). Bu disiplin, gen ekspresyonunun zaman, çevre koşulları ve doku

tipine göre nasıl değiştiğini anlamaya yardımcı olur. Transkriptom analizleri sayesinde, genetik bilginin DNA'dan RNA'ya aktarımı sırasında ortaya çıkan düzenleyici mekanizmalar aydınlatılmaktadır.

Teknolojik olarak, mikrodizi (microarray) ve RNA dizileme (RNA-seq) yöntemleri transkriptomik araştırmalarda en yaygın kullanılan yaklaşımlardır. Bu teknikler, binlerce genin aynı anda ifade düzeylerini ölçerek, hücresel farklılaşma, gelişimsel süreçler ve hastalık mekanizmaları hakkında kapsamlı bilgiler sunar.

Kişiselleştirilmiş tıp açısından transkriptomik, özellikle kanser biyobelirteçlerinin (biomarker) tespitinde ve ilaç direncinin moleküler temellerinin anlaşılmasında kritik bir araçtır. Örneğin, tümör dokularında belirli genlerin aşırı veya az ekspresyon göstermesi, tedavi seçimini ve ilaç dozajını doğrudan etkileyebilir (Debnath ve ark., 2009).

2.1.3. Proteomik

Proteomik, genlerin işlevsel ürünleri olan proteinlerin yapısını, miktarını, modifikasyonlarını ve etkileşimlerini inceleyen bilim dalıdır (Aslam ve ark., 2016). Proteinler, hücre içi ve hücre dışı süreçlerin ana düzenleyicileridir ve genomik bilgiyi biyolojik aktiviteye dönüştüren esas moleküllerdir. Bu nedenle proteomik, genetik bilginin fonksiyonel sonuçlarını anlamak için vazgeçilmezdir.

Proteomik çalışmalarında kütle spektrometrisi (MS), iki boyutlu jel elektroforezi (2D-GE) ve sıvı kromatografi (LC) gibi yüksek çözünürlüklü teknikler kullanılmaktadır. Bu yöntemler, binlerce proteinin aynı anda tanımlanmasını ve miktarının ölçülmesini sağlar.

Kişiselleştirilmiş tıpta proteomik analizler, özellikle hastalık tanısında ve tedavi yanıtının izlenmesinde önemli rol oynar. Örneğin, plazmadaki belirli protein profillerinin değişimi, kardiyovasküler hastalıkların erken evrelerinde tanı koymaya olanak tanır. Ayrıca proteomik veriler, yeni hedef moleküllerin belirlenmesi ve biyobelirteç keşfinde de kullanılmaktadır (Debnath ve ark., 2000; Aslam ve ark., 2016).

2.1.4. Metabolomik

Metabolomik, organizmalarda meydana gelen küçük moleküllü metabolitlerin (şekerler, amino asitler, lipidler vb.) tanımlanması, miktarlarının ölçülmesi ve metabolik yollarla ilişkilendirilmesiyle ilgilidir (Debnath ve ark., 2009). Bu moleküller, hücresel biyokimyanın son ürünleri olduğundan, metabolomik analizler organizmanın fizyolojik durumunu doğrudan yansıtır.

Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi, kütle spektrometrisi (MS) ve gaz/sıvı kromatografi (GC/LC) gibi teknikler, metabolitlerin tespiti ve kantitatif analizinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Metabolomik veriler, genetik ve çevresel faktörlerin bütüncül bir yansımaları sunduğu için kişiselleştirilmiş tıpta büyük öneme sahiptir. Özellikle metabolit profillemesi, hastalıkların erken teşhisinde, ilaç yan etkilerinin öngörülmesinde ve bireysel beslenme yaklaşımlarının planlanmasında kullanılmaktadır. Örneğin, tip 2 diyabet hastalarında belirli amino asit metabolitlerinin yükselmesi, erken tanı ve yaşam tarzı müdahaleleri için önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (Hasin ve ark., 2017).

2.2. Biyobelirteçlerin Sınıflandırılması

Genomik analizler, bireyin genetik dizilimi ve varyasyonlarını ortaya koyarken; proteomik çalışmalar, hücre içi protein profillerini ve post-translasyonel değişimleri analiz eder. Metabolomik yaklaşımlar ise hücresel metabolitlerin dinamik düzeylerini değerlendirerek fizyolojik durumların izlenmesine olanak tanır (Hasin ve ark., 2017).

Bir diğer önemli unsur, biyobelirteçler (biomarkers) olup hastalıkların erken tanısı, prognozu ve tedavi yanıtının izlenmesinde temel araçlardır. Biyobelirteçlerin kullanımı, geleneksel yöntemlerle tespit edilemeyen patolojik süreçlerin moleküler düzeyde izlenmesini sağlamaktadır (Strimbu ve Tavel, 2010). Ayrıca bu belirteçler, kişiselleştirilmiş tedavi kararlarının alınmasında giderek artan şekilde kullanılmaktadır.

2.2.1. Diagnostik Biyobelirteçler

Diagnostik biyobelirteçler, bir hastalığın veya klinik durumun varlığını doğrulamak ve kesin tanı koymak amacıyla kullanılır. Bu biyobelirteçler, benzer semptomlara sahip hastaların sınıflandırılmasını kolaylaştırarak tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesine katkı sağlar (Aronson ve Ferner, 2017). Tanısal biyobelirteçlerin kullanımı, tedaviye uygun adayların belirlenmesi ve yanlış pozitif/negatif tanı olasılığının azaltılması açısından önemlidir. Örneğin, dışkı DNA analizine dayalı testler, kolorektal kanser taramalarında erken teşhis için etkili bir diagnostik biyobelirteç uygulamasıdır (Imperiale ve ark., 2014).

2.2.2 Farmakodinamik Biyobelirteçler

Farmakodinamik biyobelirteçler, bir ilaca veya çevresel ajana maruz kalmanın ardından ortaya çıkan biyolojik yanıtı gösteren göstergelerdir.

Bu biyobelirteçler, optimal dozun belirlenmesinde, ilaç etkinliğinin değerlendirilmesinde ve direnç mekanizmalarının anlaşılmasında kritik rol oynar (Strimbu ve Tavel, 2010). Özellikle kanser tedavilerinde farmakodinamik belirteçlerin analizi, tedaviye yanıtın gerçek zamanlı takibini mümkün kılar.

2.2.3. Prediktif Biyobelirteçler

Prediktif biyobelirteçler, bir hastanın belirli bir tedaviye vereceği yanıtı öngörmek ve tedavi sürecini yönlendirmek amacıyla kullanılır. Bu biyobelirteçler, kişiselleştirilmiş tıbbın en önemli araçlarından biridir. Örneğin, meme kanserinde HER2 gen pozitifliği, trastuzumab adlı hedefe yönelik tedaviye olumlu yanıtı öngören güçlü bir prediktif biyobelirteçtir (Slamon ve ark., 2001).

2.2.4. Prognostik Biyobelirteçler

Prognostik biyobelirteçler, tanısı konmuş bir hastalıkta ilerleme, nüks veya ölüm olasılığını tahmin etmek için kullanılır. Bu biyobelirteçler, klinik seyir hakkında bilgi sağlayarak tedavi planlarının kişiye özgü biçimde düzenlenmesine yardımcı olur. Örneğin, BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonlarının saptanması, meme ve over kanserlerinde yeniden hastalık gelişme riskini belirlemede kullanılan klasik bir prognostik biyobelirteçtir (Basu ve ark., 2015).

2.2.5. Güvenlik Biyobelirteçleri

Güvenlik biyobelirteçleri, ilaç tedavileri, tıbbi girişimler veya çevresel toksinlere maruz kalmanın yol açabileceği olumsuz biyolojik etkileri tahmin etmek amacıyla kullanılır. Bu biyobelirteçlerin kullanımı, tedavi güvenliğini artırır ve toksisite riskinin erken saptanmasına olanak tanır (Strimbu ve Tavel, 2010).

2.2.6. İzleme (Monitoring) Biyobelirteçleri

İzleme biyobelirteçleri, hastalığın seyrini ve tedaviye verilen yanıtı belirli aralıklarla ölçümleyerek değerlendirmeye yarar. Bu biyobelirteçlerin zaman içinde izlenmesi, tedavi etkinliğini, hastalık progresyonunu veya iyileşme düzeyini takip etmek için klinik olarak değerlidir (Strimbu ve Tavel, 2010).

2.2.7. Duyarlılık ve Risk Biyobelirteçleri

Duyarlılık veya risk biyobelirteçleri, şu anda herhangi bir hastalık bulgusu olmayan bireylerde gelecekte belirli bir hastalığın gelişme olasılığını

öngörür. Bu tür biyobelirteçler, erken koruyucu önlemlerin planlanmasında kullanılır. Örneğin, APOE gen varyasyonlarının belirlenmesi, bireylerin Alzheimer hastalığına yatkınlığını değerlendirmede kullanılan önemli bir risk biyobelirteç örneğidir (Genin ve ark., 2011).

2.3. Moleküler Biyobelirteçler

Biyobelirteçler, yapısal veya fonksiyonel özelliklerine göre sınıflandırılabilceği gibi, ölçüm tekniklerine göre de ayrılabilir. Görüntüleme biyobelirteçleri (bilgisayarlı tomografi, PET, MR) ile moleküler biyobelirteçler, özellikle genomik ve proteomik teknolojilerin gelişmesiyle büyük önem kazanmıştır (Huss, 2015).

2.3.1. Moleküler Biyobelirteçlere Genomik Yaklaşım

Genomik biyobelirteçler, DNA dizisindeki varyasyonlar, gen ekspresyon düzeyleri ve epigenetik değişikliklere dayanmaktadır. Gen ifadesi analizi, bir hücrenin işlevsel durumunu yansıtır ve qPCR, mikroarray veya SAGE gibi yöntemlerle incelenebilir (Walt, 2000).

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), genomdaki en yaygın varyasyon türleridir ve bireyler arası genetik farklılıkların anlaşılmasında önemli rol oynar. Örneğin, BRCA1/2 genlerindeki SNP'ler, meme kanserine yatkınlığın belirlenmesinde kullanılır (Joshi ve ark., 2016).

Epigenetik mekanizmalardan biri olan DNA metilasyonu, gen ekspresyonunu düzenler ve birçok kanserde tanılal biyobelirteç olarak değerlendirilir (Jones ve ark., 1999). Ayrıca, genom boyunca dağılmış kısa nükleotid tekrarları olan mikrosatellitler, genetik haritalama ve bağlantı analizlerinde kullanılır. Mikrosatellit instabilitesi (MSI) ise, DNA onarım mekanizmasındaki kusurlardan kaynaklanır ve ilk olarak kolorektal kanserde tanımlanmıştır (Thibodeau ve ark., 1993). Daha sonra endometrium ve over kanserlerinde artmış riskle ilişkilendirilmiştir (Jiricny, 1996).

2.3.2. Moleküler Biyobelirteçlere Proteomik Yaklaşım

Proteomik yaklaşımlar, hücre ve dokulardaki proteinlerin yapısını, miktarını, etkileşimlerini ve modifikasyonlarını inceleyerek biyobelirteç keşfinde önemli rol oynar. Western blot, immünohistokimya, ELISA ve kütle spektrometrisi (MS) gibi teknikler proteomik analizlerde sıkça kullanılmaktadır (Pandey ve ark., 2000).

Ayrıca sekretomik, hücrelerden salgılanan proteinleri ve bunların biyolojik yollarını inceleyen bir alt alandır. Sekretomik analizler, özellikle

dolaşımdaki protein temelli tanısal biyobelirteçlerin keşfinde önemli bir yenilik sunmaktadır.

Bu çerçevede biyokimya, bireyin biyolojik sistemlerinin bütüncül olarak anlaşılmasında merkezi rol üstlenmekte; klasik klinik parametrelerin ötesine geçerek birey bazlı sağlık stratejilerinin geliştirilmesine öncülük etmektedir. Günümüzde moleküler tanı testleri, genetik tarama panelleri ve yüksek çözünürlüklü analiz teknikleriyle kişisel sağlık profilleri daha hassas biçimde oluşturulabilmekte ve bu bilgiler klinik karar süreçlerine entegre edilmektedir.

3. Biyokimyanın Tıbbi Uygulamalardaki Rolü

Biyokimya, canlı organizmalardaki kimyasal bileşenlerin yapısını, işlevlerini ve bu bileşenlerdeki dinamik değişimleri inceleyen temel bir bilim dalıdır. Ancak modern tıpta biyokimya, yalnızca teorik bir disiplin olmanın ötesine geçerek, tanı, tedavi ve izlem süreçlerinin ayrılmaz bir parçası hâline gelmiştir (Jones ve ark., 2014). Özellikle kişiselleştirilmiş tıp bağlamında, bireylerin moleküler profillerinin anlaşılması, hastalık risklerinin öngörülmesi ve tedavi stratejilerinin optimize edilmesi için biyokimyasal analizler kritik rol oynar.

3.1. Tanı Amaçlı Biyokimyasal Analizler

Klinik biyokimya, hastalıkların erken ve doğru tanısı açısından merkezi bir role sahiptir. Örneğin, kardiyak troponin düzeylerinin belirlenmesi, akut miyokard enfarktüsünün hızlı tanısında vazgeçilmez bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Benzer şekilde, HbA1c ölçümleri, diyabet hastalarında glisemik kontrolün uzun dönem izlenmesini sağlayarak tedavi yönetiminde temel bir parametre sunar. Karaciğer fonksiyon testleri, özellikle ALT ve AST enzim aktiviteleri, hepatik hasarın tanısı ve hastalık progresyonunun izlenmesinde rutin olarak başvuru olan biyokimyasal göstergelerdir (Lopez, 2015).

3.2. Tedavi Yanıtı ve Prognozun Değerlendirilmesi

Biyokimya, yalnızca tanı değil, aynı zamanda tedaviye verilen yanıtın izlenmesi ve hastalığın prognozunu belirlemede de kritik bir araçtır. Örneğin, kanser hastalarında CEA, CA 125 ve PSA gibi tümör biyobelirteçleri, tedavi süresince tümör yükünün değerlendirilmesine ve tedavinin etkinliğinin takip edilmesine olanak sağlar. Bunun yanı sıra, sistemik inflamasyonu ölçen CRP ve IL-6 gibi biyobelirteçler, inflamatuvar yanıtın düzeyini ortaya koyarak hastalığın seyrine ilişkin bilgi verir ve tedavi kararlarını destekler (Diamandis, 2010).

3.3. Kişiselleştirilmiş Tıpta Biyokimya

Kişiselleştirilmiş tıpta biyokimya, bireylerin moleküler ve metabolik profillerinin belirlenmesini sağlayarak tedavilerin bireye özel optimize edilmesine imkan tanır. Genetik testler, bireysel enzim aktivitelerinin ve metabolit seviyelerinin belirlenmesi, farmakogenetik analizler gibi yöntemler, hastaya özel tedavi planlarının oluşturulmasında kullanılır. Özellikle farmakogenetik yaklaşımlarda, bireyin ilaç metabolizması ve potansiyel toksisite riski değerlendirilerek, dozaj ve ilaç seçimi kişiselleştirilir. Örneğin, CYP450 gen polimorfizmleri, birçok farmasötik ilacın metabolizma hızını belirleyerek, terapötik etkinliği ve yan etki riskini öngörmeye kullanılır (Relling ve Evans, 2015).

3.4. Biyokimyasal Analizlerin Güvenilirliği ve Standardizasyonu

Biyokimya temelli kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında, analizlerin doğruluğu, standardizasyonu ve klinik anlamlılığı son derece önemlidir. Klinik laboratuvarlarda kullanılan testlerin validasyonu, kalite kontrol süreçlerinin titizlikle yürütülmesi ve biyobelirteçlerin klinik bağlamda yorumlanması, hasta güvenliği ve tedavi etkinliği açısından kritik faktörlerdir. Ayrıca, multi-omics yaklaşımları ile biyokimyasal veriler, genomik, proteomik ve metabolomik verilerle entegre edilerek, hastalığın moleküler düzeyde daha kapsamlı bir değerlendirmesini sağlar. Bu entegrasyon, kişiselleştirilmiş tedavilerin planlanmasında ve hastalıkların erken teşhisinde önemli katkılar sunar.

Sonuç olarak biyokimya, klinik tıbbın temelini oluşturan bilimsel veri üretimini sağlamakta ve kişiye özel sağlık hizmetlerinin temel altyapısını oluşturmaktadır. Bu nedenle biyokimyasal analizlerin doğruluğu, standardizasyonu ve klinik anlamlılığı, kişiselleştirilmiş tıbbın başarısı açısından kritik öneme sahiptir.

4. Farmakogenomik ve Kişiselleştirilmiş Tedavi

Kişiselleştirilmiş tıbbın temel taşlarından biri olan farmakogenomik, bireylerin genetik yapısının ilaçlara verdiği yanıtları belirlemeye odaklanan bir bilim dalıdır. Farmakogenomik analizler, genetik varyasyonların tedavi etkinliği ve güvenliği üzerindeki etkilerini inceleyerek, bireye özgü ilaç ve dozajların belirlenmesini mümkün kılar. Böylece hem terapötik etkinlik maksimize edilir hem de advers ilaç reaksiyonları (ADR) minimize edilir (Roden ve ark., 2011).

4.1. Genetik Varyasyonlar ve Farmakokinetik Etkiler

İlaçların absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve eliminasyonu süreçlerini yöneten enzimleri kodlayan genlerdeki varyasyonlar, bireylerin tedaviye yanıtını doğrudan etkiler. Özellikle sitokrom P450 (CYP450) enzim ailesi, farmakogenetik çalışmaların merkezinde yer alır. Örneğin, CYP2D6 genindeki polimorfizmler, antidepresanlar, beta-blokerler ve opioidlerin metabolizmasında önemli farklılıklara neden olur (Zhou, 2009). Bu varyasyonlara sahip bireylerde standart dozlar ya yetersiz etki gösterir ya da toksisite riskini artırır.

4.2. Kanser Tedavisinde Farmakogenomik Uygulamaları

Kanser tedavisinde farmakogenomik uygulamalar, kişiselleştirilmiş tedavinin en çarpıcı örneklerini sunar. HER2 pozitif meme kanseri hastalarında, trastuzumab (Herceptin) yalnızca bu genetik profile sahip bireylerde etkili olup tedavi başarısını artırmaktadır (Slamon ve ark., 2001). Benzer şekilde, KRAS mutasyonu taşıyan kolorektal kanser hastaları, anti-EGFR tedavilerden fayda görmez; bu durum, tedavi planlamasında moleküler testlerin önemini vurgular.

4.3. İlaça Bağlı Toksisitelerin Önlenmesi

Farmakogenomik, aynı zamanda ilaç kaynaklı toksik etkilerin önlenmesinde de kullanılır. Örneğin, HLA-B*1502 aleli taşıyan bireylerde karbamazepin tedavisi, ciddi dermatolojik reaksiyonlara yol açabilir; bu nedenle bu bireylere alternatif tedaviler önerilmektedir (Mallal ve ark., 2002). Bu tür önleyici yaklaşımlar, tedavi güvenliğini artırmakta ve hasta uyumunu desteklemektedir.

4.4. Geleceğe Yönelik Perspektifler

Gelecekte, farmakogenomik veriler, e-reçete sistemleri ve yapay zekâ destekli karar destek yazılımları ile entegre edilerek klinik uygulamalarda daha yaygın kullanılacaktır. Bu gelişmeler, biyokimya ve moleküler biyoloji temelli kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerini güçlendirecek ve hastaya özgü tedavi paradigmasını daha etkin hâle getirecektir. Ayrıca multi-omics yaklaşımlarıyla genom, transkriptom ve proteom verilerinin birleştirilmesi, bireyin moleküler profilinin daha kapsamlı değerlendirilmesini sağlayacak ve farmakogenomik uygulamaların doğruluğunu artıracaktır.

5. Biyoinformatik ve Veri Analitiği: Kişiselleştirilmiş Tıpta Kritik Rolü

Kişiselleştirilmiş tıbbın gelişiminde, biyokimya kadar önemli bir alan da biyoinformatik ve veri analitiğidir. Günümüzün gelişmiş omik teknolojileri, genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik düzeylerde yüksek hacimli ve çok boyutlu biyolojik verilerin üretilmesini sağlamaktadır. Bu verilerin anlamlandırılması, klinik uygulamalara entegre edilmesi ve yorumlanması, biyoinformatik yöntemler sayesinde mümkün olmaktadır (Kohane ve ark., 2006).

5.1. Büyük Veri ve Multi-Omics Analizi

Modern biyomedikal araştırmalar, birey bazlı DNA sekanslama, protein etkileşim ağları, metabolit profilleri ve çevresel faktörleri içeren büyük veri kümeleri üretir. Klasik istatistiksel yöntemler bu karmaşık veriyi analiz etmekte yetersiz kalırken, yapay zekâ, makine öğrenmesi ve veri madenciliği teknikleri, biyoinformatik araçlarla birlikte kullanılarak verilerin anlamlı hale gelmesini sağlar (Topol, 2019).

Özellikle genomik veri analizi, bireylerin hastalıklara yatkınlıklarını belirlemede ve ilaç yanıtlarını öngörmede kritik bir rol oynar. Next-generation sequencing (NGS) teknikleri ile bireylerin genetik varyantları ayrıntılı şekilde analiz edilebilmekte ve bu veriler, klinik karar destek sistemlerine entegre edilerek hekimlerin hızlı ve doğru karar almasını sağlar (Schwartz ve ark., 2009).

5.2. Biyokimyasal Verilerin Klinik Bağlama Dönüştürülmesi

Biyokimyasal veriler, tek başına moleküler düzeyde anlamlı olsa da klinik bağlamda yorumlanabilmesi için sistematik analiz gerektirir. Biyoinformatik veri görselleştirme, biyolojik ağ analizi ve sistem biyolojisi modellemeleri, moleküler etkileşimlerin karmaşıklığını çözerek yeni biyobelirteçlerin ve terapötik hedeflerin keşfine olanak tanır (Ideker ve ark., 2001). Örneğin, multi-omics yaklaşımları, genomik varyasyonların proteomik ve metabolomik düzeydeki etkilerini bir arada inceleyerek, tedaviye yanıt ve hastalık progresyonu hakkında daha bütüncül bilgi sağlar.

5.3. Elektronik Sağlık Kayıtları ve Dijital Entegrasyon

Elektronik sağlık kayıtlarının (EHR) genomik ve biyokimyasal verilerle entegre edilmesi, birey bazlı tedavi planlarının oluşturulmasında kritik bir adımdır. Bu entegrasyon sayesinde hasta takibi daha hassas, veri paylaşımı daha sistematik ve klinik karar süreçleri daha güvenilir hale gelmiştir. Yapay

zekâ destekli karar sistemleri, klinik verileri otomatik analiz ederek doktorlara öneriler sunmakta ve tedavi stratejilerini kişiye özgü optimize etmektedir.

6. Klinik Uygulamalarda Güncel Örnekler

Kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları, biyokimyasal ve genetik verilerin hasta yönetimine sistematik entegrasyonu sayesinde klinik pratiği önemli ölçüde dönüştürmektedir. Multi-omics yaklaşımları ve biyobelirteç analizleri, hastalık tanısı, prognozu ve tedavi etkinliğinin optimize edilmesinde kritik rol oynar. Bu bölümde, farklı hastalık gruplarında biyokimyasal verilerin kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarındaki yansımaları özetlenmektedir.

6.1. Kanser

Kanser tedavisinde kişiselleştirme, tümörün genetik ve moleküler profilinin detaylı analizi ile başlar. Örneğin:

- Meme kanseri: HER2 gen amplifikasyonu tespit edilen hastalarda trastuzumab uygulanması, tedavi etkinliğini anlamlı şekilde artırmaktadır (Slamon ve ark., 2001).
- Akciğer kanseri: EGFR mutasyonu taşıyan bireylerde tirozin kinaz inhibitörleri, hedefe yönelik tedavi açısından tercih edilmektedir (Lynch ve ark., 2004).
- İmmünoterapi: PD-L1 ekspresyon düzeyi, immünoterapilerin etkinliğini öngörmede kullanılan önemli bir biyobelirteçtir. Bu parametre melanom ve akciğer kanseri gibi birçok tümörde tedavi stratejilerini yönlendirmektedir.
- BRCA1/2 mutasyonları: Hem tanı hem de PARP inhibitörleriyle hedefe yönelik tedavi planlamasında kritik öneme sahiptir (Fong ve ark., 2009).

Multi-omics entegrasyonu, genomik, proteomik ve metabolomik verileri birleştirerek tümör heterojenitesinin ve tedavi yanıtının daha doğru değerlendirilmesini sağlamaktadır.

6.2. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklarda genetik ve biyokimyasal parametrelerin analizi, kişiselleştirilmiş risk tahmini ve tedavi planlaması için önemlidir:

- Lipoprotein(a) düzeyleri: Genetik belirleyicilere bağlı olarak değişir ve prematür kardiyovasküler olay riskini artırır (Ference ve ark., 2018).

- Farmakogenomik yaklaşımlar: CYP2C19 gen polimorfizmleri, klopidoğrel metabolizmasını etkiler; bu varyantı taşıyan bireylerde alternatif antiplatelet tedaviler önerilmektedir (Mega ve ark., 2009).

Proteomik ve metabolomik analizler, kardiyak biyobelirteçlerin (örn. NT-proBNP, troponin) değerlendirilmesini güçlendirerek, tedavi yanıtını daha hassas izlemeye olanak tanır.

6.3. Diyabet

Tip 2 diyabet, heterojen yapısı nedeniyle bireyselleştirilmiş yönetim gerektirir:

- Biyokimyasal parametreler: HOMA-IR ve HbA1c düzeyleri, hastalığın seyri ve tedavi yanıtının izlenmesinde kullanılır.
- Genetik varyasyonlar: Glukoz taşıyıcı gen polimorfizmleri (örneğin SLC2A2) glisemik kontrolü ve ilaç yanıtını etkiler (Meigs ve ark., 2008).
- Farmakogenetik etkileşimler: GLP-1 reseptör agonistlerine verilen yanıt, bireysel genetik yapıya bağlı olarak değişmektedir.

Multi-omics veriler, diyabetin moleküler mekanizmalarını anlamada ve bireyselleştirilmiş tedavi protokollerini geliştirmede kritik katkı sağlar.

6.4. Nörolojik Hastalıklar

Nörolojik hastalıklarda biyobelirteç temelli kişiselleştirilmiş yaklaşımlar giderek artmaktadır:

- Alzheimer hastalığı: Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) beta-amiloid ve tau protein düzeyleri, erken tanı ve hastalık progresyonunun izlenmesinde kullanılır (Blennow ve ark., 2010).
- Genetik risk faktörleri: APOE ϵ 4 alleli, hem hastalık riski hem de tedavi yanıtı üzerinde belirleyici rol oynar.

Transkriptomik ve metabolomik verilerin entegrasyonu, nörolojik hastalıklarda moleküler profillemenin doğruluğunu artırmakta ve bireye özgü terapötik stratejilerin geliştirilmesini sağlamaktadır.

6.5. Otoimmün Hastalıklar

Otoimmün hastalıklarda biyobelirteçler, hastalığın alt tipini ve immün yanıtı değerlendirmede kullanılır:

- Romatoid artrit: Anti-CCP antikorları ve HLA-DRB1 varyantları hem tanı hem de tedavi planlamasında önemlidir (Kowal-Bielecka ve ark., 2005).
- Sitokin profilleri: TNF- α , IL-6 ve IL-17 düzeyleri, immün yanıtın değerlendirilmesine katkı sağlar.

Proteomik ve metabolomik analizler, tedaviye yanıtın moleküler düzeyde izlenmesine ve biyobelirteç tabanlı kişiselleştirilmiş müdahalelerin uygulanmasına olanak tanır.

7. Etik, Yasal ve Sosyal Boyutlar

Kişiselleştirilmiş tıp, biyokimyasal ve genetik verilerin klinik uygulamalara entegrasyonu sayesinde sağlık hizmetlerini dönüştürürken, beraberinde önemli etik, yasal ve sosyal sorumlulukları da getirmektedir. Bu alan, hasta hakları, veri gizliliği, onam süreçleri, genetik ayrımcılık ve erişim eşitsizlikleri gibi kritik konuları kapsamaktadır (Firth ve Lipkin, 2013).

Öncelikle, genetik ve biyokimyasal verilerin gizliliği büyük önem taşır. Hastaların genetik bilgileri hem bireysel mahremiyet hem de ailevi risk faktörleri nedeniyle hassas veri kategorisindedir. Veri güvenliği önlemlerinin eksikliği, hastaların özel bilgilerinin kötüye kullanılmasına yol açabilir ve etik ihlallere neden olabilir (Gymrek ve ark., 2013). Bu nedenle kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında ulusal ve uluslararası veri koruma yasalarına tam uyum sağlanması kritik öneme sahiptir. Ayrıca, veri anonimleştirme ve şifreleme tekniklerinin kullanımı, hastaların kimlik bilgilerinin korunmasına katkı sağlar.

Bilgilendirilmiş onam süreçleri, hastaların genetik testlerin kapsamı, potansiyel riskleri ve sonuçlarının klinik anlamı hakkında tam bilgi sahibi olmasını sağlamalıdır. Özellikle öngörülemeyen yan etkiler, üçüncü taraflarla veri paylaşımı ve gelecekteki tıbbi kararları etkileyebilecek sonuçlar söz konusu olduğunda, etik bir zorunluluk olarak ön plana çıkar (Wolf et al., 2008). Bu süreçte, hastaların test ve tedavi seçenekleri arasındaki farkları anlaması ve bilinçli tercihler yapabilmesi sağlanmalıdır.

Genetik ayrımcılık, genetik bilginin kötüye kullanılması sonucu ortaya çıkabilir ve özellikle istihdam, sigorta ve eğitim alanlarında bireylerin dezavantajlı konuma düşmesine yol açabilir. Birçok ülkede bu tür ayrımcılığa karşı yasal düzenlemeler geliştirilmiş olsa da uygulamada tam etkinlik henüz sağlanamamıştır (Landa ve Elliott, 2013). Bu durum, etik denetim mekanizmalarının ve denetleyici kurumların rolünü daha da kritik hâle getirmektedir.

Son olarak, erişim eşitsizlikleri önemli bir tartışma konusudur. Kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında kullanılan yüksek maliyetli testler ve tedaviler, sosyoekonomik durumlar arasındaki farkları derinleştirebilir. Bu nedenle sağlık politikalarının, yenilikçi tıbbi uygulamaların adil dağılımını sağlamaya odaklanması ve düşük gelirli gruplar için erişim desteklerinin oluşturulması gerekmektedir (Diekman ve ark., 2015). Ayrıca, dijital sağlık ve tele-tıp çözümleri, coğrafi olarak uzak bölgelerde yaşayan hastaların da kişiselleştirilmiş tıp hizmetlerinden faydalanmasını sağlayabilir.

Ek olarak, etik komiteler ve hasta temsilcilerinin karar süreçlerine dahil edilmesi, kişiselleştirilmiş tıpta ortaya çıkabilecek olası risklerin ve çatışmaların önlenmesinde etkili bir yöntemdir. Bu yaklaşım hem klinik hem de araştırma uygulamalarında hastaların çıkarlarının korunmasını garanti eder.

8. Gelecek Perspektifleri

Kişiselleştirilmiş tıbbın biyokimya ile kesiştiği noktada, teknolojik gelişmeler ve bilimsel keşifler, sağlık hizmetlerinde köklü değişikliklerin önünü açmaktadır. Özellikle yapay zekâ (YZ), makine öğrenmesi, CRISPR temelli gen düzenleme teknikleri ve multi-omik entegrasyonlar, geleceğin klinik pratiğinde temel belirleyiciler olarak öne çıkmaktadır (Collins ve Varmus, 2015).

YZ destekli analizler, karmaşık biyokimyasal ve genetik verileri hızla işleyerek hastalıkların erken tanısı, prognoz ve tedavi seçeneklerinin bireyselleştirilmesinde önemli kolaylıklar sunmaktadır. Örneğin, derin öğrenme algoritmaları patolojik örneklerin yorumlanmasında, tümör mikroçevresinin analizinde ve ilaç hedeflerinin belirlenmesinde etkin biçimde kullanılmaktadır (Esteve ve ark., 2019). Ayrıca YZ tabanlı tahmin modelleri, farmakogenomik verileri analiz ederek ilaç yanıtlarını öngörebilmekte ve advers reaksiyon risklerini minimize etmektedir.

Gen düzenleme teknolojileri, özellikle monogenik hastalıkların tedavisinde devrim yaratma potansiyeline sahiptir. CRISPR-Cas9 gibi yöntemler, DNA dizilerinde hedeflenmiş değişiklikler yapmayı mümkün kılarak biyokimyasal düzeyde spesifik müdahalelere olanak sağlamaktadır. Bu sayede hem genetik hastalıkların tedavisinde hem de kanser ve metabolik bozukluklar gibi kompleks hastalıklarda kişiye özel terapötik stratejiler geliştirilebilmektedir (Doudna ve Charpentier, 2014).

Multi-omik yaklaşımlar (genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik ve epigenomik verilerin entegrasyonu), biyokimyasal süreçlerin bütüncül analizini mümkün kılarak hastalıkların moleküler düzeyde daha doğru modellenmesini sağlar. Örneğin, tümör biyobelirteçlerinin multi-

omik analizi hem tedaviye yanıtın öngörülmesinde hem de yeni ilaç hedeflerinin keşfinde kritik bir rol oynamaktadır (Hasin ve ark., 2017). Ayrıca metabolomik ve proteomik profillerin YZ ile birleştirilmesi, hastaların moleküler alt gruplara ayrılmasına ve tedaviye bireysel yanıtın optimize edilmesine olanak tanır.

Bununla birlikte, bu hızlı ilerleme sağlık profesyonellerinin eğitimi, etik standartların güncellenmesi, veri gizliliği ve altyapı yatırımları gibi alanlarda yeni zorlukları da beraberinde getirmektedir. Gelecekte kişiselleştirilmiş tıbbın yaygınlaşması için disiplinlerarası iş birliği, hasta katılımının artırılması, veri güvenliği protokollerinin güçlendirilmesi ve sağlık sistemlerinin adaptasyonu kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, biyokimya ve biyoinformatik alanındaki gelişmelerin klinik uygulamalara hızlı ve güvenli bir şekilde aktarılması, sağlık hizmetlerinin kalitesini ve etkinliğini önemli ölçüde artıracaktır.

SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Kişiselleştirilmiş tıp, biyokimya biliminin sunduğu moleküler ve genetik verilerle klinik uygulamalar arasında köprü kurarak modern sağlık hizmetlerini dönüştürmektedir. Genetik varyasyonların, biyobelirteçlerin ve omik teknolojilerin entegrasyonu, hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde bireysel farklılıkların dikkate alınmasını sağlamış; böylece daha etkili ve güvenli tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımıştır.

Bu yaklaşım, özellikle kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve nörolojik hastalıklar gibi karmaşık hastalıklarda tedavi yanıtının optimize edilmesini mümkün kılmıştır. Farmakogenomik ve biyoinformatik alanlarındaki gelişmeler, kişiye özgü tedavilerin planlanmasında önemli araçlar olarak kullanılmaktadır.

Bununla birlikte, kişiselleştirilmiş tıbbın yaygınlaşması; etik, yasal ve sosyal boyutlarda yeni sorumluluklar getirmekte, veri gizliliği, genetik ayrımcılık ve sağlık hizmetlerine erişim eşitsizliği gibi sorunların çözümünü gerektirmektedir. Gelecekte, yapay zekâ destekli analizler, gen düzenleme teknolojileri ve multi-omik entegrasyonlarla bu alan daha da gelişecek; ancak bu süreçte disiplinlerarası iş birliği ve hasta merkezli yaklaşımlar kritik öneme sahip olacaktır.

Sonuç olarak, biyokimyanın kişiselleştirilmiş tıptaki yükselişi, sağlık hizmetlerinin kalitesini artıran ve bireylerin yaşam kalitesini iyileştiren devrim niteliğinde bir dönüşümün habercisidir. Bu alanda yapılacak bilimsel araştırmalar ve teknolojik yenilikler, tıbbın geleceğini şekillendirmeye devam edecektir.

Kaynaklar

- Aronson, J. K., Ferner, R. E. (2017). Biomarkers—a general review. *Current protocols in pharmacology*, 76(1), 9-23.
- Aslam, B., Basit, M., Nisar, M. A., Khurshid, M., Rasool, M. H. (2016). Proteomics: technologies and their applications. *Journal of chromatographic science*, 1-15.
- Barbiero, P., Vinas Torne, R., Lió, P. (2021). Graph representation forecasting of patient's medical conditions: toward a digital twin. *Frontiers in genetics*, 12, 652907.
- Barr, A. J. (2018). The biochemical basis of disease. *Essays in biochemistry*, 62(5), 619-642.
- Baskın, Y. (2007). Tıpta teknolojik gelişimin neden olduğu kavram değişimleri: Kişiselleştirilmiş Tıp. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 64(2), 54-59
- Basu, S., Bose, C., Ojha, N., Das, N., Das, J., Pal, M., Khurana, S. (2015). Evolution of bacterial and fungal growth media. *Bioinformation*, 11(4), 182.
- Blennow, K., Hampel, H., Weiner, M., Zetterberg, H. (2010). Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(3), 131-144.
- Brown, T. A. (2017). *Genomes 5* (5th ed.). Garland Science.
- Calcaterra, V., Pagani, V., Zuccotti, G. (2023). Digital twin: a future health challenge in prevention, early diagnosis and personalisation of medical care in paediatrics. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(3), 2181.
- Chang-Claude, J., Andrieu, N., Rookus, M., Brohet, R., Antoniou, A. C., Peock, S., Easton, D. F. (2007). Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16(4), 740-746.
- Collins, F. S., Varmus, H. (2015). A new initiative on precision medicine. *New England journal of medicine*, 372(9), 793-795.
- Couch, F. J., Johnson, M. R., Rabe, K. G., Brune, K., De Andrade, M., Goggins, M., Hruban, R. H. (2007). The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16(2), 342-346.
- Debnath, M., Prasad, G. B., Bisen, P. S. (2009). Omics technology. In *molecular diagnostics: Promises and Possibilities* (pp. 11-31). Dordrecht: Springer Netherlands.
- Diamandis, E. P. (2010). Cancer biomarkers: can we turn recent failures into success?. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(19), 1462-1467.

- Diekman, E. F., Ferdinandusse, S., Van Der Pol, L., Waterham, H. R., Ruijter, J. P., Ijlst, L., Visser, G. (2015). Fatty acid oxidation flux predicts the clinical severity of VLCAD deficiency. *Genetics in Medicine*, 17(12), 989-994.
- Doudna, J. A., Charpentier, E. (2014). The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*, 346(6213), 1258096.
- Eisen, A., Lubinski, J., Klijn, J., Moller, P., Lynch, H. T., Offit, K., Narod, S. A. (2005). Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *Journal of clinical oncology*, 23(30), 7491-7496.
- Esteva, A., Robicquet, A., Ramsundar, B., Kuleshov, V., DePristo, M., Chou, K., Dean, J. (2019). A guide to deep learning in healthcare. *Nature medicine*, 25(1), 24-29.
- FDA. (2024). *Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling*. Erişim tarihi: 26 Temmuz 2025, <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>
- Ference, B. A., Graham, I., Tokgozoglu, L., Catapano, A. L. (2018). Impact of lipids on cardiovascular health: JACC health promotion series. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(10), 1141-1156.
- Firth, C., Lipkin, W. I. (2013). The genomics of emerging pathogens. *Annual review of genomics and human genetics*, 14(1), 281-300.
- Fong, P. C., Boss, D. S., Yap, T. A., Tutt, A., Wu, P., Mergui-Roelvink, M., De Bono, J. S. (2009). Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *New England Journal of Medicine*, 361(2), 123-134.
- Genin, E., Hannequin, D., Wallon, D., Sleegers, K., Hiltunen, M., Combarros, O., Campion, D. (2011). APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Molecular psychiatry*, 16(9), 903-907.
- Ginsburg, G. S., Phillips, K. A. (2018). Precision medicine: from science to value. *Health affairs*, 37(5), 694-701.
- Ginsburg, G. S., & Willard, H. F. (2009). Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Translational research*, 154(6), 277-287.
- Goodwin, S., McPherson, J. D., McCombie, W. R. (2016). Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature reviews genetics*, 17(6), 333-351.
- Gymrek, M., McGuire, A. L., Golan, D., Halperin, E., Erlich, Y. (2013). Identifying personal genomes by surname inference. *Science*, 339(6117), 321-324.
- Hamburg, M. A., Collins, F. S. (2010). The path to personalized medicine. *New England Journal of Medicine*, 363(4), 301-304.

- Hasin, Y., Seldin, M., Lusk, A. (2017). Multi-omics approaches to disease. *Genome biology*, 18(1), 83.
- Hieter, P., Boguski, M. (1997). Functional genomics: it's all how you read it. *Science*, 278(5338), 601-602.
- Huss, R. (2015). Biomarkers. In *Translational regenerative medicine* (pp. 235-241). Academic Press.
- Ideker, T., Galitski, T., Hood, L. (2001). A new approach to decoding life: systems biology. *Annual review of genomics and human genetics*, 2(1), 343-372.
- Imperiale, T. F., Ransohoff, D. F., Itzkowitz, S. H., Levin, T. R., Lavin, P., Lidgard, G. P., Berger, B. M. (2014). Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *New England Journal of Medicine*, 370(14), 1287-1297.
- Jiricny, J. (1996). Mismatch repair and cancer. *Cancer surveys*, 28, 47-68.
- Jones, J. G., Jones, J. G., Marshall, W. J., Lapsley, M., & Day, A. P. (2014). Biochemistry of articular disorders. In *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects* (pp. 636-645). Churchill Livingstone.
- Jones, P. A., Laird, P. W. (1999). Cancer-epigenetics comes of age. *Nature genetics*, 21(2), 163-167.
- Joshi, G., Kaur, R., Kaur, H. (2016). Biomarkers in cancer. *CT Institute of Pharmaceutical Sciences Jalandhar, India, lovely Professional University Phagwara, India, Copyright*.
- Kohane, I. S., Masys, D. R., Altman, R. B. (2006). The incidentalome: a threat to genomic medicine. *Jama*, 296(2), 212-215.
- Kowal-Bielecka, O., Kowal, K., Distler, O., Rojewska, J., Bodzenta-Lukaszyk, A., Michel, B. A., Sierakowski, S. (2005). Cyclooxygenase and lipoxygenase-derived eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid from patients with scleroderma lung disease: An imbalance between proinflammatory and antiinflammatory lipid mediators. *Arthritis & Rheumatism*, 52(12), 3783-3791.
- Landa, A. S., Elliott, C. (2013). From community to commodity: the ethics of pharma-funded social networking sites for physicians. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 41(3), 673-679.
- Lopez, J. (2015). Carl A. Burtis and David E. Bruns: Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Elsevier, Amsterdam, 1075 pp, ISBN 978-1-4557-4165-6. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(2), 243-243.
- Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R. A., Brannigan, B. W., Haber, D. A. (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-

- cell lung cancer to gefitinib. *New England Journal of Medicine*, 350(21), 2129-2139.
- Mallal, S., Nolan, D., Witt, C., Masel, G., Martin, A. M., Moore, C., Christiansen, F. T. (2002). Association between presence of HLA-B* 5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *The Lancet*, 359(9308), 727-732.
- Mega, J. L., Close, S. L., Wiviott, S. D., Shen, L., Hockett, R. D., Brandt, J. T., Sabatine, M. S. (2009). Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *New England journal of medicine*, 360(4), 354-362.
- Meigs, J. B., Shrader, P., Sullivan, L. M., McAteer, J. B., Fox, C. S., Dupuis, J., Cupples, L. A. (2008). Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 359(21), 2208-2219.
- Mirnezami, R., Nicholson, J., Darzi, A. (2012). Preparing for precision medicine. *New England Journal of Medicine*, 366(6), 489-491.
- Mishra, V., Chanda, P., Tambuwala, M. M., Suttee, A. (2019). Personalized medicine: An overview. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, 10(2), 290-294.
- Nicholson, J. K., Lindon, J. C., Holmes, E. (1999). 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica*, 29(11), 1181-1189.
- Pandey, A., Mann, M. (2000). Proteomics to study genes and genomes. *Nature*, 405(6788), 837-846.
- Pritchard, D. E., Moeckel, F., Villa, M. S., Housman, L. T., McCarty, C. A., McLeod, H. L. (2017). Strategies for integrating personalized medicine into healthcare practice. *Personalized medicine*, 14(2), 141-152.
- Relling, M. V., Evans, W. E. (2015). Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*, 526(7573), 343-350.
- Roden, D. M., Wilke, R. A., Kroemer, H. K., Stein, C. M. (2011). Pharmacogenomics: the genetics of variable drug responses. *Circulation*, 123(15), 1661-1670.
- Schwartz, P. J., Stramba-Badiale, M., Crotti, L., Pedrazzini, M., Besana, A., Bosi, G., Spazzolini, C. (2009). Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*, 120(18), 1761-1767.
- Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamon-de, A., Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England journal of medicine*, 344(11), 783-792.
- Strimbu, K., Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers?. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 5(6), 463-466.

- Tekpınar, L., Erdem, R. (2019). Kişiselleştirilmiş Tip ve Genom Araştırmalarının Sağlık Çıktıları Bağlamında Değerlendirilmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 22(4), 843-862.
- Thibodeau, S. N., Bren, G., Schaid, D. (1993). Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*, 260(5109), 816-819.
- Topol, E. (2019). *Deep medicine: how artificial intelligence can make healthcare human again*. Hachette UK.
- Tripathi, V., Edrisi, S. A., Chen, B., Gupta, V. K., Vilu, R., Gathergood, N., Abhilash, P. C. (2017). Biotechnological advances for restoring degraded land for sustainable development. *Trends in biotechnology*, 35(9), 847-859.
- Turnbull, C., Hodgson, S. (2005). Genetic predisposition to cancer. *Clinical medicine*, 5(5), 491-498.
- Walt, D. R. (2000). Bead-based fiber-optic arrays. *Science*, 287(5452), 451-452.
- Wolf, S. M., Lawrenz, F. P., Nelson, C. A., Kahn, J. P., Cho, M. K., Clayton, E. W., Wilfond, B. S. (2008). Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 36(2), 219-248.
- Yuan, B. (2022). What personalized medicine humans need and way to it also on the practical significance and Scientific Limitations of Precision Medicine. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 927-942.
- Zhang, W., Li, F., Nie, L. (2010). Integrating multiple 'omics' analysis for microbial biology: application and methodologies. *Microbiology*, 156(2), 287-301.
- Zhou, S. F. (2009). Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clinical pharmacokinetics*, 48(12), 761-804.

Crohn Hastalığı ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki nedir?

Halis Gökyer¹

Maşallah Ermaya²

Muhammed Yusuf Akgeyik³

Halit Demir⁴

Can Ebiri⁵

Özet

Crohn hastalığı (CD) ciddi komplikasyonlara neden olan kronik bir bağırsak hastalığıdır. CD'nin genetik duyarlılık ve çeşitli çevresel ve konakçı risk faktörlerinin patojenik katkılarının kombinasyonundan kaynaklanan çok faktörlü bir hastalıktır. CD'nin prevalansı artmaktadır. Daha önce yapılan bir çok çalışmada, hastalığın davranışının kararlı olmadığını ve zamanla davranış değişikliğine sekonder ciddi komplikasyonlar olduğunu göstermiştir. Patogenezde birçok faktörün rol oynadığına inanılmaktadır ancak kesin nedeni hala bilinmemektedir. Son araştırmalar oksidatif stres ile birçok hastalık arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Oksidatif stres, vücuttaki serbest radikaller ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Hücrelerdeki oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik olan oksidatif stres (OS), CD'nin patogenezinde önemli rol oynayan birçok faktörden biridir. CD'nin esas olarak seyri sırasında hastaların yaklaşık üçte ikisinde komplikasyon geliştirir. CD ile ilişkili ana komplikasyonlar arasında enflamatuvar veya fibrotik darlıkların gelişimi ve karın içi veya perianal fistül ve apselerin gelişimi bulunur. İlginçtir ki CD'nin işletim sistemi birçok bozukluk ve hastalıkla ilişkilendirilebilir. Bu çalışma, CD'nin OS'nin

- 1 SBÜ.Van Eğitim ve Araştırma hastanesi Biyokimya laboratuvarı ,Van Türkiye
- 2 SBÜ.Van Eğitim ve Araştırma hastanesi Biyokimya laboratuvarı,Van Türkiye
- 3 Hacı Ömer Sabancı Ortaokulu Tuşba ,Van Türkiye
- 4 Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya AD,Van Türkiye
- 5 Can Ebiri çocuk sağlığı ve hastalıkları özel kliniği İpekyolu ,Van Türkiye

karakteristik belirteçlerine ve insülin direnci (IR), hiperandrojenemi, obezite, kronik inflamasyon, kardiyovasküler hastalık ve kanser bağlamında CD ile OS arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. İlginçtir ki, CD hastalarında bağırsak komplikasyonları ortaya çıkmadan önce artan oksidatif durum ve artan antioksidan durum için yetersiz telafi gözlenmektedir. Ek olarak serbest radikaller CD hastalarında kanser gelişimini teşvik etmektedir. Oksidatif stres (OS) ile CD'nin arasında genetik, epigenetik ve çevresel bağlantılar vardır ve bu ilişki karmaşık bir klinik profile yansımaktadır. Serbest oksijen radikallerinin vücut üzerindeki etkisini azaltmak ve toksinleri uzaklaştırmak için antioksidanların etkili bir şekilde kullanılması gerekir. Bu çalışma metabolik, bağırsak problemleri ve kanser komplikasyonlarına odaklanarak OS'nin CD'nin patogeneziindeki rolünü özetlemekte ve tartışmaktadır. Ancak bu verilere rağmen bağırsak komplikasyonlarına daha yüksek ilerleme riski olan hastaları tahmin etmek ve biyolojik ajanlar artı erken mukozal iyileşme sağlayarak doğal seyri değiştirme potansiyeline sahip immünomodülatörler ile erken agresif bir kombinasyon tedavisi başlatmak çok önemlidir. Sonuç olarak, Crohn hastalığı (CD) ile oksidatif stres arasındaki ilişki incelenmiş ve CD'nin önlenmesine yardımcı olabilecek yeterli antioksidan içeren gıdaların ve takviyelerin tüketilmesinin faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

GİRİŞ

Crohn hastalığı (CD), genetik duyarlılık ve çeşitli çevresel ve konakçı risk faktörlerinin patojenik katkılarının kombinasyonundan kaynaklanan çok faktörlü bir hastalıktır [1]. Hastalığın çok heterojen klinik prezentasyonu ve seyri vardır. CD'nin seyri sırasında hastaların yaklaşık üçte ikisi komplikasyon geliştirir [2]. CD ile ilişkili ana komplikasyonlar arasında enflamatuvar veya fibrotik darlıkların gelişimi ve karın içi veya perianal fistül ve apselerin gelişimi bulunur. Nüfus ve sevk temeli çalışmalarda gerçek yaşam kohortlarından elde edilen yayınlanmış verilere göre, nispeten stabil bir hastalık konumuna sahipken, hastalığın seyri boyunca darlık penetrasyon komplikasyonlarının davranışında ve gelişiminde bir değişiklik yaşamak çok yaygındır [3-5]. Ne yazık ki, immünomodülatörlerin veya biyolojilerin yaygın kullanımı hastalığın doğal seyrini önemli ölçüde değiştirmede ve CD'li hastaların çoğunda komplikasyonların gelişmesi nedeniyle uzun vadede ameliyat gerekir [6-7]. Bu nedenle, bağırsak komplikasyonlarına daha yüksek ilerleme riski olan hastaları tahmin etmek ve biyolojik ajanlar artı erken mukozal iyileşme sağlayarak doğal seyri değiştirme potansiyeline sahip immünomodülatörler ile erken agresif bir kombinasyon tedavisi başlatmak çok önemlidir [8]. Hastalığın doğal seyrini ve prognozunu değerlendiren çalışmalar, ilk cerrahiye zaman, hastalık devre dışı bırakma, karmaşık hastalık, tekrarlayan hastalık veya hastalık davranışı fenotipte değişiklik olarak farklı şiddet tanımlarını kullandı. Tanımdaki bu çeşitlilik

ve kohortlardaki farklılıklar nedeniyle, her çalışma, tanı koymada genç yaş, ileal, [9] veya ileokolonik tutulum [11] perianal hastalık, [4] rektal tutulum, üst gastrointestinal tutulum, [10] striktür penetran hastalık fenotipi, ilk kortikosteroid ihtiyacı, [12] sigara alışkanlığı yüksek C-reaktif protein, [13] anti- *Saccharomyces cerevisiae* antikorları (ASCA) pozitifliği ve genetik faktörler [14]. Bu çalışmada, CD ile OS hastalarda, prognostik son noktası olarak daha standardize tanımıdır. CD'nin, OS ile değişimiyle ilişkili prognostik risk faktörlerinin araştırılması, CD'nin tartışılan nedenlerinden biri oksidatif stres (OS) [6]. Bu çalışmanın amacı OS ile CD'nin arasındaki ilişkiye ilişkin önceki ve güncel bulguları özetlemek ve tartışmaktır.

1.Oksidatif Stres

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki homeostaz (dengenin bozulması) oksidatif stres olarak tanımlanır. Reaktif oksijen türleri oldukça yüksek reaktiviteye sahip moleküller olup başta mitokondriyum olmak üzere hücre organellerinde meydana gelen normal metabolizmanın sonucu olarak veya iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi sebeplere bağlı olarak üretilirler [15],[16],[17]. Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın oluşumu ve patogenezinin sorumludur [18],[19]. OS, vücuttaki oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki fizyolojik bir dengesizliktir. Kararsız ve oldukça reaktif olan oksidanlar (serbest radikaller), antioksidan olan diğer moleküllerden elektron çalarak kararlılık kazanırlar. Aksi takdirde serbest radikaller hücre hasara ve hatta ölüme yol açar. Bu nedenle, hem oksidanların (serbest radikaller veya reaktif türler) artan seviyeleri hem de antioksidan savunma mekanizmalarındaki azalma OS'ye neden olabilir [20].

1.1.Serbest radikal

Dış yörüngelerinden birinde eşleşmemiş elektron içeren bileşiklerdir. Reaktif ve kısa ömürlüdürler. Serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı olarak veya hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilmektedir. Serbest radikallerin başlıca 3 yolla meydana geldiği kabul edilmektedir. Üretilen bu radikaller membran lipidlerine, hücre içi proteinlere ve nükleik asitlere etki ederek bu makromoleküllerin yapı ve fonksiyonları üzerinde değişikliklere yol açtığı ve hücre hasar meydana getirdiği iyi bilinmektedir [21].

1.2.Reaktif oksijen türleri (ROS)

Atmosferde bulunan oksijen, moleküler oksijen (O_2) veya dioksijen olarak adlandırılır. Normal oksijenin az bir kısmı başlıca mitokondri olmak üzere hücrel kompartımanlardaki metabolizma sırasında indirgenerek reaktif oksijen türlerine dönüşür. Başlıca reaktif oksijen türleri Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), Hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) ve Hidrojen peroksit (H_2O_2) 'dır. Bunlardan ilk ikisi serbest radikal olup hidrojen peroksit ise prooksidan'dır [18].

1.2.1.Süperoksit radikaleri ($O_2^{\cdot-}$)

Aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesi sonucunda oluşurlar. Özellikle elektronca zengin bir ortam olan iç mitokondri zarında ve ksantinoksidaz gibi flavo enzimlerce endojen olarak oluşturulur. Ayrıca indirgenmiş geçiş metallerinin oto oksidasyonu süperoksit radikali meydana getirebilir [21].

1.2.2.Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Serbest radikal olmadığı halde ROS kapsamına girer ve serbest radikal oluşumunda önemli rol oynar. Hücrel kompartımanlarda bulunan üratoksidaz, glukozoksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi birçok enzim iki elektronun oksijene transferi ile direk olarak hidrojen peroksit oluşturulur. Fe^{2+} veya diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) ve süperoksit radikalinin ($O_2^{\cdot-}$) varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) en güçlü radikal olan hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) oluşturur. Hidrojen peroksit, süperoksit radikalinden farklı olarak yağda çözünür olduğundan olduğu yerden uzakta olan ve Fe^{2+} içeren hücrel membranlarda da hasar oluşturabilir [22], [23].

1.2.3.Hidroksil radikalleri ($OH^{\cdot}$)

Son derece reaktif radikallerdir, yarılanma ömrü 10-9 saniye olup oldukça kısadır ve ROS'ların en güçlüsüdürler [24]. Hidroksil radikali, geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır. Oluştığı yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikaller oluşturur ve sonuçta hücrede hasara neden olur [25].

1.3.Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit sentazdenilen hücre içi bir enzimin faaliyeti sonucu oluşur. NO kendisi serbest radikal olmasına rağmen bazı durumlarda antioksidan görevi de görebilmektedir [26].

2.Oksidanlar

Serbest radikallerin veya oksidanların iki ana sınıfı vardır: reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS) [27]. Ancak diğer oksidanlar arasında ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) bulunur. İlginç bir şekilde AGE'ler birden fazla mekanizma aracılığıyla ROS ve RNS oluşumunu destekler [28]. Fizyolojik olarak, oksidanlar çoğalma, farklılaşma, gelişme, göç, sitoskeletal dinamikler ve metabolizma dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçleri düzenler. Patolojik durumlarda, oksidanlar aşırı miktarda bulunur. Lipitler, proteinler ve nükleik asitlerle reaksiyona girerek hedef moleküllerin yapısal ve işlevsel özelliklerini değiştirirler. OS, özellikle DNA ve mitokondri olmak üzere hücresel yapılara zarar verir ve yaygın hücre, doku ve organ işlev bozukluğuna ve hasarına yol açabilir [27]. OS'nin uzun vadeli etkileri arasında dejeneratif hastalıklar, vücudun bağışıklığında azalma ve ateroskleroz ve felç veya kalp krizi gibi birçok tehlikeli hastalığa yakalanma riskinin artması yer alır. Bilim insanlarının OS ile ilişkili olduğuna inandığı bir diğer hastalık grubu ise Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklardır. Ek olarak OS, esas olarak melanom olmak üzere neoplazmaların gelişimini destekleyebilir. OS ayrıca PCOS, CD, akciğer, mide, böbrek ve idrar sistemi hastalıklarının gelişmesinde de önemli [27], [29].

2.1.Antioksidanlar

Biyokimyasal sınıflandırmaya göre antioksidanlar iki ana kategoriye ayrılır: enzimatik ve enzimatik olmayan. Enzimatik antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz dahil olmak üzere aşırı ROS ve RNS'yi detoksifiye edebilen doğal, anahtar enzimlerdir. Buna karşılık, enzimatik olmayan antioksidanlar glutatyon, tiyoredoksin, C vitamini, A vitamini, E vitamini, selenyum ve çinko (Zn) gibi ekzojen ve endojen moleküllerdir [27],[29]. OS, nitrozasyon stresi ve glikasyonun etkisi, spesifik oksidan ve antioksidanların düzeylerinin ölçülmesi veya farklı oksidan ve antioksidan tipleri arasındaki karşılıklı etkileşimin değerlendirilmesi ile değerlendirilebilir.

2.2. CD'nin Oksidatif Stres ve Antioksidantlarla ilişkisi

OS farklı şekillerde değerlendirilebilir ancak en ilginç olanlardan biri CD hastalarında OS arasındaki ilişkidir. Birçok araştırmacı CD hastalarının işletim sisteminin obezite, IR, bağırsak rahatsızlıkları kardiyovasküler hastalık ve kanserde önemli ölçüde arttığını bulmuştur [30], [31]. İlginçtir ki, bu bozukluklar ayrı ayrı, farklı hastalık durumlarında veya birbirleriyle kombinasyon halinde ortaya çıkabilir. Bu durum tanı ve tedaviyi zorlaştırmaktadır. OS ile ilişkili CD'nin patogenezi sadece moleküler ve

biyokimyasal süreçleri değil aynı zamanda organel yıkımını da içerebilir. En alakalı örnek, mitokondriyal disfonksiyon ile OS'yi içerebilecek CD arasındaki ilişkidir [32]. CD hastalarında mitokondriyal O₂ tüketiminin azalmasının, glutatyonun ve ROS'un artmasının mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğu öne sürülmüştür [33]. OS, nitrozoatif stres ve glikasyonun etkileri, spesifik oksidanların ve antioksidanların içeriği veya farklı oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki etkileşim etkileri ölçülerek değerlendirilebilir. Oksidatif ve antioksidan belirteçler OS ile ilişkili bozuklukların gelişimi ve tedavisi hakkında fikir sağlar [34]. OS belirteçleri genellikle serumda ve foliküler sıvıda tespit edilebilir [35]. İlginç bir şekilde, bu belirteçler OS ile ilişkili bozuklukların gelişimi ve tedavisine ilişkin fikir sağlamak için kullanılabilir [36].

2.3. CD'ye antioksidan belirteçlerin etkisi

SOD bir metaloenzim olduğundan demir (Fe-SOD), çinko (Zn-SOD), bakır (Cu-SOD) ve mangan (Mn-SOD) gibi metal takviyeleri gereklidir. Bir faktör faaliyetleri SOD, hücrelerdeki ilk detoksifiye edici enzim ve en güçlü antioksidandır. SOD temel bir antioksidan olarak kabul edilir. Son çalışmalar CD'nin SOD düzeylerinin çalışmadan çalışmaya değiştiğini gösterse de [37], [38], CD'nin, OS'nin neden olduğu hücre hasarıyla mücadele eden bir grup enzimatik olmayan antioksidandır ve antioksidanların yeteneklerini gösterir.

3. CD Hastalığının tanımları ve sınıflandırılması

Bilim insanları tarafından yapılan bir çalışmada alınan hastaların ailesinde demografik özellikler (tanı yaşı, cinsiyet) ve CD varlığı kaydedilmiş. Tanı yaşı, hastalığın yeri ve tipi ve perianal hastalık varlığı Montreal Sınıflamasına göre belirlenmiş. [39], Hastalığın tipi, striktür, fistül ve / veya apse oluşumu gibi bağırsak komplikasyonlarının varlığına göre enflamatuvar, striktür ve penetran olmak üzere üç kategoride tanımlanmış. [40], Perianal fistül veya apse gelişimi, Montreal Sınıflamasına göre bir hastalık modifiye edici olarak tanımlanmış. [41], Sigara içmek haftada yedi veya daha fazla sigara tüketmek olarak tanımlanmış. Sigara öyküsü olan tüm hastalara sigarayı bırakma konusunda danışmanlık yapılmış. CD'li hastalarda ekstra bağırsak belirtilerinin (EIM'ler) varlığı belirlenmiş. Kas-iskelet sistemi, mukokutanöz, oküler, hepatobiliyer ve çeşitli bulguları içeren EIM'ler ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

4. Crohn Hastalığının başlangıç konumuna göre Bağırsak komplikasyonlarının olasılığı

Ölümlülük: Bilimsel bir çalışmada çalışmaya dahil edilen 31 hasta ölmüş. Mortalite nedeni üç ayrı grup olarak değerlendirilmiş: hastalıkla ilişkili, muhtemelen hastalığa bağlı ve hastalıkla ilgisiz. 11 hastanın ölümleri hastalık ile ilişkili olduğu (sekiz hastada bağırsak cerrahisi sonrası sepsis, bir hastada amiloidoz nedeniyle malnütrisyon, iki hastada kolorektal kanser vardı). Üç hastanın ölümü muhtemelen hastalığa bağlıydı (bir tanesi böbrek yetmezliği ve sepsisli, biri pulmoner emboli, biri karaciğer sirozuna bağlı komplikasyonlar). On yedi hasta, hastalık nedenleri ile ilgisi olmayan (akciğer, trakea, kolanjiokarsinom, yumurtalık ve serviks dahil olmak üzere gastrointestinal sistem malignitesinden beş hasta, ikisi serebrovasküler olaylardan, ikisi kardiyovasküler hastalıklardan ve biri kazadan) nedeniyle ölmüş. Mortalite ile hastalık tipi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; Enflamatuvar grupta hastalığa bağlı sekiz, muhtemelen hastalığa bağlı üç ve hastalıkla ilgisiz dokuz hasta olmak üzere 20 hasta vardır. Beş hasta stenoz grubundaydı, ikisi hastalıkla ilişkili, üçü hastalıkla ilgisi yoktu. Altı hasta penetran gruptaydı, bunlardan biri hastalık ile ilgiliydi ve beşi hastalıkla ilgisi yoktu [39].

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan bir çalışmada, ROS'un yaygın CD'nin, üzerindeki karmaşık rolünü araştırmak, anlamak için genel ve yeni bilgiler sağlayarak önemli bir katkı sağlayacağı belirtilmiştir. Yapılan bir bilimsel çalışmada, Üç yüz otuz hasta (ortalama yaş, 30.6 ± 11.1 yıl; 148 kadın) çalışmaya dahil edilmiş. Ortalama takip süresi 7.4 ± 5.3 yıl (dağılım: 1.0-25.0 yıl) idi. Başlangıçta 273 hastada enflamatuvar tipte bir hastalığı olan hastalar, 57 hastada tanı öncesi veya sırasında striktüring / penetran bağırsak komplikasyonları varmış. Karmaşık hastalık geliştirme kümülatif olasılığı 5 yılda% 37.4, 10 yılda% 54.3, 25 yılda% 78.8 imiş. Bağırsak komplikasyonlarına ilerlemeyle ilişkili bağımsız prediktörler, mevcut sigara kullanımı, perianal hastalık, bağırsak dışı belirtiler ve hastalığın yeri imiş. Aynı zamanda çalışmada genç yaş ileal tutulum ile ilişkili olan ve hastalığın yeri takip boyunca neredeyse stabil durmuş, burada önceki çalışmalarla da desteklenmiştir. Ancak literatürde tanı yaşı ve CD prognozu arasındaki ilişkiye ilişkin çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Çalışmanın tanısında 40 yaşın altındaki hastaların erken bağırsak komplikasyonları geliştirme olasılığı daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür [10]. Birçok bilimsel çalışma bu ilişkiyi sadece penetran hastalık için bulunmuş, [2-4] ve bazılarında herhangi bir ilişki bulunamamıştır [3-5-40]. Bu çalışmanın sonuçları, tanı sırasında daha

genç yaşın, hastalık seyri üzerinde doğrudan etkisi yerine hastalığın yeri ile ilişkili bir faktör olduğunu düşündürülmüştür. Farklı popülasyon ortamlarında inflamatuvar tip fenotipi olan CD hastalarında davranış değişikliğini birincil son nokta olarak inceleyen çalışmalar vardır. Louis *ve ark* , ilk kez Viyana sınıflandırması kullanan 297 CD hastasında davranış değişikliğini retrospektif olarak değerlendirmiş. Tanıda 219 (% 73.7) hastada, takip sırasında 25 yıla kadar önemli ölçüde azalan inflamatuvar hastalık belirlemiş [3]. Hastalık davranışının CD fenotipini belirlemek için kararlı bir gösterge olmadığını göstermiştir. Hastalığın yeri, bu değişen hastalık fenotipi ile ilişkili tek faktör olarak bulunmuş. Spesifik olarak, bu ilişkinin striktürlü ince bağırsak hastalığı ile penetran fenotipli kolon hastalığı arasında olduğu bulunmuştur. Sonraki bir çalışmada, Cosnes *ve ark*. [2]. Fransa'dan gelen büyük bir hasta grubunda darlık veya delici komplikasyonların gelişmesine kadar geçen zamanla ilişkili risk faktörlerini araştırmıştır. Viyana sınıflandırması 2002 yılı da dahil olmak üzere bu kohorttaki hastalık davranışını belirlemek için kullanılmış ve araştırmacılar, hastaların yaklaşık %88'inin 20 yıllık takipte karmaşık bir hastalığa evrildiğini bildirmişler. Hastalık davranışını belirlemek için en önemli faktörün yine hastalığın yeri olduğunu bulmuşlardır. Tanıda ince bağırsak ve anoperineal tutulum, striktür ve/veya penetran komplikasyon için zaman göstergeleri, üst Gastrointestinal sistem (GI) ve kolonik hastalık zıt bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, kolon hastalığı bağırsak komplikasyonlarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Hastalık fenotipinin genetik ve çevresel belirleyicileri, CD için duyarlılık genlerinin tanınmasından bu yana ilgi konusu olmuştur. Louis bir raporda *ve arkadaşları*, [41] hastalık davranış evrimi ve NOD2 / CARD15 ile ilişkisi ve ASCA durumu iltihaplı CD 163 hastanın kendi kohort araştırılmıştır. 5 yıllık takipten sonra 18 (%11) ve 35 (%2.5) hastada sırasıyla striktür ve penetran bir fenotip gelişmiş. Beş yılda striktür veya penetran davranışın gelişimi, hastalık yeri, alev sayısı ve hastaların sigara içme alışkanlığı ile bağımsız olarak ilişkililmiş, ancak NOD2 / CARD15 veya ASCA statüsü ile *ilişkili* değilmiş. Daha sonraki bir çalışmada Smith *ve ark*. [44] 20 yıllık izlemde klinik özellikler, ASCA ve NOD2 / CARD15 durumu ile hastalık davranışının gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için 231 CD hastasını (% 70'inde B1 hastalığı vardı) incelemişlerdir. İleal hastalık, ASCA pozitifliği ve tanı yaşının ilerlemeyle ilişkili bağımsız değişkenler olduğunu göstermişler. [42-43] Aldhous *ve ark*. [44] üst GI veya ileal tutulumu olan hastalarda striktür hastalığı ve cerrahiye ilerlemenin daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Üst GI ve ileokolonik hastalığı olan hastalarda bağırsak delici hastalık riski, ileal veya kolon hastalığı olanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. İlginç bir

şekilde, sigara kullanımı hastalığın yeri ile ilişkiliymiş, ancak bağırsak komplikasyonları ile ilişkili değilmiş. Sigara içen veya içmeyenlerde yazarlar, bağırsak komplikasyonlarına karşı koruyucu bir özellik olduğu kanıtlanmış daha yüksek bir kolon hastalığı sıklığı bildirmişlerdir. Hastalığın yeri, davranış değişikliğinin güçlü bir göstergesi olduğundan, regresyon modelindeki çoklu doğrusallık etkisi nedeniyle sigara içme durumunun etkisini baskılamış olabilir [44]. Ayrıca Zheng *ve ark.* [45]; enflamatuvar bağırsak hastalığı olmayan popülasyonda anal apse ve anal fistül hastalıklarının gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olmaktadır. Çalışmada hastalığın yeri farklı sigara içme alışkanlığı olan hastalar arasında eşit olarak dağılmış ve mevcut sigara içiminin bağımsız olarak bağırsak komplikasyonları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yeni Zelanda'dan Montreal sınıflandırmasını kullanan popülasyon temelli bir çalışmada, inflamatuvar hastalık davranışı olan 404 hasta, 10 yıllık bir takip sırasında davranış değişikliği açısından değerlendirilmiştir [4]. Perianal hastalık, 1.62 (%95 CI: 1.28-2.05) HR değeri ile davranış değişikliği için tek bağımsız belirlenmiş ve bu da yeni bir gözlem olduğu ortaya koymuş. Diğer çalışmaların aksine, hastalığın yeri sonraki hastalık davranışını sadece tek değişkenli analizde etkilemiştir. Thia *ve arkadaşlarının* yakın tarihli bir çalışması, hastalık sınıflandırması ve Montreal sınıflandırmasını kullanarak bağırsak komplikasyonları riski arasındaki ilişkiyi bir kez daha doğrulamışlar [40]. Bu çalışmada bazı sınırlamalar vardır. İlk olarak, çalışmada hastalık ilerlemesi ve komplikasyonlarının öngörülmesinde yardımcı olacak genetik ve serolojik testler mevcut değilmiş. Çalışmada retrospektif tek merkezli tasarımı ve çalışma döneminde CD için tanı ve tedavi araçlarının evrimi gibi başka kısıtlamaları da vardır. Bu çalışmada sevk temelli ortam, popülasyon temelli bir çalışmaya kıyasla bağırsak komplikasyonları riskini abartabilir; yine de bu, önemli risk faktörlerini belirlemek için analizin hassasiyetini artırabiliyor. Bu çalışma sonucunda, genel kümülatif kanıtlar, tartışmasız bir şekilde, hastalığın konumunun bağırsak komplikasyonlarının gelişimi için en kararlı ve güçlü gösterge olduğunu göstermektedir. Her ne kadar sonuçlar farklı ortamlara bağlı olarak çalışmalar arasında farklılık gösterse de, CD prognozu değerlendirilirken popülasyonlar ve analiz yöntemleri, perianal hastalık ve sigara içme durumu dikkate alınmalıdır. Sigarayı bırakma, hastalığın seyrini değiştirmek için çok önemlidir. EIM'ler ve hastalık davranışı arasında daha önce tanımlanmamış bir ilişki, bu çalışmada EIM'lerin bir lümen hastalığı seyrini tahmin edebileceğini gösteren ilginç bir bulgudur. EIM'ler ve inflamatuvar hastalık kursu arasındaki ilişkiyi doğrulamak ve değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bağırsak komplikasyonları geliştirme riski daha yüksek olan hastalar. Hastalığın yeri enflamatuvar tip hastalıklarda

stenoz ve penetran komplikasyonların gelişimi için en güçlü göstergedir. İleal tutulumu olan hastalar daha agresif immünsüpresif tedavi için düşünülmelidir. CD'nin üzerine uzun bir çalışma geçmişine rağmen etiyojisi hala bilinmemektedir. Ancak, son araştırmalar CD'nin sağlam epigenetik ve çevresel etkilere sahip karmaşık birçok genli bozukluk olabileceğini öne sürmektedir. Çok sayıda çalışma CD hastalarında daha anlamlı OS belirteç seviyeleri göstermiştir. CD hastalarında oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik olan OS, metabolik sendrom, IR, hiperandrojenemi, artış riskine katkıda bulunabilir. Dahası, oksidan ve antioksidan durumu, diyet, BMI enzimatik, bağırsak kanseri, bağırsak hastalıkları ve diyet antioksidanlarındaki farklılıklar göz önünde bulundurulduğunda bireyler arasında değişmiştir [45].

Sonuç olarak, yapılan çalışmalarda CD de oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir. Buna bağlı olarak, oksidatif stresi azaltabilecek etkili bir antioksidan terapi CD'de mevcut tedaviye ek bir tedavi seçeneği olabilir. Daha sonra yapılacak çalışmalarda, CD üzerinde kesin mekanizmanın anlaşılmasına yönelik gereken hedeflere ışık tutabilir. Her biyolojik belirtecin ölçümünü standardize etmek ve OS'nin patofizyolojisini ve CD'nin üzerindeki etkisini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. İnflamatuvar bağırsak hastalığı . *Annu Rev Immunol* 2010; 28 : 573–621 .. doi: 10.1146 / annurev-immunol-030409-101225. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]
- Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Crohn hastalığının hastalık davranışının uzun vadeli evrimi . *Inflamm Barsak Dis* 2002; 8: 244-250. doi: 10.1097 / 00054725-200207000-00002. [PubMed] [Google Akademik]
- Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Viyana sınıflamasına göre Crohn hastalığının davranışı: hastalığın seyri boyunca değişen düzen . *Gut* 2001; 49 : 777-782 .. doi: 10.1136 / bağırsak.49.6.777. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]
- Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM, Gearry RB. Perianal hastalık, inflamatuvar barsak hastalığı fenotipinin popülasyon temelli bir çalışmasının Crohn hastalığı fenotip sonuçlarındaki değişiklikleri öngörür . *J Gastroenterol* 2008; 103: 3082-3093.. doi: 10.1111 / j.1572-0241.2008.02212.x. [PubMed] [Google Akademik]
- Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Szita I, Pandur T, Mandel M, et al. Yetişkin ve pediatrik başlangıçta hastalık fenotipinin evrimi, popülasyon temelli bir kohortta Crohn hastalığının başlangıcıdır . *Dünya J Gastroenterol* 2013; 19 : 2217–2226.. doi: 10.3748 / wjg.v19.i14.2217. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]
- Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, et al. Avrupa popülasyonuna dayalı bir başlangıç kohortunda tanıdan sonraki ilk 5 yıl boyunca Crohn hastalığının doğal hastalık seyri: Bir Epi-IBD çalışması . *Gut* 2018; 2017: 315568. Doi: 10.1136 / Gut-jnl-2017-315568. [PubMed] [Google Akademik] L.J, Yan and R.S, Sohal, Mitochondrial adenine nucleotide translocase is oxidatively altered during aging. *Proc Natl Acad Sci U S*, (1998) A;95:896-901.
- Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, et al. 2011 ECCO-epicom başlangıç kohortundan enflamatuvar barsak hastalıkları olan hastalarda izlemin ilk yılında tedavi adımları, cerrahi ve hastaneye yatış oranları . *J Crohns Colitis* 2015; 9 747-753.. doi: 10.1093 / ecco-jcc / jjv099. [PubMed] [Google Akademik]
- Lo B, Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg M, Dubinsky M, Siegel CA, et al. Yedi yıllık izlemden sonra Crohn hastalığı olan hastalarda hastalık davranışı ve lokasyonundaki değişiklikler: Danimarka popülasyonuna dayalı bir başlangıç kohortu . *J Crohns Colitis* 2018; 12 : 265-272 .. doi: 10.1093 / ecco-jcc / jjx138. [PubMed] [Google Akademik]

- Smith BR, Arnott ID, Drummond HE, Nimmo ER, Satsangi J. Hastalık yeri, anti- *Saccharomyces cerevisiae* antikor ve NOD2 / CARD15 genotipi, Crohn hastalığında hastalık davranışının ilerlemesini etkiler . *Inflamm Barsak Dis* 2004; 10: 521–528.. doi: 10.1097 / 00054725-200409000-00005. [PubMed] [Google Akademik]
- Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Ambergen T, Odes S, Riis L, et al. Tanıdaki fenotip, Crohn hastalığında nüks oranlarını öngörür . *Gut* 2006; 55: 1124–1130.. doi: 10.1136 / gut.2005.084061. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]
- Oostenbrug LE, van Dullemen HM, Meerman GJ, Jansen PL, Kleibeuker JH. Viyana sınıflandırmasına göre Crohn hastalığının klinik sonucu: hastalığın yeri hastalık seyrinin yararlı bir göstergesidir . *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18 :255-261.. doi: 10.1097 / 00042737-200603000-00005. [PubMed] [Google Akademik]
- Loly C, Belaiche J, Louis E. Şiddetli Crohn hastalığının belirleyicileri . *Scand J Gastroenterol* 2008; 43 : 948–954 .. doi: 10.1080 / 00365520801957149. [PubMed] [Google Akademik]
- Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reaktif protein: inflamatuvar bağırsak hastalığında prediktif faktör ve inflamasyon belirteci. Prospektif popülasyon temelli bir çalışmanın sonuçları . *Gut* 2008; 57 : 1518–1523 .. doi: 10.1136 / bağırsak.2007. [PubMed] [Google Akademik]
- Beaugerie L, Sokol H. İnflamatuvar bağırsak hastalığı seyrinin klinik, serolojik ve genetik belirleyicileri . *Dünya J Gastroenterol* 2012; 18: 3806-3813. doi: 10.3748 / wjg.v18.i29.3806. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]
- L.J, Yan and R.S, Sohal, Mitochondrial adenine nucleotide translocase is oxidatively altered during aging. *Proc Natl Acad Sci U S*, (1998) A;95:896-901.
- R. Dokuyucu, A.Karateke and H.Gokce, Antioxidant effects of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia-reperfusion injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 183:23-27. (2014)
- H. E. Yıldız, Investigation of photon interaction parameters of some premedication drugs. *Journal of Scientific Reports-A*, (061), 88-99.
- B.S, Berlett and ER, Stadtman, Protein oxidation in aging, disease and oxidative stress. *J Biol Chem.*; 272:20313-20316. Oxidative stress for sickle cell anemia. *Blood Cells*, (1997). *Mol Dis.*;52(4):230–5
- D.Y, Şahin, Z.Elbasan and M.Gür, Relationship between oxidative stress markers and cardiac syndrome X. *J Clin Exp Invest*;3:174-180.Valko M, Morris H, Cronin MT. (2005).
- Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* (2012). ;12:11611208. Mohammadi M 2019Oxidative stress and polycystic ovary syndrome:

- a brief review. *International Journal of Preventive Medicine*1086. (https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_576_17) Search in PubMed Google Scholar Export Citation
- K.Kılınç and A.Kılınç, Oxygen radicals as intermediate molecules of oxygen oxidation. *Hacettepe Medical Journal*; 33:110-118. (2002)
- M Valko, H.Morris and MT.Cronin, Metals, toxicity and oxidative stress.*Curr-MedChem* ;12:1161-1208. (2005).
- S.Moncada, RM.Palmer and EA.Higgs, Nitricoxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*; 43:109-142. (1991).
- K.Jomova and M.Valko, Metal-induced oxidative stress and developments in human diseases. *Toxicology*; (2011). 283:65-87.
- A.Ayala, MEMuñoz and S.Argüelles, Lipid peroxidation: production, metabolism and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*; 2014:360438. (2014).
- H.Yin, L.Xu and NA.Porter, Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis.*Chem Rev*;111:5944-5972 (2011). [18] Pizzino G., Irrera N , Cucinotta M , Pallio G , Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D & Bitto A 2017Oxidative stress: consequences and benefits for human health.*Oxidative Medicine and Cellular Longevity*20178416763. (<https://doi.org/10.1155/2017/8416763>) Search PubMed Google Scholar Export Citation
- G.Pizzino , N.Irrera , M.Cucinotta , G.Pallio , FMannino , V.Arcoraci , FSquadrito , D.Altavilla & A.Bitto Oxidative stress: consequences and benefits for human health.*Oxidative Medicine and Cellular Longevity*20178416763. 2017.(<https://doi.org/10.1155/2017/8416763>) Search PubMed Google Scholar Export Citation
- Tatone C, Di Emidio G, Placidi M, Rossi G, Ruggieri S, Taccaliti Ch, D'Alfonso A, Amicarelli F & Guido M 2021They can be used with AGEs in PCOS: animal and clinical studies available.*Journal of Endocrinology*251R1–R9. (<https://doi.org/10.1530/JOE-21-0143>) Crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- O.M.Ighodaro and O.A.Akinloye, First-line defense antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPX): their essential roles in the entire antioxidant defense network.*Alexandria Medical Journal*2018. 154287–293. (<https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>) Cross-reference Search in PubMed Google Scholar Export Citation
- J.K. Sandhu, A.Waqar , A ain, C.Joseph, K.Srivastava , O.Ochuba , T.Alkayyali , S.W. Ruo and S.Poudel, Effect of oxidative stress and antioxidant N-acetylcysteine on ovulation and functional activity in the treatment of

- polycystic ovary. *Cureus*13e17887. 2021. (<https://doi.org/10.7759/cureus.17887>) Search in PubMed Google Scholar Citation
- X.Cheng & B.He Clinical and biochemical potential of antioxidants in the treatment of polycystic ovary syndrome. *International Journal of Women's Health* 2022.14467–479. (<https://doi.org/10.2147/IJWH.S345853>) crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- M.Malamouli , I.Levinger , A.J.McAinch , A.J.Trewin , Rodgers RJ and MorenoAsso A Mitochondrial profile in polycystic ovary syndrome: effect of exercise.*Journal of Molecular Endocrinology*2022.68R11–R23. (<https://doi.org/10.1530/JME-21-0177>) Crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- P.Shukla & S.Mukherjee , Mitochondrial dysfunction: an emerging link in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome.*Mitochondria* 2020. 5224–39. (<https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.02.006>) Cross-reference Search PubMed Google Scholar Export Citation
- C.h.I.Enechukwu , A.J.Onuegbu , M.J. Olisekodiaka , G.U.Eleje , J.I.Ikechebelu , J.O.Ugboaja , U.K.Amah , J.E.Okwara and A.O.Igwegbe, Oxidative stress markers and lipid profiles in a tertiary polycystic ovary syndrome patient in Nigeria.*Obstetrics and Gynaecology*62335–343. 2019.(<https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.5.335>) Cross-reference Search PubMed Google Scholar Export Citation
- Y.Liu, Z.Yu, S.Zhao, L.Cheng, Y.Man , X.Gao and H.Zhao, Oxidative stress markers in follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome are associated with reduced embryo traits.*Journal of Assisted Reproduction and Genetics*38471–477. 2021.(<https://doi.org/10.1007/s10815-020-02014-y>) Crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- H.J.Forman and H.Zhang, Targeting oxidative stress in disease: the promise and limitations of antioxidants.*Nature Reviews. Drug Discovery*20689–709. 2021.(<https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>) Crossref Search PubMed Google Scholar
- M.Abudawood , H.Tabassum, A.H.Alanazi , F.Almusallam , F.Aljaser , M.N.Ali , N.D.Alenzi , S.T. Alanazi, M.A.Alghamdi and G.H.Altoum, Oxidative stress induced by metal excess in polycystic ovary syndrome (PCOS) Economic status.*Scientific Reports*1122935. et al.2021.(<https://doi.org/10.1038/s41598-021-02120-6>) Search PubMed Google Scholar Export Citation Export CitationL.J, Yan and R.S, Sohal, Mitochondrial adenine nucleotide translocase is oxidatively altered during aging. *Proc Natl Acad Sci U S*, (1998) A;95:896-901.
- R. Dokuyucu, A.Karateke and H.Gokce, Antioxidant effects of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia-reperfusion injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;183:23-27. (2014)

- Silverberg MS, atsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, vd. İnflamatuar bağırsak hastalığının entegre klinik, moleküler ve serolojik sınıflandırmasına doğru: 2005 Montreal Dünya Gastroenteroloji Kongresi bir Çalışma Grubunun raporu . *Can J Gastroenterol* 2005; 19 : 5–36 .. doi: 10.1155 / 2005/269076. [PubMed] [Google Akademik]
- Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D’Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. Crohn hastalığının basit bir sınıflandırması: Dünya Gastroenteroloji Kongreleri Çalışma Grubu raporu, Viyana 1998 . *Inflamm Barsak Dis* 2000; 6 : 8–15 .. doi: 10.1097 / 00054725-200002000-00002. [PubMed] [Google Akademik]
- Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV, Jr Popülasyon temelli bir kohortta Crohn hastalığının bağırsak komplikasyonlarına ilerlemeyle ilişkili risk faktörleri . *Gastroenteroloji* 2010; 139 : 1147-1155 .. doi: 10.1053 / j.gastro.2010.06.070. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]
- Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine E, Delforge M, vd. Crohn hastalığında striktür veya penetran paternin erken gelişimi, hastalık yeri, işaret fişekleri ve sigara içiminden etkilenir, ancak NOD2 / CARD15 genotipinden etkilenmez . *Gut* 2003; 52 : 552-557 .. doi: 10.1136 / bağırsak.52.4.552. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]
- Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, Hang T, Gaiennie J, Landers CJ, vd. NOD2’deki mutasyonlar, Crohn hastalığı olan hastalarda fibrostenöz hastalık ile ilişkilidir . *Gastroenteroloji* 2002; 123 : 679-688 .. doi: 10.1053 / gast.2002.35393. [PubMed] [Google Akademik]
- Rieder F, Lawrance IC, Leite A, Sans M.Fibrostenotik Crohn hastalığının belirleyicileri . *Inflamm Barsak Dis* 2011; 17 : 2000–2007 .. doi: 10.1002 / ibd.21627. [PubMed] [Google Akademik]
- Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Smith LA, Arnott ID, Satsangi J. Sigara içmek Crohn hastalığının fenotipini etkiler mi? Montreal sınıflandırmasını kullanarak analiz . *J Gastroenterol* 2007; 102 : 577-588 .. doi: 10.1111 / j.1572-0241.2007.01064.x. [PubMed] [Google Akademik]
- Zheng LH, Zhang AZ, Shi YY, Li X, Jia LS, Zhi CC ve diğ. Sigaranın anal apse ve anal fistül hastalıkları üzerine etkisi . *Chin Med J* 2018; 131 : 1034-1037 .. doi: 10.4103 / 0366-6999.230738. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]

Kaynak: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6831066/>

Gaucher Hastalığı ve Oksidatif Stres İlişkisi 8

Muhammed Yusuf Akgeyik¹

Halit Demir²

İsmet Meydan³

Maşallah Ermaya⁴

Halis Gökyer⁵

Özet

Gaucher hastalığı hücrelerimizde bulunan lizozomların depo işlevinde gerçekleşen glukoserebrosidaz enzim eksikliğine bağlı olarak gerçekleşen ve nadir görülen genetik bir hastalıktır. GD karaciğer dalak kan hücreleri kemik ve sinir sisteminde çeşitli bozukluklara yol açar. Oksidatif stres vücuda dışardan alınan veya içerde oluşan reaktif oksijen türlerinin vücuttaki biyomoleküllerle etkileşime geçerek işlevlerini kaybetmesi sonucu vücutta yaşanan bozukluklardır. Oksidatif stresin vücutta belirteçleri ve oluşacak hasarları engelleyici enzimler ve moleküller bulunur. Bu enzim ve moleküllere bakılarak metabolizmada ki oksidatif stres düzeyleri ölçülebilir. Derlenen bu bölümümüzde GD hastalarında oksidatif stres belirteçlerine bakılarak GD ile oksidatif stres arasındaki ilişki belirtilmiştir.

- 1 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim dalı, Van, Türkiye akgeyikyusuf@gmail.com Dr.Orcid; 0000-0002-3320-2018
- 2 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim dalı, Van, Türkiye halitdemir@yyu.edu.tr. Prof. Dr. Orcid; 0000-0001-5598-2601
- 3 Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim dalı, Van, Türkiye ismetmeydan@yyu.edu.tr
- 4 S.B.Ü. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Van, Türkiye masallahermaya65@gmail.com. Dr. Orcid: 0000- 0002- 8762- 6131
- 5 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye

1. Giriş

Gaucher hastalığı (GD), lizozomal depo hastalıkları arasında en yaygın olanıdır ve glukoserebrosidaz enziminin eksikliği sonucu glukoserebrosid adlı lipidin lizozomlarda birikmesiyle ortaya çıkar (De Farias, 2019). Bu birikim özellikle dalak, karaciğer, kemik iliği ve merkezi sinir sistemi gibi organlarda fonksiyonel bozukluklara yol açar. Klinik bulgular arasında hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni ve kemik ağrıları yer alır. Hastalığın farklı klinik tipleri olsa da, son yıllarda bu tiplerin bir hastalık spektrumu olarak değerlendirilmesi yaygınlaşmıştır (Mistry, 2010). GD' nin üç farklı tipi vardır. Erişkin tipi en yaygın formudur. Bu formda karaciğer ve dalakta hacim artışı, kemik hastalıkları ve kan hücrelerinin miktarında azalma gözlenebilir. İnfanil tip GD' nin en ağır çeşididir ve genellikle doğumun 6. Ayından itibaren görülür (Dasgupta, 2015). Sinir sistemi rahatsızlıkları eşliğinde hasta 2 yaşına kadar yaşayabilir. Juvenil formda ise hem organ büyümeleri hem de sinirsel hastalıklar görülürken 2. Tıp kadar ağır geçirilmez. Dolayısıyla hastalar daha uzun süre yaşayabilir (Özdemir, 2022). GD sadece bir depo hastalığı olmayıp, hücresel düzeyde kompleks biyokimyasal değişiklikleri ve patolojik süreçleri beraberinde getirir. Bu süreçlerde oksidatif stresin rolü giderek daha fazla önem kazanmıştır (Balwani, 2016).

2. Oksidatif Stresin Tanımı ve Relevansı

Oksidatif stres, hücre içinde reaktif oksijen türleri (ROS) ile antioksidan savunma mekanizmalarının dengesi bozulduğunda ortaya çıkar (Di Rocco, 2004). Normal fizyolojik koşullarda ROS, hücre sinyalizasyonu ve immün yanıt gibi işlevlerde rol oynar ancak fazla ROS, DNA, protein ve lipid yapılarında hasara neden olur. Gaucher hastalığında glukoserebrosid ve metabolitlerin lizozomda birikimi, lizozomal fonksiyonları bozarak mitokondriyal stres ve disfonksiyona yol açar. Bu durum mitokondri kaynaklı ROS üretimini artırır ve hücresel oksidatif dengenin bozulmasına neden olur (Yıldız, 2025). Ayrıca, lizozom ve mitokondri arasındaki iletişimin kesintiye uğraması, hücrede enerji metabolizmasını etkiler ve inflamatuvar yanıtları tetikler. Bu mekanizmalar, GD'nin klinik tabloda sadece depo hastalığı olmaktan çıkıp sistemik bir hastalığa dönüşmesinde kritik rol oynar (Guerrini, 2015).

3. Gaucher Hastalığı

Gaucher hastalığı, Glukoserebrosidaz (GBA1) geninde meydana gelen mutasyonların neden olduğu otozomal yani vücut kromozomlarında meydana gelen çekinik bir hastalıktır. Doğuştan gelir ve lizozomal depo hastalıklarının

en sık görülen formudur. Lizozomal depo hastalıkları genel olarak lizozomal hidrolazların eksikliği sonucunda canlılarda lizozomların içinde sfingolipid, mukopolisakkarit (glikozaminoglikan), glikolipid veya oligosakkaritlerin birikmesiyle meydana gelen otozomal resesif hastalıklardır (Uyanıkoğlu, 2025).

Gaucher hastalığı hastanın etnik kökenine, klinik bulgulara ve hastalığın seyrine göre 3 gruba ayrılmıştır.

TİP 1 GH: Yetişkin tipi olan ve en yaygın biçimde görülen türüdür. TİP1 GH' de esasen iç organlar hastalığa tutulur. Belirtileri arasında splenomegali, hepatomegali, trombositopeni, anemi, kemik hastalığı ve yorgunluk bulunur.

TİP 2 GH: Gaucher hastalığının infantil formu olan TİP2 en şiddetli formudur ve 2 yıldan az bir yaşam süresi vardır. Belirtilerini doğumdan 6 ay kadar sonra gösterir. Bu formda nörolojik tutulum vardır. Göz hareket bozukluklarıyla başlayan bu hastalık hızlı bir şekilde kaslarda aşırı kasılma ve sertlik, yutma ve emme güçlüğü, nöbetler, gelişim geriliği ve solunum nöbetleriyle kendini gösterir. Santral sinir sisteminin etkilenmesi ile bebek sürekli huzursuz ve ağlar haldedir.

TİP 3 GH (Jüvenil form): Bu hastalarda hem visseral hem de nörolojik tutulum gözlenir. Ancak tip 2 ye göre daha yavaş bir ilerleme vardır ve hastalar daha uzun süre hayatta kalabilir. Nörolojik bulgular tip 2 ye göre daha hafiftir. Yaşam süresi hastalığın alt tipine, tedavinin kapsamına ve komplikasyonlara bağlı olarak değişiklik gösterir. Yani hastalar 60 yaşına kadar yaşayabilirler. Ancak genel olarak yaşam süresi 30 ile 60 yıl arasındadır. Ancak nörolojik tutulumun erken başladığı veya şiddetlendiği durumlarda erken ölüm görülebilir (Özdemir, 2022).

Tip1 GH çocukluk döneminde çok erken yaşlarda ve ağır bir şekilde ortaya çıkabilirken bazı bireylerde hayat boyu hiçbir belirti göstermeden sessizce seyredebilir. Tip1 GH için enzim replasman tedavisi (ERT) ve substrat azaltma tedavisi (SRT) olmak üzere iki farklı tedavi uygulanabilir. ERT makrofajlara yönelik olup biriken Glikolipidlerin parçalanmasını hızlandırır. Hastalığın iç organlar ve hematolojik belirtilerinin tedavisinde oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır (Pastores, 2009).

4. Gaucher Hastalığında Oksidatif Stres Bulguları

GD hastalarında yapılan klinik ve laboratuvar çalışmaları, sistemik oksidatif stres göstergelerinin anlamlı şekilde arttığını göstermiştir. Özellikle 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), DNA'ya yönelik oksidatif hasarın biyobelirteci olarak yükselmiştir (El-Beshlawy, 2023). Bunun yanı sıra, hücre

içi önemli bir antioksidan olan glutatyon (GSH) düzeylerinde azalma ve oksitlenmiş formu olan GSSG'nin artışı dikkat çekicidir. Bu parametrelerin oranı olan GSH/GSSG, hücrel oksidatif durumun hassas bir göstergesidir ve GD hastalarında bu oran anlamlı olarak düşüktür (Stirnemann, 2017). Enzim replasman tedavisi (ERT) uygulanan hastalarda bu değerlerde kısmi düzelme görülse de, tam normale dönmemektedir (Tekoah, 2013). Bu durum, ERT'nin hastalığın tüm patofizyolojik süreçlerini tam olarak düzeltemediğine işaret etmektedir. Ayrıca, oksidatif stres parametrelerinin hastalığın progresyonunun izlenmesinde potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılması gündemdedir.

5. Antioksidan Sistem ve Takip Edilen Parametreler

Antioksidan savunma mekanizması, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimleri içerir ve bunlar hücreyi oksidatif hasardan korur (Zahran, 2021). GD hastalarında bu enzimlerin aktivitesi azalmış bulunmuştur. İn vitro olarak GD fibroblastlarında yapılan incelemeler, artmış ROS seviyeleri, lizozomal şişkinlik, mitokondriyal membran potansiyelinde düşüş ve endoplazmik retikulum (ER) stresini ortaya koymuştur (Vitner, 2010). Bu biyokimyasal değişiklikler, hücrede protein katlanma bozuklukları, apoptoz ve otofaji mekanizmalarında bozulmalara yol açar. Ayrıca, iz elementlerin (çinko, selenyum, bakır gibi) dengesindeki bozukluklar da oksidatif stres sürecini etkileyerek hastalık seyrini komplike hale getirir. Bu durum, hastalarda hem metabolik hem de inflamatuvar süreçlerin birbirine bağlı olduğunu gösterir.

6. Klinik Sonuçlar ve Tedaviye Etkiler

Oksidatif stresin GD patogeneziindeki önemi anlaşıldıkça, tedavi stratejilerinde antioksidan yaklaşımlar da ön plana çıkmıştır. Koenzim Q10 (CoQ10), N-asetilsistein (NAC) gibi mitokondriyi hedefleyen antioksidanlar hem hücrel enerji metabolizmasını destekler hem de ROS üretimini azaltır (Guerrini, 2015). Bu bileşiklerin in vitro ve hayvan modellerinde GD hücre fonksiyonlarını iyileştirdiği ve apoptozu azalttığı gösterilmiştir. Enzim replasman tedavisinin yanına bu tür destekleyici tedavilerin eklenmesi, hastaların yaşam kalitesini artırma ve hastalık ilerlemesini yavaşlatmada potansiyel vaat etmektedir (Tekoah, 2013). Ancak, bu tedavi yaklaşımlarının klinik uygulamaya tam entegrasyonu ve uzun dönem etkinlik çalışmalarına ihtiyaç vardır.

7. Sonuç

Gaucher hastalığı, tarihsel olarak sadece bir lizozomal depo hastalığı olarak değerlendirilmiş olsa da, günümüzde bu yaklaşım yetersiz kalmaktadır. Artan kanıtlar, hastalığın oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, kronik inflamasyon ve hücrel sinyal yollarında bozulmalar gibi karmaşık biyokimyasal ve moleküler süreçleri içerdiğini göstermektedir. Bu bakış açısı, Gaucher hastalığını sistemik bir patoloji olarak ele almayı zorunlu kılmakta ve sadece enzim replasman tedavilerine dayalı yönetim stratejilerinin ötesine geçilmesini önermektedir. Bu bağlamda, hastalığın patogeneğinde kritik rol oynayan oksidatif stres ve hücrel enerji metabolizması bozukluklarını hedef alan özelleştirilmiş antioksidan ve mitokondri destekleyici terapilerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, inflamatuvar yanıtı modüle eden ajanların eş zamanlı kullanımı, hastalığın progresyonunu yavaşlatabilir ve organ hasarının önlenmesine katkıda bulunabilir. Bu tür çok boyutlu yaklaşımlar, hastalığın moleküler temel mekanizmalarını hedefleyerek yalnızca semptomların yönetilmesini değil, aynı zamanda yaşam kalitesinin artırılmasını ve uzun vadeli komplikasyonların azaltılmasını sağlayabilir. Gelecek araştırmalar, hem in vitro hem de in vivo modellerde bu kombinasyon terapilerin etkinliğini ve güvenliğini doğrulamaya odaklanmalı, böylece Gaucher hastalığı için daha bütüncül ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirilebilmelidir. Sonuç olarak, Gaucher hastalığının yönetiminde multidisipliner, mekanizma odaklı ve hastaya özel yaklaşımların önemi daha belirgin hale gelmektedir.

Kaynakça

- Balwani, M. et al. (2016). *Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with gaucher disease type 1 in the united states*. Molecular Genetics and Metabolism. 117,2. 95-103.
- Dasgupta N, et al. (2015). Systemic oxidative stress in treated and untreated patients with Gaucher disease. *Mol Genet Metab Rep*.
- De Farias FP, et al. (2019). Redox status and mitochondrial dysfunction in GD fibroblasts. *Cell Biochem Funct*.
- Di Rocco M, et al. (2004). Evidence of DNA damage in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*.
- El-Beshlawy A, et al. (2023). Oxidative stress markers in patients with GD: before and after ERT. *J Pediatr Hematol Oncol*.
- Guerrini V, et al. (2015). Coenzyme Q10 improves mitochondrial respiration in GD cells. *J Inherit Metab Dis*.
- Mistry PK, et al. (2010). Gaucher disease: progress and ongoing challenges. *Mol Genet Metab*.
- Özdemir GN, Gündüz E. (2022). Gaucher disease for hematologists. *Türk J Hematol* 2022;39:136-139
- Pastores, G. M. et al. (2009). *Goal- oriented therapy with miglustat in gaucher disease*. Current Medical Research and Opinion. 25. 23-37.
- Stirnemann J, et al. (2017). A review of Gaucher disease pathophysiology and current treatment options. *Ther Adv Hematol*.
- Tekoah Y, et al. (2013). N-acetylcysteine mitigates oxidative stress in Gaucher models. *Pharmacol Res*.
- Uyanıkoğlu, A. et al. (2025). *Nadir hastalıklar gerçekten nadir mi? nedeni bilinmeyen hepatosplenomegalili hastalarda gaucher hastalığı taraması*. Journal of Harran University Medical Faculty 22,2.251-254
- Vitner EB, et al. (2010). Oxidative stress in lysosomal storage disorders. *Biochim -Biophys Acta---*.
- Yıldız, H. E. (2025). Investigation of photon interaction parameters of some premedication drugs. *Journal of Scientific Reports-A*, (061), 88-99.
- Zahran AM, et al. (2021). Oxidative stress and trace elements in patients with Gaucher disease. *Redox Rep*.

Gümüş Nanopartiküllerinin Antioksidan Etkisi 8

Muhammed Yusuf Akgeyik¹

Halit Demir²

Özet

Nanoteknolojinin son yıllarda hızlı bir şekilde ilerlemesiyle birlikte metal iyonları organik birçok bileşiğe bağlanarak bunların biyokimyasal özellikleri incelenmeye başlanmıştır. Bu bağlamda kullanılan yaygın metallerden biri de gümüştür. Gümüş Atomları çeşitli tuzları kullanılarak antioksidan, antidiyabetik ve antimikrobiyal etkileri bulunan organik moleküllere bağlandırılarak oluşturulan nanopartiküllerin yukarda bahsedilen özelliklerin artırılıp artırılmadığı veya daha iyi sonuçlar verip vermediği kontrol edilmektedir. Antioksidanlar vücudumuzda oksidatif stres adı verilen faaliyetlerin zararlı sonuçlarını engellemek adına kullanılan enzim veya moleküllerdir. Oksidatif stres reaktif oksijen türlerinin vücudumuzdaki biyomoleküllerle reaksiyona girmesi sonucunda bunların yapısını bozmasıyla gerçekleşen olaylardır. Vücudumuzda bunları engellemek amacıyla kullanılan enzim veya moleküllerin oluşturduğu sistemli yapı antioksidan savunma sistemi olarak adlandırılır.

1. Giriş

Günümüzde çevresel kirlilik, stres, radyasyon gibi birçok dış etken vücutta reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırmakta, bu da hücre bileşenlerine zarar vererek oksidatif stres oluşturmaktadır (Demir, 2023). Oksidatif stres; kanser, diyabet, Alzheimer, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok kronik hastalığın oluşumunda rol oynamaktadır (Yıldız, 2025). Bu nedenle antioksidan ajanlara olan ihtiyaç giderek artmaktadır.

- 1 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim dalı, Van, Türkiye akgeyikyusuf@gmail.com Dr. Orcid; 0000-0002-3320-2018
- 2 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim dalı, Van, Türkiye halitdemir@yyu.edu.tr. Prof. Dr. Orcid; 0000-0001-5598-2601

Nanoteknoloji, bu alanda yeni çözümler sunmakta ve özellikle gümüş nanopartiküller (AgNP'ler) gibi metal nanopartiküller; antimikrobiyal, sitotoksik ve antioksidan özellikleri ile dikkat çekmektedir (Akter, 2018).

2. Antioksidanlar ve Biyolojik Önemi

Serbest radikaller orbitallerinde ortaklanmamış elektron bulunduran atom veya moleküllerdir. Bu sebeple oldukça reaktif olan serbest radikaller karşılaştıkları atom veya moleküllerle kolay bir şekilde bağ kurabilir veya elektron alışverişi yapabilir. Canlı metabolizmasında da serbest radikaller doku ve hücrelerde bulunan protein, yağ gibi organik moleküllerle tepkimeye girebilir. Serbest radikallerin canlı metabolizmasında bulunan antioksidan savunma sistemini stres, aşırı kimyasala maruz kalma gibi çeşitli nedenlerle kırmaları sonucunda doku ve hücrelere zarar vermesi oksidatif stres olarak adlandırılır (Ghosh, 2023).

Antioksidanlar, hücreleri serbest radikal hasarından koruyan bileşiklerdir. Enzimatik antioksidanlar (SOD, CAT, GPx gibi) ve non-enzimatik antioksidanlar (C vitamini, E vitamini, flavonoidler) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Bu moleküller, serbest radikalleri nötralize ederek hücre yapılarının bozulmasını engeller (Aydın, 2022). Yetersiz antioksidan savunma sistemi ise hücresel yaşlanmayı ve hastalıkları tetikler.

3. Gümüş Nanopartiküllerinin Sentez Yöntemleri

3.1 Kimyasal Sentez

Kimyasal sentez yönteminde nanoparçacıklar çözelti içerisinde kimyasal reaksiyonlar gerçekleşerek oluşur. Bunun için metal tuzları, indirgeyici moleküller ve aktif yüzey ajanları kullanılır.

Kimyasal indirgeme, sol-gel yöntemi, solvotermal/hidrotermal sentez, mikrodalga destekli sentez, kimyasal buhar fazı biriktirme (CVD- Chemical Vapor Deposition) kimyasal nanopartikül sentez yöntemleridir.

Kimyasal nanopartikül sentezlerinin olumsuz tarafları içinde kimyasal atık üretmesi, uzun süreç gerektirmesi, kontrolün zor olması malzeme boyutunun büyük olması, yüksek sıcaklık gerektirmesi sayılabilir (Egorova, 2016).

3.2 Fiziksel Sentez

Fiziksel enerji kullanılarak parçacıklar nano boyuta indirilir. Bu yöntemde yüksek basınç ve sıcaklık kullanılır.

Buhar yoğunlaşma, lazer ablasyon, metal öğütme fiziksel nano partikül üretme yöntemlerindendir.

Fiziksel sentez ile nanopartikül üretmenin dezavantajları yüksek enerji tüketimi, düşük verim, yüksek maliyet ve kontaminasyon riskidir (Ghorbani, 2025).

3.3 Yeşil Sentez

Yeşil sentezde toksik kimyasallar kullanılmadan biyo indirgenler kullanılarak yapılan, mikroorganizma metabolitleri, proteinler ve enzimler kullanılarak nanopartikül üretimi gerçekleştirilir (Ghosh, 2023).

Yeşil sentez kimyasal ve fiziksel sentezdeki dezavantajların çözümlerini elimine ettiği için günümüzde yaygın olarak nanopartikül sentezinde kullanılmaktadır.

Bitki özütlerinin indirgeme ve stabilize edici özellikleri sayesinde çevre dostu ve toksik olmayan AgNP'ler üretilebilmektedir (Kumar, 2022). Örneğin:

- *Psidium guajava* ile sentezlenen AgNP'ler, deney hayvanlarında CAT, SOD ve GST aktivitelerini anlamlı düzeyde artırmıştır (Akter, 2018).
- *Allium schoenoprasum* L. (sirmo) bitkisinden elde edilen AgNP'ler yüksek antioksidan etki göstermiştir (Aydın, 2022).
- *Mandragora autumnalis*, *Tradescantia pallida*, *Salacia oblonga* ve *Argyrea nervosa* gibi türlerle yapılan sentez çalışmalarında yüksek antioksidan ve antimikrobiyal etkiler rapor edilmiştir (Demir, 2023, Altın, 2023, Kumar, 2022, Jaiswal, 2022).

4. Antioksidan Etki Mekanizmaları

4.1 Serbest Radikal Temizleme

AgNP'ler, DPPH, ABTS gibi serbest radikallerle reaksiyona girerek onları nötralize eder (Ali, 2023).

4.2 Enzimatik Aktivasyon

AgNP uygulamaları, in vivo modellerde **SOD**, **CAT**, **GST** gibi enzimlerin aktivitesini artırarak hücreleri oksidatif hasara karşı korur (Akter, 2018, Aydın, 2022).

4.3 Lipid Peroksidasyonunu Önleme

MDA (malondialdehit) düzeylerinin düşmesi ile lipid zar hasarının azaldığı gösterilmiştir (Egorova, 2016).

5. AgNP'lerin Antioksidan Etkileri

Nanopartiküllerin antioksidan kapasitesi DPPH ve ABTS testi kullanılarak yaygın şekilde ölçülmektedir. Bu testler bitkilerin, bitki tabanlı ve diğer nanopartiküllerin serbest radikal giderme potansiyellerini ölçmek için kullanılır(Kocabay, 2025). Yapılan bir çalışmada seryum-gümüş nanopartiküllerinin DPPH radikallerini güçlü bir şekilde süpürdüğü tespit edilmiştir. ABTS testi ile denendiğinde yine ABTS radikallerini %48 oranında inhibe ederek başarılı bir sonuç göstermiştir(Zhang, 2014).

Çeşitli bitki türleri kullanılarak elde edilen AgNP'lerin antioksidan kapasiteleri farklılık gösterebilir:

- *Tradescantia pallida* ile yapılan çalışmalarda hem antioksidan hem antimikrobiyal etki rapor edilmiştir (Altın, 2023).
- *Echinacea purpurea* ile sentezlenen **selen-gümüş bimetalik nanopartiküller**, tek metalli yapılara göre daha yüksek antioksidan etki göstermiştir (Li, 2021).
- *Argyrea nervosa* ve *Salacia oblonga* ile yapılan çalışmalarda hem DPPH temizleme aktivitesi hem de anti-diyabetik özellikler rapor edilmiştir (Jaiswal, 2022, Kumar, 2022) .

6. Sitotoksosite ve Biyouyumluluk

Antioksidan kapasite kadar, nanopartiküllerin biyolojik sistemlerdeki güvenliği de önemlidir. Kontrollü sentez ve yüzey modifikasyonu toksisiteyi azaltabilir. Gümüş nanopartiküllerinin sitotoksitesi önemli düzeyde nanoparçacığın boyutu, yüzeyin yükü, kaplama tipi ve AGNP miktarı yani dozla ilgilidir. Gümüş nanopartikülleri hücre içi reaktif oksijen türlerinin üretimin artırarak mitokondri bozunması, DNA hasarı ve hücre ölümüne(apoptoz) sebep olabilir(Mutrukrishnan, 2025).

Gümüş nanopartiküllerinin hem AGNP hem de çözünmüş haldeki gümüş iyonları formu hücre membranının yapısını ve bütünlüğünü bozarak ROS türleri açığa çıkardığı ve oksidatif stres oluşturduğu belirtilmiştir (Saeed, 2025). Gümüş nanopartiküllerinin yüzey yükü sitotoksosite üzerinde büyük bir role sahiptir. Negatif yüklü gümüş nanopartiküllerinin insan endotel hücrelerinde belirgin bir toksisite gösterir (Egorova, 2016).

Bunun dışında bitki özleriyle gerçekleştirilen yeşil sentez ile yapılmış gümüş nanopartiküllerinin yüzey kaplamaları sayesinde serbest radikal üretimini sınırlayarak biyouyumluluğunda artırıldığı söylenmiştir.

- *Hypericum perforatum* (kantaron) içeren karboksimetil selüloz mikro boncuklar üzerine immobilize edilen AgNP'ler, sitotoksisiteyi azaltırken antioksidan aktiviteyi korumuştur (Kılıç, 2023).

7. Sonuç

Bitki bazlı yeşil sentez yöntemleriyle üretilen gümüş nanopartiküller (AgNP), hem güçlü antioksidan aktiviteleri sergilemekte hem de hücresel savunma mekanizmalarını destekleyerek oksidatif stres kaynaklı hücre hasarını azaltmaktadır. Bu özellikler, AgNP'lerin yalnızca klasik antimikrobiyal uygulamalarla sınırlı kalmayıp, farmasötik ajan geliştirme, biyotıp ve doku mühendisliği uygulamaları, gıda takviyeleri ve nutrasötik ürünler gibi geniş bir kullanım potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bitki özleriyle sentezlenmiş bu nanopartiküller, geleneksel kimyasal yöntemlerle üretilen AgNP'lere kıyasla daha biyouyumlu ve çevre dostu bir profil sergilemektedir.

Buna karşın, mevcut çalışmaların çoğu in vitro veya hayvan modelleri ile sınırlı olup, insan sağlığı üzerindeki etkiler, uygun dozaj aralıkları, uzun dönem güvenlik ve toksisite profili hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, AgNP'lerin klinik uygulamaya geçebilmesi için kapsamlı faz I ve faz II klinik çalışmaları, farmakokinetik ve farmakodinamik analizler ile uzun süreli güvenlik değerlendirmeleri büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, nanopartikül boyutu, şekli, yüzey kaplaması ve bitki kaynağı gibi parametrelerin biyouyumluluk ve antioksidan etkinlik üzerine etkilerinin sistematik olarak incelenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, bitki bazlı yeşil sentezli AgNP'ler, gelecekte biyomedikal ve farmasötik uygulamalarda umut verici bir nanoteknoloji platformu sunmaktadır; ancak klinik ve düzenleyici düzeyde güvenli ve etkili kullanım için çok boyutlu ve disiplinler arası araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar, hem nanopartiküllerin terapötik potansiyelini maksimize edecek hem de potansiyel toksik etkilerini minimize edecektir.

Kaynakça

- Akter, M. et al. (2018). *A systematic review on silver nanoparticles-induced citotoxicity*. journal of advanced research. 9, 1-16.
- Ali, S., et al. (2023). *In-vivo Antioxidant Potential of Biogenic Silver Nanoparticles Synthesized from Psidium guajava L.* Nano Biomedicine and Engineering.
- Altın, A. (2023). *Antioxidant, Cytotoxic, and Antimicrobial Potential of Silver Nanoparticles Synthesized using Tradescantia pallida Extract*. Yüksek Lisans Tezi, Türkiye.
- Aydın, S. (2022). *Van yöresine ait sirmo (Allium schoenoprasum L.) bitkisinden gümüş nanopartiküllerinin sentezi, karakterizasyonu, antimikrobiyal ve antioksidan etkilerinin değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Türkiye.
- Demir, B. (2023). *Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using Mandragora autumnalis; Its Characterization, Antioxidant and Antimicrobial Activities*. Yüksek Lisans Tezi, Türkiye.
- Yıldız, H. E. (2025). Investigation of photon interaction parameters of some premedication drugs. *Journal of Scientific Reports-A*, (061), 88-99.
- Egorova, E. M. et al. (2016). *Assessment of the citotoxicity of silver nanoparticles with different surface charge*. Journal Of Biomedical Materials Research. 104A, 26-47.
- Ghorbani, M. et al. (2025). *Antioxidant effects of silver-ceria nanoparticles on the reduction of melanin amelanotic melanoma cell biology*. Scientific reports. DOI:10. 1038/s41598-025-96366-z
- Ghosh, S., et al. (2023). *Green synthesis of silver nanoparticles using dietary antioxidant rutin and its biological contour*. Journal of Molecular Liquids.
- Jaiswal, A., et al. (2022). *Green synthesis and evaluation of antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, and anti-diabetic activities of silver nanoparticles from Argyreia nervosa leaf extract*. BMC Chemistry.
- Kılıç, A. (2023). *Keratin kantaron bazlı karboksimetil selüloz mikro boncukları üzerine immobilize edilmiş gümüş nanopartiküllerin sentezi, karakterizasyonu, sitotoksitesi ve antioksidan özelliklerinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Türkiye.
- Kocabay, E. (2025). *Metal etkisi uygulanarak yetiştirilen roka (eruca sativa) bitkisinin antioksidan aktivitesinin belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Türkiye.
- Kumar, R., et al. (2022). *Environmentally benign silver bio-nanomaterials as potent antioxidant, antibacterial, and antidiabetic agents: Green synthesis using Salacia oblonga root extract*. Materials Today Sustainability.
- Li, L., et al. (2021). *Phytofabrication of Selenium-Silver Bimetallic Nanoparticles Using Echinacea purpurea Extract: Characterization and Antioxidant Activity*. Bioinorganic Chemistry and Applications.

- Mutrukrishnan, S. Ve ARK. (2025). *Metal nanoparticles synthesis: An overview of different synthesis method, mode of action and their biomedical application*. Discover Applied Sciences. 7, 1079. DOI:10.1007/s42452-025-07210-y
- Saeed, M. Ve ARK.(2025). *Advanced in nanoparticle synthesis assisted by microfluids*. Lab On a Chip. 25(13). DOI: 10.1039/ D5LC00194C
- Zhang, T. et al. (2014). *Citotoxic potential of silver nanoparticles*. Toxicology Letters. 224, 240-249.

Isı Şok Proteinini 70 (I.Ş.P 70) ve Terapötik Etkinliği

Ayhan Beyazpolat¹

Uğur Özdek²

Yeter Değer³

Özet

Isı şok proteinleri (I.Ş.P.) molekül ağırlıkları 100 kDa'dan az olan ve temel olarak hücrelerin yüksek ısıya (42-46°C) maruz kalmasıyla üretimini artıran bir grup proteindir. Bu ailedeki proteinler molekül ağırlıklarına göre I.Ş.P. 100, I.Ş.P. 90, I.Ş.P. 70, I.Ş.P. 60, küçük ısı şok proteinleri ve ubikuitin olmak üzere 6 genel aile olarak sınıflandırılır. Isı şok proteinleri, otoimmün hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, kalp hastalıkları gibi birçok patolojik durumda rol oynarlar.

I.Ş.P.70 ailesi ökaryotik hücrenin birçok kompartmanında bulunan ve stresle eksprese edilen moleküler şaperonları kapsamaktadır. Isı şok proteinlerinin bu ailesi yeni sentezlenmiş proteinlerin doğru katlanmasına, hatalı katlanmış veya denatüre olmuş proteinlerin tekrar katlanmasına ve hasarlı proteinlerin yıkılmasına yardımcı olur. Ayrıca zardan organellere translokasyonu sağlayan proteinlere katılır, yanlış toplanmış protein agregasyonunu etkiler. I.Ş.P.70, hücrenin normal yapılarına tekrar sahip olmalarına ve fonksiyonlarını yerine getirmelerine yardım eden en önemli hücresel proteinlerdir. I.Ş.P.70 ATP/ADP bağımlı reaksiyon siklusuna bağlı olarak bu görevleri yerine getirmektedir.

- 1 Öğretim Görevlisi, Hakkari Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikler, ayhanbeyazbolat@hakkari.edu.tr, 0000-0002-7222-0956
- 2 Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikler,ugurozdek@yyu.edu.tr, 0000-0002-0709-1545
- 3 Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD, yeterdeger@yyu.edu.tr, 0000-0002-9023-0699

1. ISI ŞOK PROTEİNLERİ (I.Ş.P)

Birçok biyolojik sistem içerisinde strese karşı tepki oluşmaktadır. Bu tepkinin en belirgin olanı, ilk defa yüksek ateşe bağlı olarak hücrelerde keşfedilen ve ısı şok proteinleri (I.Ş.P) olarak adlandırılan bir grup protein ailesidir. Isı şok proteinleri (I.Ş.P'ler) Pramod Srivastava tarafından tanımlanmış olsa da ilk olarak 1960'larda Ferruccio Ritossa'nın laboratuvar çalışmaları sırasında tesadüfen fark edilmişler ancak anlaşılamamışlardır. Ritossa, *Drosophila* sinekleri (meyve sinekleri) üzerinde çalışırken yanlışlıkla bu hayvanları yüksek sıcaklıkla muamele etmiş ve daha sonra bu sineklerin hücre ve genetik özelliklerini incelediğinde tanımlayamadığı ilginç protein yapısında moleküllerin sentezlendiğini fark etmiştir. Bu moleküller daha sonra I.Ş.P ismini almıştır (Matwee ve ark., 2000).

I.Ş.P ailesi genel olarak stres proteinleri olarak adlandırılmaktadır. Molekül ağırlıkları 15 kDA ile 110kDA arasında değişen bu proteinler normal koşullar altında hücrelerde bulunurlar. Ancak ani ısı değişiklikleri veya diğer stres faktörleri ile karşılaştıklarında hücrede düzeyleri artar. Isı şok proteinler hücrenin strese karşı direncini güçlendiren proteinlerdir (Kontaş Aşkar ve ark., 2007) .

Yüksek sıcaklık, pH değişiklikleri, oksijen eksikliği gibi stres faktörleri altında proteinlerin fonksiyonel yapılarının korunması oldukça zordur. Protein katlanmalarında açılmalar meydana gelir. Bu proteinler hücrede karşılaştığı diğer proteinlerle yapışabilir ve kümeler meydana getirir. Konformasyon bozukluğu nedeniyle proteinler fonksiyonlarını kaybederler. Isı şok proteinleri bu denatüre proteinleri tutarak toplanmalarını engeller (Anonim, 2006).

I.S.P'leri; diğer proteinlere nazaran hücre içi daha kuvvetli hidrojen bağları, daha sağlam hidrofobik molekül içi paketlenmeleri, güçlendirilmiş sekonder yapıları ve heliks çift polar stabiliteleri nedeniyle daha dayanıklı olmakta ve daha az hasara uğramaktadırlar (Kontaş Aşkar ve ark., 2007).

1.1. Isı Şok Proteinlerin Sınıflandırılması

I.Ş.P'leri molekül ağırlıklarına, yapılarına ve fonksiyonlarına göre beş sınıfa ayrılır. Bunlar I.Ş.P.100, I.Ş.P.90, I.Ş.P.70, I.Ş.P.60 ve küçük ısı şok proteinleridir (Henle ve ark., 1998).

Tablo 1. Isı şok proteinleri (I.Ş.P.)'nin sınıflaması (Öztürk ve ark., 2009).

	I.Ş.P.		Moleküler ağırlığı	Fizyolojik yerleşim	Streste yerleşim	Fonksiyon
I.Ş.P. 90 ailesi	I.Ş.P. 100		100	ER	ER	Glukoz metabolizması
	I.Ş.P. 90α		86	Sitoplazma	Sitoplazma	Steroid reseptör
	I.Ş.P. 90β		84	Sitoplazma	Sitoplazma	Aktin
I.Ş.P. 70 ailesi	I.Ş.P. 80		80	ER	ER	Immünglobulin
	I.Ş.P. 75		75	Mitokondri	Mitokondri	Glukoz metabolizması
	I.Ş.P. 73		73	Sitoplazma	Nükleus	Protein katlanması
	I.Ş.P. 72		72	Sitoplazma, nükleus	Nükleus	Protein katlanması
I.Ş.P. 60 ailesi	I.Ş.P. 60		58, 60	Sitoplazma, mitokondri	Mitokondri	Protein katlanması
Küçük I.Ş.P. ailesi	I.Ş.P. 47		47	Sitoplazma, mitokondri	Mitokondri, sitoplazma	Kollajene özgü
	I.Ş.P. 32		32	Sitoplazma	Sitoplazma, nükleus	Heme oksijenaz-1
	I.Ş.P. 25		25	Sitoplazma	Sitoplazma	α-kristallin
	I.Ş.P. 8		8	Sitoplazma, membran	Sitoplazma, membran	PDGF

ER: Endoplazmik redikulum, PDGF: Platelet derived growth factor.

1.2. Isı Şok Proteinlerin Görevleri

I.Ş.P'ler hem hücre içerisinde ve hücre dışında fonksiyon gösterirler.

1.2.1. Isı Şok Proteinlerin hücre dışı görevleri

Her ne kadar I.Ş.P'ler hücre içinde bulunsalar da bu moleküllerin hücre dışında saptanmaları o hücrenin yıkıldığı veya nekroza uğradığı anlamına gelir. İşte bu durumda I.Ş.P moleküllerinin hücre dışı görevleri başlar. Hücre dışı I.Ş.P miktarlarının artması özellikle infeksiyon ve hastalık durumlarında oraya çıkar ve bu canlının infeksiyona yenik düştüğünün önemli göstergelerinden biridir. Bu durumda immün sistem tetiklenir ve canlı hastalıkla daha güçlü savaşmaya başlar (Pockley, 2001).

1.2.2. Isı Şok Proteinlerin hücre içi görevleri

I.Ş.P'ler hücre içerisinde peptidleri çevreleyerek sınırlandırır ve bu peptidler I.Ş.P yardımı ile hücre içerisine alınır ve bu proteinler moleküler şaperon özelliği gösterir ve hücrede protein taşınmasında ve sentezinde görev alırlar (Schlesinger, 1990). I.Ş.P'ler proteinin katlanmasında, protein yıkımının engellenmesinde ve ortamdaki ihtiyaca göre proteinin oluşmasına yardımcı olarak hücre içi dengenin korunmasında görev alırlar (Ciocca ve Calderwood, 2005; Multhoff, 2006) . Bu fonksiyonundan dolayı moleküler şaperon olarak adlandırılırlar (Whitley ve ark., 1999). I.Ş.P'ler hipersensitivitenin geciktirilmesinde ve otoimmün sisteme cevap verilmesinde sorumlu olduğu belirlenmiştir (Dobson ve Ellis, 1998). I.Ş.P'ler hücre içinde fagositik olan düşman çevrelere karşı koruyucu görevi vardır. Stres durumlarında proteinlerin yapılarını korumaları oldukça zordur. Proteinlerin katlanmasında açılmalar meydana gelebilir ve bunun sonucunda proteinler kümelenme gösterebilir, fonksiyonlarını kaybedebilirler. I.Ş.P'ler bu tür olumsuzlukların ortadan kaldırılmasına yardımcı olurlar (Kontar Aşkar ve ark., 2007)

1.3. Isı Şok Proteinlerin Artışına Neden Olan Faktörler

Tüm canlılar yaşamları boyunca çeşitli nedenlerle stres altında kalabilmekte ve hücresel olarak proteinlerinde bozulma ile karşılaşabilmektedirler.

Tablo 2. Isı Şok proteinlerinin artışına sebep olan faktörler (Kontar Aşkar ve ark., 2007).

Çevresel stres faktörleri	Hastalık durumları	Normal hücresel olaylar
Isı şoku	Ateş	Hücre bölünmesi siklusu
Ağır metal geçişleri	Yangı	Büyüme faktörleri
Enerji metabolizması inhibitörleri	İskemi	Gelişme ve farklılaşma
Kemoterapötik ajanlar	Hipertrofi	
	Hücresel hasar	
	Malignite	
	Viral enfeksiyonlar	
	Oksidan hasarı	

2. ISI ŞOK PROTEİNLERİ 70 (I.Ş.P.70)

I.Ş.P.70 ailesi ökaryotik hücrenin birçok kompartmanında bulunan ve stresle eksprese edilen moleküler şaperonları kapsamaktadır. I.Ş.P.70 evrim

süresince korunmuş ve üzerinde en çok çalışma yapılmış en önemli ısı şok proteinidir. Yapılan çalışmalar I.Ş.P.70'in sitoplazmada iki temel formu bulunur. I.Ş.P.70 olarak bilinen I.Ş.P.72 stres durumunda artarken, I.Ş.P.73 sürekli üretilir. Yine bu aile içinde yer alan I.Ş.P.75 mitokondride, I.Ş.P.78 endoplazmik retikulumda bulunur (Otake ve ark., 2006).

I.Ş.P.70 yapısında 3 major fonksiyonel bölge vardır (Schmid ve ark., 1998).

1-N-terminal adenosin trifosfataz (ATPaz) bölgesi: Yaklaşık 45 kDa ağırlığındadır. Adenosin trifosfatı (ATP) bağlar ve adenosin difosfata (ADP) hidroliz olur. Bu hidroliz diğer iki bölgedeki konformasyonel değişikliklere neden olur.

2-Substrat bağlayan bölgesi: Nötral, hidrofilik aminoasit kalıntılarını içermektedir. 15 kDa ağırlığındadır. Yedi peptid kalıntısıyla etkileşime girebilecek uzunluktadır.

3-C-terminal bölgesi: α -helikal yapıdan zengindir ve substrat bağlayan domain için kapak vazifesi görür. 10 kDa ağırlığındadır. I.Ş.P.70'in protein katlanma süreci ATP ve ADP fazı olmak üzere iki fazda gerçekleşir. ATP fazında I.Ş.P.70'e bağlı olan ATP, ısı şok protein molekülündeki C-terminal bölgesini etkileyerek substrat bağlayıcı bölgenin açık kalmasını sağlar. Ancak ATP bu bölgenin substrata karşı olan afinitesini azaltmaktadır (Liberek ve ark., 1991). DNAJ proteinleri bu bölgeye substratların bağlanmasını sağlar. Aynı zamanda DNAJ proteinleri I.Ş.P.70'de ATPazı aktive eder, moleküle bağlı olan ATP'nin ADP'ye dönüşmesini sağlar, ADP molekülü de ısı şok protein molekülündeki C-terminal bölgesini etkileyerek substrat bağlayıcı bölgenin kapalı kalmasını sağlar (Theyssen ve ark., 1996). ATPaz'ın ikincil ve üçüncül yapısı aktinin yapısına benzemektedir. Peptid omurgası amino ve karboksi gruplarına yan zincirle ve subdomainindeki omurga grupları hidrojen bağı oluşturur (McCarty ve ark., 1995).

Yeni sentezlenmiş proteinler ribozomlardan çıkar, substrat bağlayan bölgedeki hidrofobik aminoasit kalıntıları serisini tanır ve etkileşime girer. Bu spontan etkileşim geri dönüşümlüdür ve ATP bağlı formu serbestçe peptidleri bağlar ve salıverir. Substrat bağlayan bölgeye bağlı peptid I.Ş.P.70'in ATPaz aktivitesini stimüle eder, böylece ATP hidroliz oranını artırır. ATP, ADP'ye hidroliz olduğunda I.Ş.P.70'in bağlayan grubu kapanır (Schmid ve ark., 1998). I.Ş.P.70, genelde ATP bağlı formunda bulunur ve çok zayıf ATPaz aktivitesine sahiptir öyle ki spontan hidroliz dakikalarla bile oluşamaz. ADP bağlı form ile ATP bağlı form arasındaki dönüşüm peptid bağlama ve yardımcı koşaparonlar ile katalizlenmektedir. Bu

koşaperonlar etkileşimde olduğu proteinlerin varlığında I.Ş.P.70'in ATPaz aktivitesini artırır. Koşaperonlara örnek olarak ökaryotlarda I.Ş.P.40'ı ve prokaryotlarda DNAJ'ı verebiliriz (McCarty ve ark., 1995).

2.1. Isı Şok Proteinleri 70'in Terapötik Etkinliği

Stresin olumsuz etkilerine karşı hücreyi koruyan ve protein katlanmasında rol alan ısı şok proteinidir (Ojima, 2005). Stres esnasında hücrelerde ısı şok proteinlerinin görevleri yaygın olarak araştırılması sonucu, I.Ş.P.70 proteininin moleküler şaperon göreviyle denatüre proteinlerin çökmesini engellediği ve bu proteinlerin yeniden düzgün bir biçimde katlanmasında yardımcı olduğu saptanmıştır (Georgopoulos ve Welch, 1993; Baler ve ark., 1996). Yapılan çalışmalarda çöken proteinlerin I.Ş.P.70 –I.Ş.P.100 işbirliği ile çözülebilir hale getirildiği ve daha sonra tekrar katlanmaya uğradıkları görülmüştür (Petrof ve ark., 2004).

Yapılan son çalışmalar I.Ş.P.70'in ökaryotlarda düzenleyici proteinlerinin biyolojik aktivitelerinin düzenlenmesinde de rol aldığını göstermiştir. Bunlar arasında steroid hormon reseptörleri gibi nükleer reseptörler, kinazlar ve transkripsiyon faktörleri bulunur. Bu görevlerinde I.Ş.P.70'lere I.Ş.P.90, Cdc37 ve p23 gibi proteinler eşlik etmektedirler (Mayer ve Bukau, 2005). Bu sayede I.Ş.P.70'ler sinyal iletimi, hücre siklusu regülasyonu, differensiasyon ve apoptozda önemli roller üstlenerek onkogeneze, nörodejeneratif ve otoimmün hastalıklar, viral infeksiyonlar ve yaşlanma gibi konularda önemli görev üstlenirler (Jäättelä, 1999; Kregel, 2002).

I.Ş.P.70 özellikle I.Ş.P.90 ile birlikte hücre ölümü, differensiasyon, proliferasyon ve hücre homeostasisinin korunmasında görev alır (Mayer ve Bukau, 2005). I.Ş.P.70 apoptozda önemli rol oynayan sistein-proteaz grubu bir enzim olan kaspaz üzerinden apoptozu inaktive eder. I.Ş.P.70 düzeyinin artmasıyla TNF α gibi apoptotik faktörlerin işlevleri azalır (Jäättelä, 1999). Tersine I.Ş.P.70 azalması da apoptozu kolaylaştırır.

Gastrointestinal sistemde strese bağlı olarak I.Ş.P.70 artışı gözlemlenmesine rağmen koruyucu bir etki sağlamadığı görülmüştür (Otaka ve ark., 2006). Başka bir çalışmada (Sakamoto ve ark., 2005) gastrointestinal sistemde koruyucu bir etki için I.Ş.P.70'in I.Ş.P.32'yi ko-şaperon olarak kullandığı öne sürülmüş I.Ş.P.70'in kolonda koruyucu etkisi bildirilmiştir (Otaka ve ark., 2006).

I.Ş.P.70'in renal iskemide olumlu etkileri olduğu ve böbrek nakilleri sonrası iyileşme sürecine olumlu katkı sağladığı bilinmektedir (Aufricht, 2005). Bu etkinin detayları tam olarak aydınlatılamamış olsa da bu etkide

hücre iskelet yapısının korunmasının önemli görev oynadığı düşünülmektedir (Vicencio ve ark., 2003).

I.Ş.P.70 ekspresyonu ağız hastalıklarıyla ilgili durumlarda sadece biyolojik stresin bir belirtici olarak değil, aynı zamanda ağız kanserlerinin patogeneğinde de önemli rol oynar. Son zamanlarda iskemi reperfüzyona bağlı olarak HSF 1'in inhibe edilmesinin I.Ş.P.70 ve I.Ş.P.70 birikimini uyardığı gösterilmiştir. Serbest oksijen radikallerinin iskemik-reperfüze kalpte HSF 1 inaktivasyonu, I.Ş.P.70 ve I.Ş.P.90 birikimini de uyardığı gösterilmiştir. Bu aktivasyon allopurinol ve katalaz verilmesiyle önlenabilir (Kaufman, 1998).

Yaşla ilgili yapılan bir çalışmada I.Ş.P.70 üretiminin yaş artışıyla azaldığı fakat ilginç olarak 100 yaş üzerinde I.Ş.P.70 üretiminin tekrar arttığı görülmüştür (Mayer ve Bukau, 2005).

Birkaç hücre türünde I.Ş.P.70'in fazla üretilmesi ile ilgili çalışmalar, tümör gelişimine doğru giden hücrelerde I.Ş.P.70'in arttığı fikrini desteklemektedir (Volloch ve Sherman, 1999). İnsan meme kanseri MCF-7 hücre kültürlerinde I.Ş.P.70'in aşırı ekspresyonunun G0/G1 fazının kısılması ile hücre çoğalmasının hızlanmasına neden olduğu bildirilmektedir (Barnes ve ark., 2001). Bu etki, I.Ş.P.70'in fazla üretimi ile hücre siklus regülatörü olan D1 siklinin stabilizasyonunun sağlanmasına bağlı olabilir (Diehl ve ark., 2003; Sherman ve Multhoff, 2007).

Tümörlerde I.Ş.P.70 ile yapılan çalışmalarda I.Ş.P.70'deki azalma çeşitli tümörlerde apoptoz benzeri hücre ölümüne neden olduğu bildirilmiştir (Kaur ve Ralhan, 2000). I.Ş.P.70'deki azalma kanser hücre kültürlerinde hızlı erken yaşlanmaya neden olmaktadır (Yaglom ve ark., 2007).

2.2. Isı Şok Proteinleri 70'in etkinliğini arttıran besin takviyeleri

2.2.1. *Vaccinium myrtillus* (Yaban Mersini)

Galli ve ark. (2006), Yaban Mersini ile kısa süreli takviyenin beyin strese karşı I.Ş.P.70 aracılı nöroprotektif yanıt oluşturma yeteneğini artırıp artırmayacağını incelenmiş, yaban mersini müdahalesinin beyindeki bir dizi nörodejeneratif süreçlere karşı I.Ş.P.70 aracılı korumanın geliştirilmesinde etkili olduğu belirtilmiştir. Bu kısa süreli yaban mersini takviyesi beyindeki bir takım nörodejeneratif süreçlere karşı I.Ş.P.70 aracılı korumanın artmasına neden olabileceğini bildirmiştir.

2.2.2. *Hericium erinaceus* (Aslan Yelesi)

Wong ve ark. (2013), Aslan Yelesi (*Hericium erinaceus*) mantarının sulu ekstraktının sıçanlarda etanolün neden olduğu ülserlere karşı mide koruyucu etkilerini araştırmışlar, immünohistokimya analizinde mantar ekstraktı ile önceden tedavi edilen sıçanlarda I.Ş.P.70 'in yukarı regülasyonunu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada gözlemlenen I.Ş.P.70 ekspresyonu, *H. erinaceus*'un sulu ekstraktının, I.Ş.P.70 'in düzenlenmesi yoluyla mide dokularını koruduğunu tespit etmişlerdir.

2.2.3. Sızma zeytinyağı

Menendez ve ark. (2013), sızma zeytinyağında bulunan secoiridoid polifenollerin ksenohormetik ve yaşlanma karşıtı aktivitesini araştırmışlar, sekoiridoid açısından zengin EVOO-PE7 ekstraktı ile tedavi sonucu indüklenebilir olan I.Ş.P. A6 (I.Ş.P.70B') geninin ekspresyonunun yaklaşık 11 kat arttığını bulmuşlardır.

2.2.4. Çinko

Putics ve ark. (2008), 48 günlük çinko takviyesi alan ve almayan sağlıklı yaşlı deneklerde, beslenme çinko ve çinko homeostazisinin stres tepkisi üzerindeki etkilerini incelemişler, kısa süreli çinko takviyesinin sağlıklı yaşlı donörlerden alınan lenfositlerde I.Ş.P.70 düzeylerinde belirgin bir artışla sonuçlandığını tespit edilmiştir.

2.2.5. Kurkumin (Zerdeçal)

Shen ve ark. (2007), Kurkuminin karaciğerde sıcak iske mi oluşturulan ratlarda iske mi/reperfüzyon (İ/R) hasarında koruyucu etkilerini, hepatik İ/R hasarında I.Ş.P.70 ve antioksidan enzim aktivitesi ile ilişkilerini incelemişler, Kurkumin ile ön tedaviden sonra I.Ş.P.70 ve antioksidan enzimlerin aşırı ekspresyonu, karaciğerin sıcak İ/R hasarına karşı korunmasında önemli bir rol oynayabileceğini tespit etmişlerdir.

2.2.6. Resveratrol ve Kurkumin

Abd El-Fattah ve ark. (2016), bu çalışmada Resveratrol ve Kurkumin'in sıçanlarda di-(2-etilheksil) ftalat (DEHP) kaynaklı testis hasarı üzerine etkilerini araştırmışlar, DEHP uygulanan grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında I.Ş.P.70 testis gen ekspresyon düzeylerinde anlamlı artışlara neden olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca DEHP'nin neden olduğu patolojik değişikliklerin, resveratrol ve kurkumin ile ön tedavi ile hafifletildiğini tespit etmişlerdir.

2.2.7. Lavanta Esansiyel Yağı

Huang ve ark. (2021), bu çalışmada lavanta esansiyel yağın insan monosit THP-1 hücrelerinde lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı inflamasyon reaksiyonu üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladıkları çalışmada, Lavanta esansiyel yağının LPS ile uyarılmış THP-1 hücrelerinde I.Ş.P.70 ekspresyonunu arttırdığını bulmuşlardır. Sonuç olarak lavanta esansiyel yağının LPS ile indüklenen inflamatuvar etkiyi inhibe etmesinin I.Ş.P.70 ekspresyonu ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.

2.2.8. *Annona muricata* (Graviola)

Moghadamtousi ve ark. (2015), bu çalışmada halk arasında ekşi elma ağacı ve graviola olarak bilinen *Annona muricata* yapraklarının etil asetat ekstraktının, I.Ş.P.70 ve antioksidan savunmanın katılımı yoluyla sıçanlarda yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmışlar, bu ekstraktın farklı dozlarda yaralarda önemli ölçüde iyileşmede etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bu iyileşmenin ekstrakt ile tedavi edilen yaralarda I.Ş.P.70'in belirgin bir şekilde artmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir.

2.2.9. *Artemisia*

Park ve ark (2015), çalışmalarında strese bağlı mukozal hasarları (SRMD) tetiklemek için suya daldırma stresi uygulanan ratlarda, *Artemisia*'nın izopropanol ve etanol ekstraktları arasındaki antioksidan, antiinflamatuvar ve sitoprotektif etkiler dahil olmak üzere biyolojik etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır. Çalışmanın sonucunda *Artemisia* ekstraktları, SRMD'ye karşı önemli antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu, izopropanol ekstraktları ile I.Ş.P.70 ekspresyon miktarının arttığı tespit edilmiştir.

3. Kaynaklar

- Abd El-Fattah AA, Fahim AT, Hamid Sadık NA, Mohamed Ali B. Resveratrol and curcumin ameliorate di-(2-ethylhexyl) phthalate induced testicular injury in rats. *Gen Comp Endocrinol.* 2016;1:225:45-54.
- Anonim: Heat shock proteins-structure and overview. Erişim adresi: <http://www.cs.stedwards.edu/chem/Chemistry/Chem43/Chem43/HSP/Structure>, Erişim Tarihi: 03.03.2006.
- Baler R, Zou J, Voellmy R. Evidence for a role of HSP 70 in the regulation of the heat shock response in mammalian cells. *Cell Stress Chap.* 1996;1:33-39.
- Barnes JA, Dix DJ, Collins BW, Luft C, Allen JW. Expression of inducible Hsp70 enhances the proliferation of MCF- 7 breast cancer cells and protects against the cytotoxic effects of hyperthermia. *Cell Stress Chap.* 2001;6(4):316–332.
- Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chap.* 2005;10(2): 86-103.
- Diehl JA, Yang W, Ronald A, Xiao RH, Emili A. Hsc70 Regulates Accumulation of Cyclin D1 and Cyclin D1- Dependent Protein Kinase. *Mol Cell Biol.* 2003;23(5):1764- 1774.
- Dobson CM, Ellis RJ. Protein folding and misfolding inside and outside the cell. *The Embo J.* 1998;17(18): 5251-5254.
- Georgopoulos C, Wech WJ. Role of major heat shock proteins as molecular chaperones. *Annu Rev Cell Biol.* 1993;9:601-635.
- Henle KJ, Jethmalani SM, Nagle WA. Stress proteins and glycoproteins. *Int J Mol Med.* 1998;1(1): 25-32.
- Huang M, Liao MH, Wang YK, Huang YS, Wen HC. Effect of lavender essential oil on LPS-stimulated inflammation. *Am J Chin Med.* 2012;40(4):845-859.
- Jäättelä M. Escaping cell death: survival proteins in cancer. *Exp Cell Res.* 1999;248,30–43.
- Kaufman RJ. Molecular chaperones and the heat shock response. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 1998;1423(1):13-27.
- Kaur J, Ralhan R. Induction of apoptosis by abrogation of HSP70 expression in human oral cancer cells. *Int J Cancer.* 2000; 85(1):1-5.
- Kontaş aşkar T, Ergün N, Turunç V. Isı şok proteinler ve fizyolojik rolleri. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.* 2007; 13 (1):109-114.
- Kregel KC. Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J Appl Physiol.* 2002;92:2177–2186.

- Liberek K, Marszalek J, Ang D, Georgopoulos C. *Escherichia coli* DnaJ and GrpE heat shock proteins jointly stimulate ATPase activity of DnaK. Proc Natl Acad Sci. 1991;88:2874-2878.
- Matwee C, Betts DH, King WA. Apoptosis in the early bovine embryo. Zygote. 2000;8(1):57-68.
- Mayer MP, Bukau B. Hsp70 chaperones: Cellular functions and molecular mechanism. Cell Mol Life Sci. 2005; 62:670-684.
- McCarty JS, Buchberger A, Reinstein J, Bukau B. The role of ATP in the functional cycle of the DnaK chaperone system. J Mol Biol. 1995;249: 126-137.
- Menendez JA, Joven J, Aragonés G, Barrajon-Catalan E, Beltan-Debon R, Borras-Linares I, et al. Xenohormetic and anti-aging activity of secoiridoid polyphenols present in extra virgin olive oil. Cell Cycle. 2013; 12(4): 555-578.
- Moghadamtousi SZ, Rouhollahi E, Hajrezaie, Karimian H, Abdulla MA, Kadir HA. Annona muricata leaves accelerate wound healing in rats via involvement of Hsp70 and antioxidant defence. Int J Surg. 2015;18:110-117.
- Multhoff G. Molecular Chaperones in Health and Disease. Springer. 2006;279-304.
- Ojima N. Rainbow trout hspb1 (hsp27): Identification of two mRNA splice variants that show predominant expression in muscle tissues. Comp Biochem Physiol. 2005;148(3):277-285.
- Otaka M, Odashima M, Watanabe S. Role of heat shock proteins (molecular chaperones) in intestinal mucosal protection. Biochem Biophys Res Commun. 2006;348:1-5.
- Öztürk E, Kahveci N, Özlük K, Yılmazlar T. Isı Şok Proteinleri. Türk Cerrahi. 2009; 25(4):131-136.
- Park JM, Han YM, Lee JS, Ko KH, Hong SP, Kim EH, et al. Nrf2-mediated mucoprotective and anti-inflammatory actions of *Artemisia* extracts led to attenuate stress related mucosal damages. J Clin Biochem Nutr. 2015; 56 (2): 132-142.
- Petrof EO, Ciancio M, Chang EB. Role and regulation of intestinal epithelial heat shock proteins in health and disease. Chin J Dig Dis. 2004;5:45-50.
- Pockley AG. Heat shock proteins in health and disease therapeutic targets or therapeutic agents. Expert Rev Mol Med. 2001;3(23):1-21.
- Putics A, Vödrös A, Malavolta M, Mocchegiani E, Csermely P, Soti C. Zinc supplementation boosts the stress response in the elderly: Hsp70 status is linked to zinc availability in peripheral lymphocytes. Exp Gerontol. 2008 ;43(5):452-461.

- RL Galli, DF Bielinski, A Szprengiel, B Shukitt-Hale, JA Joseph. Blueberry supplemented diet reverses age-related decline in hippocampal I.Ş.P.70 neuroprotection. *Neurobiol Aging*. 2006; 27(2):344-350.
- Sakamoto N, Kokura S, Okuda T, Hattori T, Katada K, Isozaki Y, et al. Heme oxygenase-1 (Hsp32) is involved in the protection of small intestine by whole body mild hyperthermia from ischemia/reperfusion injury in rat. *Int J Hyperthermia*. 2005;21:603– 614.
- Schlesinger MJ. Heat shock proteins. *J Biol Chem*. 1990;265(21): 12111-12114.
- Schmid DA, Baici H, Gehring P. Kinetics of molecular chaperone action. *Science* 1994;263:971-973.
- Shen SQ, Zhang Y, Xiang JJ, Xiong CL. Protective effect of curcumin against liver warm ischemia/reperfusion injury in rat model is associated with regulation of heat shock protein and antioxidant enzymes. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(13): 1953–1961.
- Sherman M, Multhoff G. Heat shock proteins in cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1113:192-201.
- Theysen H, Schuster HP, Bukau B, Reinstein J. The second step of ATP binding to DnaK induces pept ide release. *J Mol Biol*. 1996;263: 657-670.
- Vicencio A, Bidmon B, Ryu J, Reidy K, Thulin G, Mann A, et al. Development expression of HSP-72 and ischemic tolerance of the immature kidney. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:85-91.
- Volloch VZ, Sherman MY.Oncogenic potential of Hsp72. *Oncogene* 1999;18: 3648 -51.
- Whitley D, Goldberg SP, Jordan WD. Heat shock proteins: a review of the molecular chaperones. *J Vascul Sur*.1999; 29(4): 748-751.
- Wong JY, Abdulla MA, Raman J, Phan CW, Kuppusamy UR, Golbabapour S, et al. Gastroprotective effects of Lion’s mane mushroom *Hericium erinaceus* (Bull.:Fr.) Pers. (Aphyllphoromycetideae) extract against ethanol-induced ulcer in Rats. *Evid Based Complement Alternat med*. 2013.
- Yaglom JA, Gabai VL, Sherman MY. High Levels of Heat Shock Protein Hsp72 in Cancer Cells Suppress Default Senescence Pathways. *Cancer Res*. 2007;67:2373-2381.

Ovarian Cancer: Etiology, Clinical Features and Treatment Approaches

Mustafa Bilici¹

Summary

Cancer has remained a significant health problem throughout human history. Despite advances in modern medicine, it remains a leading cause of death, particularly in developed countries. For example, in the United States, cancer accounts for approximately 23% of all deaths. These rates clearly demonstrate the importance of this disease to public health. The term cancer describes a broad group of pathological disorders characterized by the uncontrolled proliferation of specific cell groups in the body and their invasion of surrounding tissues. This uncontrolled proliferation develops as a result of disruption of the normally tightly regulated cell cycle through various molecular mechanisms. Normal cells balance processes such as growth, proliferation, and apoptosis through genetically regulated mechanisms. Disruptions in the cell life cycle lead to a loss of genetic stability and initiate the process of tumor formation. Ovarian cancer has one of the highest mortality rates among gynecological malignancies and is most often diagnosed in advanced stages. One of the main reasons for this is that the disease presents with vague, nonspecific symptoms in its early stages. This clinical uncertainty complicates early diagnosis and leads most patients to seek medical attention in the metastatic stage. Histopathologically, approximately 80% to 90% of ovarian cancers are epithelial carcinomas, which originate from the surface epithelium of the ovary. Diagnosing the disease at an advanced stage significantly reduces treatment response rates and long-term survival. Indeed, the 5-year survival rate in cases diagnosed at an advanced stage ranges from 30% to 40%, and cure is quite limited. Ovarian cancer is a group of malignant diseases characterized by uncontrolled cellular proliferation that occurs in the ovaries, a key organ of the female reproductive system. This type of cancer, which exhibits a clinically heterogeneous structure, often follows an insidious course and often presents no symptoms in the early

1 Van Security Collage, Van Yuzuncu Yil University, Van, Turkey
mustafabilici@yyu.edu.tr, Orcid: 0000-0002-8689-6463

stages. Therefore, most cases are already in an advanced stage by the time they are diagnosed. According to epidemiological data, ovarian cancer is the 18th most common cancer type worldwide and the 8th most common malignancy in women. Statistics in Turkey reflect a similar picture, reporting it as the 7th most common malignancy among women.

Introduction

Cancer-Causing Factors

1. Genetic and Molecular Basis

Cancer development begins with the disruption of cellular regulation due to mutations in the genetic structure. These mutations can be congenital or develop throughout life due to various environmental and biological factors. Mutations in tumor suppressor genes and proto-oncogenes, in particular, cause the cell cycle to become uncontrolled. For example, mutations in the p53 gene have been shown to play a significant role in breast, lung, kidney, and ovarian cancers (Vogelstein & Kinzler, 2005).

2. Hereditary Factors

Hereditary predisposition plays a significant role in approximately 20% of all cancer cases. Familial transmission is particularly evident in some types of cancer, such as breast and ovarian cancer. For example, the risk of developing the disease in first-degree relatives of individuals with ovarian cancer is significantly higher than the general population average. However, hereditary ovarian cancer cases account for less than 1% of all ovarian cancer cases. (Özkılıç, 2007).

3. Radiation Effects

Ionizing radiation has destructive effects on DNA, resulting in chromosome breaks and structural abnormalities. This disrupts the genomic integrity of cells and can trigger oncogenic processes. Ultraviolet rays, in particular, have been identified as responsible for 90% of skin cancers. Similarly, naturally occurring radon gas has been identified as a significant risk factor for the development of lung cancer. (Ministry of Health, 1998; Tuncer et al., 2022; Çalışkan, 2008).

4. Chemical Exposures and Dietary Factors

Exposure to environmental carcinogens, particularly smoking, consumption of foods containing additives, and foods cooked at high temperatures, are among the primary external factors that predispose to cancer. Additives such as nitrate and nitrite can cause gastrointestinal

cancers by converting to nitrosamines in stomach acid. Toxic compounds such as acrylamide, which form at high temperatures, have also been shown to play a role in the development of colon and breast cancer. Furthermore, some nutrients may also reduce cancer risk due to their antioxidant content. (Doğan D. et al., 2025; Tuncer et al., 2022; Bilici M., 2014).

Ovarian Cancer: Overview

Ovarian cancer, one of the most common causes of death among gynecological cancers, is often diagnosed in advanced stages. The clinical picture often presents with non-specific symptoms, making early diagnosis difficult. Approximately 80-90% of ovarian cancers are epithelial carcinomas, which originate from the surface epithelium of the ovary. The 5-year survival rate for patients diagnosed at an advanced stage is around 30-40%, and the chance of cure is low. (Çalışkan, 2008; Bilici M., 2014).

Etiopathogenesis and Risk Factors

Genetic predisposition, hormonal imbalances, and environmental toxins are known to play important roles in the development of ovarian cancer. BRCA1 and BRCA2 gene mutations, in particular, have been found to significantly increase the risk of familial ovarian cancer. Among hormonal factors, increased ovulation frequency plays a significant role. Prolonged estrogen exposure can trigger proliferative effects in epithelial ovarian tissue. (Bilici M., 2014).

The Role of Nutrition and Micronutrients

The protective effects of antioxidants, trace elements, and vitamins have been investigated in ovarian cancer and some other cancer types. A study conducted in Finland found that patients with ovarian cancer who received selenium and vitamin E supplements underwent chemotherapy responded better to treatment (Sundström et al., 1989). It has also been suggested that the Cu/Zn ratio in serum may serve as a biomarker for the course of gynecological tumors (Gao & Zhonghua, 1988). Low levels of these elements reduce the activity of antioxidant enzymes such as superoxide dismutase, which facilitates cell damage (Gurusamy, 2007; Bilici M., 2014).

Epidemiological Data and the Situation in Turkey

Approximately 175,000 people are newly diagnosed with cancer each year in Turkey, and cancer cases are widespread throughout the country, with no regional differences. According to TÜİK (Turkish Statistical Institute) data, the cancer-related mortality rate rose from 12% in 2002 to 21% in 2012 (TÜİK, 2012). The World Health Organization (WHO)

predicts that cancer-related deaths will be among the leading causes of death worldwide after 2015. WHO data lists three main reasons for the increase in cancer incidence: smoking, an aging population, and rising obesity rates. Furthermore, with the development of cancer registration systems in Turkey, an increase in the number of detected cases is also observed (Bilici M., 2014).

Ovarian Cancer

Ovarian cancer is a group of malignant diseases characterized by uncontrolled cellular proliferation that occurs in the ovaries, a vital part of the female reproductive system. This type of cancer, which has a clinically heterogeneous structure, tends to be diagnosed late because it often follows an insidious course and is asymptomatic in the early stages (Memorial Medical Publications Board, 2024; Ministry of Health, 2017; Webb & Jordan, 2017). Tumors of epithelial origin account for approximately 80% of all ovarian cancers and are most commonly seen in the postmenopausal period. In contrast, germ cell tumors are more common in younger age groups—especially those under 20. Epidemiological data reveal that ovarian cancer is the 18th most common cancer type worldwide and the eighth most common cancer among women. In Türkiye, it is reported to be the seventh most common malignancy among women (Ministry of Health, 2017; Webb & Jordan, 2017).

Incidence and Mortality

According to global statistics, an average of 239,000 new cases of ovarian cancer are detected each year, and approximately 152,000 of these cases result in death (Bray et al., 2018). Ovarian cancer has the highest mortality rate among gynecological malignancies, with a five-year overall survival rate of approximately 35% (Berrino et al., 1995). Despite advanced medical technologies and treatment methods, the prognosis for ovarian cancer remains quite poor. The main reasons for this are the lack of a specific screening method, the disease's presentation with nonspecific symptoms, and its advanced stage of diagnosis (Capriglione et al., 2017; Ekinci et al., 2013). Approximately 19,710 new cases of ovarian cancer are diagnosed each year in the United States, and 13,270 people die from the disease (Sung et al., 2020). Ovarian cancer is the leading cause of all gynecologic cancer deaths in the United States, ranking fourth after breast, lung, and colorectal cancers (Siegel et al., 2023; WHO, 2020).

Early Diagnosis and Response to Treatment

Survival rates significantly increase and life expectancy increases in cases of early-stage ovarian cancer. However, only 30% of patients are diagnosed at an early stage (Quaye et al., 2008). Despite modern surgical and chemotherapy approaches, survival is low in advanced-stage cases. The combination of maximal cytoreductive surgery and platinum-based chemotherapy is among the primary treatment strategies that improve survival. Meta-analyses have demonstrated that optimal tumor burden reduction has a significant impact on survival in stage III-IV patients (Bristow, 2002; Bozkurt et al., 2024).

Risk Factors

Many genetic, hormonal, and environmental factors play a role in the etiology of ovarian cancer. Advanced age, family history, BRCA1 and BRCA2 gene mutations, and inherited conditions such as Lynch syndrome are among the most important risk factors (Colombo et al., 2006). Fertility history also plays a decisive role in the etiopathogenesis. Numerous factors such as nulliparity, early menarche, late menopause, and frequent ovulation increase the risk of ovarian cancer. In this context, certain factors such as oral contraceptive use, duration of breastfeeding, tubal ligation, and hysterectomy have been reported to reduce the risk (Beji & Bilgiç, 2015; Moysich et al., 2001). According to the “continuous ovulation hypothesis,” monthly ovulation causes repetitive microtrauma to the ovarian surface, and this process can facilitate DNA damage and malignant transformation (Tortolero-Luna & Mitchell, 1995). This leads to the accumulation of genetic mutations during the repair process of epithelial cells, paving the way for tumor formation.

Genetic Factors and BRCA Mutations

BRCA1 and BRCA2 genes are tumor suppressor genes involved in DNA repair. Germline mutations in these genes significantly increase the risk of both ovarian and breast cancer. The penetrance of these autosomal dominantly inherited mutations is variable, with the risk of ovarian cancer ranging from 40-60% and breast cancer ranging from 65-85% in individuals carrying a BRCA1 mutation (Clement, 2002; Rosai, 2004).

Histopathological Subtypes and Clinical Course

Ovarian cancer is histologically divided into three main groups: epithelial, germ cell, and sex cord-stromal. The most common form is serous carcinoma, originating from the ovarian surface epithelium. These tumors are high-grade and usually diagnosed in advanced stages. Germ cell tumors are more common in young women, while sex cord-stromal tumors are rare

and may be hormone-producing. Major factors affecting the course of the disease include the stage at diagnosis, tumor grade, histological type, patient age, and the amount of tumor remaining after surgery. The minimal amount of residual tumor remaining after cytoreductive surgery is a key determinant of survival (Falcetta et al., 2016).

Preventive Effectiveness and Awareness

One of the most effective methods in combating ovarian cancer is identifying risk factors and raising public awareness. Because symptoms of the disease are often associated with the gastrointestinal system, they can be misinterpreted, leading to delays in diagnosis. Therefore, regular checkups, especially for individuals at risk, will increase the chance of early diagnosis (Eroğlu & Koç, 2013). Early cancer diagnosis not only provides physiological benefits but is also important for psychological well-being and reducing healthcare costs. Emphasizing these issues in health policies has the potential to reduce morbidity and mortality rates (Pınar et al., 2008).

Ovarian Tumors of Epithelial Origin

The most common histological subgroup of ovarian cancers is malignancy of epithelial origin. These tumors arise from the surface epithelium lining the outer surface of the ovary and are particularly prevalent in postmenopausal women. The literature reports that approximately 80% of ovarian cancers diagnosed in the postmenopausal period are epithelial in origin. Epithelial tumors are histopathologically divided into various subtypes, each with a different clinical course, prognosis, and treatment approach (Kuzey, 2007; Çalışkan, 2008).

1. Serous Carcinoma

Serous carcinoma, the most common form of epithelial ovarian cancer, accounts for approximately 40% of all ovarian cancers. It is usually seen in women between the ages of 40 and 60 and tends to be bilateral (involving both ovaries). The development of serous tumors has been associated with invagination and transformation of the ovarian surface epithelium. The tumors often form cystic structures filled with fluid, and this fluid is serous, produced by the tumor cells (Demirbağ, 2004).

2. Endometrioid Carcinoma

Endometrioid-type ovarian carcinoma accounts for approximately 20% of epithelial tumors. It can have a solid or cystic appearance. This tumor type is thought to develop from cells similar to endometrial tissue, and 15% of patients have a history of endometriosis. Furthermore, endometrial cancer

can be detected simultaneously in 15-30% of patients with endometrioid tumors. Under the microscope, the tumor may occasionally resemble sex cord-stromal structures. The rate of bilateral involvement is approximately 40%. The five-year survival rate ranges from 40-50% (Soidman et al., 2002; Kao & Norris, 1979).

3. Mucinous Carcinoma

Mucinous ovarian tumors represent approximately 25% of ovarian cancers and are usually seen in middle-aged women. These tumors are often benign or borderline, with only 15% exhibiting malignant features. Malignant forms are rarely bilateral. While macroscopically similar to serous tumors, they are larger and contain multilocular cystic structures. These cysts are filled with a glycoprotein-rich, gelatinous fluid. Microscopically, the cystic spaces are lined with highly columnar and secretory cells. Peritoneal dissemination can occur in malignant and borderline lesions. This can lead to complications such as intra-abdominal adhesions and intestinal obstruction (Clement, 2002; Adilay, 2006; Demirbağ, 2004; Guerrieri et al., 1994; Riopel et al., 1999).

4. Clear Cell Carcinoma

Clear cell tumors account for approximately 5% of epithelial ovarian cancers. This subtype is most commonly seen in women between the ages of 40 and 80 and is characterized by the clear, abundant cytoplasm of the cells. It is thought to be of Müllerian origin and a variant of endometrioid carcinoma. It can be solid or cystic. Within the solid structures, tumor cells may form islands or tubules, while cystic forms are characterized by cells lining the cyst wall. It generally has an aggressive clinical course, and the five-year survival rate is approximately 50%. Benign or borderline variants are rare (Kao & Norris, 1979; Bell & Scully, 1985).

5. Borderline Ovarian Tumors

Borderline epithelial ovarian tumors are neoplasms with low malignant potential and constitute 10-15% of all epithelial ovarian tumors. These tumors are generally confined to the ovarian surface and are not invasive. Their clinical prognosis is quite good compared to other epithelial tumors. A high cure rate can be achieved after surgical treatment (Kao & Norris, 1979; Bell & Scully, 1985).

Clinical Findings and Diagnostic Process

Because epithelial ovarian cancers develop deep within the pelvis and initially present with no specific symptoms, diagnosis is often delayed until

later in life. A significant portion of patients (70%) are in advanced stages of disease at the time of diagnosis. These tumors are often detected during routine gynecological examinations or by imaging studies of abnormal masses in the pelvic area. In advanced stages, they can spread to the peritoneal cavity, causing ascites accumulation, pressure on abdominal organs, and respiratory distress (Kao & Norris, 1979; Bell & Scully, 1985).

Ovarian Cancer Symptoms

The symptoms of ovarian cancer are often nonspecific and can mimic symptoms associated with the gastrointestinal and urinary systems. Therefore, delays in diagnosis are common. The following symptoms may be clinical indicators of ovarian cancer:

- Pain or a feeling of fullness in the pelvic or abdominal area
- Significant abdominal bloating and distension
- Change in bowel habits (e.g., constipation)
- Frequent urination
- Feeling full early after meals, loss of appetite
- Unexplained weight loss
- Vaginal bleeding (especially outside of menstrual periods)
- Pain during intercourse
- Persistent weakness and fatigue
- Nausea and indigestion

Because many of these symptoms can also be seen in other benign conditions, careful evaluation and differential diagnosis with appropriate diagnostic tests are important (Memorial Medical Publications Board, 2024; Bilici M., 2014).

Ovarian Cancer Staging

The stage of the disease at diagnosis plays a decisive role in the clinical management of ovarian cancer. Staging is critical for determining whether the tumor has spread beyond the ovary and metastasized to surrounding tissues or distant organs. The staging system recommended by the International Society for Gynecologic Cancer (FIGO) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC) classifies tumors based on their anatomical extent (Memorial Medical Publishing Board, 2024).

1. Stage I: Ovarian-Limited Disease

- In stage I ovarian cancer, the malignancy is confined to only one or both ovaries. At this stage, cancer cells have not spread to pelvic or abdominal organs, lymph nodes, or distant parts of the body. The tumor is located solely within or on the surface of the ovaries; in some cases, malignant cells can be observed in the peritoneal fluid (ascites). Surgical treatment is the primary approach for this stage. Optimal surgery aims to completely remove the tumor; however, in some cases, the risk of recurrence can range from 5-20% due to microscopic spread (micrometastasis). The presence of micrometastatic foci indicates that small, invisible cancer cells may have spread beyond the ovary. Therefore, adjuvant treatment may be necessary after surgery (Benedet et al., 2000; Özkılıç, 2007).

Adjuvant therapy is a multidisciplinary approach that includes chemotherapy, radiotherapy, or biologic agents administered after surgery and aims to prevent disease recurrence. Platinum-based chemotherapeutic agents are generally preferred, and the treatment plan is determined by the histopathological features and risk of recurrence.

Stage I is categorized into three subgroups:

- Stage IA: The tumor is localized in only one ovary; there is no tumor formation on the external surface or disruption of capsule integrity; and no malignant cells are found in the peritoneal fluid.
- Stage IB: The tumor has involved both ovaries; capsule integrity is preserved, and there is no surface localization.
- Stage IC: The tumor has involved one or both ovaries, and there is rupture of the ovarian capsule, surface localization, or malignant cells in the peritoneal fluid (Benedet et al., 2000; Özkılıç, 2007).

2. Stage II: Spread Within the Pelvis

In Stage II, cancer has spread from the ovaries to adjacent organs such as the uterus, fallopian tubes, or other pelvic structures. However, the tumor has not yet reached the upper abdomen or distant lymph nodes. Surgical debulking (cytoreductive surgery) is the primary treatment method at this stage. However, because microscopic cancer cells that have spread to the pelvic region may not all be surgically removed, adjuvant chemotherapy becomes an absolute necessity. Intraperitoneal chemotherapy, in particular, is one of the preferred methods for effectively removing small residual tumors. Delivering chemotherapeutic agents directly to the tumor tissue increases treatment efficacy and can prolong survival. Furthermore, in some

cases, neoadjuvant chemotherapy administered before surgery is used to reduce tumor volume and facilitate surgical intervention. Studies on the effectiveness of this approach are ongoing; it is particularly preferred in patients with high tumor burden or those not suitable for surgery (Benedet et al., 2000; Özkılıç, 2007).

Stage II is further classified as follows:

- Stage IIA: The tumor has spread to the uterus or fallopian tubes.
- Stage IIB: The tumor has invaded the pelvic peritoneum or other pelvic organs.
- Stage IIC: In addition to the findings of Stages IIA or IIB, features such as malignant peritoneal fluid or rupture of the ovarian capsule are present (Benedet et al., 2000; Özkılıç, 2007).

3. Stage III: Intra-Abdominal Spread and Lymph Node Involvement

In stage III, the tumor has spread beyond the ovary, reaching the intra-abdominal peritoneal surfaces, intestines, omentum, or regional lymph nodes. However, distant organs such as the liver parenchyma have not yet been affected. Standard treatment consists of maximal cytoreductive surgery followed by systemic chemotherapy. During surgery, the tumor burden should be reduced as much as possible, and residual disease smaller than 1 cm should be targeted. However, in this stage, the risk of disease recurrence is quite high due to micrometastatic remnants. Only 30-40% of stage III patients achieve long-term survival.

Adjuvant therapy in this stage usually consists of a combination of paclitaxel and carboplatin, administered every 3 weeks for a total of 6 cycles.

Stage III substages are as follows:

- Stage IIIA: Microscopic peritoneal metastases are present outside the pelvis.
- Stage IIIB: Peritoneal metastases smaller than 2 cm are observed outside the pelvis.
- Stage IIIC: Peritoneal metastases larger than 2 cm or regional lymph node involvement is present (Benedet et al., 2000; Özkılıç, 2007).

4. Stage IV: Distant Metastasis Stage

Stage IV ovarian cancer is defined as an advanced stage in which the disease has spread beyond the abdominal region. At this stage, metastases involve distant organs such as the liver parenchyma, pleural space, or distant

lymph nodes. The treatment strategy again includes a combination of cytoreductive surgery and platinum-based systemic chemotherapy. However, the high tumor burden and the presence of chemotherapy-resistant cells at this stage significantly reduce the response rate to treatment, increasing the risk of recurrence. Although multimodal treatment approaches are being implemented to prolong life and control symptoms, survival at this stage is generally limited. Palliative approaches to improve quality of life are also important (Benedet et al., 2000).

Prevention, Screening, and Treatment Approaches in Ovarian Cancer

Ovarian cancer (ovarian cancer) continues to have high mortality rates compared to some highly treatable cancers. Although numerous treatment protocols based on surgery and chemotherapy have been developed, the overall 5-year survival rate for the disease is approximately 45%. This low survival rate is associated with most cases being diagnosed at an advanced stage (Siegel et al., 2011). The ideal treatment protocol for ovarian cancer is surgical resection to remove the tumor tissue, followed by adjuvant chemotherapy. In some cases, radiotherapy may be added to the treatment. Anatomical sites to which the disease spreads frequently include the pelvis, intra-abdominal peritoneal surfaces, and distant organs such as the lungs and liver via the systemic circulation (Siegel et al., 2011; Bilici, M., 2014).

Screening and Evaluation During Diagnosis

Suspicion of ovarian cancer often arises from the sensation of a pelvic mass, swelling, or nonspecific abdominal symptoms. Initial diagnostic evaluation includes measuring tumor markers, particularly CA-125, along with transvaginal or abdominal ultrasonography. However, an increase in CA-125 levels does not always indicate malignancy; inflammatory conditions, benign gynecological diseases, or other non-malignant causes can also cause this marker to rise. In postmenopausal women, a CA-125 level of >35 U/mL is considered more suggestive of malignancy. While this marker is not diagnostic, it is an important biological indicator for monitoring the disease during treatment and detecting recurrences (Tian et al., 2009).

Surgical Intervention

Surgery is used for both staging and treatment in ovarian cancer. During this procedure, usually performed via laparotomy, tissue samples are taken from the tumor mass along with the affected pelvic and abdominal organs for pathological examination. The primary goal of surgery is to remove the largest tumor mass possible.

Etiology and Risk Factors

The causes of ovarian cancer are not fully understood. However, as with other solid tumors, genetic and environmental factors are thought to play a role.

Genetic Risk Factors

A family history of ovarian cancer, especially in first-degree relatives, significantly increases an individual's risk of developing the disease. This condition is not limited to maternal but is also associated with paternal inheritance. BRCA1 and BRCA2 gene mutations are frequently observed in individuals with a genetic predisposition. These mutations show an autosomal dominant inheritance pattern and have variable penetrance. The risk of developing ovarian cancer in individuals carrying a BRCA1 mutation ranges from 15-60%, and the risk of developing breast cancer ranges from 35-85%. Genetic testing is now becoming more widespread in high-risk individuals, and prophylactic mastectomy and oophorectomy may be recommended for individuals with mutations (Clement, 2002; Rosai, 2004).

Nongenetic and Environmental Risk Factors

1. Age

Ovarian cancer frequently occurs in older adults. While the disease is rare in women under 40, the incidence increases significantly, especially in the postmenopausal period (Colombo et al., 2006).

2. Hormone Therapies and Ovulation Induction

Postmenopausal women using estrogen-only hormone replacement therapy have a higher risk of ovarian cancer than those using combined estrogen-progestin therapy. Furthermore, long-term use of ovulation-inducing drugs used in infertility treatments has also been associated with ovarian cancer. Conditions such as polycystic ovary syndrome, endometriosis, and amenorrhea have also been considered risk factors (Colombo et al., 2006).

3. Breast Cancer History

The risk of developing ovarian cancer is significantly increased in women who have had breast cancer. This association is particularly pronounced in individuals carrying BRCA mutations. The same genetic mutations play a role in the development of both breast and ovarian cancer (Clement, 2002; Rosai, 2004).

4. Smoking

Smoking has been associated with the development of ovarian cancer, particularly the mucinous histological type. Toxic components in cigarette smoke, such as tar, nicotine, and carbon monoxide, can cause damage at the cellular level and trigger malignant transformation (Guerrieri et al., 1994; Clement, 2002).

5. Oral Contraceptive Use

Regular use of birth control pills provides a significant reduction in the risk of ovarian cancer. This protective effect is directly proportional to the duration of use. However, the use of these medications must be under the supervision of a physician (Moysich et al., 2001).

Screening, Early Diagnosis, and Treatment Approaches in Ovarian Cancer

Although effective screening methods are currently available for some types of cancer, there is no effective screening method for the general population for ovarian cancer. Screening is recommended only for high-risk groups, such as BRCA1/2 carriers (Clement, 2002; Moysich et al., 2001).

Commonly accepted symptoms include: Significant abdominal distension, Pelvic or abdominal pain, Early satiety or loss of appetite, and Frequent urination. While these symptoms are nonspecific, they require further evaluation if they are persistent and severe. Early diagnosis is critical for successful treatment. During clinical evaluation, pelvic examination, ultrasonography, and, if necessary, Doppler ultrasound can help distinguish between solid and cystic masses. In addition to CA-125 and other tumor markers, the blood flow characteristics of the mass can be analyzed with Doppler ultrasonography. However, none of these methods are diagnostic alone. In cases with high suspicion of malignancy, a biopsy with surgical intervention is the gold standard for establishing a definitive diagnosis. (Memorial Medical Publishing Board, 2024). The primary treatment approach is surgery and chemotherapy, depending on the stage of the disease. During the surgical procedure, the uterus, ovaries, affected peritoneal tissues, and, if necessary, lymph nodes are removed. If the mass has spread to surrounding tissues or is not amenable to surgery, surgery may be performed after the tumor is reduced in size with neoadjuvant chemotherapy. Platinum-based chemotherapy protocols are commonly preferred in the postoperative period. (Memorial Medical Publications Board, 2024; Bilici, M., 2014).

Kaynaklar

- Adilay, Utku., 2006. *Glioblastoma multiforme ve benign Meningiom olgularında tümör dokusunda Ölçülen çinko, demir ve kadmiyum düzeylerinin karşılaştırılması* (uzmanlık tezi) Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul.
- Bilici, M., 2014. Over Kanserli Hastalarda Ameliyat Öncesi ve Sonrası Kandaki Eser Element Düzeylerinin (Zn, Cu, Mg, Pb, Mn, Cd, Co Ve Fe) İncelenmesi (Doktora tezi), Yüzüncü Yıl Üniversitesi, *Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, Van.
- Bell, D.A., Scully, R. E., 1985. Benign and borderline clear cell adenofibromas of the ovary. *Cancer*, 56 : 2911 - 2931.
- Benedet, J. L., Bender, H., Jones, H., 2000. 3rd, Ngan H.Y, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practise guidelines in management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet*, 70:209-62.
- Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Lasota MB, Coebergh JW, et al. 2007, Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8:773-83.
- Beji, N.K., Bilgiç, D. (2015). Over kanseri. In G, Can (Eds), Onkoloji hemşireliği (pp. 807-838). *Nobel tıp Kitabevi*.
- Bozkurt Ö, B., Göçmen A., İtir E. Z. 2024, Kliniğimizde over kanseri nedeniyle opere edilen hastaların retrospesifik analizi, *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2024, VOL. 24, NO.1, 25-33.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. ve Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: *A Cancer Journal of Clinicians*, 68(6),394-424.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era; a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1248 – 59.
- Çalışkan, M.O., 2008. *Malign Epitelyal Over Tümörlerinin Agresivitesinde Ve İlaç Dirençliliğinde Rol Oynayan Genlerin Ekspresyon Düzeylerinin Tümör Evrelerine Göre Primer Ve Metastatik Dokularda Belirlenmesi*. (Doktora Tezi) A.Ü. Sağ. Bil. Ens. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara.
- Capriglione, S., Luvero, D., Plotti, F., Terranova, C., Montera, R., Scaletta, G., ve diğerleri. (2017). Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play a key role in this open challenge? A systematic review of literature. *Medical Oncology* (Northwood, London, England), 34(9), 164.

- Clement, P.B., 2002. Anatomy and Histology of the Ovary. In Kurman R (ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 649-650.
- Colombo, N., Gorp T.V., Parma G., Amant F., 2006. Ovarian cancer. Critical Reviews in Oncology / Hematology, 60: 159-179.
- Demirbağ, N., 2004. Over Tümörleri. Patoloji. Nobel Tıp Kitabevleri. 163-165.
- Doğan D., Meydan İ., Kömüroğlu A. U., 2022. *“Protective Effect of Silymarin and Gallic Acid against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Hepatotoxicity,”* International journal of clinical practice , vol.2022, pp.6541026.
- Doğan D., Okumuş E., Meydan İ. 2025. *Ketogenic Diet and Cancer*. Van Sağlık Bilimleri Dergisi, cilt.18, sa.1, ss.80-85.
- Ekinci, T., Yavuzcan, A., Ozbay, P., ve Uysal, S. (2013). Epiteryal over kanserinde sağkalımı etkileyen faktörlerin incelenmesi. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi, 3,66-73.
- Eroğlu, K. ve Koç, G. (2013). Jinekolojik kanser kontrolü ve hemşirelik. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 1(2), 77-90.
- Falcetta, F. S., Lawrie, T. A., Medeiros, L. R., da Rosa, M. I., Edelweiss, M. I., Stein, A. T., ve diğerleri. (2016). Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(10), CD005344.
- Gao Z.J., Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.1988. *Diagnostic value of serum copper/zinc ratio in gynecologic tumors*. 10: 434-6.
- Guerrieri. C., Hogberg, T., Wingren, S., Fristedt, S., Simonsen, E., Boeryd, B., 1994. Mucinous borderline and malignant tumors of the ovary. A clinicopathologic and DNA ploidy study of 92 cases. *Cancer*. 74:2329-2340.
- Gurusamy, K., 2007. Trace element concentration in primary liver cancers-a systematic review. *Biol Trace Elem Res*. 118:191-206.
- Kao, G.F., Norris, H.J., 1979. Unusual cystadenofibromas: endometrioid, mucinous, and clear cell types. *Obstet Gynecol*. 54: 729-736.
- Kuzey, G.M., 2007. Over ve Fallopian Tüp Hastalıkları Patolojisi. *Temel Patoloji*. Güneş Kitabevi: 673-72
- Memorial Tıbbi Yayın Kurulu, 2024, *Memorial Tıbbi Yayın Kurulu*. Uzm. Dr. Yüksel Koçak. Grup Direktörü. Dr. Hakan Taşlı.
- Moysich, K.B., Mettlin, C., Piver, MS., Natarajan, N., Menezes, R.J., Swede, H., 2001. Regular Use of Analgesic Drugs and Ovarian Cancer Risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*: 10, 903-906.
- Özkılıç, A. Ç., 2007. *Over kanserli hastalarda mthfr Polimorfizmi, folat, homosistein düzeyleri ve apoptoza eğilimleri* (Doktora Tezi), İstanbul Üni. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

- Pınar, G., Algier, L., Doğan, N. ve Kaya, N. (2008). Jinekolojik kanserli bireylerde risk faktörlerinin belirlenmesi. *International Journal of Hematology and Oncology*, 4(18),208-216.).
- Tuncer G. S., Demir H., İzmirli M., Cakir T., Yilmazer G., Demir C. 2022 “Effect of radiotherapy on erythrocyte catalase, and carbonic anhydrase activities, serum levels of some trace elements and heavy metals (Zn, Cu, Pb, Cd, Mn, Fe, Mg and Co) in cancer patients,” *INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION RESEARCH* , vol.20, no.1, pp.97-102, 2022.
- Riopel, M.A., Ronnett, B.M., Kurman, R.J., 1999. Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors: atypical proliferative tumors and intraepithelial, microinvasive, invasive and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol*, 23:617-635.
- Rosai, J., 2004. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Vol 2, 9 th ed. Mosby.
- Edinburgh, London, Oxford, 1649-1709, New York.
- Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı. Türkiye Kanser İstatistikleri (2017). Kanser rapor 2017 (https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.)
- Sağlık Bakanlığı., 1998. *Hemşireler için el kitabı* (Kanserle Savaş Daire Başkanlığı Ve Onkoloji Hemşireliği Derneği Yayını) Ankara.
- Schulz, W.A., 2005. Molecular Biology of Human Cancers. *Apoptosis and replicative Senescence in Cancer*. Springer. Part 2. p.145-165.
- Siegel, R., Ward, E., Brawley, O., Jemal, A., 2011. Cancer statistics, the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA: Cancer Journal for Clinicians*. 61 (4): 212–236.
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A, Kanser İstatistikleri, 2023. CA Kanser j Clin 2023 ;73:17.
- Soidman, J. D., Russel, P., Kurman, R. J., 2002. *Surface epithelial tumors of the ovary*, Chapter 18, Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract Ed Kurman R. J. 5th ed. 791-904, Springer, Newyork.
- Sundström H, Korpela H, Sajanti E, Kauppila A, 1989. Supplementation with selenium, vitamin E and their combination in gynaecological cancer during cytotoxic chemotherapy. *Carcinogenesis*. 10: 273-8.
- Sung H, Siegel RL, Küresel. 2020. Kanser İstatistikleri 2020.
- Tian, C., Markman, M., Zaino, R., Ozols, R.F., McGuire, W.P., Muggia, F.M., Rose, P.G., Spriggs, D., Armstrong, D.K., 2009. CA-125 change after chemotherapy in prediction of treatment outcome among advanced mucinous and clear cell epithelial ovarian cancer: *a Gynecologic Oncology Group study*. *Cancer*. 115 (7): 1395-403.

- Tortolero-Luna, G., Mitchell, M. F., 1995. The epidemiology of ovarian cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*. 59 (23) : 200–207
- Quaye L, Gayther SA, Ramus SJ, Di Cioccio RA, McGuire V, Hogdall E, et al. The effects of common genetic variants in oncogenes on ovarian cancer survival. *Clin Cancer Res* 2008;14:5833-9.
- Vogelstein, B., Kinzler, K., 2005. The genetic basis of human cancer. Basic Familial cancer syndromes. *Familial cancer syndromes: Role of caretaker and Gatekeepers*. Springer Part 3: p.209-211
- Tüik., 2008; 2012; 2013, Sağlık Raporları (*Türkiye İstatistik Kurumu*).
- Webb, P.M. ve Jordan, S.J. (2017). Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 41,3-14.).

Wilson Hastalığı ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki

Maşallah Ermaya¹

Halis Gökyer²

Yusuf Akgeyik³

Halit Demir⁴

Özet

Wilson rahatsızlığı, çocukluğun ileriki dönemlerinde ya da gençlerin erişkinlik süreçlerinde, hepatik, nörolojik, psikiyatrik bulgular ya da bahsi geçenlerin kombinasyonu biçiminde meydana gelen, otozomal resesif geçişli bir rahatsızlıktır. 50 yaşın üzerinde nörolojik tutulumla başlangıç oldukça enderdir. Etkilenmiş olan bireylerin %40-60'ında başlangıç kliniği nörolojik bulgu şeklinde meydana gelmektedir. Etiyolojisi belirsiz karaciğer rahatsızlığı yaşayan her çocukta, bilhassa akraba evliliği mevcutsa Wilson hastalığı araştırılması gerekir. Özellikle çocuklarda erken teşhis; hiç değilse bile rahatsızlığın ilerlemesini engelleyerek yaşama şansı vermesine ya da normal bir yaşam sağlamasına yol açacaktır. Çocuk hastalarda az bakır içeren diyetle beraber, hayatları boyunca şelasyon ya da çinko tedavisi gerekmektedir. Son zamanlarda en çok çalışılıp araştırılan konulardan olan serbest radikaller ve antioksidanlar zamanla daha bir ehemmiyet kazanmıştır. Her şey normal olduğunda; canlı metabolizması sağlıklıyken, antioksidanlarla serbest radikaller dengededir. Fakat adı geçen denge; serbest radikallerin lehine değiştiğinde, oksidatif stresten sebepli rahatsızlıklara yatkınlık gözlenir. Bilhassa çevrenin kirliliği, alkolün ile sigaranın tüketimi, ormanların yanması, X-rays ile UV ışınları misali eksojen serbest radikal kaynaklarında gelen yükseliş, insanın

- 1 S.B.Ü. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Van, Türkiye masallahermaya65@gmail.com, Dr. Orcid: 0000- 0002- 8762- 6131
- 2 S.B.Ü. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Van, Türkiye.
- 3 Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim dalı, Van, Türkiye
- 4 Prof. Dr., Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim dalı, Van, Türkiye halitdemir@yyu.edu.tr, Orcid; 0000-0001-5598-2601

vücudunda mevcut olan karbonhidratların, yağların, proteinlerin ile DNA'nın zarar görmesine sebep olarak oksidasyona sebep olabilir. Oksidatif stresle, antioksidan kapasitesini artırılması durumunda baş edilebilir. Bu çalışmada; oksidatif stresin, wilson hastalığındaki rolü irdelenmektedir.

1.GİRİŞ

Wilson rahatsızlığı, otozomal resesif özellikli metabolik bir rahatsızlıktır. 1993 senesinde wilson rahatsızlığının bir genetik rahatsızlık olduğu ayrıca sorumlu olan genin, 13. Kromozomda (13q14.3) bulunduğu tespit edilmiştir. Günümüz dünyasında wilson hastalarının %95'inden fazlasında, etkilenen aleller tespit edilebilmektedir (Roberts ve Schilsky, 2008; Roberts ve Sarkar, 2008). Adı geçen genin, sadece hepatositte ifade edildiği belirtilmiştir. Wilson rahatsızlığından, ATP7B'deki gen mutasyonunun sorumlu olduğu günümüzdeki bilgilerden anlaşılmıştır. Gen yoğunluğu popülasyonlarda %0.3-0.7 arası bir farklılık göstermektedir. Bakırı taşıyan protein niteliğine sahip ATP7B'de, 300'ün üzerinde mutasyon (tek baz eklemesi ya da delesyon, frame-shifts, missense, non-sense, splice-site mutasyon misali) tespit edilmiştir. Çokça karşılaşılan mutasyonun, His1069Gln (H1069Q) olduğu, Polonya'da % 70'in üzerinde, Avusturya ile Almanya'nın doğu tarafında % 60'ın üzeri bir oranında gözlenmiştir. Ülkemizdeki mutasyon A1003T ile P969Q biçimindedir (Ferenci, 2006). ATP7B'deki mutasyonların, proteinlerin işlevselliğini bozduğu belirtilmiştir. Netice olarak, bakırın biliyer sisteme atılımına ilaveten seruloplazmin sentezinin azaldığı belirtilmiştir. Bakır safra yoluyla atılmamakla beraber, karaciğer başta olması suretiyle öteki organlarda biriktiği gözlenmiştir. Wilson rahatsızlığı, ilk karaciğer rahatsızlığı özelliğine sahip olup efektif farmakolojik tedavisi uygulanan 1951 senesinde ilk olarak şelator ilacın gelişimi yapılmıştır.

Bakırın metabolizması: Bakır, pek çok protein açısından kofaktördür. Gıdalar yoluyla alınmış olan bakır, duodenum ile proksimal jejunumdan emilmektedir. Albümin ile aminoasit histidine bağlanıp karaciğere taşınmaktadır. Vücuttaki toplam bakır ölçüsü, yaklaşık 100 mg'dır. Günlük 1.5- 4 mg ölçüsünde bakır diyetle alınmaktadır, tavsiye edilen ölçü 0.9 mg olup, barsak hücrelerinde metallothionein ile non- toksik biçiminde depolanmaktadır (Goral, 2010).

2. WILSON HASTALIĞI'NIN PATOGENEZİ

Karaciğerde çok fazla birikmiş olan bakır, serbest radikal tepkimeleri ilaveten lipid peroksidasyonu indukleyip mitokondrial tahribat yapmaktadır. Nekroze hepatositten meydana gelen çok fazla bakır, hepatosit tahribatına,

inflamasyon ile fibrojenize sebeptir. Neticede, karaciğer tahribatı, steatozis, inflamasyon, siroz, bazı zamanlar da fulminant karaciğer yetmezliğine sebep olmaktadır. Nörolojik wilson hastalığının patogenezi karmaşıktır. Dolaşıma verilmiş olan bakır fazla olunca, bakır toksisitesi maksimum santral sinir sistemini etkilemektedir. 2 protein nörodejeneratif rahatsızlıkla alakalıdır. İlki bakır bağlayan domain (CuBD) olan amiloid prekursor protein (APP)'dir. İkincisi prion proteindir (PrP). Adı geçen proteinler ile bakırın toksisitesi, wilson hastalığında nöronal işlev bozukluğuna ayrıca nörodejeneratif rahatsızlığa sebep olduğu belirtilmiştir (Kitzberger vd., 2005).

2.1. KLİNİK SEMPTOMLAR

Wilson hastalığında klinik semptomlar, genellikle 4 biçimde sınıflandırılması yapılmaktadır. 1) Hepatik semptomlar 2) Nörolojik semptomlar 3) Psikiyatrik semptomlar, 4) Öteki semptomlar: Oküler, renal, kardiyak, pankreatit, hipoparatiroidizm, cilt, sexual organ tutulumu biçiminde karşılaşılabılır (Roberts ve Schilsky, 2008; Roberts ve Sarkar, 2008).

2.2. WILSON HASTALIĞINDA TANI METOTLARI

1. Biyokimyasal Parametreler: Çokça erken yaşların haricinde, aminotransferaz etkinlikleri genellikle normal değildir. Genellikle aminotransferaz düzeyleri hafiften yükselmiş olup, rahatsızlığın şiddetini yansıtmamaktadır.

2. Serum seruloplazmin düzeyi: Seruloplazmin seviyesinin, wilson hastalığında düşük olduğu belirtilmiştir. Seruloplazmin düzeyinin <200 mg/L (<20 mg/dl) gözlemlendiği durumlarda, KF halkası mevcut ise wilson hastalığı akla gelmesi gerekir. Seruloplazmin düzeyinin normalliği rahatsızlığı ekarte etmez, düşük olması da bu hastalık için daima anlamlı çıkmayabilir.

3. Wilson hastalığı'nda ürik asit seviyesi: Semptomatik KC ya da nörolojik rahatsızlığı bulunanlarda (renal tubuler disfonksiyona dayalı) serum ürik asit seviyesi düşük olduğu gözlemlenmiştir.

4. Serum Bakır: Wilson hastalığında toplam serum bakırının düşük olduğu belirtilmiştir. Wilson hastalığında serbest bakır seviyesi (normal <15 µgr/dl) yükselmiştir (>25 µgr/dl). Normal değeri; 1.3-1.9 µmol/L'dir. Serbest bakır seviyesi; Wilson hastalığında, akut karaciğer yetmezliği durumunda ilaveten kronik kolestazda yükselir. Akut karaciğer yetmezliği bulunan wilson hastalığında, depo dokularda aniden bakır salınması neticesi serum bakır yükselir. Serum non-seruloplazmine dayalı bakır seviyesi, wilson hastalığı açısından teşhis koyucu kriterdir. Tedavisi yapılmayan wilson

hastalığında serum seviyesi, 25 $\mu\text{gr/dl}$ (250 $\mu\text{gr/L}$) üstünde yükselmiştir (normal: <15 $\mu\text{gr/dl}$ ya da 150 $\mu\text{gr/L}$). Seruloplazmin testinin her bir miligramı, 3.15 $\mu\text{gr/dl}$ bakır bağlamaktadır.

5. İdrar bakır seviyesi: Wilson hastalığında 24 saatlik idrar ile atılan bakırın ölçüsü mühimdir ayrıca rahatsızlığın teşhisinde ile tedavinin monitorizasyonunda faydalıdır. İdrar bakır düzeyinin yüksek olduğu öteki vaziyetler: 1) primer biliyer siroz 2) primer sklerozan kolanjit 3) Allegille sendromu 4) Otoimmün hepatit'tir.

6. Hepatik parenkimal bakır yoğunluğu: Wilson hastalığı teşhisinde en iyi biyokimyasal ispat; hepatik dokunun kuru ekstresinde bakırın ölçüsünün $\geq 250\mu\text{g/gün}$ olmasıdır. Fakat, karaciğerde bakır birikimi durmunun, nodülden nodüle, hepatositte hepatosite çeşitlilik gösterdiği, bir anlamda heterojen dağılım sergilediği unutulmaması gerekmektedir. Karaciğerdeki bakır ölçüsü, yaş ile fibrozisin derecesiyle korelasyon göstermemektedir.

7. Karaciğer biyopsi semptomları: Wilson hastalığında siroz, genellikle makronoduler bazı zamanlarda da mikronoduler olabilmektedir. Sürecin erken dönemlerinde bakır, sitoplazmada metallothioneine bağlıken, ilerleyen süreçlerde lizozomlarda bulunmaktadır. Hepatosteatozdan karaciğer sirozuna gidiş değişkenlik göstermektedir, yaşla alakalı değildir.

Karaciğerbiyopsisi, otoimmünhepatitsemptomlarına benzeyebilmektedir.

8. Genetik araştırmalar: Moleküler genetik araştırmalar yapılmaktadır. Mutasyonun analizi (bütün gen sekansı), klinik ile biyokimyasal yönden Wilson hastalığı teşhisi güç olan kişilerde yapılması gerekmektedir. Moleküler genetik parametresi, sayıca fazla olan mutasyonlardan dolayı zordur. Dolayısıyla asemptomatik aile kişilerinde PCR yoluyla tarama yararlıdır.

9. Radyolojik metotlar: Kranial CT' nin duyarlılığı azdır. Yararlı bilgiler kranial MR'da elde edilmektedir. En yoğun semptomlar; gri ile beyaz maddede sinyal yoğunluğunda farklılıklar göstermesi ayrıca kaudat nukleus, beyin sapı, serebral ile serebellar hemisferlerde atrofi bulunmasıdır. Proton magnetik rezonans spektroskopisi (MRS), noninvazif metotlu ve beyin ile alakalı bilgiler elde edilmektedir (Goral, 2010).

Wilson hastalığı kimlerde düşünülmesi Lazım?

- 1) Çocuk yaştaki dönemlerde otoimmün hepatitli hasta bireyler
- 2) Yetişkin bireylerdeki atipik otoimmün hepatitli hasta bireylerde ya da steroide yayıf yanıt veren otoimmün hepatitli hasta bireyler

3) NASH şablonu bulunan hasta bireylerde ya da NASH patolojik semptomuna sahip hasta bireyler

4) Akut karaciğer yetmezliğiyle birlikte, Coombs negatif intravasküler hemoliz, serum aminotransferaz düzeylerinde hafiften artışlar, serum alkalik fosfataz düzeyi düşük ayrıca alkalik fosfataz/ total bilirubin oranının <2 olan vakalarda, wilson hastalığı akla gelmesi lazım (Goral, 2010).

2.3. WILSON HASTALIĞI'NIN TEDAVİSİ

Tedavide gaye, vücutta bakırın birikmesini azaltmasını sağlamaktır. Bu gayeyle 1) bakırın intestinal emilmesini düşürmek 2) bakırın üriner atılmasını artırıp dokuları çok fazla bakırdan ilaveten toksisitesinden muhafaz etmektir. Teşhis koyulmasının ardından tedavi, maalesef ki yaşam boyunca devam edecektir. Hasta bireyler senede minimum 2 kez kontrolden geçirilmesi gerekir. İlaçların yan etkileri de gözden geçirilmesi lazım. Tedavi, 4 biçimde yapılır.

1. Medikal tedavisi: Şelator ajanlar (D-penisillamin, trientin, tetrathiomolibdat ile çinko)

2. Karaciğer transplantasyonu: Total, canlı donör, auxillar ya da heterotopik karaciğer transplantasyonu biçiminde yapılmaktadır. Fakat hayat boyunca immunosupresyon gerekmektedir, dolayısıyla immunosupresyona dayalı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bilhassa akut karaciğer yetmezliği gelişmiş olan wilson hastalığında tedaviye yanıt vermeyen durumlarda uygulanmaktadır.

3. Hepatosit transplantasyonu: Sağlıklı bireylerden alınmış olan hepatositler kullanılmaktadır. Yaşam boyunca immünosupresyon uygulanmaktadır. İşlem başarısız olursa, tekrar etme ilaveten birkaç defa daha uygulama olanağı mevcuttur.

4. Gen tedavisi: ATP7B gen ihtiva eden hepatositlerin aktarılması metodudur. Yaşam boyunca immunosupresyonun uygulanmamış olması, bir yerde avantaj gibi görülür (Goral, 2010).

ÖZEL VAZİYETLERDE TEDAVİ

Asemptomatik hasta bireyler: Aile taraması neticesinde tespit edilen asemptomatik ya da presemptomatik hasta bireylerin tedavisinde D-penisillamin ya da çinko kullanılmaktadır, rahatsızlığın ilerlemesinde ya da progresyonun engellenmesinde fayda sağlamaktadır. Çinko, yaşı 3'ün altı altında olan presemptomatik hasta çocuklarda tercih edilmesi gerekmektedir.

Dekompanse karaciğer sirozu: Bu hasta bireylerde D-penicillamin ya da trientin, çinkoyla kombine edilip kullanılmaktadır. Dekompanse karaciğer sirozunda; 1.doz çinko, 2. doz trientine, 3.doz çinko ve 4.doz trientine biçiminde de tedavi verilmektedir. Bahsi geçen tedavi şeması daha yeni bir kısım merkezlerde deneme aşamasında olduğu ifade edilmiştir. Bu tedavi başarılı olmazsa, karaciğer transplantasyonu planlanmaktadır.

Akut karaciğer yetmezliği: Akut karaciğer yetmezliği olan wilson hastaları, zaman kaybetmeden transplantasyon merkezine gönderilmesi gerekmektedir. Bu gayeyle Nazer skorlaması kullanılmaktadır. Karaciğer transplantasyonun öncesinde; plazmaferez, hemofiltrasyon, exchange transfuzyon, hemofiltrasyon ya da diyaliz uygulanıp, böbrekler bakıra dayalı tübüler tahribattan muhafaza edilmeye çalışılmaktadır.

Gebelik: Gebe hastalarda tedavi, gebelik döneminde uygulanması gerekmektedir. Tedavi gebelikte kesilirse, akut karaciğer yetmezliğine sebep olmaktadır. Şelator ajanlar; D-penisillamin, trientine ile çinko kullanılmaktadır. Çinko tedavisi yapılırken, dozu düşürmeden devam edilmektedir. Sezeryan uygulanması durumunda, şelator ajanların (D-penisillamin ile trientine) dozu, bilhassa son trimestirde azaltılması gerekmektedir. Hasta bireyler, gebelikte monitorize edilmesi gerekmektedir. Ayıryeten D-penisillamin almış olan hastaların bebekleri; anneleri tarafınca ilaç, anne sütüyle de atıldığı için emzirilmemesi lazım.

Nörolojik bozukluğu olanlarda tedavi: Bu gayeyle; L-dopa, baclofen, GABA agonistleri (klonazepam), antikolinergikler ile tizanidipin kullanılmaktadır (Goral, 2010).

2.4. MOLEKÜLER GENETİK

Bakır; süperoksit dismutaz, sitokrom C oksidaz, ile lizil oksidaz misali pek çok mühim enzim sistemine ait bir kofaktördür. Beyin için enerji tedarik etmesinde mühim olan sitokrom C oksidaza ilave olarak, katekolamin sentezi için sorumluluğu olan dopamin- β monooksijenaz ve peptid nörotransmitterlerini organize eden peptidil α -amidasyonu sağlayan monooksijenazların içeriğinde de bulunmaktadır. Bakır; bizzatıhi denge mekanizmalarının bozulduğu takdirde, bakır toksisitesi niteliği sergileyen serbest radikalleri düzenlemektedir (Özkan, 2005).

3. OKSİDATİF STRES

Organizmanın oksidan ile antioksidan arasındaki dengenin muhafaza edilmesi, sağlıklı bir hayatın devam ettirilebilmesi açısından gerekmektedir. Serbest radikaller; metabolik süreç normal olduğunda, endojen şeklinde

üretilmektedir. Bunun yanı sıra; güneş ışınları, radyasyon, sigara, çevre kirliliği misali ekzojen faktörler de serbest radikallerin meydana gelmesine sebep olur (Sarma vd., 2010; Yıldız, 2025). Serbest radikaller; reaktif yapılarından dolayı başta lipitler, nükleik asitler ile proteinler olması suretiyle bütün hücre bileşenleriyle etkileşebilme ilaveten zarar verme potansiyelleri vardır. Misal olarak, hücre zarı içeriğinde bozulmaya sebep olmaktadırlar, enzim etkinliğinde farklılıklar yaparlar, protein ilaveten öteki moleküllerle kovalent bağlar oluşturmaktadır, koenzimlerin tesirlerini yavaşlatmaktadırlar, sinir iletisini azaltmaktadırlar, DNA zedelenmesi ilaveten buna dayalı mutasyonlar oluşturmaktadır. ayrıca lipit peroksidasyonuna sebep olmaktadırlar. Serbest radikallerin meydana gelişindeki yükselişe ve/ya da savunma sistemlerdeki antioksidan yetersizliğine dayalı olup organizmada oksidatif stres meydana gelir (Lobo vd., 2010; Valko vd., 2007). Oksidatif stresin günümüzde; ateroskleroz, diyabet, kanser ile yaşlanma misali pek çok rahatsızlığın etiopatogenezinde rolü bulunmaktadır (Neeraj vd., 2013). Vücutta reaktif oksijen türleri ile reaktif azot türleri seviyesi, oranlarının doğru tutulması gerekmektedir. Dolayısıyla, serbest radikal toksisitesini düşürmek suretiyle, antioksidan sistemin devreye girmektedir (Droge, 2002). Söz konusu antioksidanlar da, SOD, GSH- Px, GR, GST, katalaz, tiyoredoksin redüktaz, peroksi redoksinler (Prx) ile NAD(P) H:ubikuinonoksido redüktaz (NQO1) misali antioksidan enzimler olduğu açıktır. Ortamda NADPH yeteri kadar bulunduğu takdirde glutatyon redüktaz etkinlik göstermektedir. Bahsi geçen moleküllerin meydana gelişi, pentoz metabolik yolunun sitozolde birinci basamağına (glukoz-6P dehidrojenaz) dayalıdır. Superoksit radikalının meydana çok fazla bulunmasına ilaveten antioksidan savunma sistemi kapasitesinin aşılmasından dolayı ROT oluşmaktadır (Casteilla vd., 2001). Oksidan ile antioksidan dengelemesini organizmada etkileyebilen gerek endojen gerekse ekzojen birçok faktör bulunmaktadır. Besinsel faktörler başta olması suretiyle; ilaçlar, egzersiz/sedanter hayat, stres, ihtiyarlanma, dokunun hasar görmesi ile kronik rahatsızlıklar bu dengenin muhafaza edilmesinde etkindirler. Besinlerdeki yağın çeşidi ile ölçüsü, besinlerin kalori ölçüsü, demir ile bakır ölçüsü, hayvansal ile bitkisel besin oranları oksidan ile antioksidan dengesini değiştirir. Antioksidan yönünden zengin olan besinler, metabolik rahatsızlıklar ile obezitenin engellenmesinde mühimdir. Diyet yoluyla alınmış olan total antioksidan kapasitesinin adipozite ile ters orantılı gözlenmiştir (Hermsdorff vd., 2011; Bahadoran vd., 2012). Adipoz doku inflamasyonu; metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler rahatsızlıkları ile kanser misali farklı rahatsızlıkların patojenezinde mühim etken olarak bulunur (Mokdad vd., 2003). Tüm bu rahatsızlıkların da oksidatif stresle alakalı olduğunu gösteren farklı çalışmalar mevcuttur (Marseglia vd.,

2014). ROT'ların çok fazla üretilmesi ilaveten antioksidan sisteminin yeterli kalmamasından dolayı oksidatif stres artmaktadır. Bu sayede protein, lipid ile DNA'da hasar görme meydana gelir (Cooke vd., 2003). Vücudun yağ oranları düşürüldüğü zaman; oksidan belirteçlerin iyileşme gösterdiği ayrıca antioksidan etkililiğin yükseldiği gözlenmiştir. Serbest radikallerden dolayı yaşanan olumsuzluklar; hücrenin antioksidan savunma sistemi ilaveten besin aracılığıyla alınmış olan antioksidanlarla ortadan kaldırılır (Buyukuslu ve Turkan, 2015).

4. SONUÇ

Wilson hastalığı ile oksidatif stres arasında bir ilişki olduğu söylenebilmektedir. Genel itibariyle yapılmış olan çalışmalarda wilson hastalarında oksidatif stres seviyeleri yüksek bulunurken, antioksidan aktiviteler de genel olarak azaldığı tespit edilmiştir. Bu yüzden, bu hastaların antioksidan bakımından zengin besinlerden faydalanmaları mühim bir yarar sağlayabilmektedir.

Kaynakça

- Bahadoran, Z., Golzarand, M., Mirmiran, P., Shiva, N., Azizi, F. (2012). Dietary total antioxidant capacity and the occurrence of metabolic syndrome and its components after a 3-year follow-up in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutr Metab (Lond)*. 9:70:1-9.
- Buyukuslu, N., Yiğitbaşı, T. (2015). Reaktif Oksijen Türleri ve Obezitede Oksidatif Stres. DOI: 10.5455/musbed.20150604061607. *MUSBED* ;5(3):197-203 Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi Cilt: 5, Sayı: 3.
- Casteilla, L., Rigoulet, M., Penicaud, L. (2001). Mitochondrial ROS metabolism: modulation by uncoupling proteins. *IUBMB Life*;52(3-5):181-188.
- Cooke, MS., Evans, MD., Dizdaroglu, M., Lunec, J. (2003). Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J*;17(10):1195-1214.
- Droge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*;82(1):47-95.
- Ferenci, P. (2006). Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet. Sep*;120(2):151-9.
- Goral, V. (2010). Wilson Hastalığı:2010. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır.
- Hermesdorff, HHM., Puchau, B., Volp, ACP., Barbosa, KBE, Bressan, J., Zulet, MA., Martinez, JA. (2011). Dietary total antioxidant capacity is inversely related to central adiposity as well as to metabolic and oxidative stress markers in healthy young adults. *Nutr Metab (Lond)*; 8:59:1-8.
- Kitzberger, R., Madl, C., Ferenci, P. (2005). Wilson disease. *Metab Brain Dis. Dec*;20(4):295-302.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*;4(8):118-126.
- Marseglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Nicotera, A., Parisi, E., Di Rosa, G., Gitto, E., Arrigo, T. (2014). Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci*;16(1):378-400.
- Mokdad, AH., Ford, ES., Bowman, BA., Dietz, WH., Vinicor, F., Bales, VS., Marks, JS. (2001). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003; 289(1): 76-79.
- Neeraj, PJ., Singh, S., Singh, J. (2013). Role of free radicals and antioxidants in human health and disease. *Int J Curr Res Rev*. 2013;5(19):14-22.
- Özkan, TB. (2005). Çocuklarda Wilson Hastalığı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Bursa.

- Roberts, EA., Schilsky, ML. (2008). American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. Jun;47(6):2089-2111.
- Roberts, EA., Sarkar, B. (2008). Liver as a key organ in the supply, storage, and excretion of copper. *Am J Clin Nutr*. Sep;88(3):851S-4S.
- Sarma, AD., Mallick, AR., Ghosh, AK. (2010). Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Int J Pharma Sci Res* ;1(3):185-192.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, MTD., Mazur, M., Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 39(1):44-84.
- Yıldız, H. E. Investigation of photon interaction parameters of some premedication drugs. *Journal of Scientific Reports-A*, (061), 88-99.

Sağlık ve Biyokimya

Editörler:

Doç. Dr. İsmet Meydan

Doç. Dr. Canan Demir